

Magyar Tudomány

IMMUNGENOMIKA

Vendégszerkesztő: Falus András

50 éves a CERN

Beszámoló az MTA 2005. évi közgyűléséről

2005 • 6

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA FOLYÓIRATA. ALAPÍTÁS ÉVE: 1840

166. ÉVFOLYAM – 2005/6. SZÁM

Főszerkesztő:

CSÁNYI VILMOS

Vezető szerkesztő:

ELEK LÁSZLÓ

Olvasószerkesztő:

MAJOROS KLÁRA

Szerkesztőbizottság:

ÁDÁM GYÖRGY, BENCZE GYULA, CZELNAI RUDOLF, CSÁSZÁR ÁKOS, ENYEDI GYÖRGY,
KOVÁCS FERENC, KÖPECZI BÉLA, LUDASSY MÁRIA, NIEDERHAUSER EMIL,
SOLYMOSI FRIGYES, SPÁT ANDRÁS, SZENTES TAMÁS, VAMOS TIBOR

A lapot készítették:

CSAPÓ MÁRIA, GAZDAG KÁLMÁNNÉ, HALMOS TAMÁS, JÉKI LÁSZLÓ, MATSKÁSI ISTVÁN,
PERECZ LÁSZLÓ, SIPOS JÚLIA, SPERLÁGH SÁNDOR, SZABADOS LÁSZLÓ, F. TÓTH TIBOR

Lapterv, tipográfia:

MAKOVECZ BENJAMIN

Szerkesztőség:

1051 Budapest, Nádor utca 7. • Telefon/fax: 3179-524

matud@helka.iif.hu • www.matud.iif.hu

Kiadja az Akaprint Kft. • 1115 Bp., Bártfai u. 65.

Tel.: 2067-975 • akaprint@akaprint.axelero.net

Előfizethető a FOK-TA Bt. címen (1134 Budapest, Gidófalvy L. u. 21.);
a Posta hírlapüzleteiben, az MP Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus
Posta Igazgatóságánál (HELP) 1846 Budapest, Pf. 863,
valamint a folyóirat kiadójánál: Akaprint Kft. 1115 Bp., Bártfai u. 65.

Előfizetési díj egy évre: 6048 Ft

Terjeszti a Magyar Posta és alternatív terjesztők

Kapható az ország igényes könyvesboltjaiban

Nyomdai munkák: Akaprint Kft. 26567

Felelős vezető: Freier László

Megjelent: 11,4 (A/5) ív terjedelemben

HU ISSN 0025 0325

TARTALOM

Immunogenomika – a genom alapú immunológia

Vendégszerkesztő: Falus András

Falus András: Immunomika: „systems biology” és az immunológia jövője	642
Prohászka Zoltán: Jelezhető lesz-e a gyakori betegségekre való fogékonyság genetikai ismeretekkel?	645
Rajnavölgyi Éva: Immunogenomika és tumor immunológia – két határterület mezsgyéjén	652
Petrányi Győző – Gyódi Éva: A fő hisztokompatibilitási rendszer (MHC) molekuláris genetikai szerepe a „saját és idegen” felismerésében és jelentősége a fajfejlődésben	659
Sármay Gabriella – Kertész Ákos – Angyal Adrienn – Maus Máté – Medgyesy Dávid: Jelátvitel és immunogenomika: új eredmények az immunsejtek jelátviteli folyamatainak vizsgálatában	671
Buzás Edit: Szénhidrát-specifikus immunitás	683
Szell Márta – Bata-Csörgő Zsuzsanna – Sonkoly Enikő – Dobozy Attila – Kemény Lajos: Genomikai kutatások a bőrgyógyászatban	688
Szalay Csaba: Az asztma genomikai háttere	700
Szekeres-Bathó Júlia: A terhesség immunogenomikai vonatkozásai	708
Kacs Kovics Imre – Mayer Balázs – Kiss Zsuzsanna – Doleschall Márton – Bősze Zsuzsanna – Bender Balázs: Az IGG transzportját és katabolizmusát szabályozó FCRN génregulációs elemzések szarvasmarhában	714

Tanulmány

Horváth Dezső: 50 éves a CERN	724
Jéki László: Angyalok, démonok, antianyag és a CERN	739

Tudós fórum

Beszámoló az MTA 2005., évi rendes közgyűléséről (<i>Szabados László</i>)	741
Vizi E. Szilveszter elnöki beszámolója az MTA tisztújító közgyűlésén	749

<i>Kitekintés (Jéki László – Gimes Júlia)</i>	767
---	-----

Megemlékezés

Vajda Ferenc (<i>Erényi István</i>)	772
Márkus András (<i>Váncza József</i>)	774

Könyvszemle

Felsőoktatás, rendszer, váltogatások (<i>Fábrí György</i>)	775
Póto János: Az emlékeztetés helyei: Emlékművek és politika (<i>Niederhauser Emil</i>)	781
Palotás Emil: Kelet-Európa története a 20. sz. első felében (<i>Niederhauser Emil</i>)	782
Szabó Máté: Globalizáció, regionalizmus, civil társadalom (<i>Csapody Tamás</i>)	783
Az Észak Mágusa: Hamann, az első nyelvfilozófus (<i>Boros János</i>)	785

Immungenomika: a genomalapú immunológia

IMMUNOMIKA: „SYSTEMS BIOLOGY” ÉS AZ IMMUNOLÓGIA JÖVŐJE

Falus András

az MTA levelező tagja, PhD, egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

faland@dgci.sote.hu

URL: www.dgci.sote.hu

A genomika, a genomalapú, genomléptékű biológia az emberiség intellektuális teljesítményeinek egyik legkiemelkedőbb sikere a 3. évezred kezdetén. A hatalmas és naponta bővülő, interneten elérhető adatbázisok, a *high throughput* technológiák (például génlapka vagy génchip) és az elképesztő ütemben fejlődő bioinformatikai eszközrendszer együtt új minőséget produkáltak az immunológiában is. Ez az *immungenomika* területe, melynek első világkongresszusát a Magyar Immunológiai Társaság rendezte 2004. október 3-7. között Budapesten. A kezdeményezés nem várt hatalmas sikere az eltelt hónapok alatt is világszerte ráirányította a figyelmet erre a területre (Wang – Falus, 2004).

Az egészséges és beteg szervezet immunológiai folyamatai (hasonlóan szinte minden életjelenséghez) annyira összetettek és annyira szerteágazóan és több szinten (sejten belül, sejtkapcsolatokban, szervek között, a szervezet és a populáció szintjén) reguláltak, hogy a kérdések valódi megközelítésére ma már kizárólag a *systems biology* kísérlelhet meg választ adni. Ez a biológiát

alapvetően átható rendszerszemlélet egyedi komponensek (molekula, sejt, szerv, szervezet) helyett azok hálózataiban gondolkodik, legyenek azok a génkifejeződést szabályozó molekulahálózatok vagy sejtek kapcsolatai. Minthogy ez a megközelítés a hálózatok elemeinek aktivitását szimultán vizsgálja, ezeket a jelenségeket csak a nagy teljesítőképességű kvantitatív genomikai technológiákkal lehet követni. Ennek megfelelően a könnyen hozzáférhető hatalmas adatmennyiség kiértékelése számítógépekkel történik, mert a jelenségek komplexitását csak informatikai algoritmusok képesek kezelni (Brusic – Petrovsky, 2003; Brusic, 2003, URL5).

Az immunológia kiemelkedő területe a „systems biology”-nak; több okból:

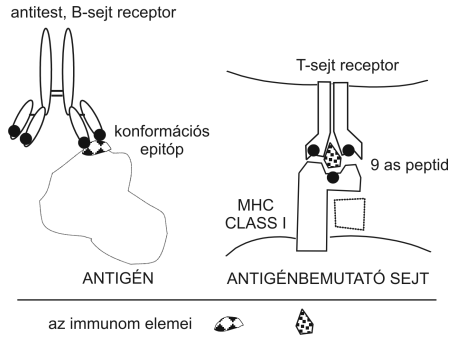
1. az antigénreceptorok repertoárjait kombinatorikus eseménysor (génátrendezés és szomatikus hipermutáció) hozza létre
2. a molekuláris és celluláris kölcsönhatások jól vizsgálhatóak
3. komplex genetikai és jelátviteli utak tanulmányozhatóak

4. *in vitro* (például sejtkulturákban) és *in vivo* (például vakcináció követése) kísérletek egyaránt viszonylag könnyen megvalósíthatóak
5. nagyszámú adat keletkezik mérésenként
6. jó modellek (például immunológiai betegségek, transzgenikus állatok) állnak rendelkezésre
7. már ma is nagy betegség-adatbázisok (például MHC, vírusok, allergom) léteznek.

Az immunválasz során három univerzum találkozik (1. ábra), az egyedek örökölt genetikai tulajdonságai az MHC szintjén (= a populáció sokfélesége), az egyedek szerzett tulajdonságai az antigénreceptorok repertoárjaiban (= az egyeden belüli sokféleség) és az antigének összességének (*immunome*) heterogenitása (= a külvilág sokfélesége) (1. táblázat). Ehhez járul a „természetes immunitás” (pl. peptidtranszporterek – TAP, sejtadhéziós kapcsolatok, Toll receptorok, citokinek és receptoraik, komplementrendszer stb.) jelentős genetikai variációja.

Ezek a számok óriási variációs és potenciális eseménymagazt jelentenek az immunválasz során, melynek értékelését és analizését kizárólag az informatika (immuninformatika) képes elvégezni.

Ere a kihívásra az immuninformatikával párosult genomikai alapon álló immunológia képes csak. A jövő immunológiája az *immunomika*, amely az *immunogenomika*, az *immunproteomika* és az *immuninformatika* megfelelő *szintézisét* jelenti. Ez pedig nem



1. ábra • A külvilágnak azon része (*immunom*) amely az immunrendszerrel reagál, kapcsolatba lép az antigénreceptorokkal (antitest a B-sejtek és T-sejt receptor a T-sejtek membránján). Ez az egyén szintjén megvalósuló polimorfizmus. Utóbbi esetében a populációs polimorfizmust reprezentáló MHC is szerepet kap az epitóp (9 aminosavas peptid) bemutatásában. A variábilis elemeket az antigénreceptorok (antitest, T-sejt receptor) és az MHC molekulán fekete körök jelzik. Az immunom a külvilág variációját reprezentálja.

más, mint a korszerű genomléptékű immunológia megfelelő kombinációja a számítástechnikával. (2. ábra). A genomikai analízis SNP (*single nucleotide polymorphism*-pontmutáció) és expressziós szintű megközelítést, proteomikai kutatást hatalmas, a peptidkönyvtárak monitorozását, és az MHC egyedi szerkezete alapján peptid-illesztő szoftverek sokaságát jelenti már ma is, és nyújtja még inkább a közeljövőben például a védőoltások kifejlesztésében (Brusic – August, 2004; Sette et al., 2005; Doytchinova et al., 2003; URL2; URL6; URL3). Hatalmas fejlődés várható az immunológiai epigenetikában is (például: glikoziláció).

Az immunválasz egyes elemei emberben

Potenciális elemszám

MHC I. osztályú haplotípusok

10^{13}

T-sejt receptorok (TCR)

10^7 - 10^{18}

B-sejt (antitest) klonotípusok

10^{12} - 10^{13}

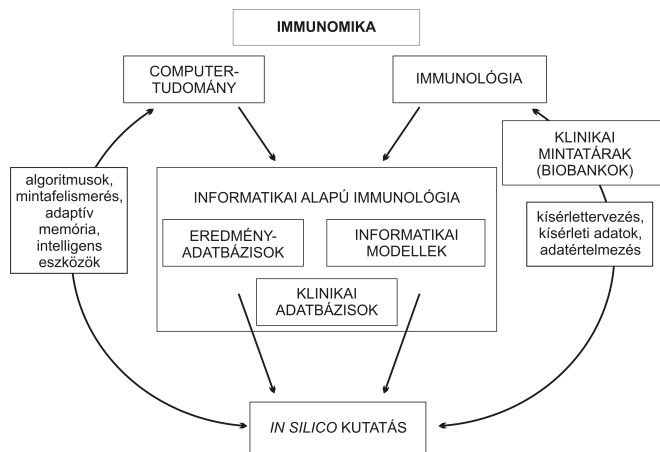
lineáris (kilenc aminosavból álló) TCR peptid epitóp

10^{11}

konformációs epitóp

10^{11}

1. táblázat



2. ábra • Az immunomikai szemlélet és kutatás folyamatábrája

Ez a fejlődés fog elvezetni az *in silico* megközelítésű prediktív, az egyed genetikai háttérét értékelő immundiagnosztikához, a személyre szabott immunterápiákhoz (például az „intelligens” antimikrobiális és anti-tumor vakcinák előállítás), a jelátviteli genomika, és ezzel együtt az immunfarmakogenomika új korszakához. Az eredményalapú virtuális immunrendszereket is igénybe vevő kutatás potenciális gyógyszer-celtek sokaságát fogja felszínre hozni az autoimmun, fertőző, gyulladásos, allergiás (például biztató immunomikai távlatok látszanak az allergiás de-immunizáció területén (URL4; URL1; Sette et al., 2005), és egyéb klinikai kihívásokkal kapcsolatban is.

A jelen szám szerzői alapkutatási és klinikai immunológiai kérdések során egy szempontból hasonló következtetésre jutnak: az immunológia jövőjét a genomikával és a komputertudománnyal való találkozás alapvetően megváltoztatta.

Jövőre, 2006. október 8-12. között újra Magyarország látja vendégül a világ azon immunológusait, akik genomikai és informatikai érdeklődéssel foglalkoznak az immunválasz kérdéseivel. (2nd Basic and Clinical Immunogenomics és 3rd International Immunomics Congress).

Kulcsszavak: immunológia, genomika, immuninformatika, immunom, immunomika

IRODALOM

- Brusic, Vladimir (2003): From Immunoinformatics to Immunomics. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*. 1, 179–81.
- Brusic, Vladimir – August, J. Thomas (2004): The Changing Field of Vaccine Development in the Genomics Era. *Pharmacogenomics*. 5, 597–600.
- Brusic, Vladimir – Petrovsky, Nikolai (2003): Immunoinformatics – The New Kid in Town. *Novartis Foundation Symposium*. 254, 3–13.
- Doytchinova, Irini A. – Taylor, P. – Flower, D. R. (2003): Proteomics in Vaccinology and Immunobiology: An Informatics Perspective of the Immunone. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 5, 267–290.

- Sette, Alessandro – Fleri, W. – Peters, B. – Sathiamurthy, M. – Bui, H. H. – Wilson, S. A. (2005): Roadmap for the Immunomics of Category A-C Pathogens. *Immunity*. 22, 155–61.
- Wang, Ena – Falus András (2004): Changing Paradigm through a Genome-based Approach to Clinical and Basic Immunology. *Journal of Translational Medicine*. 2, 2–3.
- URL1: <http://femi.utmb.edu/SDAP/>
- URL2: <http://research.i2r.a-star.edu.sg/multipred/>
- URL3: <http://wehih.wehi.edu.au/mhceph/>
- URL4: <http://www.allergome.org/>
- URL5: <http://www.immunomicsonline.com/>
- URL6: <http://www.syfpeithi.de/>

JELEZHETŐ LESZ-E A GYAKORI BETEGSÉGEKRE VALÓ FOGÉKONYSÁG GENETIKAI ISMERETEKKEK?

Prohászka Zoltán

PhD, tudományos munkatárs, Semmelweis Egyetem

III. sz. Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratórium

prohoz@kut.sote.hu

Bevezető gondolatok

Az Emberi Genom Projekt befejezésével, a teljes genetikai kód megismerésével indult útjára az az új tudomány, melyet genomikának, más szóval genomalapú biológiának nevezünk. A genomika jéghegyének csak kicsiny csúcsa az ember (és egyre növekvő számú más faj) nukleotidsorrendjének megállapítása, és az eredmények szabad, könnyen hozzáférhető, elemezhető formában való megjelenítése. A nagyobb részt technológiai fejlesztések jelentik, melyeknek pusztán felsorolása is megtöltene több oldalt ebben a kötetben. Teljességre nem törekedve említhetők a következő példák: ma már követni lehet egy sejtfejlődésben a fejlődés, differenciálódás és elpusztulás során, hogy mely gének nyílnak meg vagy záródnak be, meg lehet állapítani, hogy egy adott jel (hormon, fertőzés stb.) milyen gének sokaságát kapcsolja be vagy ki; pontos diagnosztikát lehet végrehajtani egy daganatsejt vagy kórokozó genetikai „ujjlenyomatának” megállapításával, továbbá össze lehet hasonlítani valamely betegségben szenvedő és nem szenvedő egyipetűj, kétipetűj ikrek, családtagok vagy nem rokon személyek genetikai állományát, hogy megállapítsuk, hol a különbség a bázissorrendben, ami összefüggésben állhat az adott betegséggel (magyaráz-

hatja azt?). Mindezen fejlesztések és vívmányok legnagyobb hajtója a DNS-lapka technológia (*DNA-chip vagy microarray*). Ennek során üveg- vagy műanyag hordozóra szintetizált ismert oligonukleotid szekvenciákat hoznak össze a beteg mintáiból származó, feldarabolt és jelzett nukleinsavval (mely lehet például genomiális DNS vagy mRNS-ről átvitt cDNS). A lemezhez kötődött, jelzett nukleotidok nagy felbontású leolvasása után a jelek intenzitásából becsülhető, hogy az adott szekvencia a beteg mintájában előfordult-e vagy sem. Egy lapkára akár több tízezer fajta oligonukleotid is felvihető.

Az újonnan kifejlesztett technológia nyomán megszületett tudomány, a genomika várható eredményei és hatásai kézenfekvő tudománytörténeti párhuzamot idéznek fel – mondhatni: a történelem ismétli önmagát.

Robert Kochot az 1870-es évek elején kinevezték körorvosnak a poseni Wollstein kerületbe. Egy karácsonyra kapott mikroszkóp, egy asztal és egy nagy szekrény (melyet sötétkamrának használt) úriszobába való beállításával rendezte be házi laboratóriumát, melyben minden szabadidejét feláldozva a „*contagium animatum*” elmélet gyakorlati adatokkal való alátámasztását kívánta elérni. „Koch e primitív házi laboratóriumban és primitív felszereléssel egészen csodálatos technizmusokra jött rá. Vasakarattal küzdött

a nehézségek ellen, [...] így jött rá sok új dologra, melyre más nem jött rá, és ha már rájött, nem tudott mit kezdeni vele. A bakteriológia technikájának alapjait Koch eszelte ki.” (Pólya, 1942). Ezek között több, egymást segítő fejlesztésről így ír Aujeszky Aladár 1912-ben: „A baktériumok festésére, vagyis megfestett mikroszkópi készítményekben való feltüntetésére Hoffmann botanikus már 1869-ben adott útmutatást, midőn azt a tapasztalatát közölte, hogy a káminnal avagy fukszinnal megfestett folyadékba belekevert baktériumok a festéket magukba veszik. [...] Koch ezeken a nyomokon haladva nagyban tökéletesítette a baktériumfestést s többek között kimutatta, hogy az anilinfestéket a célra nagyon jól lehet használni [...] A mikroszkópi vizsgálat is tökéletesebbé vált ekkor, a mennyiben Koch az Abbé-féle sűrítőlencse és az ún. »homogén immerzió« használatát a bakteriológiai technikába bevezette. [...] Fejlődés mutatkozott a fotográfia területén is. [...] azonban a legnagyobb haladás e téren az volt, mikor Koch a *szilárd* [...] *tenyésztőanyagok* alkalmazását meghonosította. [...] Koch tanította meg a tudós világot a szilárd tenyésztőanyagok rendszeres és céltudatos használatára és ezzel megtanította arra is, a mi ő előtte másnak nem sikerült, de a mit akkoriban már minden szakember óhajta óhajtott: a baktériumoknak fajok szerint való elkülönítésére és *egyetlen* csírából fejlődő baktériumtelep segítségével való tenyésztésére, azaz »színtenyészet« előállítására. [...] Kochnak már igen jó híre volt az egész tudományos világban s mikor 1881-ben a londoni nemzetközi orvosi kongresszuson Lister laboratóriumában a tudomány legkiválóbb képviselőinek mikroszkópi készítményeit és baktériumtenyészeit bemutatta, általános elismerésben részesült; de neki mindenestre az a dicséret lehetett a legkedvesebb, melyet a tudósok legnagyobbjától, Pasteur-tól kapott, a ki megtekintvén Koch dolgait, minden irigység nélkül e szavakra

fakadt: »C'est un grand progrès!« (Ez nagy haladás)».

Ha kiemelünk négy pontot a fenti összképből, igen érdekes párhuzamot ismerhetünk fel a bakteriológia és a genomika között: mindkét tudomány robbanásszerű fejlődését technológiai újítások indították el. Új festékek előállítása, a részletgazdag nagyított kép kialakítása és rögzítése és a szilárd hordozón megvalósuló analízis tette lehetővé mindkét tudomány kifejlődését. Kétségtelen tény, hogy a bakteriológia és az életerős hajtásaként induló, majd teljesen önállósuló immunológia alapjaiban változtatták meg a XX. századi orvostudományt. Elegendő, ha itt csupán a fertőző betegségek elleni küzdelem sikereire gondolunk. Ma a genomika indulásának magunk is tanúi vagyunk, azonban csak csíráiban mutatkoznak a kézzelfogható, a mindennapi gyakorlatot átszövő eredmények. A következőkben a genomika egy részterületére, a gyakori, „poligén”, avagy multifaktoriális betegségek genetikai hátterével kapcsolatos munkákra koncentrálni szeretném bemutatni, hogy egyelőre milyen technológiai buktatók és hiányosságok nehezítik meg és teszik szinte lehetetlenné ma a gyors sikerek és gyakorlati eredmények megmutatkozását a komplex betegségekre vonatkozóan.

A komplex betegségek genetikai háttere

A genetikai vizsgálatok megkérdőjelezhetetlen eredménye, hogy az alapvető biológiai folyamatok mechanizmusainak feltárása mellett a genotípus-fenotípus kapcsolatok feltárása révén lehetőséget adnak az emberi megbetegedések tökéletesebb diagnosztizálására és megelőzésére. A rengeteg genetikai adat átfésülése és értelmezése során azonban jelentős gondot okoz az, hogy a legtöbb komplex betegség esetén (ilyenek például a kardiovaszkuláris betegségek, daganatos betegségek, anyagcserebetegségek és a szisztémás autoimmun betegségek) a

genotípus-fenotípus kapcsolat várhatóan nem-lineáris. A jövőben, hála a legújabb technológiai fejlesztéseknek, feltehetően képesek leszünk több száz vagy több ezer polimorfizmus (single nucleotid polymorphism – SNP) megismerésére populációs szinten (lásd például The International HapMap Consortium, 2003). Az adatok egységesített adatbázisokban való tárolása, a keresési lehetőségek kifejlesztése, a közös orvosi terminológia bevezetése és a genetikai adatok összekapcsolása a betegek klinikai adatait tartalmazó rekordokkal előrevetíti a *genomikus orvoslás* eljövétét. A lehetőség részletes ismertetése a *Magyar Tudomány* 2005. évi első számában részleteiben olvasható (Deutsch – Gergely, 2005). Ugyanakkor nem valószínű, hogy ezek az ismeretek egyhamar hozzájárulnak majd a komplex betegségek genetikai hátterének megértéséhez, és az ilyen betegségben szenvedők jobb ellátásához, esetleg az ilyen betegségek megelőzéséhez, ugyanis az óriási adattömeg elemzésére szolgáló módszerek fejlesztése nem tartott lépést a mérések fejlődésének ütemével (Moore, 2004). Be kell látni, hogy ma a DNS-lapka technológia segítségével végzett kísérletek sokkal gyorsabb ütemben ontják az eredményeket, mint azokat a kísérleteket/méréseket végzők analizálni és interpretálni tudnák.

A genetikai vizsgálatok súlypontja az utóbbi időben eltolódott a mendeli öröklődést mutató betegségekről a komplex betegségek irányába. Ezzel párhuzamosan született az a felismerés, hogy a komplex betegségeket főleg a gén-gén és gén-környezet *kölcsönhatások* (interaction) határozzák meg, és csak kevésbé fontos egy-egy tényező vagy mutáció szerepe, mint független, fő hatás (main, independent effect). Nem kristályosodott azonban még az ki, hogy ezek a gén-gén és gén-környezet kölcsönhatások milyen gyakoriak, és hatásuk milyen erős. Ez elsősorban annak tudható be, hogy ma még nem rendelkezünk olyan adatfeldolgozási

módszerekkel, melyek egy nagy (például több ezer SNP-t meghatározó) vizsgálat kiértékelése során a lehetséges génkombinációk csillagászati számát elfogadható időn belül tudná értékelni. Lehetséges, hogy a jövőben a számítógépek fejlődésével megvalósítható lesz óriási adatbázisok teljes körű (interakciókra kiterjedő) kiértékelése. Valószínűbb azonban, hogy a fejlődés két másik irányba fog gyorsabban haladni. Az egyik ilyen irány az óriási adatbázisok hipotézisen (előzetes ismereteken) nyugvó és ezért nem teljeskörű analízise. Ebben az esetben azonban sok hasznosítatlan információ „maradhat” az adatbázisban. A másik fejlesztési irány ezzel szemben olyan új adatfeldolgozási metodikák kidolgozását célozza, amely az adatredukció és a kombinatorika alkalmazásával valószínűsíti majd meg nagy adathalmazok kiértékelését, és ami főleg kecsegtető, ezek a módszerek alkalmasak lesznek az adatok közötti interakciók felderítésére is. Ma még kevés ilyen módszert ismerünk, ezek fejlesztése kezdeti fázisban van, és csak egy-egy példa ismert sikeres alkalmazásukra. A cikk hátralevő részében a gének közötti kölcsönhatások alapvető jellegzetességeinek ismertetése után rövid áttekintést találunk az interakciók értékelésére alkalmas adatfeldolgozási módszerek mai állásáról.

A gén-gén kölcsönhatások alapvető jellegzetességei

A mendeli szabályok ismételt felismerése után röviddel nyilvánvalóvá vált, hogy az öröklődés multilókuszus természetét sokszor nem lehet az egyes gének hatásainak megfigyelésével és a hatások kombinálásával megmagyarázni. A gének hatásai sokszor kölcsönhatásban vannak egymással, ami új fenotípusok kialakulásához vezethet. Az öröklődés mendeli arányoktól való eltéréseinek jellemzésére kb. száz évvel ezelőtt William Bateson bevezette az episztázis fogalmát (Bateson, 1909). *Episztázisról* – eredeti jelentése szerint, ami

biológiai megközelítést takar – akkor van szó, ha az egyik lókuszt hatása elfedi egy másik lókuszt allélikus hatását. Nem sokkal később Sir Ronald Fisher is megfogalmazta az episztázis definícióját, ám populációs szinten, statisztikai alapon (Fisher, 1918). A két megfogalmazás (pontosabban a megfogalmazás bizonytalansága) magában rejt egy, még ma is megválaszolatlan kérdést. Ha populációs szinten kölcsönhatás mutatható ki két gén(hatás) között, akkor az biológiai kölcsönhatást is jelent? Avagy fordítva: ha két gén (hatása) egymással biológiai kölcsönhatásban van, akkor megmutatkozik ez a kölcsönhatás populációs szinten is? Ezek a kérdések kísérletesen nehezen vizsgálhatók, nem csoda hát, hogy kevés példa ismert. Az egyik ilyen vizsgálatot Heather Cordell és munkatársai közölték 2001-ben (Cordell et al., 2001). A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a populációs szinten kimutatható gén-gén kölcsönhatások csak korlátozottan jelzik a mögöttes biológiai folyamatokat, és ezek felismeréséhez abszolút szükségesek előzetes ismeretek. Ezzel összhangban van az a tapasztalat, hogy gének közötti kölcsönhatásokra eddig csak olyan vizsgálatokban tudtak fényt deríteni, melyekben korábbi ismeretek (hipotézisek) vezettek az elsődleges felismerésekhez, és ezen hatásokat tovább lehetett finomítani az interakciók figyelembe vételével (Pandey, 2004). Ma az episztatikus hatás biológiai meghatározását a következők szerint adhatjuk: két génvariáns (polimorfizmus) közötti kölcsönhatás lehet direkt (DNS-DNS vagy DNS-mRNS) vagy indirekt (a fehérjetermékek által) oly módon, hogy a kölcsönhatás eredményeként jelentkező fenotípust módosító hatás (például betegség megjelenése) eltér a gének egymástól független esetleges fő hatásaitól. Tekintettel arra, hogy a makromolekulák közötti kölcsönhatások igen elterjedtek és az életműködés alapjait jelentik, joggal feltételezhető, hogy az episztá-

zisok is közönségesen előforduló és jelentős biológiai szerepet játszó tényezők a genetikai működésben (Moore, 2003).

A fenotípus-genotípus kapcsolat egyik jellegzetessége, hogy bizonyos pufferhatás érvényesül, vagyis a fenotípus stabilitását a genotípus változásai esetén (mutációk) külön rendszer biztosítja. Ez a rendszer a gének kapcsolatainak a hálózata, ami az egész genetikai működésnek redundáns és robusztus jelleget ad. A genetikai működés *redundáns* volta ebben az értelemben azt jelenti, hogy az alapvető életműködéseket biztosító molekuláris rendszerek többszörösen biztosítottak, több biokémiai útvonal által kódoltak, és az egyes útvonalak között sokszoros horizontális és vertikális kapcsolat mutatható ki. Ez már önmagában is záloga a génműködés *robosztus* voltának, vagyis a változásokkal szembeni ellenállóképességének. A többszörösen biztosított útvonalak egy-egy komponensének hibája nagy valószínűséggel nem okoz zavart az egész rendszer működésében. A genetikai pufferhatás ezen formája gének közötti kölcsönhatások, vagyis episztázisok formájában valósul meg, amit korábban mint a *kanalizáció* jelenségét írták le (Waddington, 1942). A kanalizáció kialakulását a sokféle biokémiai útvonal komponenseit meghatározó gének polimorfizmusai közötti többszörös kölcsönhatások tették lehetővé. Ennek következtében a jelek populációs szinten megfigyelhető változékonysága is részben a gén-gén kölcsönhatásokon nyugszik. Egy fontos funkcionális következménye is van a kanalizációnak: egy-egy mutációnak ritkán van extrém fenotípussal járó hatása. Vagyis ha egy komplex betegségre való fogékonyságot a gének szintjén szeretnénk vizsgálni és megérteni, akkor nem nélkülözhetjük több polimorfizmus és a génvariánsok közötti kölcsönhatások vizsgálatát sem!

Az elmúlt években egyre nagyobb figyelmet kap az a jelenség, hogy a komplex

betegségek genetikai kapcsoltóságát tanulmányozó vizsgálatok eredményei független mintán történő ismétlések alkalmával nem erősítik meg az eredeti eredményt. Joel Hirschhorn és munkatársai a közelmúltban áttekintették az ezzel kapcsolatos irodalmat (Hirschhorn, 2003) és arra a következtetésre jutottak, hogy *több a negatív eredménnyel záródott megismételt vizsgálat*, mint a pozitív. Csak igen kevés komplex betegség esetén tudtak több mintán is megerősített, jelentős, független hatással bíró génjelöltet (candidate gene) leírni. Az eredeti megfigyelések nehéz ismételhetőségének magyarázatát egyrészt a lókuszok heterogenitása, másrészt a gén-gén és gén-környezet kölcsönhatások adják. A heterogenitás okozta nehézségek helyes vizsgálattervezéssel, pontos definíciókkal és a klinikai adatok gondos rögzítésével és értékelésével jórészt kiküszöbölhetőek. A jövőben a klinikai vizsgálatok szervezőinek ezekre a kérdésekre kell majd a legnagyobb hangsúlyt fektetniük. Ugyanakkor ma még nem rendelkezünk olyan megbízható és széles körben elérhető adatfeldolgozási módszerekkel, melyek alkalmasak lennének a vizsgálatokban rögzített változók közötti kölcsönhatások (episztázisok) felderítésére és elemzésére.

Hogyan lehet felismerni a gének közötti kölcsönhatásokat?

A fenti megfontolásokból az következik, hogy az episztázisok keresése, felismerése és kellő értékelése nem csupán egy csepp vizsgálat azon kutatóknak, akik vizsgálata nem eredményezett szignifikáns elsődleges összefüggést. A gének közötti gyenge kölcsönhatások összképének felismerése a komplex betegségek genetikai lényegének megértését jelentené. Alan Templeton (2000) mutatott rá, hogy helyes vizsgálattal nagyon gyakran fel lehet ismerni az episztázisokat. Ugyanakkor tisztában kell lennünk azzal, hogy a

változók közötti interakciók felismerése és kellő értékelése nagy kihívást jelent a statisztikában és a manapság oly sokat emlegetett gyermekében, az adatbányászásban (data-mining). A gén-gén kölcsönhatások detektálására alkalmas statisztikai módszerekről két összefoglaló munkát is olvashattunk újabban (Hoh, 2003; Thornton-Wells, 2004). A helyes módszer megválasztását befolyásolja, hogy diszkrét (kategória) vagy folyamatos változó a vizsgált jelleg. Az igen elterjedt eset-kontroll (asszociációs) vizsgálatokban használhatunk hagyományos statisztikai módszereket, mint amilyenek a *varianciaanalízis* és különféle *regressziós modellek*. Ezen módszerek legfőbb korlátját ezekben az esetekben a „*dimenziók átká*” jelenti. Képzeljük el a következő példát. Egy vizsgálatban (száz beteg és száz kontroll) három gén alléljeinek eloszlását (mindegyik génnek három genotípusát) mértük fel, és nem tapasztaltunk különbséget a vizsgált allélek megoszlásában a két csoport között. Ha ebben az esetben meg kívánjuk vizsgálni, hogy a gének között kimutatható-e kölcsönhatás, legalább 81 féle kombinációt kellene megvizsgálnunk. Könnyen belátható, hogy ebben az analízisben a ritka allélek esetében lesznek olyan genotípus-kombinációk, amelyet nagy valószínűséggel egy beteg és kontroll sem hordoz. Ez nagyon megbízhatatlanná és kivitelezhetlenné teszi a hagyományos regressziós modelleket, mindezt emellett, hogy csak három gén kombinálódását vettük figyelembe. Még ha növelnénk is vizsgálatunk esetszámát, akkor is csak gyakori allélek vizsgálatával érhetnénk el jobb eredményeket. És hol vagyunk még a több száz vagy több ezer SNP-t meghatározó vizsgálatokban megfigyelhető mintázatoktól?

Josephine Hoh és munkatársai (2003) és Tricia Thornton-Wells (2004) részletes áttekintést adnak azokról a metodikákról, melyek alkalmasak a „dimenziók átkának”

legyőzésére és az interakciók elemzésére. Közös jellemzője ezeknek a vizsgálatoknak, hogy az *adatok mennyiségének redukálását* (vagyis a dimenziók számának csökkentését) vetik be a kivitelezhetőségért. Közös hátrányuk ugyanakkor ezeknek a módszereknek, hogy egyedi fejlesztésű, korlátozottan hozzáférhető és jelentős számítógépkapacitást igénylő szoftvereket igényelnek. Kétségtelen tény, hogy a bioinformatika önálló tudománnyá fejlődött az elmúlt években, és egyre kevésbé várható el a molekuláris biológusoktól a rendelkezésre álló statisztikai módszerek mélységi ismerete és használata (minthogy az sem várható el a statisztikusoktól, hogy be tudják kapcsolni a PCR-gépeket). Ugyanakkor a két szakma szoros, napi kapcsolata szükséges a fent összegzett problémák legyőzéséhez és sikeres, az interakciókra is kiterjedő analízisek elkészítéséhez. Ez a napi kapcsolat sajnos még nem valósulhat meg minden kutatóhelyen, bár kecsegtető együttműködések már itthon is elindultak.

Következtetések

A genomikus orvoslás témyerése a küszöbön áll. A küszöb átlépése és a genetikai adatokon nyugvó betegségmegelőzés és betegellátás a komplex betegségek vonatkozásában azonban még igen messze van. A problémák és szabályozatlan kérdések listája igen hossz-szerű, teljességre nem törekedve felöleli a következőket:

1. Szakmai hiányosságok, mint a fogékonyságot jelző gének és génkombinációk azonosíthatatlansága, az adatfeldolgozási módszerek hiánya, a megelőzés esetén a szűrésbe bevonandók körének definiálhatatlansága, az orvosok és szakpólok ismereteinek hiánya.

2. Anyagi természetű kérdések, vagyis a szükséges informatikai infrastruktúra hiánya, a tömegvizsgálatok finanszírozásának jelentős anyagi terhe.

3. Etikai jellegű dilemmák, például: szabad-e egészséges emberekre potenciális, genetikai adatokból becsült rizikót rázúdítani? Ki legyen jogosult az adatok összegyűjtésére, tárolására és a hozzáférésre?

A problémák részben már adottak, másrészt folyamatosan körvonalazódnak. Jelentős haladás várható egyes (főleg a technológiai) területeken, azonban kétes, hogy bizonyos kérdéseket konszenzust elérve egyáltalán meg lehet-e válaszolni (például genetikai adatok társadalomra „zúdítása”). A probléma, meglátásom szerint, az, hogy a szellem már kikerült a palackból, és a szabályozás lemaradva követi a (piac diktálta) a fejlődést. Minthogy a genomikai technológiák fejlődését és elterjedését alapvetően piaci érdekek mozgatják, nem várható, hogy a betegek ellátását szolgáló, összekapcsolható, széles értelemben kompatibilis rendszerek egyhamar létrejönnek. Ahhoz, hogy a címbe feltett kérdésre pozitív választ adhassunk, ezeket e problémákat le kell győzni, vagy más módon kontroll alá kell helyezni. Enélkül nem fordítható le a genom ismerete a komplex betegségek megelőzésének és hatékonyabb kezelésének nyelvére, vagyis mindannyiunk hasznára.

A szerző kutatásait az OTKA T46837 pályázat és az Európai Unió „ATHERNET- Center of Excellence” (www.athernet.hu) projekt támogatásával végzi.

Kulcsszavak: *genetikai predikció, fogékonyság, diagnózis, genomika, SNP*

IRODALOM

- Aujeszký Aladár (1912): *A baktériumok természetrajza*. Kiadja a K. M. Természettudományi Társulat, Budapest, 59–64.
Bateson, William (1909): *Mendel's Principles of Heredity*. Cambridge University Press, Cambridge

- Cordell, Heather J. – Todd, J. A. – Hill, N. J. – Lord, C. J. – Lyons, P. A. – Peterson, L. B. et al. (2001): Statistical Modeling of Interlocus Interactions in a Complex Disease: Rejection of the Multiplicative Model of Epistasis in Type 1 Diabetes. *Genetics*. 158, 357–367
Deutsch Tibor – Gergely Tamás (2005): A genomikus me-

- dicina informatikája. Magyar Tudomány. 1, 70–83.
- Fisher Ronald Aylmer (1918): The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. Transactions of the Royal Society of Edinburgh. 52, 399–433.
- Hirschhorn Joel N. – Lohmuller, K. – Byrne, E. – Hirschhorn, K. (2002): A Comprehensive Review of Genetic Association Studies. Genetics in Medicine. 4, 45–61.
- Hoh, Josephine – Ott, Jurg (2003): Mathematical Multi-Locus Approaches to Localizing Complex Human Trait Genes. Nature Reviews Genetics. 4, 701–709.
- Moore, Jason H. – Ritchie, M. D. (2004): The Challenges of Whole-genome Approaches to Common Diseases. Journal of the American Medical Association. 291, 1642–1643.
- Moore Jason H. (2003): The Ubiquitous Nature of Epistasis in Determining Susceptibility to Common Human Diseases. Human Heredity. 56, 73–82.
- Pandey, Janardan P. – Prohászka Z. – Veres A. – Füst G. – Hume, M. (2004): Epistatic Effects of Genes Encoding Immunoglobulin G M Allotypes and Interleukin-6 on the Production of Autoantibodies to 60- and 65-kDa Heat-shock Proteins. Genes and Immunity. 5, 68–71.
- Pólya Jenő (1942): *Az orvostudomány regénye*. Béta Irodalmi Rt. Kiadása, Budapest, 229.
- Templeton, Alan R. (2000): Epistasis and complex Traits. In: Wolf, Jason – Brodie, III B. – Wade, M. (eds.): *Epistasis and the Evolutionary Process*. Oxford University Press, New York
- The International HapMap Consortium (2003): The International HapMap Project. Nature. 426, 789–796.
- Thornton-Wells, Tricia A. – Moore, J. H. – Haines, J. L. (2004): Genetics, Statistics and Human Disease: Analytical Retooling for Complexity. Trends in Genetics. 20, 640–647.
- Waddington, Conrad H. (1942): Canalization of Development and Inheritance of Acquired Characters. Nature. 150, 563–565.



IMMUNGENOMIKA ÉS TUMOR IMMUNOLÓGIA – KÉT HATÁRTERÜLET MEZSGYÉJÉN

Rajnavölgyi Éva

az MTA doktora, egyetemi tanár, intézetigazgató
Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum
Általános Orvostudományi Kar Immunológiai Intézet
evaraj@jaguar.dote.hu

A rosszindulatú daganatok kifejlődése korunk rettegett és egyre gyakoribb betegsége. Ez a változatos kórkép mai tudásunk szerint genetikai betegségnek tekinthető, amely – elmentében az egyetlen gén hibájából származó örökletes megbetegedésekkel – egyetlen testi sejtben bekövetkező sorozatos genetikai változások eredményeként jön létre. A betegség kialakulását az ismert rákkeltő hatások elkerülésével és a korai diagnózis esélyét növelő rendszeres szűrővizsgálatokkal előzhetjük meg. Ez a rövid összefoglaló a rákkutatás genomikai és proteomikai módszereken alapuló új eredményeinek tumor immunológiai jelentőségét vázolja fel.

A tumorsejtek genomikai és proteomikai vizsgálata

A szervezet szinte bármely szövetét érintő, korlátlanul szaporodó rosszindulatú daganatok sajátosságainak genomikai és proteomikai módszerekkel történő átfogó tanulmányozása alkalmasnak bizonyult eddig nem ismert összefüggések felderítésére. Így vizsgálhatóvá vált, hogy miben különböznek az egészséges, jól működő szöveti sejtek és a belőlük képződő, korlátlanul szaporodó rosszindulatú ráksejtek, mi az eltérés az egy adott szövettípusból származó különböző tumorsejtek között, vagy milyen sajátságok-

ban térnek el a daganatképződés korai és késői szakaszában izolált ráksejtek. Ezek a vizsgálatok új daganat altípusok azonosítását, a tumorfejlődés különböző stádiumainak jellemzését, valamint a daganatsejtekre jellemző közös és egyedi molekuláris mintázatok felismerését tették lehetővé. Ennek alapján például az immunrendszer B-limfocitáinak (Rajnavölgyi, 2003) rosszindulatú burjánzásával járó, morfológiailag egységesnek tűnő, diffúz nagy B-sejtes limfómák két eltérő csoportba sorolhatók, az ösztrogénreceptorral nem rendelkező, emlő ráksejtek pedig két eltérő prognózisú és áttétképző sajátossággal rendelkező típusra oszthatók. Ezek az eredmények nemcsak az osztályozás szempontjából jelentenek új eredményeket, de a különböző típusú ráksejtek klinikailag releváns alcsoportjainak felismerése új tumor markerek azonosítását (Mills et al., 2001), a korai felismerést szolgáló érzékeny kimutatási eljárások kifejlesztését és az eltérő funkcionális sajátságok alapján tervezett kezelési lehetőségek optimalizását is lehetővé teszik (Hanash et al., 2002; Pusztai et al., 2003; Lakhani – Ashworth, 2001).

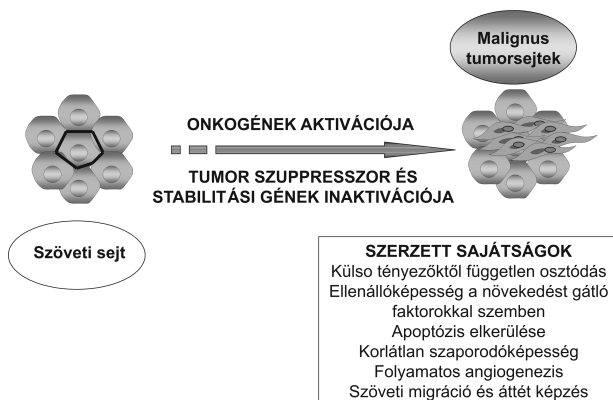
A rosszindulatú daganatsejtek képződése

A tumorsejtek összehasonlító genomikai vizsgálata jelentős tumorbiológiai szemléletváltást

is eredményezett, amennyiben igazolta, hogy a szöveti sejtek gyorsan szaporodó, rosszindulatú sejtekké történő átalakulása, a *malignus transzformáció* többlépéses folyamat, amelynek során az egymást követő genetikai változások új tulajdonságokkal jellemezhető, korlátlanul osztódó, más szövetekbe is behatoló invazív sejtek kialakulását eredményezik (Hanahan – Weinberg, 2000). Ezek az eredmények azt is igazolták, hogy bár a daganatsejtek egyetlen genetikailag megváltozott sejt leszármazottai, a tumorfejlődés késői szakaszaiban heterogén sejtpopulációt képviselnek, amelyen belül előfordulnak önmegújító képességgel rendelkező tumor „őssejtek”, tovább differenciálódott rosszindulatú és még nem malignus ráksejtek is (Kopper – Hajdú, 2004). Arra is fény derült, hogy a mintegy száz különféle tumor képződése a szervezetben hasonló következményekkel járó genetikai változásokra vezethető vissza (Vogelstein – Kinzler, 2004).

Ezek a változások a daganatsejt eredetétől függetlenül olyan közös szabályozási útvonalak résztvevőit érintik, amelyek a sejt alapvető életfunkcióit, mint például túlélését, osztódását, differenciálódását, kellő időben történő pusztulását irányítják. Így a rosszindulatú ráksejtek közös, szerzett sajátága, hogy bennük a sejtosztódást, a sejt belső és szöveti egyensúlyát fenntartó, valamint a genetikai hibák kijavítását és helyreállítását biztosító folyamatok károsodnak vagy működésképtelenné válnak. Ezek a változások a sejt genetikai instabilitásához és a további genetikai változások gyakoriságának fokozódásához vezetnek, ami további funkcionális zavarokat eredményezhet.

A daganatképződés ún. „multi-hit” modellje alátámasztotta a rosszindulatú daganatok kialakulását megelőző, sok esetben még visszafordítható folyamatok és szöveti elváltozások korai és megbízható kimutatásának fontosságát. Az új szövetmintavételi eljárások



1. ábra • A rosszindulatú ráksejtek kialakulásának többlépéses folyamata

A tumorok kifejlődését az egészséges sejtekben működő *tumorgének* (onkogének) kóros aktivációja, a sejtek belső egységét védő *tumort gátló* (tumorsuppresszor) gének és a genetikai változások korrígálását végző *stabilitási gének* inaktiválódása váltja ki. Ezek a halmozott genetikai változások a tumorsejt számára növekedési előnyt jelentenek az egészséges sejtekkel szemben. A sejt életműködését befolyásoló genetikai hibákat az érintett sejtben vagy annak környezetében általános ellenőrző mechanizmusok próbálják kiküszöbölni. Így a tumorképződés korai, egysejt szinten zajló lépései az immunrendszerrel függetlenül zajlanak, eredményeként új tulajdonságokkal felruházott, korlátlanul szaporodó invazív sejtek alakulnak ki.

– kombinálva a korszerű genomikai és proteomikai vizsgálatokkal – ezen a területen új korai szűrési lehetőségek kidolgozását teszik lehetővé (Lakhani – Ashworth 2001).

*A tumorsejtek genetikai változásai
felismerhetők az immunrendszer sejtjei és molekulái által*

Az immunrendszer általános feladata a szervezet egészének védelme, a szervezetbe kerülő vagy ott képződő testidegen és káros anyagok eltávolítása (Erdei 2003; Rajnavölgyi, 2003). Az immunrendszer működését biztosító folyamatok kialakulása az emberi fajjal együtt fejlődő mikroorganizmusok jelenlétében ment végbe, így elsősorban a kórokozók távoltartását és szervezetből való eltávolítását biztosító felismerő és végrehajtó mechanizmusok fejlődtek ki. Ezek megfelelő időben és módon történő aktiválódása szervezetünket számos fertőző betegséggel szemben védi meg, de egyes kórokozók esetén bizonyos egyedekben a védekező rendszer nem tudja maradéktalanul eltávolítani a szervezetbe került kórokozókat. Ilyenkor az immunrendszer és a kórokozó között *kétirányú kapcsolat* alakul ki, amelynek kimenetelét a gazdaszervezet és a kórokozó folyamatos egymásra hatása és alkalmazkodása határozza meg. Ennek során az immunrendszer képes hosszantartó, lappangó fertőzéseket – mint például a potenciálisan tumort keltő vírusok jelenlétét is – mindaddig egyensúlyban tartani, amíg a védekező folyamatok működésének valamelyik láncszeme vagy annak hatásfoka nem sérül.

Számos vizsgálati eredmény utal arra, hogy az immunrendszer kórokozókkal szemben felvonultatott védekező folyamatai a szervezet saját előregedett, károsodott vagy elpusztult sejtjeit is képesek felismerni és eltávolítani, míg az egészséges szöveti sejtekkel szemben az immunrendszer nem lép fel, hanem „toleráns” marad. Jogos kérdésként merül fel, hogy *a szöveti sejtekből kialakuló, azokhoz*

nagyon hasonló de genetikailag hibás saját sejtekhez hogyan viszonyul az immunrendszer? A nagyméretű rosszindulatú daganatok kialakulásának lehetősége azt igazolja, hogy az immunrendszer ezt a feladatot nem vagy nem mindig megfelelően látja el. A daganatok kialakulásával kapcsolatos szemléletváltás a tumorok és az immunrendszer kapcsolatának lehetőségeit is átértékelt. Ellentétben a korábbi felfogással, miszerint a ráksejtek olyannyira hasonlítanak a szöveti sejtekhez, hogy azokat az immunrendszer nem képes idegenként felismerni, mai tudásunk szerint a tumorok kialakulása során létrejött genetikai változások alkalmasak a természetes és a szerzett immunitás sejtjeinek mozgósítására. A természetes ölsejtek (NK-sejtek) például a bizonyos tumorsejteken megjelenő speciális „stresszfehérjékkel” (például a polimorf MICA/B) teremtenek kapcsolatot, a szerzett immunitást közvetítő B- és T-limfociták pedig a ráksejtekre jellemző tumor antigének felismerésére képesek. Az egyes malignus sejtekre jellemző tumorspecifikus antigének általában mutációk eredményeként képződnek, míg a bizonyos szöveti sejtekben és a ráksejtben is kifejeződő tumorszociált antigének sokszor megváltozott, egészséges sejtekből hiányzó szekvenciaszakaszok kifejeződése vagy alternatív leolvasás eredményeként jönnek létre (Rosenberg, 1999). A molekuláris biológiai és az immunológiai módszerek kombinálásával az utóbbi évtizedben számos egyedi és közös tumor antigént sikerült azonosítani (Rajnavölgyi – Lányi, 2002). A tumorsejtekből izolált, nagyméretű DNS-szakaszokat tartalmazó „génkönyvtárak” és rákos betegekből izolált tumorelleses limfociták és ellenanyagok felhasználásával végzett funkcionális immunológiai vizsgálatok olyan új géncsaládok felfedezéséhez is vezettek, amelyek a tumorasszociált fehérjék egy speciális csoportját kódolják. Ezek a tumor antigének a szervezet szöveti sejtjeiben nem jelennek

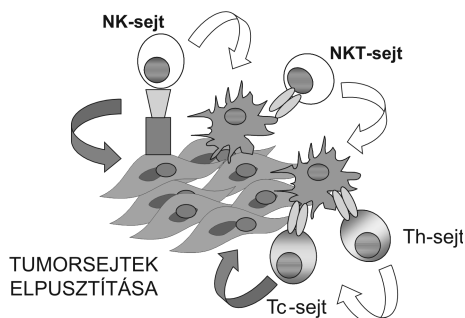
meg, csupán az ivarszervekben mutathatók ki, de a tumorképződés folyamata során többféle ráksejtípusban is újra aktiválódnak. Ezek a közös tumor antigének, amelyek ellen az immunrendszernek még nem volt módja toleranciát kialakítani, az antigén-specifikus immunterápiás eljárások kutatásának új lehetőségeit nyitották meg.

A tumorelles immunválasz legfontosabb mechanizmusai

Az immunológiai kutatások azt is igazolták, hogy a daganatsejtek ellen kialakuló hatékony immunválasz sok hasonlóságot mutat a vírussal fertőzött sejtek által kiváltott sejtimmunválasszal, amennyiben mind a vírus-, mind pedig a tumorelles immunválasz leghatékonyabb végrehajtó/effektor sejtjei a természetes ölősejtek (NK-sejt), valamint a citotoxikus T-limfociták (Tc) (Rajnavölgyi, 2003, 2004). A két sejtfeleség eltérő módon tesz különbséget az egészséges és a megváltozott tulajdonságú, vírussal fertőzött vagy rákos sejtek között, de a sejtpusztító mechanizmusok beindulása hasonló molekulák közvetítésével vezet a vírust hordozó vagy ráksejtek membránjának károsításához és a célsejt elpusztításához. A Tc-sejteket a ráksejtekben szintetizálódó tumor antigének sejtben belüli lebontása során képződő peptid MHC-I fehérjékkel alkotott sejt felszíni komplexei aktiválják (Rajnavölgyi, 2003). Az NK-sejtek citotoxikus aktivitását a peptid felöltött sejt felszíni MHC-I molekulák jelenléte gátolja, így csak azokat a tumorsejteket képesek károsítani, amelyek felszínén a tumorfejlődés késői szakaszában csökken az MHC-I molekulák megjelenése. Mivel a sejtpusztító hatással rendelkező antigén-specifikus Tc-sejtek potenciális veszélyt jelenthetnek a szervezet szöveti sejtjei számára, így *elsődleges aktiválódásuk* szigorúan szabályozott. Az immunrendszernek ezt az ágát csak a leghatékonyabb hivatásos antigénprezentáló sejtneként működő, *megfelelően ak-*

tivált dendritikus sejtek (DS) és a természetes immunitás egyéb sejtjeivel való kollaboráció indítja el. Ebben a folyamatban az NK-sejtek mellett a tumoreredetű módosított lipideket felismerő NKT-sejtek is fontos szerepet játszanak. Így a Tc-sejtek elsődleges aktiválásához az NK- és az NKT-sejtek által aktivált DS-ek, a tumor antigént felismerő segítő T-limfociták (Th) és a Tc-sejtek koordinált együttműködésére van szükség (2. ábra).

Ez a természetes és a szerzett immunitás



2. ábra • A természetes és szerzett immunitás sejtjeinek együttműködése a tumorelles immunválasz során

A tumorszövet közelében elhelyezkedő DS-ek folyamatosan felveszik a tumorsejtekből felszabaduló tumor antigént, a rajtuk megjelenő „veszély molekulák” közvetítésével kapcsolatba kerülnek az NK-sejtekkel, amelyek képesek ezeket a stresszfémeket felismerni. Az aktivált NK-sejtek által termelt gyulladásos citokinek aktiválják a DS-eket, és elősegítik a tumorelles immunválasz elindítását. A tumorsejtekből felszabaduló módosított lipidszerű molekulákat a DS-ek szintén felveszik, és az MHC-I molekulához hasonló CD1 molekulák segítségével bemutatják az NKT-sejtek számára. Az NKT-sejtek aktivációja olyan citokinek termeléséhez vezet, amelyek elősegítik a DS-ek aktivációját, valamint a Th- és a Tc-sejtek képződését. Az aktivált NK- és Tc-sejtek hatékony sejtölő működése a tumorsejtek eltávolítását eredményezheti. Bizonyos tumoroknál az NKT-sejtek gátolhatják is a tumorelles immunválasz kialakulását.

sejtjeinek kölcsönhatását igénylő folyamat a tumor szöveti környezetében kezdődik, és csak a tumorszövethez közeli nyirokcsomók speciális mikrokörnyezetében vezethet a Tc-sejtek aktivációjához abban az esetben, ha az elpusztult tumorsejteket bekebelező DS-ek közvetítésével kellő mennyiségű tumor antigén kerül a T-limfociták számára bemutatásra. A Tc-sejtek „sorozatgyilkosként” működnek, és sok ráksejt elpusztítására is képesek, így rendkívül hatékony végrehajtó funkciót közvetítenek. Ezért a védelmet biztosító tumorelles immunválasz kialakulásához alapvető fontosságú, hogy a tumorképződés melyik stádiumában van lehetőség kellő számú Tc-sejt aktiválódására, és azoknak milyen mennyiségű rákos sejt elpusztításával kell megbirkózniuk.

*A rosszindulatú tumorsejtek
és az immunrendszer
kétirányú kapcsolata*

Amennyiben a tumorsejtek felismerése és az immunrendszer végrehajtó sejtjeinek aktiválódása és felszaporodása már a tumorképződés kezdeti szakaszában megtörténik, több esély van a tumorsejtek maradéktalan eltávolítására. Bár ezt a folyamatot nem érzékeljük, az egészséges immunrendszerrel rendelkező egyedek szervezetét sok esetben valószínűleg ilyen optimális körülmények között zajló immunológiai folyamatok védik meg a nagyméretű daganatok kialakulásától (2. ábra). A genetikailag módosított egerekkel végzett vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy az adaptív immunválasz kialakulását biztosító gének vagy az ölüsejtek sejtkárosító hatásáért felelős molekulák hiánya jelentősen fokozza a spontán és a kémiai ágensekkel kiváltott tumorok képződését.

A tumor immunológia ma elfogadott szemlélete szerint a genetikailag módosult testi sejtek folyamatos „immunológiai ellenőrzése” csak egy lehetséges kimenetele annak a hosszantartó folyamatnak, ami az immunrendszer

és a tumorszövet közti kétirányú dinamikus kölcsönhatások eredményeként kialakul. Amennyiben a tumorsejtek korai immunológiai eltávolítása nem teljes, a hosszantartó vírusfertőzéshez hasonló egyensúlyi állapot alakulhat ki, amelyben az immunrendszer továbbra is próbálja ellenőrzés alatt tartani a szaporodó és állandóan változó tumorsejteket. Ez a „szelekciós környezet” azonban kedvez az immunrendszer kontrollja alól kimenekülő igyekvő új tumorsejt-variánsok képződésének, ami szabad utat engedhet egyes jól alkalmazkodó rosszindulatú sejtek felgyorsult osztódásának. Ezeket a tumorképződés késői szakaszában zajló genetikai és funkcionális változásokat tulajdonképpen az immunrendszer hatékony védekező mechanizmusai kényszerítik a ráksejtekre, aminek eredményeként a jól alkalmazkodó daganatsejtek számos olyan tulajdonságra is szert tesznek, amelyek segítségével megpróbálják magukat álcázni vagy észrevétlenné tenni az immunrendszer felismerő funkcióival szemben. A tumorsejtek és az immunrendszer kétirányú kapcsolatát igazolják azok a megfigyelések, amelyek szerint a legyengült immunrendszerrel rendelkező egyedekben kialakuló tumorok egészséges egyedekben lényegesen intenzívebb immunválasz kiváltására képesek (nagyobb immunogenitásúak), mint az egészséges egyedekből származó ráksejtek. Az is igazolt, hogy az áttétekből izolált ráksejtekben sokkal több esetben lehet kimutatni a Tc-sejtek aktiválásához szükséges MHC-I molekulák jelentősen gátolt kifejeződését, mint az elsődleges tumorsejtekben. Ezek a jelenségek is azt jelzik, hogy az immunrendszer védekező mechanizmusainak működése szelekciós nyomást gyakorol a fejlődő ráksejtekre, aminek eredményeként azokban az immunológiai felismerést kikerülő változások következnek be. Valószínű ennek a folyamatnak az eredménye az is, hogy a legtöbb daganatsejt olyan faktorok termelésére

válíké képessé, amelyek az immunrendszer végrehajtó sejtjeinek aktiválása helyett az ún. szabályozó T-limfociták felszaporodásának kedveznek. Ezek a gátlósejtek – a tumorsejtek által termelt más faktorokkal együtt – lehetővé teszik az immunrendszer effektor sejtjeinek távol tartását, aktiválódásának és/vagy végrehajtó funkcióinak gátlását és a tumorelles tolerancia kialakulását.

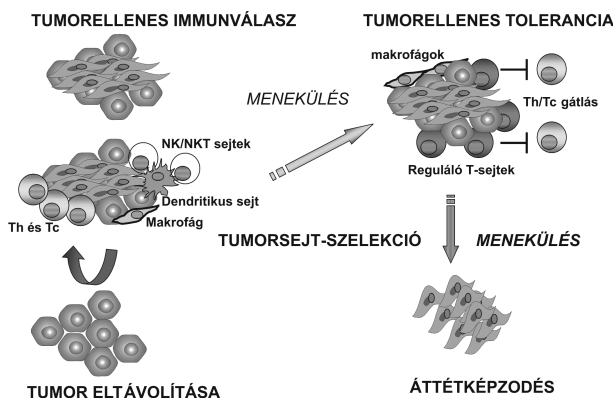
A tumorelles immunterápia lehetőségei

A tumorelles immunterápiás eljárások legnagyobb kihívása az olyan stratégiák kifejlesztése, amelyek segítségével a rosszindulatú ráksejtek és az immunrendszer egyensúlyi folyamata kedvező irányba terelhető, és végül a tumorsejtek maradéktalan eltávolításához vezet (3. ábra).

Ennek előfeltétele a malignus átalakulást megelőző állapotok, vagy az elsődleges rosszindulatú ráksejtek megjelenésének mielőbbi

felfedezése, ami a korai szűrővizsgálatok fejlesztésének és bevezetésének fontosságára hívja fel a figyelmet. A már kialakult tumorok elleni hatékony védekezés legnagyobb eséllyel olyan kombinált terápiás eljárások bevezetésével válhat csak lehetővé, amelyek során a malignus sejtek célzott pusztítását szolgáló immunterápiát a hagyományos sebészi, sugár- és/vagy kemoterápiával oly módon kombinálják, hogy az immunrendszer aktivált végrehajtó sejtjeinek csupán kisszámú visszamaradt tumorsejttel szemben kelljen fellépnie.

Az ilyen célú tumorelles immunterápiák két, elvileg eltérő koncepcióra épülnek. A *passzív immunterápiás* eljárások során a visszamaradt tumorsejteket olyan saját végrehajtó sejtekkel (tumorspecifikus Tc- vagy aktivált NK- és NKT-sejtek) próbálják eltávolítani, amelyeket a gátló mechanizmusok kikerülése céljából a szervezeten kívül sza-



3. ábra • A tumorfejlődés korai és késői szakaszában lévő tumorsejtek kapcsolata az immunrendszerrel

A dinamikus változásokkal járó tumorképződés folyamata során a genetikailag instabil ráksejtek immunrendszerrel való kölcsönhatása is változik. A genetikai változásokat felhalmozó rosszindulatú sejteket az immunrendszer akkor ismeri fel, ha a változás kellő mennyiségű tumor antigén képződéséhez és az immunrendszer megfelelő aktivációjához vezet. A tumorképződés későbbi stádiumában az aktiválódó immunrendszer a jól alkalmazkodó tumorsejtvariánsok meneküléséhez és az immunrendszer mechanizmusainak hatástalanításához vezethet. A ráksejtek és az immunrendszer kétirányú kapcsolata tumortípusokként és az immunrendszer aktuális állapotától függően egyedenként és a tumorképződés folyamata során is eltérő lehet.

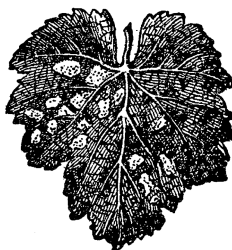
porítanak fel és aktiválnak. A hasonló elven működő, sejtpusztító hatású manipulált ellenanyagokkal végzett passzív immunterápia ennél szélesebb körben alkalmazható, mivel az effektor sejtekkel szemben nem követeli meg az egyénre szabott alkalmazást. Az *aktív immunterápiás* eljárások lényege, hogy a tumor antigéneket úgy juttatják vissza az egyed szervezetébe, hogy annak eredményeként hosszan tartó immunológiai memória alakuljon ki az esetlegesen újra fellépő tumorsejtekkel szemben. Az erre a célra tervezett sejteket vagy molekulákat a fertőző betegségek megelőzésére alkalmazott oltóanyagokkal ellentétben *terápiás célú vakcináknak* is ne-

vezik. A genomikai és proteomikai eljárások alkalmazásával azonosított tumorspecifikus gének, fehérjék és antigének elsősorban az aktív immunizáláson alapuló eljárások számára nyitottak új lehetőségeket. Az egyik ilyen egyénre szabott kombinált eljárás a *DS-alapú tumorvakcináció*, amelynek során a tumor antigénekkal mesterségesen feltöltött saját aktivált DS-eket használják fel a hosszan tartó tumorelles immunválasz kiváltásához (Rajnavölgyi, 2003).

Kulcsszavak: *tumorképződés, tumor antigének, tumorelles immunitás és tolerancia, tumorelles immunterápia*

IRODALOM

- Rajnavölgyi Éva (2003): A dendritikus sejtek és terápiás felhasználási lehetőségeik. Magyar Tudomány. **4**, 440–450.
- Mills, Gordon B. – Bast, R. C. Jr. – Srivastava, S. (2001): Future for Ovarian Cancer Screening: Novel Markers from Everging Technologies of Transcriptional Profiling and Proteomics. Journal of the National Cancer Institute. **93**, 1437–1438.
- Hanash, Samir M. – Madoz-Gurpide, J. – Misek, D. E. (2002): Identification of Novel Targets for Cancer Therapy Using Expression Proteomics. Leukemia. **16**, 478–485.
- Pusztai Lajos – Ayers, M. – Stec, J. – Hortobágyi G. N. (2003): Clinical Application of cDNA Microarrays in Oncology. Oncologist. **8**, 252–258.
- Lakhani, Sunil R. – Ashworth, Alan (2001): Microarray and Histopathological Analysis of Tumours: The Future and the Past? Nature Reviews Cancer. **1**, 151–157.
- Hanahan, Douglas – Weinberg, Robert A. (2000): The Hallmarks of Cancer. Cell. **100**, 57–70.
- Kopper László – Hajdú Melinda (2004): Tumorsejtek. Magyar Tudomány. **3**, 319–325.
- Vogelstein, Bert – Kinzler, Kenneth W. (2004): Cancer Genes and the Pathways They Control. Nature Medicine. **10**, 789–799.
- Erdei Anna (2003): A természetes immunitás hatalma. Magyar Tudomány. **4**, 422–430.
- Rosenberg, Steven A. (1999): A New Era for Cancer Immunotherapy Based on the Genes That Encode Cancer Antigens. Immunity. **10**, 281–287.
- Rajnavölgyi Éva – Lányi Árpád (2002): CD4+ T Lymphocytes in Anti-tumor Immunity. Advances in Cancer Research. **87**, 195–249.
- Rajnavölgyi Éva (2004): Az őssejtek és az immunrendszer. Magyar Tudomány. **3**, 306–318.
- Dunn, Gavin P. – Old, L. J. – Schreiber, R. D. (2004): The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. Immunity. **21**, 137–148.



A FŐ HISZTOKOMPATIBILITÁSI RENDSZER (MHC) MOLEKULÁRIS GENETIKAI SZEREPE A „SAJÁT ÉS IDEGEN” FELISMERÉSBEN ÉS JELENTŐSÉGE A FAJFEJLŐDÉSBEN

Petrányi Győző

az MTA rendes tagja, professor emeritus
petranyi@ohvi.hu

Gyódi Éva

PhD, Országos Gyógyintézeti Központ,
Immungenetikai Osztály

A fajok a környezet káros hatásaival szemben alkalmazkodó képességét és a védekezési mechanizmusok generációkon keresztüli fennmaradását a filogenezis során kialakult két komplex genetikai rendszer biztosítja. Az egyik szerepe az egyedek azon tulajdonsága, hogy a szervezetükbe került idegen károsító anyagokat, fehérjéket – bármilyen molekuláris szerkezettel rendelkezzenek – felismerik, és különböző immunológiai mechanizmusaik segítségével közömbösítik. E tulajdonság hátterét olyan genetikai mechanizmusok biztosítják, mely a rendelkezésre álló genetikai elemek felhasználásával (variábilis és konstans szakasz gének) és a génátrendeződés mechanizmusával képes felépíteni azt a fehérjeszerkezetet, mely az idegen anyaggal kapcsolatba lép, és azt közömbösíti (immunglobulinok, T- és B-sejt receptorok). Így az immunrendszer a szervezetbe jutó károsító molekula/fehérje legtöbb variációjával szemben képes olyan immunglobulin-ill. T- és B-sejt receptor-struktúrákat kialakítani, méghozzá igen rövid idő alatt, melyek lehetővé teszik a védekezési reakciók beindulását és hatékony működését.

A másik mechanizmus az előbbit segíti azáltal, hogy a környezet változó új elemeit képes a saját, egyedi molekuláris jellegzetességeitől megkülönböztetni, idegennek felismerni, és azt az immunrendszer különböző

receptorai számára elemeire (peptidek) bontva prezentálni. Ennek a rendszernek a populációs szintű diverzitását, vagyis azt a tulajdonságát, hogy a legkülönbözőbb struktúrákkal szembeni receptorral rendelkező egyed legyen a populációban, a gének nagy polimorfizmusa, sokszínűsége biztosítja. Az előbbi rendszerrel szembeni alapvető eltérése az, hogy e polimorfizmust az utódok számára kombinációk formájában átörökíti, mely lehetővé teszi újabb variációk kialakulását. Ez a genetikai rendszer az élőlények egyik legkomplexebb génállománya, mely a fő hisztokompatibilitási komplex (Major Histocompatibility Complex – MHC) elnevezést kapta. Ez a komplex génállomány magában foglal számos más, az immunológiai működéshez szükséges géneket is. Jelentősége elsősorban a fajok és fajták változó környezethez való alkalmazkodásában rejlik. Ennek érdekében a génkomplex a már korábbiakban kialakult és az újonnan kiépített felismerő struktúrák utódokba történő átörökítését biztosítja.

Összefoglaló munkánkban a hisztokompatibilitási rendszer kialakulását, funkcióját és működésének molekuláris hátterét ismer-tetjük, felhasználva a BCI kongresszus (Basic and Clinical Immunogenomics, Budapest, 2004.) MHC szimpózium előadásainak anyagát. Központi szerepet tulajdonítunk a „saját”

és „idegen” felismerésnek és annak, hogy ez a funkció hogyan kapcsolódik össze a génkomplexben elhelyezkedő más immunológiai faktorokat meghatározó gének működésével. Külön kiemeljük, milyen molekuláris jellegzetességek játszanak szerepet a transzplantációs immunitásban, a betegségekkel és fertőzésekkel szembeni fogékonyság vagy rezisztencia kialakításában.

A hisztokompatibilitási rendszer felfedezése

A hisztokompatibilitási rendszer (MHC) és az ezzel kapcsolatos transzplantációs immunitás felismerése több évtizedet vett igénybe a múlt század közepén. A törvényszerűségek feltárása több, igen kiváló szaktekintély nevéhez fűződik, akik közül elsőként George Schnell nevét kell megemlítenünk. Az 1940-es években végzett kísérleteiben egérdaganatok különböző egyedekbe történő átoltása során egyaránt észlelte a daganat növekedését (megtűrést) és a daganat elpusztulását (kilökődését). E jelenség tanulmányozása céljából beltenyészített egértörzskeket hozott létre, melyek minden egyede az egyetétjű ikrékhez hasonlóan azonos volt, de különböztek egy más típusú beltenyészített törzs egyedeitől. Az azonosságot vagy különbséget a „bőrtanszplantációs teszttel” lehetett meghatározni (megtapadás vagy kilökődés). Különböző törzsek között végzett bőrtanszplantációs tesztek segítségével felismerte, hogy az egyik törzstől származó transzplantátum egy másik törzshöz tartozó recipiensre történő átültetését követően a kilökődést vagy megtapadást a sejtekre jellemző, genetikailag meghatározott különbségek vagy azonosságok határozzák meg. George Schnell nevezte el ezeket a jellemző sejtfelszíni fehérjéket „hisztokompatibilitási antigéneknek”, és az azokat meghatározó genetikai rendszert „fő hisztokompatibilitási komplexnek”. A múlt század ötvenes éveiben Jean Dausset az emberben is felfedezte ezt a rendszert, melyet HLA-rendszernek

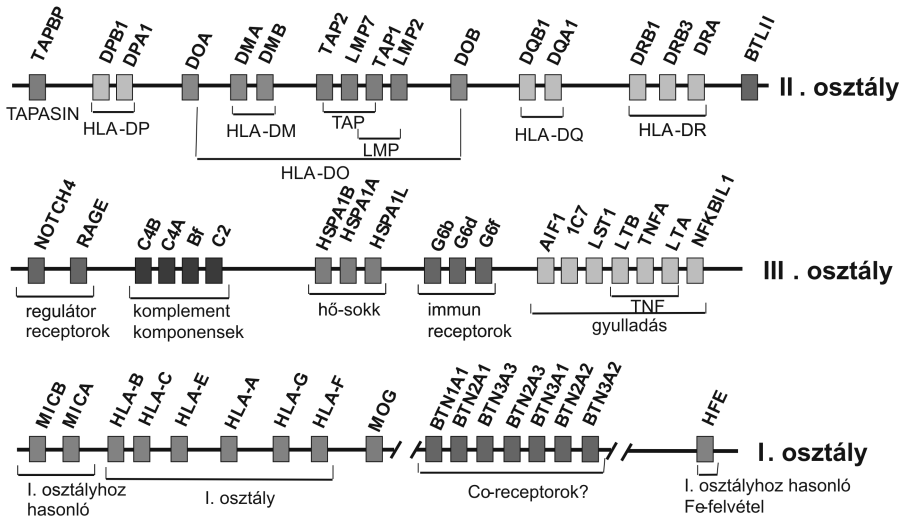
nevezett el (Human Leukocyte Antigen). Később Baruj Benacerraff csatlakozott hozzájuk az immunreaktivitás gének és az immungenetika alaptörvényének leírásával, mely szerint a kilökődési reakció erősségét a donor és recipiens közötti hisztokompatibilitás mértéke határozza meg. Felfedezéseikért 1960-ban mindhárman Nobel-díjat kaptak. Ugyanezen időszak alatt egy másik alapjelenséget, a „transzplantációs toleranciát” ismerte fel az ugyancsak Nobel-díjban részesült Frank Macfarlane Burnet és Peter Medawar. Velük egyenrangú kutató volt a témában Ray Owens és Milan Hašek. Különböző kísérleti rendszerekben (egerekben és madarakban) valamennyien megállapították, hogy ha embrionális vagy újszülött korban az egyedeket egy másik hisztokompatibilis egyed sejteivel intravénásan oltják, életük folyamán nem lökik ki, vagyis tolerálják az „idegen donor” egyedtől származó bőrtanszplantátumot. A toleráns egyedek az idegen sejtekkel, szövetekkel együtt létezve ún. kiméraállapotot hoznak létre. A kiméra az ógörög mitológiában szereplő élőlény, mely három faj jellegzetességeit viselte egyetlen egyeden, például kecsketest, oroszlánfej és kígyó-, illetve sárkányfarok. Mindezen tapasztalatok talaján fogalmazódott meg a „saját” és „idegen” struktúrák felismerésének tulajdonsága, mely az egyedek hisztokompatibilitási antigénjeinek azonosságán vagy különbségén alapul. A saját hisztokompatibilitási fehérjéket (antigéneket) az egyedek az embrionális kor végén, születés előtt a thymusban (csecsemőmirigyben) az immunsejtek (T-limfociták) fejlődése és érése során „tanulják” meg.

Az MHC szerkezete és elhelyezkedése a humán genomban

Az emberi HLA-rendszert csak vázlatosan ismertetjük, kiemelve azon géncsoportokat, melyek az egyediség meghatározásával és az immunfunkciókkal állnak összefüggésben.

A humán MHC a 6. kromoszóma rövid karján mintegy 4000 kilobázis területet foglal el. Három régióban csoportosulnak a különböző lókuszok, melyek legjellemzőbb génjei a polimorfizmusokat viselő I. és II. osztályú hisztokompatibilitási molekulákat kódolják. Az I. osztályú kétláncú és doménszerkezetet mutató fehérjét a HLA-A, -B, -C, -G, -E stb. lókuszok determinálják. A polimorfizmust képviselő aminosav-pozíciók elsősorban a -B, -C és -A lókuszok által meghatározott molekulák $\alpha 1$ doménjét alkotó fehérjeláncban találhatók, melyek az ún. peptidcsapdát képezik. A II. osztályú, a HLA-DR, -DQ, -DP, -DO lókuszok által meghatározott kettős láncú (alfa, béta) molekulák kisebb mértékű polimorfizmusát külön gének kódolják (HLA-DRA, -DRB, -DQA, -DQB stb.). A különálló láncok a sejtmembránban rekombinálódhatnak, melynek eredményeként, ha az anyai és apai lókuszok által meghatározott különböző allotípusok lehetséges kapcsolódásait figyelembe vesszük, a fenotípusos sajátágok (egyedi jellegek) igen nagy variációs lehetőségét ismerhetjük fel (1. ábra).

A II. osztályú régióban található még a peptidprezentációban alapvető szerepet játszó TAP és LMP, valamint DMA és DMO gének. Tekintettel arra, hogy az endogén és exogén peptidek immunsejtek különböző receptorai számára történő prezentálása az immunológiai folyamatok és „saját/idegen” felismerés alapját képezik, egy kis kitéréssel szükséges e folyamat molekuláris jellemzőit bemutatni. Az endogén fehérjék (vírus, daganat, saját anyag stb.) proteoszomákba juttatását hőszokkfehérjék (HSP család) is elősegítik. A feltörtelt peptideket a TAP transzmembrán komplexek juttatják be az endoplazmás retikulumba. Ide kerül a szintetizált I. osztályú HLA-fehérjék nehézláncja is a megfelelő „gardedam” vagy „kísérő” molekulák által védve (calnexin, calretikulin, tapasin). A HLA-molekulák a könnyű láncsal ($\beta 2$ mikroglobulinnal) való kapcsolódást követően ragadják meg és szállítják a sejtfelületre a legjobban illeszkedő peptideket, ahol prezentálják a megfelelő sejtreceptorok számára. A II. osztályú molekulák exogén peptidek megragadására

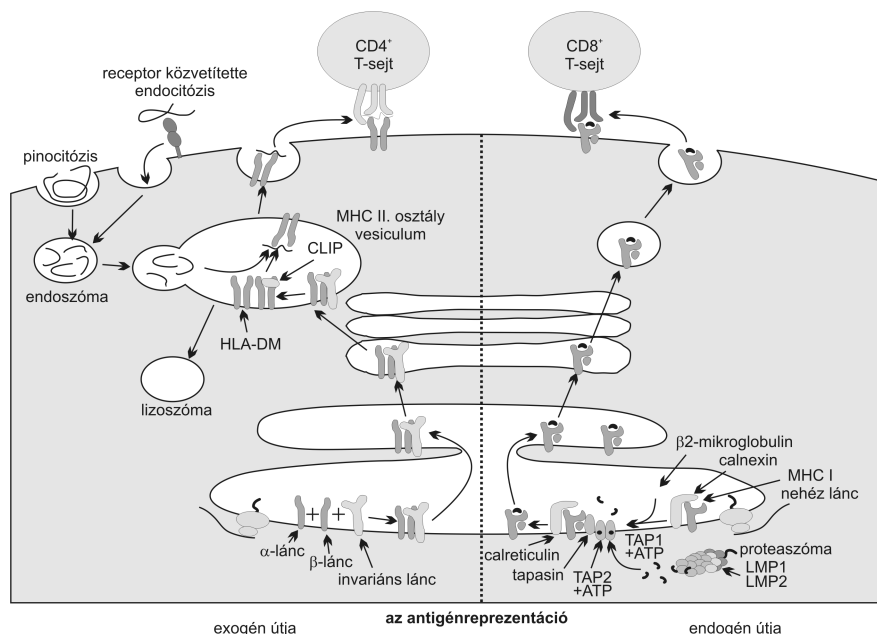


1. ábra • Az emberi fő hisztokompatibilitási rendszer (HLA) három „osztály-régiója” a 6. kromoszóma rövid karján (J. Trowsdale, BCI, Budapest, 2004)

és prezentálására elkötelezettek, melyekkel a cytoplazmában az endoszomás vezikulumokban találkoznak. Az endoplazmás retikulumban szintetizált HLA alfa és béta egyesült láncokat vándorlásuk közben „invariánsnak” nevezett molekula (CD74) védi. A lizosomális enzimek által felbontott exogén fehérjékből (baktérium, gomba, parazita, idegen szövet/sejt, allergén stb.) származó peptidek a vezikulumokban újabb „segéd” molekulák révén (HLA DM, CLIP) „csapdájukba” ragadják a megfelelő peptideket, és a sejtfelszínre szállítva prezentálják a megfelelő sejteknek. E folyamat vázlatos ismertetése azért volt fontos, hogy az ősi „paralog” és „ortholog” elemekből megértsük a komplexitás kialakulását, valamint a polimorfizmus és a peptidcsapda szerepét a „saját/idegen” felismerésben, a fertőzésekkel, ill. egyes betegségekkel szembeni fogékonyságban vagy rezisztenciában (2. ábra).

Az MHC kialakulása a fajfejlődés során

A fajfejlődés kezdeti időszakában, 700–800 millió évvel ezelőtt, a gerinctelenek primitív fajainál a védelmet az „ősi természetes immunitás” képviselte a környezet károsító behatásaival szemben. Ez a rendszer a kezdetleges felismerő receptorok és oxido-redukciós, enzimatis és sejtes effektor mechanizmusok révén rendkívül hatásos és gyors védelmet biztosított. Mindezek ellenére a rendszer a saját és a nem saját felismerésre nem volt képes, amire ez idő tájt talán még nem is volt szükség. Az immunrendszer és az abban közreműködő faktorok fejlődését a patogén élőlények és faktorok megjelenése és hatása irányította, melynek eredményeként többszörös genetikai „robbanás” indította el az „adaptív immunitás” kifejlődését. Mielőtt az MHC gének összerendeződésének legfontosabb lépéseit áttekintenénk, érdemes



2. ábra • Az I. és II. osztályú hisztokompatibilitási molekulák endogén és exogén peptidek prezentálási folyamata

megismerni a „faji idegenség” felismerésének (allorecognition) egyik első példáját. A ma is élő ősi protochordata fajok egyes egyedei, melyek a gerincesek kifejlődésének kulcsszereplői voltak, több száz azonos méretű modulból épülnek fel (zooidok), melyek csillagfomába rendeződve zselatinszerű masszába ágyazódva helyezkednek el. Ezek a zooidok kolóniákba rendeződnek, melyeket „érhálózat” köt össze a széli részen, „ampullákat” képezve. A kolóniák a széleken expanzionálisan növekszenek. Ha különböző kolóniák érintkezésbe lépnek egymással, kétféle reakció figyelhető meg. Az egyik esetben összeolvadnak, primitív vaszkuláris parabiózist létesítenek, kiméra állapotot hoznak létre; a másik esetben a kezdeti fúziót kilökődés és gyulladásos folyamatok lezajlása követi. A kétféle jelenség hátterében az ősi „idegenfelismerő” rendszer működése áll, mely a következőképpen vázolható.

A különböző folyamatokat a két találkozó kolónia eltérő vagy azonos egyedi tulajdonságai és a kezdetleges „saját” és „nem saját” felismerés határozza meg. A „fajtaidegenség” felismerését (allorecognition) egy ezekben a primitív fajokban kialakult szimpla, de nagyon polimorf lókuszt haplotípusának sejteken való kifejeződése teszi lehetővé. A felelős gént „hisztokompatibilitási/fúzióbilítási lókusznak (Fu/HC) nevezzük, mely kodomináns alléleket reprezentál. Genetikailag a következő lehetőségek eredményezik az „idegen” felismerés immunológiai effektor mechanizmusait, melyek három hierarchikus szinten valósulhatnak meg.

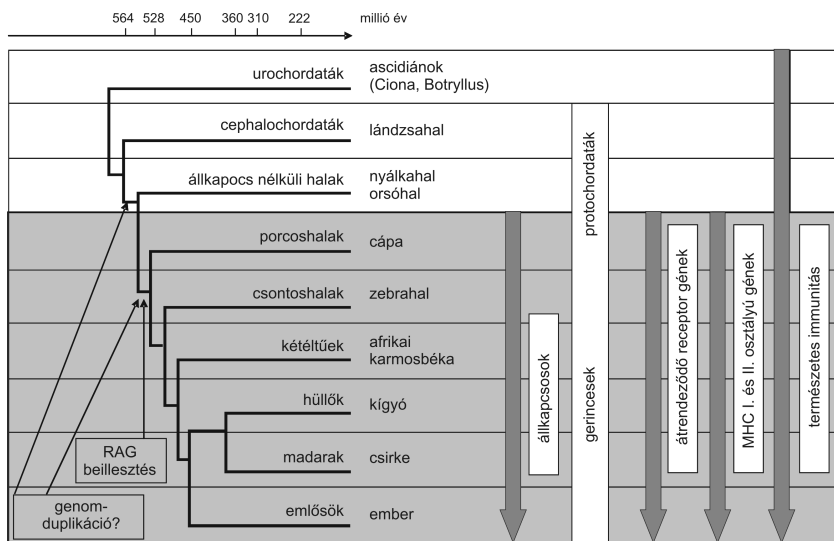
- Az első szinten a teljes genetikai azonosság az érintkező kolóniák között fúziót, a különbség kilökődést eredményez.
- A második szinten a „kimérás felszívódás” jelensége akkor jön létre, ha a két kolónia hisztokompatibilis, de genetikailag egymástól eltérő. Ebben az esetben először egy fúzió jön létre, majd a kiméra állapotban a genotípusosan eltérő zooidok

masszív fagocitózis áldozatai lesznek. Ezt a jelenséget a fentiekben említett Fu/HC és Re/HC lókuszek determinálják. A jelenség, mely a homozigóták heterozigóták általi eliminálását jelenti, rendkívül hasonlít a gerincesek Hh-1 génjének „hibrid rezisztencia” funkciójához.

- A harmadik szinten az „allofelismerés” szomatikus és germinális sejtparazitizmus jelenséget hozza létre. Ebben az esetben az akár már morfológiailag eltüntetett, genetikailag alacsonyabb rendű kolónia a „nyertes” partnerben élősködés jellegű funkcióval fenn tudja magát tartani.

Az előbbieken már ismertettük, hogy az MHC három komplex genetikai régiója különböző funkcionális tulajdonságért felelős gének együttese, melyek összerendeződését az utóbbi idők komparatív genomikai és proteomikai kutatásai tárták fel. Az alapvető molekuláris „spontán rendeződés” a gerinc-húros élőlények fejlődése során lehetővé tette az új fehérjék kialakulását. Az MHC párhuzamosan fejlődött az adaptív immunitás genetikai hátterével, mely az állkapoccsal rendelkező gerincesek megjelenéséhez kapcsolódott, és különböző, már a primitív fajokban működő géncsoportok „ko-optálását” jelentette génáthelyeződés és genduplikációk révén. Ezek közül az alábbi jellegzetes géncsoportok emelhetők ki (3. ábra).

A peptidprezentálás kialakulásában alapvető volt az ősi proteosoma gének proteolitikus aktivitásának és így az immunproteosomáknak a létrejötte. Az ide tartozó PSMB géncsaládok a ko-optálás és duplikációk eredményeként egyrészt megtartották ősi fehérjedegradációs működésüket, ugyanakkor új működésként képessé váltak peptidok előállítására az MHC-prezentációhoz. Egy másik fontos géncsoport az MHC I. molekulák számára a peptidcsoportok rendeződéséért és szállításáért felelős. Az ősi ABC transzporter fehérjék (adenozintrifoszfát-kötő kazetták) családjának génjei dupli-



3. ábra • Az adaptív immunitás és az MHC kialakulása a fajfejlődés során (Kasahara et al.: Trends in Immunology. 2004, 25, 105–111.)

kációval rendeződtek az emlősökben végső formában megjelenő TAP1 és TAP2 lokuszokba. Az I. osztályhoz tartozó hisztokompatibilitási molekulák endoplazmás retikulumon belüli transzportja, peptidekkel való feltöltése, a molekula térbeli szerkezetének kialakítása több „kísérő” és „házzvezetői” működést ellátó fehérje együttműködését igényli, mint például a hőszokkproteinek, valamint a calnexin és calretikulín család tagjai. Ezek a gének ortholog funkciót ellátó igen általános gének áthelyeződésével kerültek az MHC komplexbe. A már eukariótákban is működő gének feleltek azokért a létfontosságú funkciókért, melyek általánosan jelen voltak a sejtmaggal, Golgi apparátussal, endoplazmás retikulummal és különböző sejtoranellumokkal rendelkező élő egységekben.

Külön szükséges megemlíteni azokat a molekulákat kódoló géneket, melyek szerkezete az immunglobulin modul elemeit foglalja magában (IgC1 domain). Ezek legfontosabb reprezentánsai az MHC I. és II. osztályhoz tartozó molekulák, melyek az ősi tapasin és a butyrophilin család tagjai. A filogenezis során ezek a gének az

immunglobulin gének fejlődésével párhuzamosan az állapoccsal rendelkező gerincesekben jelentek meg, de más törzsekben nem fordulnak elő. A II. osztályú fehérjék – tekintettel arra, hogy a citoplazma vezikulumaiban töltődnek fel az exogén peptidekkel – különálló „kísérő” és „védő” molekulák közreműködését igénylik. Ezek klasszikus tagjai a CD74 transzmembrán protein (invariáns lánc) és a HLA-DM, -DO molekulák. Az előbbi csak a csontos gerincesekben jelent meg, míg a HLA-DM valószínűleg a gerincesek fejlődése során a proto-MHC régióból a génduplikációk eredményeként rögződött a komplexhez.

A közelmúltban sikerült bizonyítékokat találnia arra, hogy általánosságban az MHC-be rendeződött gének egy része a duplikációk után került „ko-optálásra”. A duplikációk azonos időszakaszban (528–766 millió évvel ezelőtt) következhetnek be, ami arra utal, hogy a gerincesek „paralog” régiói polyploidok voltak. Feltételezhető, hogy az állapoccsos gerincesek kialakulását megelőzően széles lépcsőzetekben (block) történtek a duplikációk, melyek az MHC paralog területe-

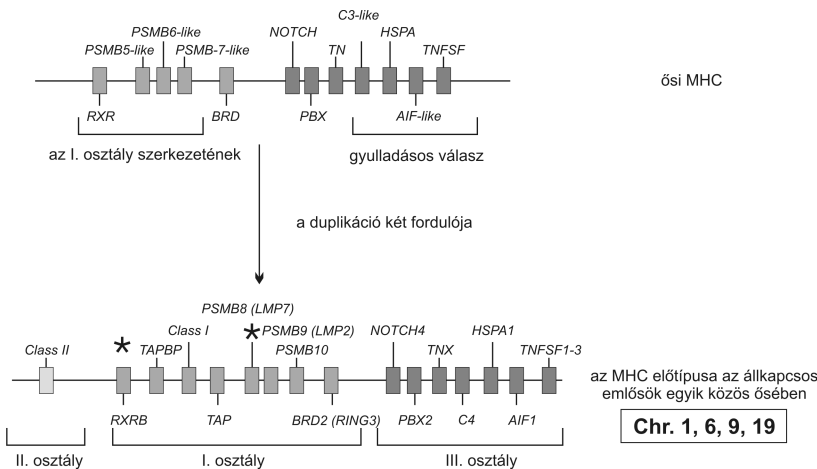
teit is érintették. A proto-MHC régiók megfelelnek az emlősökben a mai I. és III. osztályú géneknek. Az I. osztályú gének csoportja az emlősök kifejlődése során transzlokálódott e régióba az ősi lokalizáció helyéről új génterületet kolonizálva, mely nem következett be más állkapcsos gerinces törzsekben. Végül szükséges kiemelni, hogy a III. osztály régióba lokalizálódtak azok a gének, amelyek a természetes és az adaptív immunitásban egyaránt szerepet játszanak, mint például a C3/C4/C5, a TNF szupercsalád és a Toll receptor génjei (4. ábra).

„Saját és nem saját” megkülönböztetés és a transzplantáció

Bár a szerv- és szövettranszplantáció „természetellenes” orvosi beavatkozás, mégis magában foglalja azokat a jelenségeket és törvényszerűségeket, melyek a fajfejlődés során alakultak ki azzal a céllal, hogy a szervezetbe jutó idegen, károsító élő anyagokkal szemben védelmet nyújtsanak, vagyis azokat semlegesítsék, kilökjék. A transzplantációs immunológia kutatásainak eredményeként és a klinikai tapasztalatok alapján tudjuk, hogy a befogadás vagy kilökődés a donor és

recipiens hisztokompatibilitási antigénjeinek (HLA fenotípus) egyezésétől vagy különbségétől függ, melyet a recipiens „immunreaktivitás” génjeinek funkciója is befolyásol. A klinikai gyakorlatban számos módszerrel rendelkezünk, melyek alkalmasak a HLA allotípusok laboratóriumi meghatározására, de akár szerológiai, DNS-szintű vagy sejtközvetített *in vitro* vizsgálatot végzünk, mindig fennmarad a kérdés, vajon megfelelő-e a módszerünk a donor és recipiens közötti „idegenség” megítélésére. Ennek a teoretikusnak látszó, bár funkcionális szempontból alapvető kérdésnek azonban több klinikai megfigyelés is alapját képezi. Ezek közül csak egy-kettőt szeretnénk kiemelni, mely arra világít rá, hogy a „klasszikusnak” ítéltető tipizáló módszerekkel meghatározott „hisztokompatibilitás” az immunbiológiai reaktivitás mértékét az „idegenséggel” szemben nem egyértelműen tükrözi.

Klinikai megfigyelés, hogy még a „teljesen HLA-azonos” (full house compatible) nem rokon donor vese is kilökődhet bizonyos esetekben. Ennek az ellenkezője is előfordulhat, hogy a recipienstől valamennyi meghatározható alloantigénben különböző



4. ábra • Az MHC „osztály-régióinak” az „ős proto gének” duplikációival történő kialakulásán (M. Flajnik, BCI Budapest, 2004)

vese jól funkcionál. Alapvetően fontos Johannes J. van Rood megfigyelése, miszerint a nem öröklött anyai antigénnel rendelkező transzplantátumot a recipiens jobban tolerálja, mintha az apai nem öröklött antigénnel rendelkezik. A leideni munkacsoport továbbá azt is kimutatta, hogy egy megfelelő szűrési programmal kimutathatók azok az „idegen alloantigének”, melyekkel szemben a hiperszenzitizált recipiensek kilökődési reakciót nem indítanak el. Mindezek alapján indokolt az a kétség, hogy az immunrendszer nem teljesen azonos alapon ismeri fel a „nem saját” jellegzetességeit, mint ahogy azt ma az immungenetika a módszertani repertoárjával meghatározza. E kétségek vezették Rene Duquesnoy kutatót és munkatársait, hogy új megközelítésből próbálják jellemezni a „szöveti idegenség” fogalmát. A rendkívül szellemes eljárást azért mutatjuk be vázlatosan, mert rávilágíthat az immun genomika olyan funkcionális megközelítési lehetőségére, melynek segítségével az idegenfelismerés mechanizmusában jobban megismerhetjük a valós molekuláris genetikai történéseket.

Utalva közleményünk első részében említettekre, hogy az egyedi eltérések a hisztokompatibilitási molekula fehérjeláncának egyes

aminosav-pozícióihoz rögzítettek, az ún. *match-maker* program azokat az „aminosav tripleteket” tárja fel, melyek a molekula felszínén az ellenanyagok által felismerhető „polimorf epitopokat” képezik. Kiderült: egyes polimorf sajátosságok „rejtett” aminosav-pozíciókban nem immunogének, vagyis immunválaszt nem indukálnak, így nem hozzáférhetőek az ellenanyagok vagy antigén-specifikus receptorok számára. Az talán még érdekesebb, hogy az eltérő allotípussal rendelkező egyedek a saját allotípusos variációjuktól függően más-más „polimorf epitopot” ismernek fel az idegen hisztokompatibilitási antigénen. Ennek megítélését szolgáló igen bonyolult matematikai analízis ismertetése helyett táblázatban próbáljuk érzékeltetni, hogy az „ellenanyag” szemszögéből a saját allotípus hátterével valamely egyed milyen „aminosav tripleteket” ismer fel idegen illetve saját „epitópoknak” (1. táblázat).

Az új felismerésből arra lehet következtetni, hogy a szerológiai HLA-tipizálási módszerrel meghatározott allotípusok általánosságban nem mindig tükrözik pontosan az idegen, „nem saját” polimorfizmus immunogenitását.

	<i>aminosav-pozíció</i>											
	9	12	14	17	41	45	56	62	66	70	74	
<i>a beteg HLA allotípusa</i>												
HLA-A24	S	sV	R	gR	A	Me	G	Ee	gKv	aHs	D	
HLA-B35	Y	aM	R	gR	A	Te	G	Rn	qol	tNt	Y	
<i>allotípus-eltérések, melyekkel a beteg savója negatív reakciót adott</i>												
HLA-B27	<u>H</u>	sV	R	gR	A	Ee	G	Re	qlc	<u>aKa</u>	D	
HLA-B60	<u>H</u>	aM	R	gR	<u>I</u>	<u>Ke</u>	G	Re	<u>qls</u>	tNt	Y	
<i>további allotípusok megtűrt triplet-eltérésekkel</i>												
HLA-B47	Y	aM	R	gR	<u>I</u>	Ke	G	Re	<u>qls</u>	tNt	Y	
HLA-B50	<u>H</u>	aM	R	gR	<u>I</u>	<u>Ke</u>	G	Re	<u>qls</u>	tNt	Y	

kiemelt = megtűrt triplet-eltérések

1. táblázat • HLA-allotípusban eltérő egyedek hisztokompatibilitási fehérjelánc-pozíciói, melyekben az aminosav-eltérések „idegensége” nem immunogén, vagyis sajátként elfogadott (Duquesnoy matchmaker concept)

Általánosságban tehát megállapítható, hogy a hisztokompatibilitási molekula meghatározott területein vannak azok a jellemző triplet aminosav-pozíciók, melyek felelősek külön-külön a humorális, sejtközvetített és regulációs immunválasz kiváltásáért. A triplet kódok aktuális immunogenitása függ azonban a donor és recipiens közötti allotípusos, molekuláris szintű eltérésektől, illetve azonosságtól.

Az immunogenomika korszakában a transzplantációs immunitás témájában talán ez az első olyan felismerés, mely a polimorfizmus molekuláris alapjaira támaszkodva magyarázza az egyes gének funkcionális szerepét. A HLA és betegségek egy másik olyan terület, ahol hasonló molekuláris összefüggések ismerhetők fel az „idegen” és „saját” felismerésben, és ennek alapján a kórokozóval szembeni genetikailag meghatározott rezisztencia vagy érzékenység fennállásában. Ennek bemutatására két, a HLA-allotípusokkal kapcsolatban álló betegség immunogenetikai hátterét ismertetjük.

HLA és fertőzések molekuláris genetikai kapcsolata

Az MHC molekuláris polimorfizmuson alapuló működése a „nem-saját”, „kóros” felismerésében rámutat arra, hogy az adaptív immunitás kialakulása „patogenetikusan irányított” volt. Az MHC „idegen patogén epitóp” felismerési mechanizmusára a legjellemzőbb példák egy mycobakteriális és egy parazita-fertőzés kiváltotta betegségcsoportban találhatók.

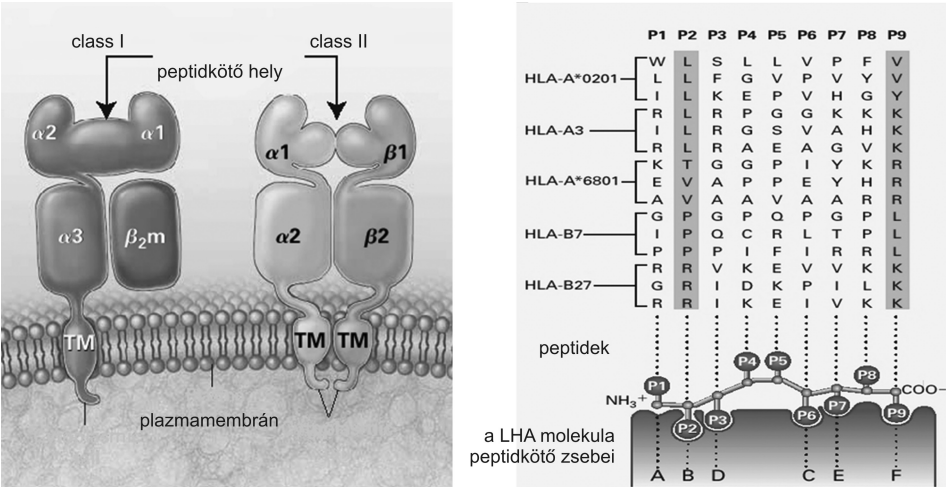
A tuberkulózist és leprát egyaránt mycobakteriális fertőzés okozza. Mindkét betegségnek ismeretes egy enyhe és egy súlyos formája. Annak ellenére, hogy a betegség általánosságban a HLA-DR2 allotípussal asszociál, csak kis különbség mutatkozik a betegség két különböző kimenetelű formájának a DR2 allotípussal való kapcsoltságában. Ha azonban az összehasonlítást molekuláris

genetikai vizsgálatok alapján végezzük el, szignifikáns összefüggést találunk a HLA molekula polimorf szerkezetével.

Ismert, hogy az MHC polimorfizmusát a peptidkötő helyek nagy variációja, a különféle peptid epitópok megkötésére szolgáló polimorf szakaszok, ún. „zsebek” variabilitása okozza. Az ebben elhelyezkedő aminosavak a rendelkezésre álló peptidek különböző oldalláncainak megkötésére képesek. Ez szabja meg a HLA molekula peptidkötő képességének minőségét és erősségét. Ismert továbbá, hogy az I-es osztályú (HLA-A, -B, -C) molekulák 8–15 aminosavból álló peptideket képesek megkötni, és T-sejtek felé prezentálni, míg a II-es osztályú (HLA-DR, -DQ, -DP) molekulák ennél hosszabb (12–25 aminosav) peptidek megragadására is képesek (5. ábra).

Fentiek ismeretében Narinder K. Mehra és munkatársai génszintű vizsgálatot végeztek a mycobakteriális fertőzés okozta tuberkulózis és lepra betegségekben szenvedő betegek két különböző klinikai lefolyású csoportjában. A HLA-DR2 molekula génszintű „szubtipizálása” a DR2 altípusokra különbséget jelzett a „peptidcsapda” 1-es és 4-es „zseb” szerkezetében, és összefüggést mutatott a betegség kétféle típusával. E szerint, ha az 1-es „zseb” 86-os pozíciójában „Valin” aminosav található, mely a HLA-DRB1*1501 szubtípusra jellemző, a betegség súlyos formája várható. Ha azonban ebben a pozícióban a „Glycin” foglal helyet, mely a HLA-DRB1*1502 szubtípusnak felel meg, a betegséggel szembeni rezisztencia tapasztalható. Ez utóbbi esetben azt feltételezik, hogy az 1-es „zseb” nagyobb affinitással köti meg a nagy immunogenitású bakteriális epitópot, mint a DRB1*1501 esetében, és ezért a fertőző ágenssel szembeni Th1 típusú cytokintermelés a meghatározó immunreaktivitás (6. ábra).

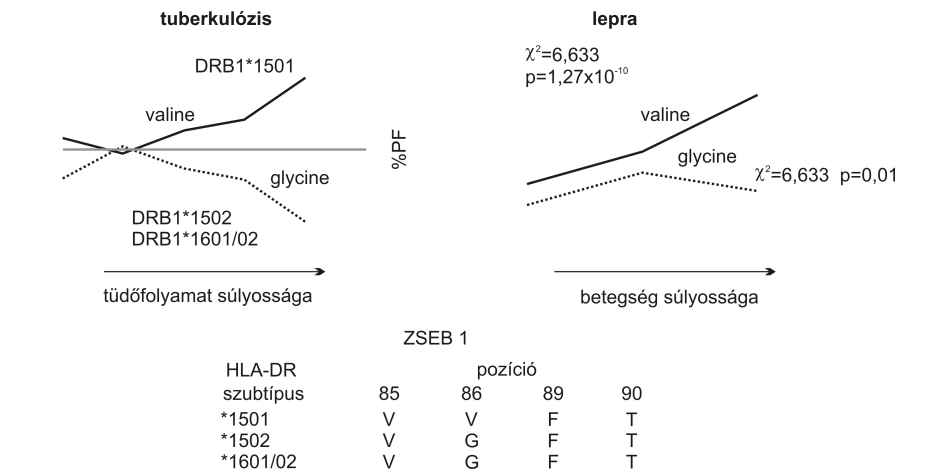
A másik példa a populációk migrációjával kapcsolatos, mely együtt járhat a peptidkötő



5. ábra • A hisztokompatibilitási molekula és a peptidkötő zsebek szerkezete, valamint a polimorf pozíciók elhelyezkedése és meghatározó szerepe a peptidek megragadásában

jellegek változásával. A *malaria falciparum* fertőzés Nyugat-Afrikában, Gambiában a HLA-B*5301 alléllal asszociált, mivel ez a HLA-típus a parazitaellenes erős CTL (Cito-toxikus T-limfocita) aktivitás által védelmet nyújt a fertőzéssel szemben. Ez a polimorf sajátság a malárialárva ún. máj-stádiumra

specifikus (liver stage specific) antigénjéből eredő konzervatív nonapeptidet képes prezentálni mint „parazita target epitopot”, mely immunogenitása következtében megindítja az erős és hatékony immunválaszt. Ezzel szemben a kelet-afrikai Kenyában a protektív hatás egy másik HLA-alléllal, a



6. ábra • A hisztokompatibilitási antigén polimorf pozíciójának meghatározó szerepe a tuberkulózis és a lepra betegségek klinikai formáinak létrejöttében (Balamurugan – Sharma – Mehra, AIIMS New Delhi)

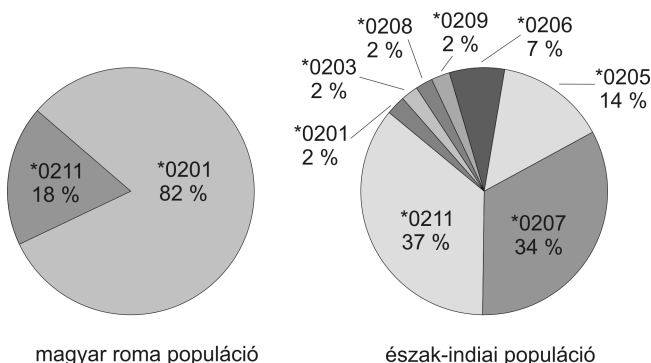
DRB1*0101-gyel asszociált. Ez valószínűleg azzal állhat összefüggésben, hogy a két különböző afrikai régióban a parazita CTL epitópja eltérő, vagyis mutált. Ehhez alkalmazkodott ugyanazon népcsoport keletre vándorolt populációja azzal, hogy pár száz év alatt más HLA-kapcsoltság alakult ki a betegséggel szembeni rezisztencia tekintetében. Ez a példa világosan tükrözi a környezeti befolyás szerepét az MHC diverzitás kifejlődésében és változásában. Hasonló környezeti tényezők változtathatták meg a HLA-A2 szubtípusainak megoszlását az indiai és a roma népességben. Ismert, hogy a roma populációk Indiából vándoroltak Kelet-Európába évszázadokkal ezelőtt. A két populáció közös eredetét antropológiai, genetikai tanulmányok, közös kulturális szokások, továbbá egyes jellegzetes HLA és betegségkapcsolatok bizonyítják. A HLA-A2 szubtípus gyakoriságváltozások kialakulása a fentiekhez hasonlóan valószínűleg az Indiában és Kelet-Európában eltérő bakteriális és vírusfertőzésekkel magyarázható (7. ábra).

A folyamatban lévő indiai-magyar kollaboráció egyik fő kutatási témája az immungenetika területén e különbség feltárása, mely a humán funkcionális genomika területén értékes új adatot szolgáltathat. Ezeknek az eredményeknek hasznosulása természetesen

tesen a betegségek megelőzésében és a transzplantációs klinikai tevékenységekben fog megnyilvánulni.

Következtetés

A fő hisztokompatibilitási genetikai rendszer kialakulása az élőlények filogenezise során, valamint annak molekuláris szintű működése a fajok egymáshoz és a változó környezethez való alkalmazkodásának egyik legszebb példája. Ennek a tulajdonságnak háttérében álló és a túlélést biztosító genetikai rendszernek a legfőbb tulajdonsága a diverzitás és variációs készség. A sokszínűséget egyrészt az egyedek mindegyikében lévő és a variabilitásért felelős génállomány, valamint annak rekombinációs tulajdonsága, másrészt az újonnan kialakult tulajdonságok, variációk átörökítő képessége okozza. Utóbbiban játszik elsőrendű szerepet az MHC az általa biztosított rendkívüli polimorfizmussal. Ez a polimorfizmus molekuláris szerkezethez kötött, mely meghatározza a szervezetben keletkezett és a környezetből származó fehérjék építőelemeivel (peptidekkel) való kapcsolatképzés lehetőségét. A polimorfizmus molekuláris sajátosságai szabják meg, hogy az egyedekben megindul-e a károsító fehérjével szembeni immunreakció. Csodálatos, hogy ki tud alakulni, például egy új vírus-



7. ábra • A HLA-A2 allotípusainak egyezése és eltérése a közös eredetű indiai és roma populációkban (Mehra, N. K., AIIMS New Delhi, Tissue Antigens. 2001, 57, 502–507.)

fehérjével reagálni képes MHC molekula mutációk és rekombinációk segítségével. Ez a sajátság az utódokba átörökítve elősegíti a megváltozott környezetben a faj fennmaradását. A funkcionális immunogenomika egyik legizgalmasabb kutatási területe, hogy napjainkban próbálja nyomon követni ezeket a populációs változásokat, például a HIV-fertőzésekkel vagy daganatokat előidéző új

vírusokkal szemben. Ha sikerül feltárni a folyamatokért felelős molekuláris folyamatokat, új lehetőségek nyílnak meg a betegségek megelőzésében és a terápiában is.

Kulcsszavak: *immunogenetika, polimorfizmus, MHC, HLA, peptidprezentálás, filogenezis, transzplantáció, hisztokompatibilitás, sajátidegen felismerés*

IRODALOM

- Balamurugan, Arumugam – Sharma, S. K. – Mehra, N. K. (2004): Human Leukocyte Antigen Class I Supertypes Influence Susceptibility and Severity of Tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases*. **189**, 5, 805–811.
- Danchin, Etienne – Vitiello, V. – Vienne, A. – Richard, O. – Gouret, Ph. – McDermott, M. – Pontarotti, P. (2004): The Major Histocompatibility Complex Origin. *Immunological Reviews*. **198**, 216–232.
- Duquesnoy, Rene J. – Manari, Marylin (2002): H. L. A. Matchmaker: A Molecular Based Algorithm for Histocompatibility Determination. II. Verification of the Algorithm and Determination of the Relative Immunogenicity of Amino Acid Triplet-defined Epitopes. *Human Immunology*. **63**, 353–363.
- Ehrlich, Rachel (1997): Modulation of Antigen Processing and Presentation by Persistent Virus Infections and in Tumors. *Human Immunology*. **54**, 104–116.
- Flajnik, Martin (2004): Comparative Genomics of the MHC. 1st International Conference on Basic and Clinical Immunogenomics, Symposium 3. Budapest. (*előadás, ábrák*).
- Glynne, Paul A. – Price, N. M. (2000): HLA and Infectious Diseases. In: Lechler, Robert – Warrens, Anthony (ed.): *HLA in Health and Disease*. Academic Press, San Diego, 299–326.
- Kasahara, Masanori – Suzuki, T. – Du Pasquier, L. (2004): On the Origins of Adaptive Immune System: Novel Insights from Invertebrates and Cold-blooded Vertebrates. *Trends in Immunology*. **25**, 1471–1490.
- Kronenberg, Mitchell – Brines, R. – Kaufman, J. (1994): MHC Evolution: A Long Term Investment in Defense. *Immunology Today*. **15**, 4–6.
- Maenaka, Katsumi – Jones, E. Yvonne (1999): MHC Superfamily Structure and the Immune System. *Current Opinion in Structural Biology*. **9**, 745–753.
- Mehra, Narinder K. – Jaini, R. – Rajalingam, R. – Balamurugan, A. – Kaur, G. (2001): Molecular Diversity of HLA-A*02 in Asian Indians: Predominance of A*0211. *Tissue Antigens*. **57**, 6, 502–507.
- Powis, Stephen H. – Geraghty, Daniel E. (1995): What is the MHC? *Immunology Today*. **16**, 466–468.
- Trowsdale, John (1995): “Both Man and Bird and Beast”: Comparative Organisation of MHC Genes. *Immunogenetics*. **41**, 1–17.
- Trowsdale, John (2004): Genetic and Functional Interactions between Polymorphic MHC Class I Proteins and KIR Receptors. (*előadás, ábrák*).



JELÁTVITEL ÉS IMMUNGENOMIKA: ÚJ EREDMÉNYEK AZ IMMUNSEJTEK JE- LÁTVITELI FOLYAMATAINAK VIZSGÁLA- TÁBAN

Sármay Gabriella

a biológiai tudomány doktora, egyetemi tanár
Eötvös Loránd Tudományegyetem, Immunológiai Tanszék
sarmayg@cerberus.elte.hu

Kertész Ákos

PhD-hallgató
Semmelweis Egyetem, Budapest

Angyal Adrienn

PhD-hallgató
ELTE Immunológiai Tanszék

Maus Máté

PhD-hallgató
ELTE Immunológiai Tanszék

Medgyesi Dávid

pre-doktor
MTA Kutatócsoport, ELTE Immunológiai Tanszék

Bevezetés

Jelátvitel alatt azt a folyamatot értjük, amelynek során a sejt jelfogó molekulái (receptorai) felől információátadás történik a sejtmag irányába, amire a sejt funkcióinak megváltoztatásával válaszol. A receptorok ligandum felismerését a sejten belül számos enzim, köztük kinázok, foszfatázok, foszfolipázok aktiválódása követi. A jelátvitel során fehérjehálózatok lépnek kölcsönhatásba, enzimek aktiválódása és inaktiválódása, sejten belüli és membránfehérjék átrendeződése megy végbe, és az egymásra épülő, kaszkádszerűen bekövetkező események végén a transzkripció faktorok aktiválódása következtében génátírási folyamatok kezdődnek el a sejtmagban. A legtöbb jelátvivő fehérjét fejlődéstani vizsgálatok, illetve tumorsejtek vizsgálata alapján írták le mint a sejt differenciálódását és a sejt osztódását szabályozó molekulákat. Az immunsejtek antigénfelismerő receptoraikon keresztül ismerik fel a

kórokozókat, a szervezet számára idegen anyagot, ami elindítja a sejtaktiválódáshoz vezető jelátviteli folyamatot. Az antigénreceptor mellett számos más receptor, például a mintázatfelismerő receptorok, a citokin és kemokin receptorok, az ellenanyagmolekulák konstans részét felismerő Fc receptorok, a komplement receptorok stb. közvetítésével is elindulnak jelátviteli folyamatok T- és B-limfocitákban, amelyek összegződnének, és végső soron az immunválasz kialakításához vezetnek.

A jelátvitel folyamata számos ponton meghibásodhat, ami – ha a hibát a szervezet vagy az adott sejt nem tudja kijavítani – kóros folyamatok kialakulását eredményezheti. Ilyen lehet például a korlátlan sejtburjánzás vagy éppen a sejthalál, vagy egyes fehérjék túl- illetve alultermelése. Bizonyos immunológiai betegségek egyértelműen a jelátvitelben részt vevő fehérjék hibáira vezethetők vissza – ilyen például a *X kromoszómához kötött Bruton-típusú agammaglobulinémia*, amit

a *Bruton-típusú protein tirozin kinázban* bekövetkező mutáció eredményez, vagy a szintén *X kromoszómához kapcsolt limfoproliferatív szindróma* (XLP), ahol a betegségért egy *SH2 domént tartalmazó adaptor protein* (SAP) hiánya felelős; míg más betegségek esetében csak valószínűsítik ezt a kapcsolatot.

Az utóbbi években megismert jelátvivő fehérjék száma ugrásszerű növekedést mutatott, ami nem könnyíti meg a tájékozódást ezen a gyorsan fejlődő területen. A molekuláris kölcsönhatások felderítése az egyes jelpályákon belül és azok között, továbbá a jelátvitel – génaktiválódás – funkció összefüggéseinek felderítése a genom szintjén lehetővé teszi az egyes betegségekért felelős gének megismerését. Egyetlen nukleotid megváltozása a genomban a kódolt jelátvivő molekula funkcionális megváltozásával járhat, ami a jelátviteli hálózat működésképtelenségét vagy túlműködését eredményezheti. Az immungenomikai kutatások eredményei alapján azonosítható molekulák érthető módon fontos célpontjai lehetnek a korszerű gyógyszerfejlesztésnek.

A Budapesten 2004. október 3–7. között megrendezésre került 1. International Basic and Clinical Immunogenomics (BCI) konferencián elhangzott előadások az immunsejtek jelátvitelének különböző aspektusaival foglalkoztak. Beszámoltak a *szignált adó limfocita aktivátor molekula* (SLAM) meglepő szerepéről az intracelluláris bakteriális fertőzések elleni védekezésben; a kizárólag antigén receptorok által aktiválható *szérin/treonin kináz* (PKD) működéséről a T-sejtek fejlődése során; a hisztaminnak a *citokin receptorok* jelátviteli folyamatait befolyásoló szerepéről; és megismerkedhettünk egy genomiális szintű, nagy áteresztőképességű szűrésekre alapuló, új technológiával, amelynek segítségével számos új potenciális *onkogént*, illetve *tumorszuppresszort* azonosítottak. Saját előadásunk egy fontos adapter

fehérjecsaldót, a *Grb2-asszociált kapcsoló fehérjét* (*Grb2 associated binder – Gab*) mutatott be. Mindezekon kívül előadás hangzott el a szarvasmarha *neonatalis Fc receptor* klónozásáról, és ennek gyakorlati jelentőségéről új vakcinációs eljárások fejlesztésében, amelynek részletes ismertetésére külön közleményben kerül sor.

A továbbiakban röviden ismertetjük az elhangzott előadásokat, majd saját eredményeinket foglaljuk össze.

A SLAM és SAP géncsaládok közötti kölcsönhatások mikrobiális fertőzésekre adott válasz során

A SLAM receptorokhoz kötődő SAP adapter molekulát kódoló gén hiánya tehető felelőssé az X kromoszómához kapcsolt limfoproliferációs betegség (XLP) kialakulásáért. Ennek leírásában magyar kutató, Lányi Árpád is részt vett (Morra, 2001). A SLAM receptorcsalád tíz immunglobulin-szerű receptorból áll, amelyek különböző mértékben expresszálódnak hemopoetikus sejtekben. A SLAM családba tartozó receptorok legtöbbjének jelátadása a SAP vagy az EAT2 adaptereken keresztül, a sejtmembrán lipid raftjaiban jelen levő, *src* családba tartozó kinázok közvetítésével történik. Cox Terhorst és csoportja (Boston, USA) jelen vizsgálataiban a SLAM hiányának lehetséges szerepét vizsgálták különböző modellekben. Megfigyelték, hogy az XLP-ben szenvedők érzékenyek virális fertőzésekre, továbbá, hogy a SLAM-re vagy a receptorcsalád másik tagjára (Ly108) hiányos egerek a patogén baktériumokat nem tudják hatékonyan eltávolítani. Mindezek alapján felvetődött a kérdés, hogy szerepet játszanak-e a SLAM család fehérjéi a fagocitózis során, és a baktériumok sejten belüli elpusztításának folyamatában. Az eredmények azt mutatták, hogy a SLAM ellenőrzése alatt tartja a baktériumok elpusztításában fontos, reaktív oxigéngyökök képződéséhez vezető biokémiai útvonalakat a fagoszómákban.

Ennek és más új adatoknak a tükrében valószínűnek látszik, hogy az immunsejtek egyik specifikus receptora a SLAM több jelpályájában is szerepet játszik, és nemcsak a limfociták szaporodásához vezető jelátviteli lépéseket, hanem a makrofágok, neutrofilek és dendritikus sejtek fagoszómáiban zajló, oxidatív folyamatokat is szabályozhatja.

Szerin kinázok szabályozó szerepe és funkciója T-sejtekben

Dorin Cantrell kutatócsoportja (Dundee, UK) a T-sejteket szabályozó szerin kinázokkal foglalkozott. Kifejlesztettek egy modellt, amelyben T-sejtekre specifikus módon kiütötték a foszfoinozitid-függő kináz 1-et (PDK1) kódoló gént, majd a különböző T-sejt populációk kifejlődését követték nyomon. A sejtek túléléséhez szükséges jelek közvetítésében fontos PDK1 aktiválódásának előfeltétele a foszfatidil inozitol 3-kináz (PI3-K) aktiválódása, amely a foszfatidil inozitol 3,4,5-triszfoszfát (PIP3) keletkezését eredményezi a sejtmembránban. Eredményeik szerint a PDK1 alapvető szerepet játszik az érett T-sejtek kifejlődésében, amíg az effektor T-sejtek kialakulása a PI3-K-tól függetlennek bizonyult. Tehát a PI3-K/PDK1 jelpálya különbséget tesz különböző fejlődési stádiumban levő T-sejtek között, és a sejtek differenciálódási fokától függően kapcsolódik be a fejlődési folyamat szabályozásába.

Ugyanez a csoport beszámolt egy másik szerin/teonin kinázzal, a protein kináz D1 (PKD1)-vel kapcsolatos vizsgálatairól is. A PKD1-re jellemző, hogy expressziója limfocitákban igen magas, és hogy szelektíven az antigén receptorok által elindított jelek aktiválják. Kísérletes rendszerükben különféle konstrukciókkal olyan sejteket hoztak létre, amelyekben a PKD1 vagy csak a sejtmembránon, vagy csak a citoplazmában jelent meg. A vizsgálatokból kiderült, hogy csak a sejtmembránon kifejezett PKD1 jelenlétében fejlődhetnek ki a CD4/CD8 dupla

pozitív T-sejtek, a citoplazmában jelen levő PKD1 ezt nem tette lehetővé, jelezve, hogy a sejten belüli térben való elhelyezkedés meghatározó szerepet játszik a PKD1 által kiváltott jeltovábbítás során.

A hisztamin hatása a STAT aktiválódásra emberi helper T-sejtekben

Allergiás betegségekben a segítő (helper) TH1/TH2 limfociták közötti egyensúlyt a gyulladásos folyamatok mediátorai, például a hisztamin, szabályozzák. A CD4+, CD25+ regulátor T-sejtekben a jelátadás a Janus-kinázok (JAK) és a jelátvitelért és transzkripcióért felelős faktorok (Signal Transducers and Activators of Transcription – STAT) kölcsönhatásán keresztül valósul meg. Ennek során a JAK foszforilálja a STAT molekulákat, következésképpen azok leválnak a JAK-ról és SH2 doménjeik közvetítésével dimereket képeznek egymással, majd bejutnak a sejtmagba, ahol génátírási folyamatokat indítanak el.

Friedhelm Diel munkacsoportja (Fulda, Germany) azt vizsgálta, milyen hatással van a hisztamin a citokin receptorok által közvetített jelpálya fontos elemeire, a STAT1-re és a STAT6-ra. Összehasonlították atópiás és nem atópiás egyének limfocitáinak *ex vivo* osztódó képességét IL-4 és IL-13 hatására. A hisztamin egymaga nem befolyásolta a STAT1 aktivációt sem az atópiás, sem a kontrollcsoport mintáiban, míg mind a hisztamin, mind az IL-4/IL-13 emelte a STAT6 foszforilációt az atópiás csoport mintáiban. Az eredmények arra utalnak, hogy a hisztamin elsősorban a különböző allergiás betegségekben szenvedő, atópiás betegeknél modulálja az IL-4/IL-13 által kiváltott JAK/STAT foszforulációs folyamatot. Ennek során a STAT1 expresszió csökken, miközben a STAT6 foszforiláció emelkedik. Az eredmények elősegítik a regulátor T-sejtek szerepének jobb megértését, és bizonyítják az atópiás embereknél fokozottabban érvényesülő autokrin TH2-sejt stimulációt és a TH1 citokintermelés

visszaszorulását, ami hozzájárul az allergiás betegség súlyosbodásához.

Az NFκB transzkripciós faktor új szabályozó molekuláinak azonosítása

A Novartis egyik csoportjából Enrique Saez (San Diego, CA, USA) széleskörű, genomális szinten végzett vizsgálatokról számolt be. Körülbelül 25 ezer (teljes hosszúságú) cDNS és 15 ezer siRNS felhasználásával olyan vizsgálati *microarray* rendszert alakítottak ki, melynek segítségével a génaktivitásokat és azok funkcionális következményeit tudják vizsgálni. E nagy áteresztőképességű szűrés alkalmas párhuzamosan, különféle sejttypusokban, több jelpálya számos fehérjét kódoló gén aktivitásának nyomon követésére. Az AP-1 illetve a p53 jelpálya vizsgálata során azonosítottak számos feltételezett és új onkogént, valamint tumorsuppresszor molekulát. Ezt a technológiát alkalmazták az NFκB jelpályát szabályozó fehérjék azonosításához. Találtak számos olyan cDNS-t, amelyek túlzott expresszió esetén erősítették a tumor nekrozis faktorról (TNF) kiváltható, NFκB által aktivált génextpressziót. Biokémiai módszerekkel igazolták, hogy az azonosított molekulák közül kettő az inhibitor κB (IκB) komplex része. Ez a technológia új gyógyszer-célpont-molekulák azonosítását teszi lehetővé.

Egy többfunkciós adapter, a Grb2 asszociált kapcsoló fehérje (Gab) család

Az adapter fehérjék a sejten belüli jelátvitel fontos szabályzói. Központi szerepet töltenek be a sejtaktiválódás és sejtfejlődés folyamatában. Leglényegesebb tulajdonságuk, hogy nem rendelkeznek enzimaktivitással, és szerepüket a jeltovábbításban részt vevő, különböző molekulák összekapcsolása útján fejtik ki, például szabályozhatják enzimek aktivitását. Azokat az adaptereket, amelyek számos különböző molekulával (fehérjékkel, lipidekkel) képesek kapcsolatot létesíteni, és így biztosítani a működésükhöz szükséges

szerkezetet vázfehérjéknek (scaffolding) is nevezzük. A jelátadó molekulák adapterekhez való kötődésének következménye lehet a sejten belül egymástól függetlenül elhelyezkedő fehérjék áthelyeződése a citoplazmából a sejtmembrán belső felére, vagy egyes enzimek (kinázok, foszfatázok, foszfolipázok) rendeződése szubsztrátjuk közelébe. Az adapterek által összekapcsolt fehérjék konformációja megváltozhat, ami az enzimek aktiválódását eredményezi, és növeli a jeltovábbítás hatékonyságát.

Az adapterek funkcióját olyan *szerkezeti modulok* biztosítják, amelyek képesek bizonyos más fehérje vagy lipid szerkezeti egységekhez szelektíven kapcsolódni. Az adapter fehérjék és más jeltovábbító molekulák kapcsolódásának három legfontosabb fajtája: a *src* homológ 2 (SH2) domének kötődése a foszforilált tirozin maradékokat tartalmazó motívumokhoz, az *src* homológ 3 (SH3) domének és a prolinban gazdag szekvenciák között létrejövő kapcsolat, és a *pleksztin* homológ (PH) domének kötődése a sejtmembrán többszörösen foszforilált foszfoinoziditideihez, elsősorban a foszfát-dil inozitol 3,4,5-triszfoszfáthoz (PIP3). Az SH2, SH3 és PH domének a különböző jeltovábbító molekulákban, kinázokban, foszfatázokban, foszfolipázokban és adapter fehérjékben eltérő számban és kombinációban fordulnak elő. Az adapter fehérjék a sejtaktiválódás során tirozin kinázok célpontjává válhatnak, majd a *foszforilált tirozint* tartalmazó motívumaikon keresztül további fehérjekapcsolatokat létesíthetnek (Pawson, 1997; Schlessinger, 2000). Az adapter fehérjék kölcsönhatásaik következtében sokszor vesznek részt negatív vagy pozitív visszacsatolási folyamatokban, így a sejtaktiválódás finom szabályozásáért tehetők felelőssé.

A Gab adapterfehérjék szerkezete

A Gab/Dos család adapterfehérjei nevüket egy velük kölcsönhatásba lépő másik adapterrel

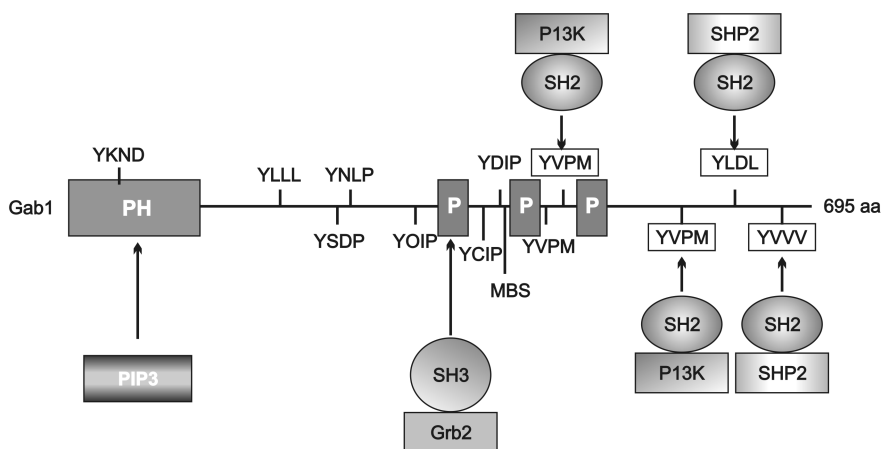
(Grb2) való kapcsolódásuk apján kapták: *Grb2 associated binder*. Számos sejtípusban megtalálhatók, és sokféle receptor jelátadási folyamataiban vesznek részt. Először *Drosophilában* mutattak ki ilyen funkcióval rendelkező fehérjét (Dos), de távoli rokonmolekulákat már a *Cenorhabditis elegans*-nál is találunk (Soc). Emlősökben három izoformát, a Gab1, Gab2, és Gab3 fehérjét írták le (Nishida, 2003).

Valamennyi Gab adapter rendelkezik *PH* doménnel, amelynek segítségével az eredetileg a citoplazmában jelen levő adapter fehérje áthelyeződhet a sejtmembránhoz; több *prolinban gazdag szekvencia*-részlettel; valamint számos *tirozinmaradékkal*, amelyek foszforilálódnak a különféle receptorok ligandum felismerését követő tirozin kináz aktiválódás eredményeként. A foszforilált motívumok több fehérje SH2 doménjével kapcsolódhatnak: eddig a *foszfolipáz C gamma* (PLC γ), az *SH2 domént tartalmazó fehérje tirozin foszfatáz* (SHP-2), a *foszfatidilinozitol 3-kináz* (PI3-K) p85 alegysége, a Crk kináz, valamint egy másik adapter fehérje (Shc) közvetlen kötődéséről számoltak be. A foszforilált Gab1- SHP-2 kölcsönhatás bizonyítottan, a PI3-K-vel való kölcsönhatás

feltehetően fokozza az enzimek aktivitását, de az még nem tisztázott, hogy a kölcsönhatások közül melyiknek milyen sejtben van valóban fiziológiás jelentősége (Gu, 2003) (1. ábra).

A Gab fehérjék sejtben belüli lokalizációja

A Gab adapter fehérjék sejtmembránhoz való kötődése nélkülözhetetlen funkciójuk kifejtése szempontjából. Ezt a különböző sejtípusokban más-más mechanizmus biztosítja. A hepatocita növekedési faktor receptor (HGFR) esetében például a Gab1 a receptor Met doménjén és a Grb2-n keresztül kapcsolódik a receptor intracelluláris részéhez (Bardelli, 1997). Az IL-3 és a vele rokon szerkezetű receptoroknál a Shc-Grb2 adapterpáros biztosítja a Gab1 és a receptorok közös b lánc közötti kapcsolatot (Gu, 1998; Nishida, 1999), az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) (Holdago-Madruga 1996) és a B-sejt receptor (BCR) esetében pedig a Gab1 PH doménje a PI3-K által termelt PIP3-hoz kapcsolódik a sejtmembránban (Hibi, 2000). Ez utóbbi kölcsönhatás egyben a PI3-K aktivitását pozitív visszacsatolás útján fokozza, hiszen a PIP3-hoz kötődött és foszforilálódott Gab1 újabb PI3-K molekulák



1. ábra • A Gab1/2 adapter fehérjék molekuláris kölcsönhatásai

megkötésére, s egyre több PIP3 termelés kiváltására képes.

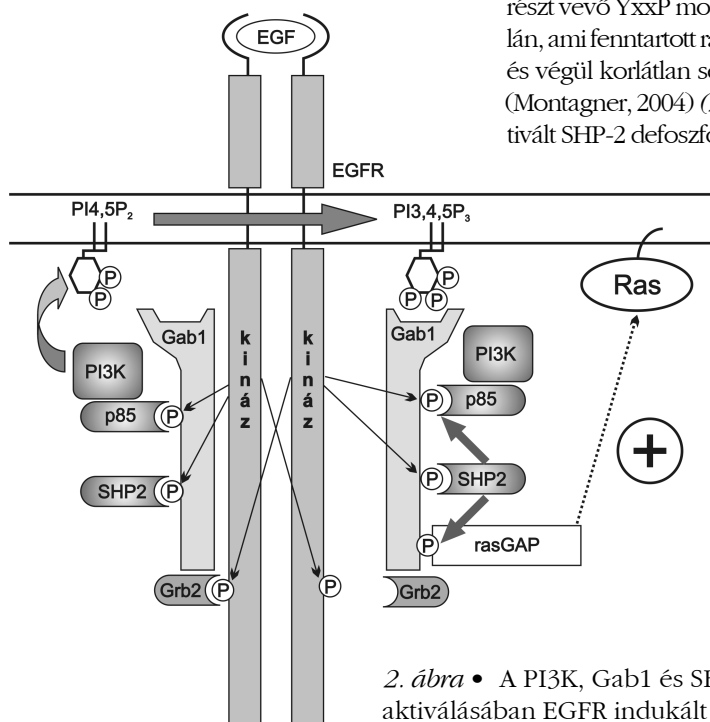
A Gab fehérjék foszforilációja, és ennek következményei

A sejtmembránhoz különbözőképpen kötődött Gab adapter fehérjét tirozin kinázok foszforilálják. Ezek lehetnek maguk a kináz aktivitással rendelkező növekedési faktor receptorok (EGFR, HGFR), vagy receptorhoz asszociált, az *src* vagy a *ZAP70* családba tartozó kinázok, mint a B-sejt receptor (BCR), illetve a T-sejt receptor (TCR) komplexek által közvetített jelátvitel során. B-sejtekben a *lyn* és a *fyn* kinázok játszhatnak szerepet a Gab foszforilációjában (Gu, 2003).

A szerin/treonin kinázok közé tartozó, extracelluláris szignálok által regulált kinázok (Erk) ugyancsak foszforilálhatják a Gab1-t, de ezzel kapcsolatban ellentmondásos eredmények láttak napvilágot. Az Erk2 a 477 Thr foszfori-

lálásával fokozhatja, míg az EGF receptoron keresztül elindított jelátvitel során egy másik, nem azonosított szerin/treonin foszforiláció útján gátolhatja a Gab1 tirozinon történő foszforilációját, és így a PI3-K kötődését (Yu, 2002). T-sejtekben IL-2 hatására a Gab2 Erk közvetített foszforilációja gátolja a tirozin foszforilációt, így az SHP-2 kötődését és aktiválódását, ami negatív visszacsatolással az Erk aktivitás gátlásához vezet (Arnaud, 2004).

Az SHP-2-Gab kölcsönhatás többféle szabályozás lehetőségét rejtí magában. EGF receptorok esetében leírták, hogy a Gab1 által aktivált SHP-2 defoszforilálhatja a Gab1 valamelyik foszforilált tirozinját, vagy valamelyik, hozzá kötődő, esetleg a közelében levő fehérjét. Újabban leírták a p21 ras fehérje negatív szabályozásában részt vevő, GTP-áz aktivitást fokozó fehérje (rasGAP) SHP-2 által közvetített szabályozását tumorsejtekben. Az SHP-2 defoszforilálja a rasGAP kötődésében részt vevő YxxP motívumot a Gab1 molekulán, ami fenntartott ras és Erk aktiválódáshoz és végül korlátlan sejtosztódáshoz vezethet (Montagner, 2004) (2. ábra). A Gab1 által aktivált SHP-2 defoszforilálhatja a PI3-K-t kötő



2. ábra • A PI3K, Gab1 és SHP-2 szerepe a Ras aktiválásában EGF indukált jelátvitelben

két Gab1 motívumot is, így inaktíválhatja a PI3-K-t (Gu, 2003).

A Gab fehérjék által betöltött biológiai funkciók

A biológia funkciókat vizsgálva a kép még összetettebb. Az eddig leírt Gab izoformák különféle funkciókkal rendelkeznek, és más a működésük az egyes sejttípusokban a különféle receptorokon keresztül elindított jelátadás során is.

A Gab1 gén kiütése embrionálisan letális, a növekedési faktor receptorokon (EGFR, HGFR) és citokin receptorokon keresztül közvetített defektív jelátvitel következtében az élőlény kifejlődése lehetetlenné válik. Ezért a Gab1 funkcióját a génkiütött állatokból nyert főtális májsejtekkel újrateremtett kiméra egerekben tanulmányozták. A kiméra állatok vad típusú Gab1-gyel való transzfektálását követően csökkent mértékben alakult ki a T-sejtektől független-2 típusú antigénekre adott válasz, és kiderült, hogy a Gab1 negatív szabályozó hatásában az SHP-2 kötőhelynek van szerepe (Itoh, 2002).

Ezzel szemben a Gab2 génkiütött állatok életképesek, de hízósejteik működése gyengül, az azonnali túlérzékenységet kiváltó mediátor anyagok felszabadulása erősen csökkent, és ez a jelenség valamilyen módon Gab2 PI3-K kötőhelyéhez kapcsolódik (Nishida, 2003). T-sejtekben a foszforilált Gab2 számos SH2 doménnel rendelkező fehérjéhez kapcsolódik, ezek között azonosították a ZAP70-et, a CD3 ζ láncát, SHP-2-t és a LAT adaptor fehérjét. TCR-en keresztül történő sejtaktiválás során a Gab2 hatékony negatív visszacsatolási körben vehet részt azáltal, hogy a jelátadást negatívan szabályozó molekulákat toboroz a lipid mikrodoménekbe (raftokba), amelyek kompetícióba lépnek a jelátvitelt pozitívan szabályozó fehérjékkel (Yamasaki, 2003). A szerzők feltételezik, hogy a Gab2 az antigén specifikus aktiválást gátló hatással rendelkezik T-sejtekben, és ezt

legnagyobbrészt az SHP-2–Gab2 kölcsönhatás közvetíti. A T-sejt receptor közvetített válasz során a Gab2 PI3-K-től függő negatív szabályozó hatását is leírták (Pratt, 2000). Ugyanakkor a citokin receptorok által közvetített jelátadásnak is fontos eleme a Gab2, és ebben az esetben pozitív szabályozó szerepet játszik (Nishida, 1999).

A Gab3 génkiütött egerekben nem találtak semmilyen jelentős különbséget a vad típusú egerekkel összehasonlítva (Gu, 2003).

Mindezek alapján elmondható, hogy a Gab családba tartozó adaptor fehérjék a jelátadás során mind pozitív, mind pedig negatív szerepet betölthetnek. Ez függ a sejt- illetve a jelátadást elindító receptor típusától, és az abban kifejezésre jutott Gab izoformától. A szabályozó funkció előjelét befolyásolhatja a Gab-hoz kötődő molekulák foszforilációs állapotának az adott jel hatására bekövetkező változása, és a Gab sejten belüli lokalizációja. Mindezek a tényezők meghatározók abból a szempontból, hogy a Gab adapter fehérje a megfelelő időben a megfelelő helyen legyen a sejtben, és megszabják a Gab által összehozott molekula komplex összetételét is.

A Gab1 és Gab2 adapter fehérjék szerepe B-limfocitákban

Saját vizsgálatainkban arra kerestünk választ, hogy milyen jelpályák állnak a Gab adaptor család két tagja, a Gab1 és a Gab2 szabályozása alatt B-limfocitákban. Az irodalmi adatok szerint a BCR-en keresztül kiváltott tirozín kináz aktiválódás következtében a Gab1 foszforilálódik, és képes közvetlen kölcsönhatásba lépni az SHP-2, PI3-K, PLC γ és a Shc fehérjékkel. A Grb2 kötődése konstitutív, de ennek mértékét a BCR-en keresztül történő stimuláció fokozza (Ingham, 1998).

Nem tisztázott azonban a Gab adapter fehérjék pontos szerepe B-sejtekben, és annak módja sem, hogy miképpen szabályozzák a Gab fehérjék a BCR által elindított jelátviteli folyamatokat. Korábbi kísérleteink során ki-

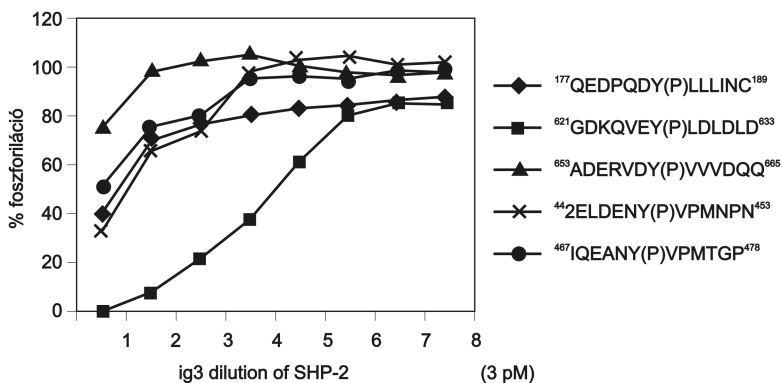
mutattuk, hogy a IIb típusú Fc γ receptoroktól (Fc γ RIIb) függő B-sejt aktivációgátlás egyik lehetséges mechanizmusa a Gab1 közvetítésével valósulhat meg. Amikor az Fc γ RII-t és a BCR-t IgG tartalmú immunkomplexek összekapcsolják, a BCR által aktivált *lyn* tirozin kináz foszforilálja az Fc γ RIIb-t is. Ennek következtében az SHP-2 fehérje foszfatáz kötődik az Fc γ RIIb tirozin alapú inhibíciós motívumához (ITIM). Ugyanakkor azonban a Gab1 is foszforilálódik és kapcsolódik az SHP-2 másik SH2 doménjéhez. A komplexen belül az Fc γ RIIb ITIM és a Gab1 foszforilált motívuma együttesen aktiválja az SHP-2-t, ami azonnal defoszforilálja a Gab1 PI3-K-t kötő motívumát. Ennek eredményeként a PI3-K aktivitás és a PIP3-függő további folyamatok gátlódnak (Sámmay, 1997; Koncz, 2001).

A Gab1 foszfopeptidek SHP-2-t aktiváló hatása, és funkcionális vizsgálata

Annak tisztázására, hogy az egyes foszforilált Gab1 motívumok hogyan befolyásolják az SHP-2 foszfatáz aktivitását, először a Gab1 foszforilált motívumainak megfelelő, szintetikus foszfopeptidek SHP2 aktiváló hatását

vizsgáltuk. Az SHP-2 két SH2 doménnel rendelkezik, és korábban kimutatták, hogy a foszfatáz aktiválásához mindkét SH2 doménnek kapcsolatba kell lépnie tirozinon foszforilált motívummal. Vizsgálataink során két SHP-2-t kötő és két PI3-K-t kötő motívumnak megfelelő foszfopeptidet hasonlítottunk össze. A foszfatáz aktivitás mérésére avidinnel fedett ELISA lemezekre mértük az előzetesen SHP-2-vel kezelt, biotinált foszfopeptideket, majd a foszfortirozintartalmat specifikus ellenanyag segítségével mértük vissza. Az YLDL motívumot tartalmazó foszfopeptid hatékonyan aktiválta a rekombináns foszfatázt, míg a másik három peptid lényegesen kisebb aktivitást mutatott, jelezve, hogy a két *SHP-2-hez kötődő motívum funkcionális szerepe nem azonos* (3. ábra).

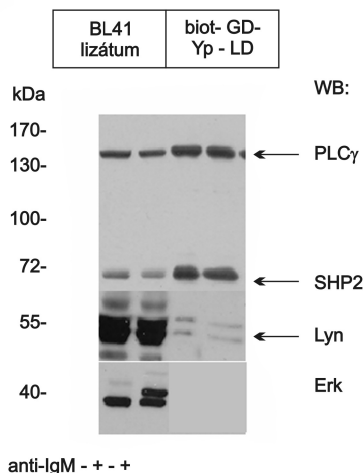
Annak vizsgálatára, hogy a foszfopeptidek közül melyik lehet a foszfatáz szubsztátja, a biotint nem tartalmazó, SHP-2-t jól aktiváló peptidet (YLDL) együtt adtuk az SHP-2-höz a biotinált, alacsony foszfatázaktiváló képességű peptiddel, és az utóbbi foszforilációs állapotát mértük. Az eredmények azt mutatják, hogy a PI3-K kötő motívum hatékonyabban defoszforilálódik az SHP2-t



3. ábra • Gab1 foszfopeptidek SHP-2 aktiváló hatásának összehasonlítása. A biotinált foszfopeptideket rekombináns SHP2 különböző mennyiségeivel inkubáltuk 37 °C-on egy órát, majd a mintákat avidinnel fedett ELISA lemezekre vittük. Az inkubálási idő leteltével a lemezt mostuk, majd a reakciót anti-foszfortirozinnal hívtuk elő.

aktiváló YLDL peptid jelenlétében, ami arra enged következtetni, hogy a PI3-K kötő foszfopeptidok bár nem aktiválják az SHP-2-t, jó szubsztrátjai a foszfatáznak. Ez az eredmény alátámasztja korábbi adatainkat, melyben a BCR-FcγRIIB keresztköti mintákban kimutattuk, hogy az SHP-2 aktiválódása következtében a Gab1-hez kötődő PI3-K mennyisége és a PI3-K aktivitás csökkent (Koncz 2001).

A továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy a két SHP-2 illetve PI3-K-t megköti foszfopeptid még milyen jelátviteli molekulákkal léphet kölcsönhatásba. A biotinált peptideket avidinnel fedett gyöngyökhöz kötöttük, és a kapcsolódó molekulákat elektroforézis követően Western blot módszerrel mutattuk



4. ábra • A Gab1⁶²¹GDKQVEY(P)LDLDD⁶³³ motívumának megfelelő szintetikus peptidhez kötődő fehérjék azonosítása. Kezeletlen és anti-IgM-mel két percre kezelt sejt lizátum mintákat (első két minta), illetve a szilárd fázishoz kötött biotinált foszfopeptidhez kötődő fehérjét (harmadik és negyedik minta) SDS-poliakrilamid elektroforézissel szétválasztottuk, a mintákat nitrocellulóz membránra vittük át, majd PLCγ, SHP-2, Lyn és Erk specifikus ellenanyagokkal hívtuk elő a membránt (Western blot, WB).

ki. Az SHP-2-t megköti peptidek mintáiban PLCγ és *lyn* tirozin kináz jelenlétét tudtuk még kimutatni, míg a PI3-K kötő peptidek más fehérjével nem reagáltak (4. ábra). Ennek alapján feltételezzük, hogy az SHP-2 vetélkedhet a PLCγ-vel a Gab1-hez való kötődésért, és így a Gab1 befolyásolhatja a PLCγ aktivitását is.

Annak eldöntésére, hogy az YLDL peptid módosíthatja-e a sejtben belüli jelátviteli folyamatokat, és milyen szerepet játszhat a natív molekulában, a sejtmembránon átjutó foszfopeptidet terveztünk, és vizsgáltuk annak hatását a sejtben belüli kalciummobilizációra. A PLCγ-aktiválódás inozitol triszfoszfát (IP3) felszabadulással jár, ami az endoplazmatikus retikulum IP3 receptoraihoz kötődve a sejtben belüli raktárakból Ca²⁺ ionok felszabadulását eredményezi. A peptidet oktanoil csoport és nyolc arginin (O-R8) hozzákapcsolásával tettük alkalmassá arra, hogy a sejtmembránon átjusson. Az O-R8- YLDL tartalmú foszfopeptid kis mértékű, de reprodukálható, gyors Ca²⁺ felszabadulást váltott ki. Ennek alapján azt feltételezzük, hogy a foszfopeptid valószínűleg az SH2 doménéhez való kötődése révén a PLCγ-t aktiválja.

A Gab1 gén átmeneti funkcionális kiütésének következményei

A Gab1 B-sejtekben betöltött funkciójának vizsgálatára a Gab1 gén átmeneti elcsendesítését terveztük. Ennek egyik módja a Gab1 specifikus, rövid szintetikus RNS (siRNS) alkalmazása, amely sejtbe való bejuttatása után az azonos szekvenciájú Gab1 mRNS-hez kötődve kiváltja annak degradálódását, s így a fehérje mennyiségének átmeneti csökkenését. Az siRNS-sel kezelt mintákban a Gab1 mennyisége 24 óra elteltével jelentősen csökkent. A Gab1 közvetített funkciók közül az Akt/PKB, valamint az Erk aktiválódást követtük nyomon a BCR-en keresztül stimulált mintákban. Mindkét kináz aktiválódását foszforilációja jelzi, amit a foszforilált formára

specifikus ellenanyagok segítségével, Western blotton mutattunk ki. A 24 órás Gab1 siRNS kezelést követően az Akt foszforiláció mértéke csökkent, ami arra utal, hogy a PI3-K/Akt útvonalat a Gab1-en kívül más fehérjék is szabályozzák. Ugyanakkor az Erk foszforiláció vizsgálata azt mutatta, hogy a részleges Gab1 expresszió csökkenést mutató mintákban is jelentős mértékben csökkent az Erk foszforiláció, vagyis Gab1 hiányában a BCR-en keresztül elindított jelátviteli folyamatok hatására az Erk nem, vagy sokkal kisebb mértékben aktiválódott. Ez arra utal, hogy a Gab1 elsődleges feladata B-sejtekben az Erk aktiválódás szabályozása lehet.

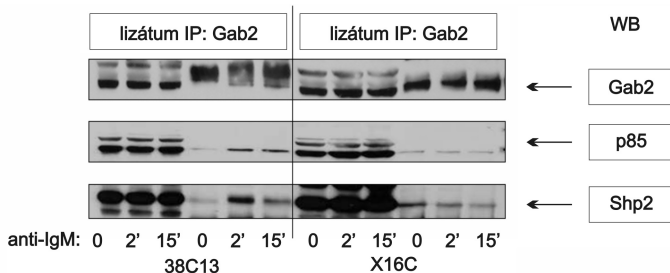
A Gab2 szerepe egér B-sejtekben

A Gab2 szerepét olyan egér B-sejtekben vizsgáltuk, melyek Gab1-t nem tartalmaznak. A 38C13 sejtvonal az éretlen B-sejtekre jellemző vonásokkal rendelkezik, míg vizsgálataink alapján az X16c sejtvonal a marginális zóna B-sejtekhez hasonló. A Gab2-t specifikus ellenanyag segítségével immunprecipitáltuk, majd vizsgáltuk a tirozin foszforilációt, és azonosítottuk a Gab2-höz kapcsolódó fehérjéket. A 38C16 sejtekben a Gab2 a BCR keresztkö-

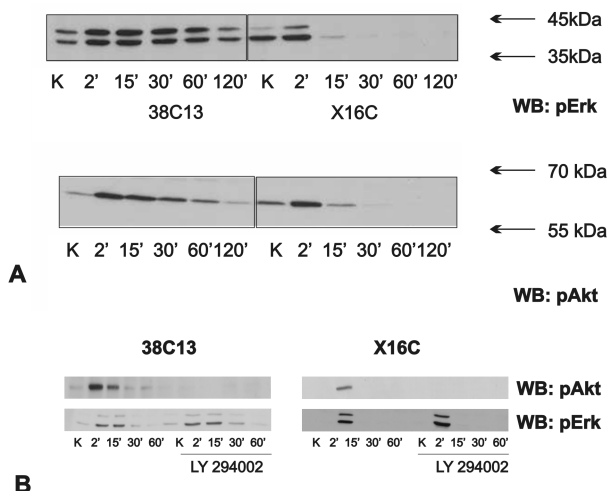
tés hatására tirozin foszforiláción esett át, ami elektroforetikus mobilitása megváltozásával járt. Ezzel szemben az X16c sejtekben a Gab2 nem mutatott indukált tirozin foszforilációt. A Gab2-höz kötődő fehérjék vizsgálata során a 38C16 sejtekben a PI3-K és az SHP-2 kötődését tudtuk kimutatni. Ugyanakkor az X16c sejtekben csak konstitutív módon, kis mértékben kapcsolódtak a Gab2-höz ezek a fehérjék (5. ábra).

Megvizsgáltuk az Erk és az Akt aktiválódás (foszforiláció) kinetikáját is. A 38C16 sejtekben mind az Erk, mind az Akt foszforilációja indukálódott, és fennmaradt hatvan percen át, míg az X16c sejtekben tizenöt perc után mindkét aktivitás megszűnt. Ez arra utal, hogy a Gab2 BCR indukált tirozin foszforilációja előfeltétele a fenntartott Erk és Akt jel kialakulásának (6a. ábra).

A továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy szükséges-e a PI3-K aktivitása a Gab2 további fehérjékkel való kölcsönhatásaihoz. PI3-K gátló (LY294002) mellett a Gab2 /SHP-2 kapcsolat nem jött létre, ami jelzi, hogy a Gab2, feltehetőleg a PH domén / PIP3 kapcsolat hiányában nem foszforilálódott. A PI3-K gátló teljesen megszüntette az Akt



5. ábra • A Gab2 foszforilációja BCR stimulus következtében és a Gab2-höz kötődő fehérjék azonosítása 38C13 és X16C sejtekben. 38C13, illetve X16C sejteket anti-IgM-mel stimuláltunk 2 és 15 percig, majd a sejteket Triton X100 detergens tartalmú pufferben szolubilizáltuk (lizátum). A lizátummintákat és a Protein G gyöngyökhöz kötött Gab2-specifikus ellenanyaggal immunprecipitált (IP) mintákat SDS-poliakrilamid elektroforézisnek vettettük alá, nitrocellulóz membránra vittük át, majd Gab2 -re, PI3-K p85 alegységére, és SHP-2-re specifikus ellenanyagokkal hívtuk elő.



6. *ábra* • Az Erk és az Akt foszforilálódásának kinetikája BCR keresztkötést követően 38C13 és X16C sejtekben. b) A PI 3-kináz gátló LY294002 hatása az Akt és az Erk foszforilációra. A kezeletlen, illetve LY294002 kezelt sejteket anti-IgM-mel különböző ideig stimuláltuk, majd szolubilizáltuk detergens tartalmú pufferben, SDS-poliakrilamid elektroforézis követően a mintákat nitrocellulóz membránra vittük át, majd az Erk, illetve az Akt foszforilált (aktivált) formájára specifikus ellenanyagokkal hívtuk elő.

aktiválódását is. Ennek elsősorban az lehet az oka, hogy az Akt szabályozásában PI3-K függő kináz, a PDK vesz részt, és mind az Akt, mind PDK aktiválódásához nélkülözhetetlen a PIP3, amelyhez PH doménjeiken keresztül kapcsolódnak. Ugyanakkor a PI3-K gátlása egyáltalán nem befolyásolta az Erk foszforilálódását egyik sejt típusban sem, ami arra utal, hogy ez B-sejtekben a Gab2/SHP-2 kölcsönhatástól független folyamat (6b. *ábra*).

A Gab2 sejtben belüli eloszlásának *konfokális mikroszkópos* analízise azt mutatta, hogy 38C16 sejtekben néhány perccel az aktiválást követően a Gab2 a citoplazmából a sejtmembránhoz helyeződött át, míg a X16C sejtekben inkább a sejtmag közelében helyezkedett el. Az előző adatokkal együtt ez az eredmény azt igazolja, hogy a Gab2 foszforilációjának előfeltétele az adapter fehérje sejtmembránhoz való áthelyeződése.

Összegezve elmondhatjuk: a Gab1 és Gab2 eltérő szerepet tölt be B-sejtekben. A Gab1 elsősorban az Erk aktiválásában vesz részt, míg a PI3-K-tól függő folyamatokat, így pl. a sejt túléléséhez vezető anti-apoptotikus jeleket gátolhatja is. A Gab2 /SHP-2 út vonalában – legalábbis a vizsgált egér B-sejt vonalakban – nem befolyásolja az Erk foszforilációját, de a Gab2 tirozin foszforilációja szerepet játszik az Erk aktiváció fenntartásában.

A Gab fehérjék tehát az immunsejtekben éppúgy, mint a tumorsejtekben kulcsszerepet játszanak különféle jelátviteli útvonalak során. A továbbiakban számos fontos kérdés vár még tisztázásra, mint például az SHP-2 célmolekuláinak azonosítása, és az egyes Gab fehérjékhez kapcsolt sejt-specifikus funkciók megismerése.

Kulcsszavak: *jelátvitel, SLAM, SAP, GAB, tirozinkináz, stat, Jak*

IRODALOM

- Arnaud, Mary – Crouin, C. – Deon, C. – Loyaux, D. – Bertoglio, J. (2004): Phosphorylation of Grb-2 Associated Binder 2 on Serine 623 by Erk MAPK Regulates Its Association with the Phosphatase SHP-2 and Decreases STAT5 Activation. *The Journal of Immunology*. 173, 3962–3971.
- Bardelli, Alberto – Longati, P. – Gramaglia, D. – Stella, M. C. – Comoglio, P. M. (1997): Gab1 Coupling to the HGF/Met Receptor Multifunctional Docking Site Requires Binding of Grb2 and Correlates with the Transforming Potential. *Oncogene*. 15, 3103–3111.
- Burdon, Tom – Stracey, C. – Chambers, I. – Nichols, J. – Smith, A. (1999): Suppression of SHP-2 and Erk Signaling Promotes Self Renewal of Embryonic. *Developmental Biology*. 210, 30–43.
- Gu, Haihua – Neel, Benjamin G. (2003): The “Gab” in Signal Transduction. *Trends in Cell Biology*. 13, 122–130.
- Gu, Haihua – Pratt, J. C. – Burakoff, S. J. – Neel, B. G. (1998): Cloning of p97/Gab2, the Major SHP-2 binding Protein in Haemopoietic Cell. *Molecular and Cellular Biology*. 2, 729–740.
- Hibi, Masahiko – Hirano, Toshio (2000): Gab Family Adaptor Molecules in Signal Transduction of Cytokine and Growth Factor Receptors, and T and B Antigen Receptors. *Leukemia and Lymphoma*. 37, 299–307.
- Holdago-Madruga, Marina – Emlet, D. R. – Moscatello, D. K. – et al. (1996): A Grb2 Associated Docking Protein in EGF and Insulin Receptor Signaling. *Nature*, 379, 560–564.
- Ingham, Robert J. – Holdago-Madruga, M. – Siu, C. – Wong, A. J. – Gold, M. R. (1998): The Gab1 Protein Is a Docking Site for Multiple Proteins Involved in Signaling by the B Cell Antigen Receptor. *The Journal of Biological Chemistry*. 273, 30630–30637.
- Itoh, Shousaku – Itoh, M. – Nishida, K. – Yamasaki, S. – Yoshida, Y. – Narimatsu, M. – Park, S. J. – Hibi, M. – Ishiara, K. – Hirano, T. (2002): Adapter Molecule Grb-2 Associated Binder 1 Is Specifically Expressed in Marginal Zone B Cells and Negatively Regulates Thymus Independent Antigen-2 Responses. *The Journal of Immunology*. 168, 5110–5116.
- Koncz Gábor – Tóth G. K. – Bökönyi Gy. – Kéri Gy. – Pecht, I. – Medgyesi D. – Sármay G. (2001): Co-clustering of Fcγ and B cell Receptors Induces Dephosphorylation of the Grb2-associated Binder 1 Docking Protein. *European Journal of Biochemistry*. 268, 3898–3906.
- Montagner, Alexandra – Yart, A. – Dance, M. – Perret, B. – Salles, J.-P. – Raynal, P. (2004): A Novel Role for Gab1 and SHP-2 in Epidermal Growth Factor-induced Ras Activation. *The Journal of Biological Chemistry*. 280, 5350–5360.
- Morra, Massimo – Simaro-Grande, M. – Martin, M. – Chen, A. S. – Lanyi, A. – Silander, O. – Calpe, S. – Davis, J. – Pawson, T. – Eck, M. J. – Sumegi, J. – Engel, P. – Li, S. C. – Terhorst, C. (2001): Characterization of SH2D1A Missense Mutations Identified in X-linked Lymphoproliferative Disease Patients. *The Journal of Biological Chemistry*. 276, 39, 36809–36816.
- Nishida Keigo – Yoshida, Y. – Itoh, M. – Fukada, T. – Ohtani, T. – Shirogane, T. – Atsumi, T. – Takahashi-Tezuka, M. – Ishihara, K. – Hibi, M. – Hirano, T. (1999): Gab Family Adaptor Proteins Act Downstream of Cytokine and Growth Hormone Receptors. *Blood*. 93, 1809–1816.
- Nishida Keigo – Hirano, Toshio (2003): The Role of Gab Family Adapter Proteins in the Signal Transduction of Cytokine and Growth Factor Receptors. *Cancer Science*. 94, 1029–1033.
- Pawson, Tony – Scott, John D. (1997): Signaling through Scaffold, Anchoring and Adaptor Proteins. *Science*. 278, 2075–2080.
- Pratt, Joanne C. – Igras, V. E. – Maeda, H. – Baks, S. – Gelfand, E. W. – Burakoff, S. J. – Neel, B. G. – Gu, H. (2000): Gab2 Mediates an Inhibitory Phosphatidylinositol 3-kinase Pathway in T Cell Antigen Receptor Signaling. *The Journal of Immunology*. 165, 4158–4163.
- Sármay G. – Koncz G. – Pecht, I. – Gergely, J. (1997): Fcγ Receptor Type IIb Induced Recruitment of Inositol and Protein Phosphatases to the Signal Transducing Complex of Human B Cells. *Immunology Letters*. 57, 159–164.
- Schlessinger, Joseph (2000): Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. *Cell*. 103, 211–225.
- Yamasaki, Satoru – Nishida, K. – Sakuma, M. – Berry, D. – McGlade, C. J. – Hirano, T. – Saito, T. (2003): Gads/Grb2-mediated Association with LAT Is Critical for the Inhibitory Function of Gab2 in T Cells. *Molecular and Cellular Biology*. 23, 2515–2529.
- Yu, Cheng Fang – Liu, Z. X. – Cantley, L. G. (2002): Erk Negatively Regulates the EGF-Mediated Interaction of Gab1 and the PI3-kinase. *The Journal of Biological Chemistry*. 277, 19382–19388.

SZÉNHIDRÁT-SPECIFIKUS IMMUNITÁS

Buzás Edit

az orvostudomány kandidátusa

Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézete

buzedi@dgci.sote.hu

Számos példát ismerünk a tudomány történetéből arra, hogy egy-egy kiemelkedő jelentőségű felfedezés miként határozza meg évek-re-évtizedekre a kutatás irányát. Arra is van sok példa, hogy korai, alapvető felismerések hogyan merülhetnek a feledés homályába hosszú időre, ha a tudományos közvélemény figyelme éppen másfelé irányul egy adott időszakban.

A szénhidrátokkal szembeni immunitás vizsgálata a fehérje antigénekkal kapcsolatos vizsgálatok sikere miatt szorult háttérbe az elmúlt évtizedekben. A modern immunológia születése a XX. század második felére tehető, mely során tisztázódott az immunrendszer sejtjeinek, a limfocitáknak a szerepe, az immunrendszer működésének elve, a klónszelekción alapuló immunitás. Ismertté vált, hogy szemben az eredeti konformációban antigéneket felismerni képes B limfocitákkal, a T-sejtek a komplex fehérje antigének úgynevezett antigénbemutató sejteken belül történő, peptidekké való lebontása után képesek csak antigénfelismerésre. Nyilvánvalóvá vált, hogy ennek a peptidfelismerésnek alapvető sajátossága az MHC restrikció, azaz csak saját MHC-molekulákkal való együttes antigénbemutató vezetethet a T-sejtek aktivációjához. A hibridóma technika kifejlesztése révén lehetőség nyílt arra, hogy monoklonális antitesteket hozzunk létre, melyek egyedi specifikása elvezetett az immunrendszeri sejtek működésének molekuláris jellemzéséhez. Megismerhettük a sejtek aktiválásának feltételeként az antigénfel-

ismerő receptor ligandkötése mellett az úgynevezett ko-stimulációs szignálok jelentőségét, számos ismeret birtokába jutottunk az immunrendszeri sejtek aktivációjához vagy éppen funkciójuk gátlásához vezető jelátviteli utakat illetően. Fény derült a T-sejt alpopulációk egyensúlyának jelentőségére (Th1/Th2), a dendritikus sejtek megkülönböztetett szerepére az immunválasz kimenetelének meghatározásában. Legutóbb többek között a regulátoros T-sejtek felfedezése és a patogénekre jellemző molekuláris mintázat (PAMP) felismerő fehérjek közé tartozó, eredetileg ecetmuslicában leírt, az embrió dorsoventrális tengelyének kialakításában szerepet játszó Toll fehérjéhez szerkezetileg hasonló receptorcsalád (Toll-like receptor – TLR) tagjainak a természetes immunitás sejtjein való kifejeződése, és azok szerepe került az immunológia fókuszába. Eközben az esetek túlnyomó többségében az antigénspecifikus immunválasz vizsgálata a fehérje antigénnel szembeni immunitás vizsgálatára szorítkozott.

Az immunológia tankönyvek is szűkszavúan emlékeznek meg a többnyire T-sejt independens antigénként vagy hapténként emlegetett szénhidrát struktúrákról, melyekkel szemben elsősorban IgM típusú antitestek termelődnek szervezetünkben.

Pedig Karl Landsteiner AB0 vércsoportrendszerrel szembeni alapvető megfigyelései közel százévesek. Az 1930-ban Nobel-díjban részesült tudós a szénhidrát-immunológia alapjait fektette le a vörösvértestek felszínén

jelen lévő antigénrendszer leírásával. Az A vércsoport-hoz tartozó személyek vörsvértest felszíni antigénjeit mindössze egyetlen N-acetil galaktózamin különbözteti meg a B vércsoportú egyénekétől, akik antigénjében ugyanazon oligoszaccharida-lánc-hoz terminálisan az N-acetil galaktózamin helyett galaktóz kapcsolódik, míg a 0-s vércsoport esetében a fent említett terminális monoszaccharidák egyike sincs jelen.

Közismert, hogy az A vércsoportú személyek B vércsoport-antigénnel szembeni keringő antitestekkel rendelkeznek, míg azokban, akik a B vércsoport-hoz tartoznak, anti-A keringő antitestek vannak jelen (a jelenség hátterében feltehetőleg mikrobiális, például bélbaktérium eredetű szénhidrát antigénnel való szenzibilizáció áll). A 0-s vércsoportú személyekben mind anti-A, mind anti-B antitestek jelen vannak, míg az AB vércsoportú személyek nem rendelkeznek keringő antitesttel az A vagy B antigének ellen.

A fentiek alapján három alapvető következtetést is levonhatunk:

1. Létezik szénhidrát-specifikus immunitás emberben;
2. Szénhidrát-specifikus immuntolerancia is kell hogy létezzék, hiszen adott vércsoport-hoz tartozó személyek esetében nem mutathatók ki a saját vércsoport antigénekkel szembeni, keringő antitestek;
3. Ennek a szénhidrát antigénnel szemben kialakuló antitestválasznak genetikai meghatározottsága kell hogy legyen, hiszen az AB0 vércsoportrendszer közismert módon öröklődik.

Napjainkra már ismert az AB0 lókuszt (9q34.1-34.2), ahol glikozil transzferáz enzim gén található. Az is ismertté vált, hogy a 0 allél lényegében megegyezik az A alléllal, a különbség mindössze egyetlen bázis delécia (258-G), amely révén eltolódik a genetikai kód leolvasási kerete (frame shift), így erről a kódról nem keletkezik funkcióképes glikozil transzferáz enzim.

A B allél esetében is csak néhány bázis különbség figyelhető meg, és a fehérje termék is mindössze négy aminosavban tér el az A allél által kódolt enzimfehérjétől.

Eddig 88 allélvariáns írtak le 52 polimorf helyen az AB0 kódoló régió körül.

Fenti példából kiderül, hogy a korai, szénhidrát-specifikus immunreaktivitásra vonatkozó megfigyelések értelmezéséhez a modern genomika nyújthat értékes segítséget.

Az a meglepő felismerés, hogy a humán genom géneinek száma mindössze 20-30 ezer közötti, egyértelműen felhívta a figyelmet a poszt-transzlációs módosulások jelentőségére.

Miközben az elmúlt évtizedekben az immunológiában a figyelem a fehérje antigének immunfelismerésére összpontosult, addig a szénhidrát antigének szerkezeti sokfélesége messze felülmúlja a fehérjéket.

Ha a hat elemből felépülő szerkezeteket tekintjük, a különbség magáért beszél (Laine, 1997):

Hexamer struktúrák

Hexanukleotidok	4096	variáns
Hexapeptidek	$6,4 \times 10^6$	variáns
Hexaszaccharidok	$1,44 \times 10^{15}$	variáns

Figyelembe véve, hogy az immunrendszer számára a B-sejt receptorok esetében hozzávetőlegesen 10^{13} féle, a T-sejt receptorok esetében 10^{18} féle receptorspecifitás áll rendelkezésre, felvetődik a kérdés, hogyan birkózik meg immunrendszerünk a szénhidrátstruktúrák hatalmas diverzitásával. Elképzelhetetlennek tűnik, hogy az immunrendszer minden egyes szénhidrátstruktúra specifikus felismerésére külön antigénreceptor-fehérjét hozzon létre.

Feltételezhetjük tehát, hogy léteznek az immunrendszer esetében olyan, a rendkívül sokféle szénhidrátszerkezetet kevesebb közös nevezőre hozó, „receptorgén-takarék-

kos” stratégiák, melyek segítségével az immunrendszer elemei képesek a saját-idegen, ártalmas-ártalmatlan szénhidrát antigének megkülönböztetésére.

Mint korábban említettük, polimer szénhidrátstruktúrák TI-2 (thymus independent 2) típusú antigénként a B-sejt receptor többszörös kereszt kötése révén aktiválnak B-sejteket. Számos TI-2 antigén esetében a CD5⁺ B1 B-sejtek szerepét írták le. A B1 B-sejtek polireaktív, kevésbé specifikus IgM antitesteket termelnek. A polireaktív szénhidrát-specifikus IgM antitestek önmagukban is egyfajta „egyszerűsítő” stratégiát képviselhetnek a szénhidrát antigénnel szembeni immunválasz során.

A közelmúlt vizsgálatai még közelebb vihetnek bennünket a szénhidrát antigénnel szembeni „gazdaságos” immunfelismerés megértéséhez.

1. A konvergens epitóp (antigén determináns) felismerés stratégiája

A közelmúltban leírt megfigyelés szerint két, egymástól függetlenül létrehozott, Lewis Y tetraszacchariddal (Fuc ($\alpha 1 \rightarrow 2$) Gal($\beta 1 \rightarrow 4$) [Fuc($\alpha 1 \rightarrow 3$)] GlcNac) reagáló monoklonális antitest szinte tökéletesen megegyező stratégiát (lényegében azonos antigénkötést kialakító aminosavakat) alkalmazott, mely jelentős hasonlóságot mutatott egyszersmind egy lektin (*a Lectin IV of Griffonia simplicifolia*) ugyanazon tetraszaccharidot kötő szerkezetével (Ramsland et al., 2004).

A fenti jelenséget, a különböző immunrendszerei receptorok konvergens, konzervált szénhidrát antigén-kötő stratégiáját számos különböző munkacsoport eredményei megerősítik.

2. Az indukált illeszkedés (induced fit) stratégiája

Bakteriális lipopoliszaccharid (LPS) ellen hoztak létre olyan szénhidrát-specifikus monoklonális ellenanyagot, mely egyaránt reagál a terminális monoszaccharid egy-

ségben megegyező tri-, di- és monoszaccharida epitópokkal (Nguyen et al, 2003). A fenti monoklonális ellenanyag szabad és ligandkötött formáinak kristályszerkezeti vizsgálata szerint a szabad és bármely szénhidrát ligandot kötő forma térszerkezete között lényeges különbség mutatkozott: az immunglobulin nehézlánc 3-as antigén-kötő hurok részletének (CDR H3) konformációja bármely ligandkötött formában azonos volt, de jelentősen eltért a szabad formától.

Feltehetőleg a fenti mechanizmus, tehát a konzervált terminális monoszaccharidat kötő zseb mellett meglévő jelentős flexibilitás lehetővé teszi, hogy szénhidrátkötő antitestek több, különböző hosszúságú szénhidrátstruktúrával kapcsolódni tudjanak.

3. Az antitest domén-kicserélődés stratégiája (Calarese et al., 2003)

Az AIDS okozója, a HIV vírus gp120 glikoproteinje ellen létrehozott, Man9GlcNac2 epitópot felismerő monoklonális antitest esetében figyeltek fel a jelenségre. Már a negatívan festett elektronmikroszkópos felvételeken feltűnt, hogy a fenti antitest esetében a jellegzetes Y alakú antitestmolekula képe módosul: az Y két felső karja szokatlanul közel helyezkedik el egymáshoz, szinte párhuzamosak mind a szabad, mind a ligandkötött forma esetében. A kristályszerkezeti vizsgálatok hasonlóképpen azt igazolták, hogy a két nehézlánc variábilis régiói (V_H) egymással mintegy összefekve egy új közös antigén-kötő domént hoznak létre a két, hagyományos nehéz és könnyű láncok által alkotott $V_H - V_L$ domén mellett: a $V_H - V_H$ domént. E stratégia révén lehetővé válik, hogy egy adott antitest egymáshoz közel elhelyezkedő epitópok clusterével létesítsen kapcsolatot.

Glikolipid antigének T-sejtek általi felismerése

A glikolipid antigéneket az immunrendszer nem az igen polimorf MHC/HLA molekulák-

kal mutatja be, hanem a nem polimorf CD1 molekulák révén.

A CD1b-restrikcióval glikolipid antigént felismerő T-sejtek számára a megfigyelések szerint viszonylag közömbösnek bizonyulnak a lipid farkak változásai. A CD1 molekula hidrofób gödre meglehetősen aspecifikus módon köti az acil csoportokat, így a hidrofíli szénhidrátreszletek szabadon hozzáférhetőek a specifikus T-sejt receptorok számára (Moody et al., 1997).

A CD1d restrikcióval glikolipideket felismerő NKT-sejtek a közelmúltban az immunológia fókuszába került, immunregulációban részt vevő sejtek, melyek igen korlátozott T-sejt receptorrepertoárral rendelkeznek. Ez a korlátozott receptor repertoár szintén példázza az igen sokféle szénhidrát struktúra leegyszerűsített, konvergens és gazdaságos immunfelismerését.

MHC-I restrikciójú glikopeptid bemutatás T-sejtek számára

Érdekes helyzetet írtak le a közelmúltban egy MUC1 glikopeptid MHC-I molekulához kötött formája esetén (Apostolopoulos et al., 2003). Kiderült, hogy a glikopeptid N acetil galaktózzamin része a mélybe, a peptidkötő gödör feneké felé tekintve MHC-horgonyként funkcionál, jelentősen megnövelve a peptid MHC-hez való kötődésének erősségét. Így nemcsak, hogy külön glikopeptid-specifikus receptorszerkezetre nincs szükség, hanem a glikoziláció ilyen formában segítheti a lehorgonyzott peptid epitóp T-sejtek általi felismerését.

Ismerünk azonban példát arra is, hogy miközben a peptid hagyományos módon rögzül az MHC-I molekula peptidkötő gödrében, a hozzá kapcsolódó szénhidrát struktúrák előemelkednek a gödör szintjéből, és a T-sejt receptor felé tekintenek. A glikoziláció helye kulcsfontosságúnak tűnik a peptiden belül. A centrális aminosavakhoz kapcsolódó mono- vagy diszacharid szerkezetek

esetén, mind az α/β , mind a γ/δ T-sejtek receptora képes specifikus kapcsolatot létesíteni a glikopeptiddel és a peptidkötő gödröt határoló két a hélix egyes részeivel. Azonban úgy tűnik, a gödör és a határoló a hélixek szintjéből való jelentősebb előemelkedés (például a peptidhez kapcsolódó triszacharid esetén, már nem kedvez az α/β T-sejtek általi felismerésnek, ilyen glikopeptideket a γ/δ T-sejtek receptora képes felismerni (Speir et al., 1999).

MHC-II restrikciójú glikopeptid bemutatás T-sejteknek

Egyes bakteriális poliszacharidák ikerionos karakterűek (zwitterionic polysaccharide – ZPS), az ismétlődő diszacharida egységek alternálva hordoznak COO^- és NH_3^+ csoportokat. Ilyen ikerionos poliszacharidák esetében leírták a szénhidrát antigének antigén-bemutató sejteken belüli, MHC-II molekula segítségével történő bemutatását α/β T-sejtek számára. Az extracelluláris eredetű ZPS antigének sejten belüli lebontásáért nem lizoszomális enzimek felelősek, hanem az *oxidative burst* során a NOS enzim hatására keletkező nitrogénmonoxid (Cobb et al., 2004).

Napjainkra számos technikai problémát sikerült megoldani az oligoszacharid-szintézist és szekvenálást illetően, hozzáférhetőkké váltak az első *microarray* alapú szénhidrát *chipek*, melyek felhasználásával egyidejűleg igen nagyszámú szénhidrát vizsgálható.

A vércsoport antigénekkal kapcsolatban említett példa is mutatja, hogy a genomika eszköztára segítségével feltárhatjuk a glikoziláció genetikailag meghatározott hátterét. A glikozil transzferáz és glikozidáz enzimek polimorfizmusainak, a glikozilációs helyeket érintő genetikai változatoknak, a szénhidrát epitópokat utánozni képes peptidek genetikai meghatározottságának a vizsgálata közelebb vihet bennünket a betegségekkel asszociált glikozilációs változások megértéséhez. A bioinformatika és a proteomika lehetőségeit

egyesítve a kibontakozó új tudomány, a *glikomika* gazdagodó eszköztárával lehetőség nyíllhat a szénhidrát-fehérje kapcsolódás teljesebb megértésére, a szénhidrát-specifikus immunrepertoár teljes feltérképezésére. Mindezen eredmények birtokában a fer-

tőző, autoimmun és malignus megbetegedésekkel szembeni vakcinák tervezése új korszakba léphet.

Kulcsszavak: *szénhidrát, immunitás, anti-gén receptorok, glikoprotein, glikomika*

IRODALOM

- Apostolopoulos, Vasso – Yuriev, E. – Ramsland, P. A. – Halton, J. – Osinski, C. – Li, W. – Plebanski, M. – Paulsen, H. – McKenzie, I. F. (2003): A Glycopeptide in Complex with MHC Class I Uses the GalNAc Residue as an Anchor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 100, 15029–15034.
- Calarese, Daniel A. – Scanlan, C. N. – Zwick, M. B. – Deechongkit, S. – Minura, Y. – Kunert, R. – Zhu, P. – Womald, M. R. – Stanfield, R. L. – Roux, K. H. – Kelly, J. W. – Rudd, P. M. – Dwek, R. A. – Katinger, H. – Burton, D. R. – Wilson, I. A. (2003): Antibody Domain Exchange is an Immunological Solution to Carbohydrate Cluster Recognition. *Science*. 300, 2065–2071.
- Cobb, Brian A. – Wang, Q. – Tzianabos, A. O. – Kasper, D. L. (2004): Polysaccharide Processing and Presentation by the MHCII Pathway. *Cell*. 117, 677–687.
- Laine, Roger A. (1997): The Information-storing Potential of the Sugar Code. In: Gabius, Hans-Joachim – Gabius, Sigrun (eds.): *Glycosciences: Status and Perspectives*. Chapman & Hall, London, Weinheim, 1–14.
- Moody, D. Branch – Reinhold, B. B. – Guy, M. R. – Beckman, E. M. – Frederique, D. E. – Furlong, S. T. – Ye, S. – Reinhold, V. N. – Sieling, P. A. – Modlin, R. L. – Besra, G. S. – Porcelli, S. A. (1997): Structural Requirements for Glycolipid Antigen Recognition by CD1b-restricted T Cells. *Science*. 278, 283–286.
- Nguyen, Hoa P. – Seta, N. O. – MacKenzie, C. R. – Brade, L. – Kosma, P. – Brade, H. – Evans, S. V. (2003): Gemline Antibody Recognition of Distinct Carbohydrate Epitopes. *Natural Structural Biology*. 10, 1019–25.
- Ramsland, Paul A. – Farrugia, W. – Bradford, T. M. – Mark, Hogarth P. – Scott, A. M. (2004): Structural Convergence of Antibody Binding of Carbohydrate Determinants in Lewis Y Tumor Antigens. *Journal of Molecular Biology*. 340, 809–18.
- Spear, Jeffrey A. – Abdel-Motal, U. M. – Jondal, M. – Wilson, I. A. (1999): Crystal Structure of an MHC Class I Presented Glycopeptide That Generates Carbohydrate-specific CTL. *Immunity*. 10, 51–61.



GENOMIKAI KUTATÁSOK A BŐRGYÓGYÁSZATBAN

Szell Márta

PhD, tudományos főmunkatárs
MTA–SZTE Dermatológiai Kutatócsoport
szell@mail.derma.szote.u-szeged.hu

Sonkoly Enikő

PhD-hallgató
SZTE Bőrgyógyászati és
Allergológiai Klinika
esonkoly@mail.derma.szote.u-szeged.hu

Bata-Csörgő Zsuzsanna

PhD, egyetemi docens, SZTE Bőrgyógyászati
és Allergológiai Klinika, MTA–SZTE Dermatológiai
Kutatócsoport – bata@derma.szote.u-szeged.hu

Dobozy Attila

az MTA rendes tagja, egyetemi tanár
SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
MTA–SZTE Dermatológiai Kutatócsoport
magony@mail.derma.szote.u-szeged.hu

Kemény Lajos

az MTA doktora, tanszékvezető egyetemi tanár
SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
MTA–SZTE Dermatológiai Kutatócsoport
kl@mail.derma.szote.u-szeged.hu

Bevezetés

A mindennapos bőrgyógyászati gyakorlatban régóta ismert, hogy egyes bőrbetegségek – melyek közül jó néhány igen súlyos tünetekkel jár, némelyikük az élettel is összeegyeztethetetlen – nagyon kis gyakorisággal fordulnak elő, és családi halmozódást mutatnak. A genetika mendeli szabályainak ismeretében a 20. században számos ilyen ritkán előforduló, súlyos bőrgyógyászati kórkép öröklődésmenetére derült fény: családfaelemzések alapján tisztázták, hogy recesz-szíven vagy dominánsan öröklődnek, illetve egyes betegségek esetében az is nyilvánvalóvá vált, hogy nemi kromoszómához kötötten öröklődnek. Ezeket a bőrgyógyászati kórképeket összefoglalóan genodermatózisoknak hívjuk. Más, jóval gyakoribban előforduló bőrbetegségek (pikkelysömör, atópiás dermatitisz) esetében is felfigyelték rá, hogy a tünetek megjelenése egyes családokban gyakoribb, de a genodermatózisok-

kal ellentétben e kórképekben nem volt egyértelműen levezethető az öröklődésmenet, illetve a megfigyelések szerint környezeti és életmódbeli tényezők is nagymértékben befolyásolják az ezekkel a bőrbetegségekkel járó tünetek megjelenését. A fenti kórképeket mindezen tényezők alapján multifaktoriális bőrbetegségeknek hívjuk.

Mind a genodermatózisok, mind a multifaktoriális bőrbetegségek hátterében álló genetikai eltérések azonosításának, illetve azok szerepének tisztázásában a kóroki folyamatokban, nagy lendületet adott az 1990-ben induló Humán Genom Projekt. A nemzetközi összefogással, állami intézmények és magáncégek bevonásával létrejött grandiózus munka eredményeként napjainkra 3×10^9 bázispárnnyi humán genomi DNS szekvenálása történt meg, és a szekvenciaadatok alapján 30-35 ezer gén jelenlétét feltételezik a teljes humán genomban. Bár még mindig van kb. egyszázaléknyi össze nem illesztett rész, a humán genom szinte teljes mértékű

ismerete új távlatokat nyit a genetikai háttérű kórképek pathogenezisének megismerésében. Napjainkban az eddig használt, rendkívül munka- és időigényes ún. pozicionális klónozási és funkcionális vizsgálati módszerek helyébe a Humán Genom Project adatain alapuló genomikai és proteomikai vizsgálati módszerek lépnek.

Mely területeken számíthatunk nagy előrelépésre a közeljövőben? Egyrészt a már jellemzett, különböző bőrgyógyászati kórképekkel asszociált gének további lokuszainak azonosítása a Humán Genom Projekt adatai és az interneten bárki számára hozzáférhető és használható adatbázisok és genomikai témájú szoftverek segítségével egyre egyszerűbbé válik. Másrészt a projekt szekvenciaadatai alapján folyó annotálási munkák új gének azonosítását, funkcióik jellemzését teszik lehetővé, ezek közül jó néhánynak a különböző humán kórképekkel, többek között genodermatózisokkal, illetve multifaktoriálisan öröklődő bőrbetegségekkel való asszociációját, a genotípus-fenotípus összefüggéseket lehet majd tisztázni. Hosszú távon ezek az eredmények lehetővé teszik majd a genetikai háttérű bőrbetegségek molekuláris diagnózisát, a preszimptomatikus diagnózist, az esetleges hordozók azonosítását, valamint a szomatikus génterápiát (McGrath, 2004).

Genodermatózisok

Az elmúlt évtizedek, kiváltképp a 90-es évek igen intenzív genetikai kutatásai a genodermatózisok háttérében álló mutációk azonosítására nagy mennyiségű adatot szolgáltatottak: napjainkra 350 genodermatózis molekuláris szintű jellemzése történt meg. E kórképek közül az elméleti adatoknak a mindennapi gyakorlatba történő átvitelére a legnagyobb előrehaladás a genetikai háttérű hólyagos bőrbetegségek (epidermolysis bullosa csoport) területén történt. Ez a ritkán előforduló bőrgyógyászati kórkép rendkívül változatos klinikai képet mutat, melyek

közül néhány forma nagyon súlyos, halálos kimenetelű is lehet. Napjainkra ismertté vált, hogy a sokféle megjelenési forma mögött a bazális membrán – a demisz és az epidermisz között elhelyezkedő anatómiai képlet – különböző fehérjeit kódoló gének mutációi állnak. Mely területeken hasznosult mindeddig ez a tudás, és mi várható a közeli illetve a távoli jövőben?

A genetikai háttérű hólyagos bőrbetegségekkel kapcsolatos eddigi ismereteinket (amelyekhez a Prof. Dr. Kárpáti Sarolta által vezetett hazai kutató műhely is hozzájárult [Csikós, 2004]), egy nemzetközi összefogással létrejött betegtámogató adatbázisban összegezték, amely interneten is elérhető (<http://www.debra.org/>). A különböző, genetikailag determinált hólyagos bőrbetegségek háttérében álló genetikai eltérések ismerete lehetővé teszi a kórformák pontos elkülönítését, az adott kórképet okozó mutáció azonosítását, és lehetőség nyílik genetikai tanácsadásra is. A hólyagos genodermatózisok által érintett családok, hasonló módon az egyéb, már ismert genetikai háttérű betegségekben szenvedőkkel, illetve hordozókkal, a közeli jövőben számolhatnak az *in vitro* fertilizációs technika által nyújtott preimplantációs diagnózis által nyújtott lehetőséggel is.

A genetikai kutatások eredményei a pontos diagnózis felállításához szükséges módszerek mellett lehetőséget nyújtanak a genodermatózisok háttérében álló mutációk által okozott fenotípusok, a megnyilvánuló betegség tüneteinek korrekciójára is. Számos sikeres, egereken és kutyákon végrehajtott szomatikus génterápiai kísérletet követően az első klinikai vizsgálatokat 2002-ben végezték el. A klinikai kísérletek úttörője az olasz De Luca professzor, aki a római Istituto Dermopatico dell'Immacolata klinikán a bazális membrán hemidezmoszómaát érintő génmutációk által okozott junkcionális epidermolysis bullosa szomatikus génterápiáját cél-

zó első vizsgálatokat végzi. Már az első kísérletek számos technikai problémát vetettek fel: az *ex vivo* szomatikus génterápiai módszerrel végrehajtott eljárás után a graft megtapadása, túlélése kérdéses, valamint számos, az eljárással kapcsolatos biztonsági kérdést vet fel az a tény, hogy a géntranszfert virális vektorokkal hajtják végre (Dellambra, 2001).

Annak ellenére, hogy a genodermatózisok háttérben álló mutációk azonosítása és az általuk okozott kóroki folyamatok tisztázása az elmúlt évtizedben nagy lépésekkel haladt előre, a mindennapos bőrgyógyászati gyakorlatban mindezen tudás hasznosulása még mindig korlátozott: a molekuláris diagnosztikai eljárások csak speciálisan felszerelt laboratóriumokban kivitelezhetőek, a genodermatózisok szomatikus génterápiája pedig inkább a távoli jövőben lesz alkalmazható.

Multifaktoriális bőrbetegségek

A mendeli öröklődésmentet mutató genodermatózisok esetében a betegség genetikai háttérének tisztázásában nagy segítséget nyújt az érintett családok családfaelemzése, és az a tény, hogy az adott mutáció meglete egyértelműen a fenotípus kialakulásához vezet. Ezzel szemben a multifaktoriálisan öröklődő bőrbetegségek öröklődésmentete nem tisztázható családfaanalízissel, fenotípusuk megjelenése nem egyértelmű, a tünetek megjelenését életmódbeli, környezeti tényezők is nagymértékben befolyásolják. Jóllehet a 90-es évek óta intenzíven folyik számos multifaktoriális bőrbetegség (*atopias dermatitis, acne vulgaris*, krónikus lábszárfekély) pathomechanizmusának vizsgálata, a legnagyobb léptékű előrehaladást a pikkelysömörrel (psoriasis) kapcsolatos vizsgálatokban láthatjuk. Ennek egyik oka feltehetően az, hogy ez, a kaukázusi populációban 2-3 % gyakorisággal előforduló kórkép adja a bőrgyógyászati rendelések forgalmának kb. 8 %-át, a pikkelysömör tehát joggal tekinthető az egyik leggyakoribb bőrbetegségnek.

Mivel a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján a 80-as évek eleje óta folynak a pikkelysömör pathomechanizmusával kapcsolatos kutatások, jelen munkánkban ezen a betegségen fogjuk szemléltetni a multifaktoriális bőrbetegségekkel kapcsolatos genomikai kutatások előrehaladását.

A pikkelysömör betegség klinikai jellemzése, pathomechanizmusának immunológiai komponensei

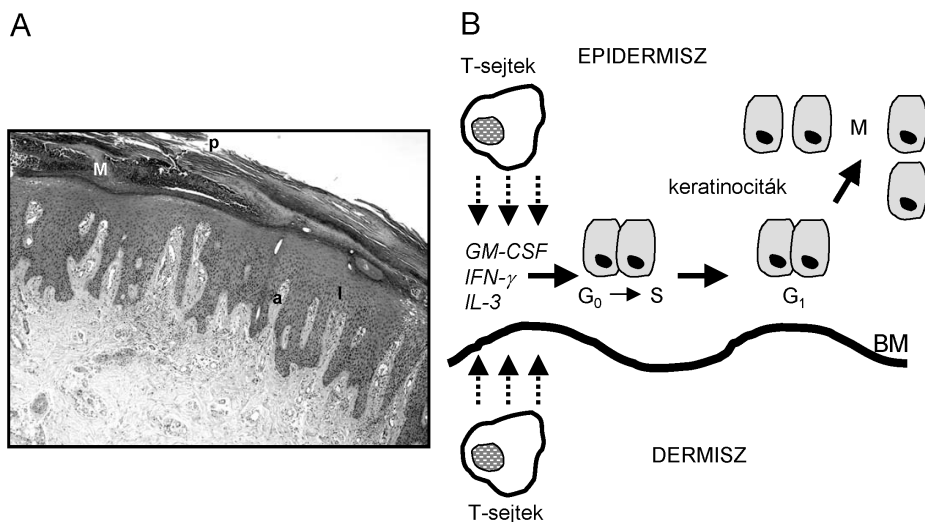
Más poligénus betegségekhez hasonlóan a pikkelysömör klinikai spektruma is széles: a tünetek súlyossága igen széles skálán mozog, az életminőséget alig befolyásoló néhány lokalizált bőrtünet jelentkezésétől a súlyos, egész bőrfelületet érintő, izületi panaszokkal kísért, az életet veszélyeztető formáig terjed. A pikkelysömörös bőrtünetek kialakulásában nagy szerepet játszik a T-sejtes infiltrátum a hám alatti kötőszövetben és a hámban, valamint a hámsejtek (keratinociták) fokozott osztódása és kóros differenciálódása (*14. ábra*). A pikkelysömörös betegek bőrén a legkülönbözőbb hatásokra (fizikai, kémiai trauma, infekció, kontakt allergének, stressz, fokozott alkoholfogyasztás, bizonyos gyógyszerek) kialakul a jellegzetes pikkelysömörös lézió (Köbner-jelenség), jelezve, hogy a pikkelysömörös beteg bőre tünetmentes állapotában is kóros reakciókészséget hordoz. A pikkelysömör klinikai képe igen változatos, de alapvetően két altípust: a fiatal korban jelentkező I. típust és a felnőtt korban jelentkező II. típust különböztetünk meg. A fiatal korban jelentkező forma általában negyvenéves kor előtt alakul ki, gyakran hirtelen, nagy kiterjedésben jelentkező pontszerű (guttált) bőrtünetek formájában, míg a II. típusra inkább a nagy kiterjedésű plakkok a jellemzőek.

A bőrt infiltráló T-sejtek pathomechanizmusban játszott szerepének vizsgálata az 1980-as években kezdődött, Jan D. Bos és munkatársai 1983-ban írták le az infiltrátum

sejtjeinek immunfenotípusát (Bos, 1999). Kísérletes adatok bizonyították, hogy a bőrt infiltráló aktivált T-sejtek limfokinjeik révén a pikkelysömörös betegek keratinocita őssejt típusú sejtjeinek proliferációját fokozzák (1B. ábra), normál bőrből származó sejteken ilyen hatást nem lehet észlelni. A hámproliferációt kiváltó limfokinhatás egyik lényeges eleme az interferon- γ (IFN- γ). Számos vizsgálat igazolta, hogy a pikkelysömörben kialakuló gyulladásban fontos szerepet játszanak az autoreaktív, IFN- γ termelő, Th1 típusú T-sejtek (Bata-Csörgő, 1995). Az utóbbi években egyre több, régóta alkalmazott antipszoriaticus hatású terápiáról (fénykezelések, methotrexat, retinoidok, D3 vitamin analógok) derült ki, hogy a Th1-es típusú immunválaszt visszaszorítják, ami feltehetően hozzájárul a betegségben tapasztalt

terápiás hatáshoz.

Annak köszönhetően, hogy a pikkelysömör immunológiai hátterének vizsgálata fényt derített számos, a betegség pathomechanizmusában szerepet játszó folyamatra és az azokban részt vevő komponensekre, számos új biológiai szert fejlesztettek ki, és kezdtek el alkalmazásukat az utóbbi években a közepes és súlyos fokú pikkelysömör terápiájában. Ilyen, már a klinikai gyakorlatban is használt szerek a tumor nekrosis faktor (TNF) gátlók: egy LFA-3 fúziós protein, amely a bőrt infiltráló T-sejtek aktivációját akadályozza azáltal, hogy a T-sejtek CD2 receptora és az antigénprezentáló sejtek LFA-3 receptora közötti kostimulációs kapcsolatot gátolja, valamint egy monoklonális ellenanyag, amely a T-sejtek LFA-1 (CD11a) receptorához



1. ábra • A pikkelysömör szövettani képe és a betegségre jellemző hám hiperproliferáció feltételezett mechanizmusa. A) Pikkelysömörös tünetes bőr keresztmetszete hematoxilin-eozin festéssel. **p**: parakeratózis, amely a klinikai képben hámlásként jelenik meg; **a**: akan-tolízis, a megnyúlt hámcsapok között a kötőszövet egészen a hámlo szarurétegig nyúlik fel; **M**: Munro-féle microabscessusok, leukocita sejtcsoport az epidermiszben; **I**: leukocita beszűrődés B) A dermiszben és az epidermiszben kórosan jelen levő T-sejtek limfokinjeit: interferon- γ -t (IFN- γ), interleukin-3-t (IL-3), granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktort (GM-CSF) termelnek és bocsátanak ki, amely a bazális membránon (BM) ülő őssejtek aktíválásához vezet, a sejtek nyugalmi fázisból (G₀) kilépve osztódni kezdenek (M).

kötődve a T-sejtek bőrbe jutását és aktivációját gátolja. A fentiek jól szemléltetik, hogy a pikkelysömör immunológiai hátterének kutatása olyan nagy mennyiségű értékes adatot szolgáltatott a betegség pathomechanizmusáról, hogy azokra alapozva új, már a klinikumban használatos szerek fejlesztésére is sor kerülhetett.

Ezzel szemben távolinak tűnik még az az idő, amelyben a pikkelysömör hátterében álló genetikai faktorokkal kapcsolatos vizsgálatok a betegség diagnosztikájában és terápiájában hasznosulhatnak.

A pikkelysömör multigénesen meghatározott bőrgyógyászati kórkép

A pikkelysömör öröklődésének első rendszerezett feldolgozását 1963-ban Donald C. Abele és munkatársai közölték, akik egy nagy észak-karolinai betegpopuláció, több érintett család adatainak feldolgozása alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a betegség hátterében álló (akkor még teljes mértékben ismeretlen) genetikai faktorok penetranciája megközelítőleg 60 %-os. Szintén a 60-as évekre datálódik a felismerés, amely szerint a pikkelysömör tüneteinek kialakulásához számos, egymástól független genetikai eltérés meglete szükséges, tehát a betegség genetikailag heterogén. Egy- és kétpetéjű pikkelysömörös ikrek adatainak feldolgozása szerint egypetéjű ikrek esetében a betegség konkordanciája 65-70 %, míg kétpetéjű ikrek esetében 15-20 %-os. Gunnar Swanbeck és munkatársai 1997-ben 3717 érintett család vizsgálata alapján a következő, genetikai tanácsadáson is használható becsléseket tették: ha egyik szülő sem szenved pikkelysömörben, akkor 4 %, ha az egyik szülő pikkelysömörös, akkor 51 %, ha pedig mindkettő, akkor 83 % esély van arra, hogy a születendő gyermek pikkelysömörös lesz.

A PSORS lókuszek

A pikkelysömörre való hajlam és bizonyos

HLA (humán leukocita antigén) génvariációk közötti összefüggés már a hetvenes évek eleje óta ismert. Thomas J. Russel és munkatársai (1972) számoltak be róla, hogy a HLA-B13 allél szignifikánsan magasabb arányban fordul elő a pikkelysömörös betegek között, mint az egészséges populációban: míg előzőek körében 27 %, utóbbiak között csupán 3 % arányban fordul elő. Az allél pikkelysömör-hajlammal való kapcsolatát tűnik megerősíteni az a tény is, hogy eskimók, észak-amerikai indiánok és japánok között ez az allél nagyon kis gyakorisággal fordul elő, és ugyanezen népcsoportokban a pikkelysömör prevalenciája is alacsonyabb, összehasonlítva a kaukázusi populációval. Az azóta eltelt több mint harminc év igen intenzív, több kontinensen párhuzamosan folyó HLA-asszociációkkal kapcsolatos kutatásai egyértelműen abba az irányba mutatnak, hogy a pikkelysömörre való hajlam kialakításáért felelős egyik alapvető fontosságú gén (vagy gének) a humán 6. kromoszóma rövid karján (6p21.3), a szöveti összeférhetőséget meghatározó fő hisztokompatibilitási génkomplexben (MHC) található (Balendran, 1999). Ezt a lókuszt a pikkelysömörrel foglalkozó irodalom *PSORS1* (psoriasis susceptibility 1) (*2A. ábra*) néven említi, és a régió génjeinek azonosításával és a géneken belül található polimorfizmusok jellemzésével közelebb kerülhetünk a pikkelysömörre való hajlam genetikai hátterének megértéséhez (*2B. ábra*). Könnyen lehet, hogy az első látásra magától értetődő HLA-asszociációk valójában nem állnak oki összefüggésben a pikkelysömör pathogenezisével, hanem a velük kapcsoltan öröklődő gén(ek) változatai játszanak szerepet a betegségre való hajlam kialakításában. A 6p21.3 pozícióban található HLA régió közel 3,5 millió bp hosszúságú, és megközelítőleg kétszáz gént tartalmaz. Annak érdekében, hogy ez a nagy régió minél kisebbre legyen szűkíthető, nagy felbontású mikroszatellita analízist végeztek

(Oka, 1999), ennek segítségével sikerült a régió belül azonosítani egy ősi haplotípust, amely generációról generációra öröklődik egymással családi kapcsolatban nem levő csoportokban, számos, földrajzilag egymástól távol eső populációban. Ily módon az eredetileg 3,5 millió bp hosszúságú régió egy 160 kb-nyi szekvenciárészletre volt szűkíthető, amelynek a centromer felé eső legszélső génje a HLA-C gén.

Melyek azok a gének, amelyek ebben a régióban helyezkednek el, és milyen módon vehetnek részt a pikkelysömörre való hajlam kialakításában, a betegség pathomechanizmusában? A fenti szekvenciárészleten három pszeudogén (NOB4, NOB5, HCGII-2), valamint a HLA-C gén, egy oktamer motívum kötő transzkripciósfaktort kódoló gén (OTF3), egy, a sejtek növekedésében szerepet játszó transz-aktiváló faktor génje (TCF19), egy α -helikális szerkezetű *coiled coil rod* fehérjét kódoló gén (HCR), a keratinociták differenciálódása során magas szinten kifejeződő comeodesmosin gén (CDSN), valamint

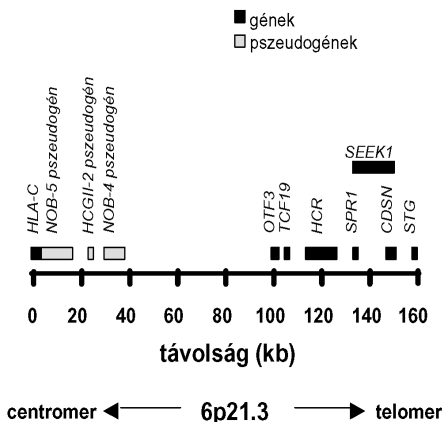
három, mindeddig ismeretlen funkciójú fehérjét kódoló gén, az SPR1, SEEK1 és STG1 gének találhatók. A fenti fehérjék azonosítását követően az elmúlt néhány évben intenzív kutatás kezdődött annak felderítésére, hogy az ezeken a géneken belül azonosított polimorfizmusok mutatnak-e összefüggést a pikkelysömörre való hajlammal.

Egyértelmű asszociációt mutat a HLA-C gén HLA-Cw*0602 allél változata a pikkelysömörre való hajlammal, elsősorban az I. típusú, fiatalkorban, guttált típusú bőrtünetekkel jelentkező betegséggel. Az OTF3 gén egyik variánsának, az ún. OTF3- β allélnak az előfordulási gyakoriság (Gonzalez, 2000), valamint a SEEK1 gén öt és az SPR1 gén egy SNP-je (*single nucleotide polymorphism*: egy adott gén különböző szekvenciárészletein található egyetlen nukleinsav eltérése) mutat szignifikáns eltérést az egészséges és pikkelysömörös populációban, míg a TCF19 gén esetében ilyen polimorfizmust nem találtak. Hat különböző népcsoportból származó 419 család tanulmányozása során arra derült fény,

A

lókuszt neve	kromoszóma lokalizáció
PSORS1	6q21.3
PSORS2	17q25
PSORS3	4q
PSORS4	1q21
PSORS5	3q
PSORS6	19p13-q13
PSORS7	1p35-p34

B



2. ábra • A PSORS lókusztok A.) A kapcsoltsági analízisekkel azonosított, pikkelysömörre való hajlam kialakításában szerepet játszó lókusztok és azok kromoszómális lokalizációja. B.) A PSORS1 lókuszt lokalizációja a humán 6. kromoszómán és a lókusztan belül azonosított gének, illetve pszeudogének. A gének részletes jellemzését lásd a szövegben.

hogy a HCR gén HCR*WWCC és a HLA-C gén HLA-Cw*0602 allélvariánsai együtt olyan haplotípust alkotnak, amely szignifikáns asszociációt mutat a pikkelysömör betegséggel (Asumalahti, 2000). *In silico* vizsgálatok szerint a fenti HCR allél a HCR fehérje másodlagos szerkezetének megváltozásához vezet, valamint az is igazolást nyert, hogy a pikkelysömörös tünetes bőrben a HCR protein magasabb szinten fejeződik ki, mint az egészséges bőrben. Mindezek alapján a szerzők feltételezik, hogy a HCR*WWCC allél, feltehetően a keratinociták proliferációját módosítva, a pikkelysömörre való hajlam egyik meghatározó genetikai komponense lehet. A keratinociták differenciálódása során magasan expresszáldó glikoprotein, a corneodesmosin CDSN*971T allél variánsa több, egymástól független etnikai csoportban a pikkelysömörrel asszociáltan jelentkezik (Ahnini, 1999). Kimutatták továbbá, hogy az azonosított SNP megváltoztatja a corneodesmosin mRNS egy olyan kötőhelyét, amely egy 39 kDa fehérjét köt, és a fokozza a transzkriptum stabilitását, ennek következtében a corneodesmosin jóval magasabb szinten és abnormális mintázattal fejeződik ki a pikkelysömörös léziókban. Igazolást nyert továbbá, hogy ez a megváltozott szintű és mintázatú corneodesmosin expresszió csak a pikkelysömörös tünetekre jellemző, egyéb gyulladásos bőrbetegségekben nem jelentkezik.

A betegség pontosabb diagnózist és a preszimptomatikus diagnosztikus eljárások kidolgozását segíthetik azok a vizsgálatok, amelyek célja a *PSORS1* lokusz, illetve az azon belül azonosított polimorfizmusok szerepének tisztázása a különböző pikkelysömör alcsoportok pathomechanizmusában. Ezeknek a vizsgálatoknak elengedhetetlen feltétele, hogy a pikkelysömörös betegcsoporton belül az egyes alcsoportokat több száz, klinikailag rendkívül jól jellemzett beteg reprezentálja. Az elmúlt két-három

év érdekes eredményei szerint a *PSORS1* lokuszon belül a HLA-Cw*0602, HCR*WWCC és CDSN*5 allélvariánsok egymással szoros kapcsolatban mind a guttált, mind a plakkos megjelenésű pikkelysömörrel asszociáltan fordulnak elő, viszont nem mutatnak asszociációt a tenyéri-talpi lokalizációjú pustulózus pikkelysömörrel. Egy közel-múltban közölt vizsgálat adatai szerint a késői megjelenésű, II. típusú pikkelysömörrel nem, csak a fiatalkori, I. típusú pikkelysömörrel asszociált a *PSORS1* lokusz, ami annak a lehetőségét vetíti fel, hogy a két alcsoport hátterében (habár klinikailag és hisztológailag nagyon hasonlóak) nem ugyanazok a genetikai eltérések állnak, és ebből a szempontból esetleg két különböző eredetű kórképről van szó (Asumalahti, 2003).

A *PSORS1*-en kívül mindeddig hat olyan lokuszt (*PSORS2-7*) (2A. ábra) azonosítottak a humán genomban, amely feltehetően szerepet játszik a pikkelysömörre való hajlam kialakításában. Ezeket a szakirodalom nem-MHC pikkelysömör lokuszoknak nevezi, elkülönítendő a *PSORS1* lokusztól. Ezek közül az utóbbi időben nagy figyelem fordult a 17. kromoszóma hosszú karjára (17q25) térképezett *PSORS2* lokusz felé. Ennek nagy felbontású térképezése (hasonlóan a *PSORS1* lokuszhoz) mikroszatellita analízissel megtörtént, és jelenleg is folyik a leszűkített régióban található gének jellemzése, illetve szerepük tisztázása a pikkelysömör pathomechanizmusában.

Összefoglalóan elmondhatjuk, hogy a *PSORS1* lokusz pikkelysömörrel való asszociációját (függetlenül a vizsgált populációtól) eddig minden tanulmány igazolni látszott, a *PSORS2*, *PSORS4* és *PSORS6* lokuszok esetében legalább két független tanulmány adatai utalnak ezek szerepére a betegség pathomechanizmusában. A többi lokusz esetében további független vizsgálatokat igényel pikkelysömörrel való asszociációjuk igazolása.

*A pikkelysömör pathomechanizmusában
szerepet játszó citokin gének polimor-
fizmusainak vizsgálata*

A klasszikus genetikai kapcsoltági analízisek mellett sok értékes adatot szolgáltatnak a pikkelysömörre való hajlam kialakításáról azok a vizsgálatok, melyek a tünetek kialakulásáért felelős kóros citokin környezet hátterében álló eltéréseket kutatják. Ismert, hogy a pikkelysömörös tünetes bőrben egyes citokinek, úgy, mint a tumor nekrozis faktor α (TNF- α) és az interleukin-1 β (IL-1 β) magasabb szinten, míg más citokinek, úgy, mint az antiinflammatorikus hatású interleukin 10 (IL-10) és az interleukin 1 receptor antagonistá fehérje (IL1-RA) alacsonyabb szinten fejeződnek ki. A pikkelysömör pathomechanizmusában szerepet játszó citokin gének polimorfizmusai befolyásolhatják a citokintermelést, ezzel hozzájárulva a betegség kialakításában szerepet játszó kóros citokin környezethez. Több száz pikkelysömörös beteg és egészséges kontroll egyén TNF- α , IL-1 β és IL1-RA polimorfizmusainak összevetése igen érdekes eredményeket szolgáltatott. A TNF- α gén G-238A polimorfizmusa emelt szintű TNF- α produkcióhoz vezet, és szignifikáns asszociációt mutat az I. típusú, fiatalkori pikkelysömörre való hajlammal, érdekes módon elsősorban a férfi betegekben (Reich, 2002). Ezzel szemben az IL-1 β gén C-511T polimorfizmusa a II. típusú, negyven év felett jelentkező pikkelysömörrel mutatott asszociációt. *In vitro* kísérletekben ez a polimorfizmus emelt szintű IL-1 β fehérje expressziót eredményez, összehasonlítva a vad típusú alléllal. Az antiinflammatorikus hatású IL-10-ről régóta ismert, hogy fontos szerepet játszik a pikkelysömör pathomechanizmusában. Az IL-10 gén promoter régiójában számos polimorfizmust írtak le, amelyek két mikroszatellitával jellemezhetők, IL10.G és IL10.R. Hetvennyolc pikkelysömörös beteg és

nyolcvan egészséges kontroll egyén adatainak összevetéséből a következő eredmény született: a két allél eloszlásában nem találtak szignifikáns különbséget a beteg és az egészséges populáció összevetésekor, ellenben amikor a pikkelysömörös betegpopuláción belül vizsgálták a két mikroszatellita allél frekvenciáit, akkor az IL10.G13 allél I. típusú, családi halmozódást mutató, fiatalkori pikkelysömörrel való szignifikáns asszociációját találták. Ezek alapján feltételezik, hogy az IL10 lókuszt szerepet játszik a pikkelysömörre való hajlam kialakításában (Asadullah, 2001).

*Nagyskálájú génexpressziós vizsgálatok
a pikkelysömörre hajlamosító genetikai
faktorok azonosítására*

A pikkelysömörre hajlamosító genetikai faktorok azonosításának (a klasszikus genetikai asszociációs vizsgálatok és a betegség pathomechanizmusában részt vevő citokin gének polimorfizmusainak vizsgálata mellett) egy harmadik megközelítési lehetősége az ún. nagyskálájú génexpressziós vizsgálat. Alapvetően kétfajta módszerrel lehet nagyskálájú génexpressziós vizsgálatokat végezni. Az ún. „zárt” rendszerekben (pl. a DNS chip vizsgálatokban) már ismert, általában azonosított funkciójú gének expressziójának összehasonlítása folyik, ezzel szemben az ún. „nyílt” rendszerekben lehetőség van eddig nem azonosított, ismeretlen funkciójú gének expressziójának összehasonlítására különböző eredetű mintákban. Az elmúlt évtizedben megjelent számos közlemény tanúsítja, hogy mindkét megközelítési módot alkalmazták a pikkelysömörös léziókra, ill. a pikkelysömörös nem léziós epidermiszre jellemző génexpressziós változások követésére.

Anne Bowcock és munkatársai közölték mindaddig a legátfogóbb tanulmányt (2001), amelyben 12 ezer annotált gén expresszióját hasonlították össze egészséges és pikkelysö-

mörös tünetes, illetve tünetmentes bőrben. 177 gént azonosítottak, amely az egészséges bőrhöz viszonyítva alacsonyabb vagy magasabb szinten fejeződött ki a pikkelysömörös tünetes bőrben. Ezek közül tíz a pikkelysömörös tünetmentes bőrben is eltérő expressziót mutatott, és a már korábban azonosított *PSORS* lokuszok valamelyikére térképeződött. Ez az eredmény arra utal, hogy a pikkelysömörre való hajlam kialakításában részt vevő egyes gének oly módon fejtik ki hatásukat, hogy a tünetmentes bőrben az egészségeshez viszonyítva kóros szinten fejeződnek ki mRNS szinten.

Saját eredmények

A Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján az 1980-as évek eleje óta folynak vizsgálatok a pikkelysömör pathomechanizmusával kapcsolatosan, melyeknek fő irányvonala a tünetek kialakulását indukáló immunológiai folyamatok, citokinek és citokin receptorok expressziójának, illetve az antipszoriátikus dithranol hatásmechanizmusának vizsgálata volt. A Klinikán a 90-es évek végén bevezetett molekuláris biológiai vizsgálati módszerek lehetővé tették, hogy munkacsoportunk genomikai jellegű vizsgálatokat is végezzen. Számos multifaktoriális bőrgyógyászati kórkép genetikai hátterét vizsgáljuk, úgy, mint a festékhányos bőrbetegség (vitiligo), *acne vulgaris*, lábszárfekély (Nagy, 2005). Jelen dolgozatunkban a pikkelysömörrel kapcsolatos genomikai vizsgálataink eredményeit foglaljuk össze. Munkánk célja az volt, hogy pikkelysömörös tünetmentes és egészséges epidermiszminták expressziós mintázatának összehasonlításával olyan géneket azonosítsunk, amelyek szerepet játszhatnak a pikkelysömörre való hajlam kialakításában. Ehhez nagyskálájú, „nyílt” rendszerű ún. *differential display* génexpressziós vizsgálatokat végeztünk. Eddigi vizsgálataink során néhány olyan eltérő

expressziójú gént azonosítottunk, amelyek fehérjetermékeinek funkciója már ismert volt. Az egyik ilyen fehérje egy extracelluláris mátrix protein, a fibronectin, melynek EDA⁺ onkofötális formájáról korábban kimutatták, hogy a pikkelysömörös tünetmentes bőrben a dermális-epidermális junkció (DEJ) területén kifejeződik, és ez a kifejeződés nem jellemző az egészséges bőrre. További vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy maguk a pikkelysömörös tünetmentes keratinociták is képesek expresszálni a fibronectint és annak EDA⁺ onkofötális formáját, így részben forrásai lehetnek a DEJ területén detektált fibronectinnek (Széll, 2004).

Vizsgálataink során szintén magasabb szintű expressziót mutatott mind a differential display, mind a *real-time* reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció (RT-PCR) kísérletekben (3A. ábra) egy mindeddig ismeretlen funkciójú transzkriptum. A cDNS (amelynek szekvenciája tizhetes humán embrió cDNS könyvtárból származik) az adatbázisokban AK022045 azonosítási számon szerepel. A cDNS *in silico* átírása nem eredményezett fehérjeterméket, és további homológiavizsgálataink arra utaltak, hogy az AK022045 transzkriptum egy szabályozó, nem-kódoló RNS. Kísérletekkel igazoltuk, hogy az általunk 5' irányban meghosszabbított, a keratinocitákban teljes hosszúságban kifejeződő gén különböző stresszhatásokra indukálódik a hámsejtekben, a gént PRINS-nek (*Psoriasis Susceptibility-related RNA Gene Induced by Stress*) neveztük el.

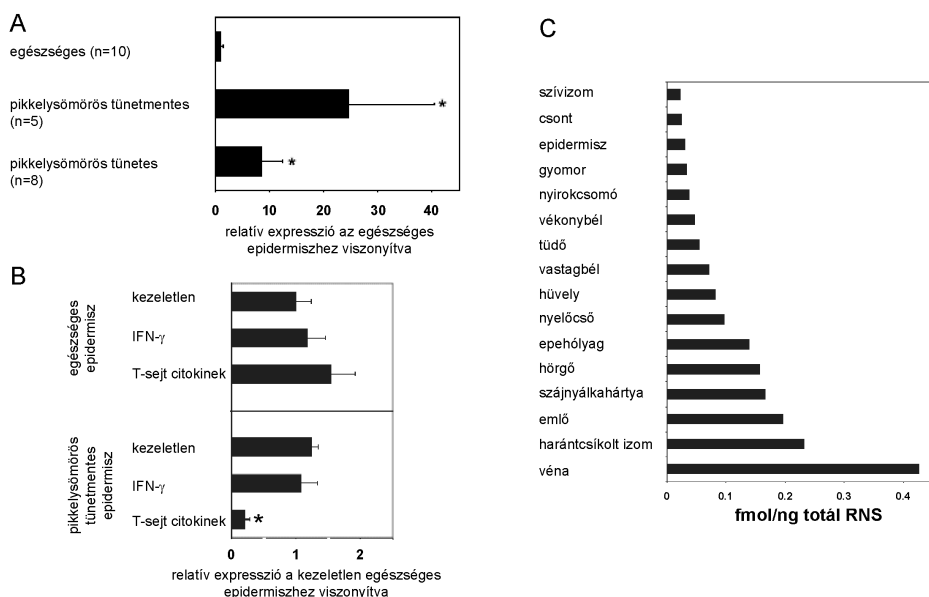
Az utóbbi évtizedben számos közlemény jelent meg, amely arra hívja fel figyelmünket, hogy a humán genom fehérjéket nem kódoló *junk* DNS-szakaszairól sok olyan gén íródik át, amely RNS-ként tölt be szabályozó funkciót. Ilyen, a PRINS génnel szerkezeti homológiát mutató, nem kódoló RNS gén a neuronspecifikusan kifejeződő BC200 gén is, amely az emberben és főemlősökben konzervált struktúrát mutató monomerikus

Alu retrotranszpozíciós elemet hordoz (Martignetti, 1993). Abnormális expressziója számos, nem neuronális eredetű tumoros szövetben is detektálható.

Az *Alu* elemeket hordozó, fehérjévé át nem íródó, de a sejtekben stabil RNS-ként detektálható géntermékekről általánosan elfogadott tény, hogy expressziójuk magas szintje akkor figyelhető meg, ha a sejteket valamilyen formában stressz éri (Liu, 1995). Számos irodalmi adat és saját kutatási eredményeink is arra hívják fel a figyelmünket, hogy a pikkelysömörös tünetmentes epidermiszben az abnormális extracelluláris milió a keratinociták számára stresszt jelent. Felté-

telezzük, hogy ez is hozzájárulhat a pikkelysömörös tünetmentes keratinociták külső indukcióra mutatkózó, inherens, felfokozott reakciókészségéhez. Amikor azonban a pikkelysömörös tünetek kialakulásához vezető keratinocita hiperproliferáció külső hatásra indukálódik (lásd pikkelysömörös epidermisz és a T-limfokinekkal indukált pikkelysömörös tünetmentes epidermisz), a keratinociták felszabadulnak e stresszhatás alól, és a PRINS gén expressziója határozottan csökkenni kezd (3B. ábra).

Eredményeink szerint a PRINS gén az általunk tanulmányozott összes humán szervben és szövetben kifejeződik (3C. ábra),



3. ábra • A PRINS gén expressziójának vizsgálata kvantitatív real-time RT-PCR módszerrel. A) A PRINS gén legmagasabb szintű expresszióját a pikkelysömörös tünetmentes epidermiszben detektáltuk, amely huszonötször magasabb mértékű, mint az egészséges epidermiszben. B) A PRINS gén expressziója T-sejt citokinekkal való indukciót követően nem változik egészséges epidermiszben, ellenben pikkelysömörös tünetmentes epidermiszben expressziója nagymértékben lecsökken, emlékeztetve a pikkelysömörös tünetmentes és tünetes epidermisz között detektált PRINS expresszió különbségre. C) A PRINS gén minden általunk vizsgált szövetben és szervben kifejeződik, de expressziójának mértéke nagy különbségeket mutat: legmagasabb szintű a vénákban, míg legalacsonyabb szinten a szívizomban fejeződik ki.

tehát ellentétben a szoros neuronspecifikus kifejeződést mutató BC200 nem-kódoló RNS génnel, a PRINS nem-kódoló RNS gén feltehetően minden sejt általános stresszválaszának kialakításában szerepet játszik. Az a tény azonban, hogy a különböző szövet-típusok között a PRINS gén expressziója nagymértékű eltérést mutat, arra utal, hogy kifejeződése bizonyos mértékben szerv- és szövetspecifikusan szabályozott.

A fehérjévé át nem íródó, szabályozó funkciójukat RNS-ként betöltő génekkel kapcsolatos kutatások az elmúlt néhány év nagy figyelmet keltő területévé váltak: 2002-ben a *Science* magazin az év első számú, nagy áttöréseként értékelte a szabályozó RNS-ek

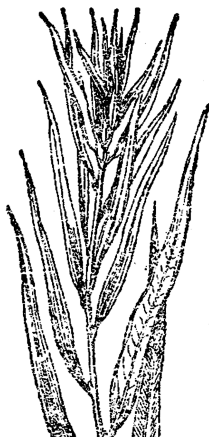
kel kapcsolatos vizsgálatok eredményeit. A Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján és az MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoportjában folyó munkánkkal reményeink szerint hozzájárunk egyrészt a pikkelysömörre hajlamosító genetikai faktorok azonosításához, másrészt napjaink molekuláris biológiai kutatásainak egyik új ágához, a nem-kódoló szabályozó RNS-ek azonosításához és funkcióik megismeréséhez.

Kulcsszavak: *genodermatózisosok, multifaktoriális bőrgyógyászati kórképek, pikkelysömörre hajlamosító genetikai faktorok, nem-kódoló RNS gének*

IRODALOM

- Abele, Donald C. – Dobson, R. L. – Graham, J. B. (1963): Heredity and Psoriasis: Study of a Large Family. *Archives of Dermatology*, **88**, 38–47.
- Ahmini, R. Tazi – Camp, N. J. – Cork, M. J. – Mee, J. B. – Keohane, S. G. – Duff, G. W. – di Giovine, F. S. (1999): Novel Genetic Association between the Comeodesmosin (MHC S) Gene and Susceptibility to Psoriasis. *Human Molecular Genetics*, **8**, 1135–40.
- Asadullah, Khusru – Eskdale, J. – Wiese, A. – Gallagher, G. – Friedrich, M. – Stený, W. (2001): Interleukin-10 Promoter Polymorphism in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, **116**, 975–978.
- Asumalahti, Kati – Laitinen, T. – Itkonen-Vatjus, R. – Lokki, M.-L. – Suomela, S. – Snellman, E. – Saarialho-Kere, U. – Kere, J. (2000): A Candidate Gene for Psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), Is Highly Polymorphic with a Disease-Associated Susceptibility Allele. *Human Molecular Genetics*, **9**, 1533–1542.
- Asumalahti, Kati – Ameen, M. – Suomela, S. – Hagforsen, E. – Michaelsson, G. – Evans, J. – Munro, M. – Veal, C. – Allen, M. – Leman, J. – Burden, A. D. – Kirby, B. – Connolly, M. – Griffiths, C. E. M. – Trembath, R. C. – Kere, J. – Saarialho-Kere, U. – Barker, J. N. W. N. (2003): Genetic Analysis of PSORS1 Distinguishes Guttae Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis. *Journal of Investigative Dermatology*, **120**, 627–632.
- Balendran, Nalini – Clough, R. L. – Arguello, J. R. – Barber, R. – Veal, C. – Jones, A. B. – Rosbotham, J. L. – Little, A.-M. – Madrigal, A. – Barker, J. N. W. N. – Powis, S. H. – Trembath, R. C. (1999): Characterization of the Major Susceptibility Region for Psoriasis at Chromosome 6p21.3. *Journal of Investigative Dermatology*, **113**, 322–328.
- Bata-Csorgo Zsuzsanna – Hammerberg, C. – Voorhees, J. J. et al. (1995): Kinetics and Regulation of Human Keratinocyte Stem Cell Growth in Short-term Primary Ex Vivo Culture. Cooperative Growth Factors from Psoriatic Lesional T Lymphocytes Stimulate Proliferation among Psoriatic Uninvolved, But Not Normal, Stem Keratinocytes. *Journal of Clinical Investigation*, **95**, 317–327.
- Bos, Jan D. – De Rie, Menno A. (1999): The Pathogenesis of Psoriasis: Immunological Facts and Speculations. *Immunology Today*, **20** 40–46.
- Bowcock, Anne M. – Shannon, W. – Du, F. – Duncan, J. – Cao, K. – Aftergut, K. – Catier, J. – Fernandez-Vina, M. A. – Menter, A. (2001): Insights into Psoriasis and Other Inflammatory Diseases from Large-scale Gene Expression Studies. *Human Molecular Genetics*, **10**, 1793–805.
- Csikós Márta – Szalai Z. – Becker K. – Sebők B. – Schneider I. – Horváth A. – Kárpáti S. (2004): Novel Keratin 14 Gene Mutations in Patients from Hungary with Epidermolysis Bullosa Simplex. *Experimental Dermatology*, **13**, 185–191.
- Dellambra, Elena – Prislei, S. – Salvati, A. L. – Madeddu, M. L. – Golisano, O. – Siviero, E. – Bondanza, S. – Cicuzza, S. – Orecchia, A. – Giancotti, F. G. – Zamburino, G. – De Luca, M. (2001): Gene Correction of Integrin Beta4-Dependent Pyloric Atresia-Junctional Epidermolysis Bullosa Keratinocytes Establishes a Role for Beta4 Tyrosines 1422 and 1440 in Hemidesmosome Assembly. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 41336–41342.
- Gonzalez, Segundo – Martinez-Borra, J. – Sanchez del Río, J. – Santos-Juanes, J. – Lopez-Vazquez, A. – Blanco-Gelaz, M. – López-Larrea, C. (2000): The OTF3 Gene Polymorphism Confers Susceptibility to Psoriasis Independent of the Association of HLA-Cw*0602. *Journal of*

- Investigative Dermatology. **115**, 824–828.
- Liu, Wen-Man – Chu, W.-M. – Choudary, P. V. – Schmid, C. W. (1995): Cell Stress and Translational Inhibitors Transiently Increase the Abundance of Mammalian SINE Transcripts. *Nucleic Acids Research*. **23**, 1758–1765.
- Martignetti, John A. – Brosius, Jürgen (1993): BC200 RNA: A Neural RNA Polymerase III Product Encoded by a Monomeric Alu Element. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. **90**, 11563–11567.
- McGrath John A. (2004) Translational Benefits from Research on Rare Genodermatoses. *The Australasian Journal of Dermatology*. **2**, 89–93.
- Nagy N. – Szolnoky Gy. – Szabad G. – Bata-Csörgő Zs. – Dobozy A. – Kemény L. Széll M (közlésre elfogadva): Single Nucleotide Polymorphisms of the Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Gene in Patients with Chronic Venous Insufficiency with Leg Ulcer. *Journal of Investigative Dermatology*.
- Oka, Akira – Tamiya, G. – Tomizawa, M. – Ota, M. – Katsuyama, Y. – Makino, S. – Shiina, T. – Yoshitome, M. – Iizuka, M. – Sasao, Y. – Iwashita, K. – Kawakubo, Y. – Sugai, J. – Ozawa, A. – Ohkido, M. – Kimura, M. – Bahram, S. – Inoko, H. (1999): Association Analysis Using Refined Microsatellite Markers Localizes a Susceptibility Locus for Psoriasis Vulgaris within a 111 kb Segment Telomeric to the HLA-C Gene. *Human Molecular Genetics*. **8**, 2165–2170.
- Reich, Kristian – Mossner, R. – König, I. R. – Westphal, G. – Ziegler, A. – Neumann, C. (2002): Promoter Polymorphisms of the Genes Encoding Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1-Beta Are Associated with Different Subtypes of Psoriasis Characterized by Early and Late Disease Onset. *Journal of Investigative Dermatology*. **118**, 155–163.
- Russell, Thomas J. – Schultes, L. M. – Kuban, D. J. (1972): Histocompatibility (HL-A) Antigens Associated with Psoriasis. *The New England Journal of Medicine*. **287**, 738–740.
- Swanbeck, Gunnar – Inerot, A. – Martinsson, T. – Enerback, C. – Enlund, F. – Samuelsson, L. – Yhr, M. – Wahlstrom, J. (1997): Genetic Counselling in Psoriasis: Empirical Data on Psoriasis among First-Degree Relatives of 3095 Psoriatic Proband. *British Journal of Dermatology*. **137**, 939–942.
- Széll Márta – Bata-Csörgő Zs. – Koreck A. et al. (2004): Proliferating Keratinocytes Are Putative Sources of the Psoriasis Susceptibility-Related EDA (Extra Domain A of Fibronectin) Oncofetal Fibronectin. *Journal of Investigative Dermatology*. **123**, 537–546.



AZ ASZTMA GENOMIKAI HÁTTERE

Szalai Csaba

PhD, Heim Pál Gyermekkorház,
MTA-SE Molekuláris Immunológiai Kutatócsoport
szalaic@freemail.hu

Az asztmáról általában

Az asztma a légutak krónikus gyulladásos megbetegedése, amelynek kialakulásában számos gyulladásos sejt vesz részt. A gyulladás következtében visszatérően lépnek fel sípóló légzéssel, légszomjjal, mellkasi feszüléssel, köhögéssel járó epizódok, főként éjszaka vagy kora reggel. A tünetek kiterjedt, változó mértékű légúti áramlási nehezítettséggel kapcsolatosak, melyek spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására rendszerint reverzibilisek. A asztmások túlnyomó többsége atópiás, és az asztma mellett gyakran allergiás megbetegedések tüneteit is mutatja (például allergiás rhinitis, más néven szénanátha, atópiás dermatitis, más néven ekcéma), vagy valamilyen allergénre (például poratka) pozitív bőrreakciót produkálnak. Az allergiás asztma minden életkorban elkezdődhet, de leggyakrabban gyermekkorban indul. A nyugati kultúrához tartozó világban az asztma a leggyakoribb krónikus betegség gyerekekben. A betegség okozta súlyos gazdasági terhet mutatja, hogy egyedül az USA-ban évente 11 milliárd dollárt költenek asztmára (Tattersfield et al., 2002).

Az asztma genetikai szempontból a *multifaktoriális betegségek* közé tartozik. Ez azt jelenti, hogy szemben az „egyszerű egygénese” betegségekkel, mint például a *cystic fibrosis* vagy a *phenylketonuria*, ahol egyetlen gén meghibásodása okozza a betegséget, a multifaktoriális betegségekre való hajlamot több gén kölcsönhatása eredményezi,

ráadásul a betegség megjelenéséhez nemcsak genetikai, hanem környezeti tényezők is szükségesek (Cookson, 1999).

A fejlett, az ún. nyugati kultúrához tartozó országokban az elmúlt évtizedekben az allergiás megbetegedések, így az asztma előfordulása is jelentősen megnőtt. Így például az Egyesült Királyságban 1964 és 1989 között a diagnosztizált asztma száma megduplázódott, és hasonló változást írtak le Ausztráliában, az USA-ban vagy Új-Zélandon. Magyarországon a nyilvántartott felnőtt évi új betegek száma 1990-ig 3-5 ezer közötti érték, 2002-ben 17 912 volt. Budapesten 1995-ben 104 ezer asztmás gyermeket gondoztak, míg 1999-ben 142 ezret. Legújabb adatok alapján a hazai vidéki városokban a serdülőkorú fiatalabb gyermekekben az asztma előfordulása 4,9 %, míg serdülőkorú fiatalok körében 2,0 %, ami szintén lényeges növekedést mutat az 1993-ban megállapított 0,6 %-os prevalenciaértékhez képest (Herjavec, 2004). Az asztma prevalenciájának növekedése mögött természetesen nem a genetikai háttér megváltozása, hanem a környezeti tényezők játszanak szerepet: a levegő emelkedő szennyeződése, az élelmiszerekben lévő tartósítószer, színezékekanyagok vagy a fokozott gyógyszerfogyasztás.

Az öröklődés vizsgálata

A betegségek örökölhetőségének vizsgálatára a legfontosabb módszerek a *szegregációs analízis*, az *ikerkutatások* és a *founder populációk* vizsgálata. A szegregációs

analízisekben azt vizsgálják, hogy egy adott fenotípus (itt az asztma) a családokon belül együtt öröklődik-e valamilyen genotípussal (genetikai *markerrel*, például bizonyos DNS-variációkkal, polimorfizmusokkal). Az hogy az asztmára és az atópiás állapotra való hajlam öröklődő, legélesebben az ikervizsgálatokból látszik. Az egypetűjű ikreknél az asztma konkordanciája (együttes előfordulása) szignifikánsan nagyobb, mint kétpetűjű ikreknél. Az asztma konkordanciája egypetűjű ikreknél a különböző tanulmányokban 26-75 %-nak adódott. A nagy különbség a két szélső érték között a különböző környezeti hatások miatt van. „Asztmára hajlamosító” környezetben, például egyes angliai városokban, ahol az asztma előfordulása nagyon gyakori, kapták a magasabb értékeket, míg más környezetben, ahol a betegség sokkal ritkábban fordul elő, kapták az alacsonyabbat. Az atópiás hajlam öröklődését támasztja alá az a megfigyelés, hogy az olyan családokban, ahol egyik szülő sem szenved allergiás betegségben, a gyermekeiknél a betegség előfordulási rátája 11-13 %, míg ahol mindkét szülő allergiás, ott a gyermekek 50-70 %-a beteg.

A betegségek genetikai hátterének tisztázásában fontos szerepük van az úgynevezett founder populációk vizsgálatának is. Ezek különböző okokból (földrajzi elszigeteltség, vallási okok) genetikailag zárt populációk, amelyek kisszámú családból alakultak ki (például finnek, észtek, izlandiak, vagy például az Amish és a Hutterite vallási közösségek). Mivel ezek genetikailag sokkal homogénebbek, mint az egyéb populációk, és általában a környezeti hatások is hasonlóak, a genetikai heterogenitásból és az eltérő környezetből adódó zavaró hatások kiküszöbölhetőek.

Számos alkalommal figyeltek meg a betegségre való hajlamban szülői hatást, azaz a *genetikai imprinting* jelenséget. (A genetikai imprinting azt jelenti, hogy a szülőktől

kapott gének nem egyformán fejeződnek ki az utódokban. Vannak olyan gének, amelyek közül csak az anyai fejeződik ki, és vannak olyanok, amelyek közül csak az apai. Ez egy szigorúan szabályozott folyamat, az ettől való eltérések súlyos betegségekhez vezetnek.) Az atópiára való hajlam kockázata azokban a gyermekekben sokszor nagyobb, akiknek az anyja atópiás. Ennek a jelenségnek a magyarázata jelenleg még nem ismert. A hipotézisek közül van, amelyik a jelenséget az anya–magzat immunológia egymásra hatásával magyarázza a terhesség alatt illetve a szoptatáskor; van, amelyik genetikai imprintinget feltételez, azaz azok közül a gének közül, amelyek az atópiára hajlamosítanak, inkább az anyaiak fejeződnek ki.

A továbbiakban először az asztma genomikai hátterét vizsgáló állatkísérletek segítségével bemutatom azokat a legfontosabb eredményeket, amelyek rávilágítanak azokra a sejtszintű, molekuláris és genetikai folyamatokra, amelyek fontos szerepet játszanak az asztma kialakulásában, majd a humán genomikai vizsgálatok néhány fontos eredményét ismertetem.

Állatkísérletek eredményei

Az állatkísérletek talán legfontosabb eredménye, hogy az egész asztmatikus folyamat kulcsszereplői és karmesterei a *T-sejtek*. Genetikailag manipulált T-sejt hiányos egeren nem lehetett asztmát előidézni. Bármely más sejt (például: B-sejt, hízósejt) vagy molekula (IgE, hisztamin vagy citokinek) hiányában ki lehet váltani asztmát, például szisztémás allergén szenzitivizálással, majd belélegeztetéssel, vagy allergénnel aktivált 2-es típusú *T helper* (Th2) sejt bevitelével. A másik fontos tanulság, hogy a *Th2 irányba eltolódott immunválasz* önmagában is okozhat asztmát. Így a *T-bet* nevű transzkripciósfaktor (olyan kis molekulák, amelyek fontos szerepet játszanak a gének átírásában), amely a Th0 sejtek Th1 irányba történő polarizált-

ságáért felelős, kiütése még heterozigóta formában is (amikor még mindig marad egy működő T-bet gén) spontán krónikus asztmát indukált. Ennek magyarázata, hogy ezekben az egerekben a Th1/Th2 egyensúly eltolódik Th2 irányba, és ez önmagában is elég az asztma kiváltására (Finotto et al., 2002). Ezt igazolják a GATA-3 KO egereken kapott eredmények is. A GATA-3 a T-bet ellenpárja, azaz a Th2 irányú polarizálódásért felelős transzkripciósfaktor. Kiütése megakadályozta az allergén-indukálta asztma kialakulását.

Az asztmában az egyik kulcsszereplő a Th2 sejtek által termelt interleukin (IL)-5 (Hamelmann – Gelfand, 2001). Az IL-5 legfontosabb szerepe az *eozinofilek* aktiválása és akkumulációjának erősítése az allergiás gyulladás alatt. IL-5 transzgenikus egereken (itt genetikai manipulációval IL-5 túltermelés folyik) a tüdőben az asztmához hasonló folyamatok indulnak el, míg az IL-5 kiütése véd az asztma ellen. Hasonlóan, anti-IL-5 kezelés teljes mértékben megszüntette az eozinofileknek a légutakba való beáramlását, a peribronchiális eozinofil akkumulációt, és megakadályozta a metakolinnal kiváltható légúti hiperreaktivitás kialakulását. Ezenkívül IL-5-tel IgE vagy IL-4 hiányos egereknek vissza lehetett állítani az asztmára való hajlamot. Mindezek alapján az IL-5 semlegesítése ígéretes terápiás eszköznek tűnt. Ezért volt kellemetlen meglepetés, hogy humán klinikai vizsgálatokban nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket.

Szintén nagyon fontosak a közös receptor alegységgel (IL-4R α) rendelkező IL-4 és az IL-13, amelyek többek között a Th2 polarizálásért felelősek, és átkapcsolják a B-sejteket IgE termelésre. Emellett az IL-13 fokozza a mucustermelést, a légúti hiperreaktivitást és az eotaxintermelést is. Semlegesítése vagy kiütése jelentősen csökkentette az allergén-indukálta asztma tüneteit. Az IL-4 viszont kulcsfontosságú az allergiás válasz kialakulásában. Szerepet játszik az eozinofil infiltrációhoz fontos adhéziós molekula

(VCAM-1) expressziójában, és a hízósejt-differenciálódás egyik kofaktora. Kiütése megakadályozta az asztma kialakulását, bár ezt IL-5 adagolással vissza lehetett állítani.

Az állatkísérletek fontos adatokat szolgáltatottak az IgE szerepéről is. A környezeti allergének hatására megnövekedett IgE-termelés az asztma egyik jellemzője. Az IgE kereszt kötődése a nagy affinitású IgE-receptorokon (Fc ϵ RI) a hízósejtek felületén felszabadítja az abban tárolt mediátorokat és citokineket. Ez az azonnali allergiás reakció központi mechanizmusa. Allergén-specifikus IgE-vel történő passzív szenzitizálást követő allergén belélegeztetéssel légúti hiperreaktivitást lehetett egereken kiváltani. Ennek ellenére IgE, sőt B-sejt hiányos állatokon (melyek nem képesek IgE-t termelni) is ki lehetett asztmát váltani, ami bizonyítja, hogy nem feltétlenül szükségesek a T-sejtek aktivációjához. Hasonlóan, az asztmában kulcsfontosságúnak tartott hízósejtekről is bebizonyosodott, hogy nem feltétlenül szükségesek az asztma kialakulásához. A hízósejtek aktiválása bronchokonstriktorok (hisztamin, leukotriének) megjelenéséhez vezet a légutakban, amelyek hozzájárulnak a korai asztmás tünetekhez, sőt közvetlenül ki is válthatják azt. Ezenkívül a hízósejtek több helyen szerepet játszhatnak az asztma késői szakaszának kialakulásában is. Termelnek például IL-4-et és IL-5-öt, angiogén faktorokat, kemokineket (RANTES), amelyekkel erősíthetik a Th2-es immunválaszt és az eozinofilek beáramlását a tüdőbe. Mindezek ellenére, genetikailag módosított hízósejt hiányos egereken is ki lehetett váltani asztmát.

Az állatkísérletek alapján feltételezik, hogy legalább három, egymással részben átfedő mechanizmus vezethet a légúti hiperreaktivitás kialakulásához. Mindegyik feltételezett mechanizmus első kulcs lépése az, hogy az antigén (allergén) aktiválja a naiv Th0 sejteket, amelyek Th2 irányba differenciálódnak. Az első mechanizmus szerint a Th2

sejtek által termelt IL-4 átkapcsolja a B-sejteket IgE termelésre, amelyek hozzákötődnek a hízósejtek felületén található nagy affinitású FcεRI receptorokhoz. Ha ez újból találkozik az allergénnel (amely az IgE-re specifikus), akkor az keresztköti a receptorokon megkötött IgE-eket, amely a hízósejtek aktiválásához és degranulációjához vezet. A környezetbe áramló mediátorok (például: hisztamin és leukotriének) az azonnali allergiás válaszhoz vezetnek, míg a szintén a hízósejtek által termelt, általában Th2-es citokinek (például: IL-4, IL-5) illetve kemokinek elősegítik az eozinofilek infiltrációját, és tovább erősítik a Th2-es immunválaszt, egy öngerősítő folyamatot indítva így el.

A második mechanizmus szerint a Th2 sejtek által termelt IL-5 kiváltja az eozinofilek kiáramlását a csontvelőből és aktiválja azokat. Mivel növeli az eozinofilek érzékenységet különböző, a tüdő epitéliumja által termelt kemokinre (például eotaxin, RANTES, IL-8), az eozinofilek a tüdőbe áramlanak, és ott károsítják az epitelsejteket, és kiváltják a légúti hiperreaktivitást. Legújabb eredmények alapján az is ismert, hogy az eozinofilek nemcsak effektorsejtek, hanem szabályozó szerepük is van, így antigénbemutató sejt-ként elősegítik a T-sejtek proliferációját és a Th2 citokinek termelését, ami szintén egy pozitív visszacsatolást eredményez.

A harmadik mechanizmus IL-4 és IL-5 független, és kulcsszereplője a szintén a Th2 sejtek által termelt IL-13. Ezt a mechanizmust IL-5 KO egereken fedezték fel. Az IL-13 önmagában is ki tudja váltani a légutak mucos túltermelését, a légúti hiperreaktivitást, és erősíti az eotaxin termelését, elősegítve ezáltal az eozinofilek tüdőbe áramlását. Ez az egymás mellett létező három alternatív út magyarázza, hogy miért lehet kiváltani asztmát hízósejthiányos egerekben, miért nem volt hatásos az anti-IL-5, vagy hogyan lehet IgE vagy B-sejt hiányos egerekben légúti túlérzékenységet indukálni allergénnel.

A humán genomikai vizsgálatok eredményei

Eddig tizenhat teljes genomszűrést publikáltak asztmás vagy asztmához kapcsolódó fenotípusokra tizenkét különböző populációban. Az asztma genetikai komplexitására utal, hogy húszt különböző genomterületen találtak asztmára hajlamosító géneket. Mivel ezek a genomterületek általában 10-20 millió bázispár nagyságúak, egyenként több száz jelölt gént is tartalmazhatnak. A következő feladat ezeknek az óriási genomterületeknek a szűkítése, a felbontás javítása, például olyan *microarray*-jel, amely csak ezeken a területeken talált SNP-eket tartalmazza. Eddig genetikai asszociációs vizsgálatokban legalább hetven jelölt gént neveztek meg (Hoffjan et al., 2003).

Az allergiás betegségekre jellemző géneket csoportosíthatjuk a gének funkciója alapján: (I) immunválasz gének, amelyek meghatározzák, hogy például a környezeti allergénekkal szemben milyen specifikus immunválaszt ad a szervezet; (II) nem-specifikus immunválasz gének, melyek a szervezet IgE-termelését határozzák meg; (III) klinikai fenotípus specifikus gének (például asztma, allergiás rhinitis, atópiás dermatitis), melyek a betegség megjelenési formáját befolyásolják.

A következőkben szisztematikusan, kromoszómák szerint azokat az eredményeket emelem ki, amelyek több tanulmányban is konzekvensen szerepeltek, illetve jelenlegi tudásunk alapján jelentősnek tűnnek.

5-ös kromoszóma

Először szegregációs analízissel Amish populációba tartozó családokat vizsgálva találtak genetikai kapcsoltságot az össz IgE szint és az 5q31 régió között, melyet ezután többen is megerősítettek. Mások kapcsolatot találtak a régió és az eozinofil szint között, s az 5q31-33 lett az atópia és az asztma egyik legtöbbet vizsgált régiója. Az 5q31-33 régió több

olyan gént tartalmaz, amely modulálja az atópiás választ. Itt található az IL-4, az IL-13, az IL-5, a CD14 és a GM-CSF génje. Az IL-4 és az IL-13 fontos szerepet játszik a B-sejtek IgE termelésre való átkapcsolásában, míg az IL-5 az eozinofília kialakulását befolyásolja.

Az IL-4 gén közelében elhelyezkedő mikroszatellita marker és a nem-specifikus (össz) IgE szint között szoros összefüggést találtak. A génekben több polimorfizmust is felfedeztek, melyek közül az IL-13 polimorfizmusai asszociáltak emelkedett IgE szinttel és asztmával, míg egyes tanulmányokban az IL-4-589*T homozigotáságot asztmával, rhinitissel és atópiával hozták összefüggésbe.

Polimorfizmust találtak a bakteriális lipopoliszacharid (LPS) nagy affinitású receptorának (CD14) transzkripcióis starthelye előtt is, amely szintén összefüggést mutatott az össz IgE szinttel. A polimorfizmus megnövekedett sCD14 (szolubilis CD14) szinttel járt. Mivel az atópia prevalenciája és az LPS szint között inverz összefüggés van, ez magyarázhatja a gyermekkori fertőzés és az atópia közötti kapcsolatot.

A β_2 -adrenoceptor (β_2 -AR) a citokin géncsoport mellett helyezkedik el 5q32-es pozícióban. A β_2 -AR több alapvető gyógyszernek is a legfontosabb célpontja (β_2 -agonisták), melyeket akut bronchoconstrictio kezelésére használnak asztmában. Eddig kilenc polimorfizmust találtak, melyek egyforma gyakorisággal fordultak elő asztmásokban és egészségesekben. Ezzel szemben a Gly16 génváltozat az asztmásokon belül gyakrabban fordult elő szteroidfüggő asztmásokban. Szintén gyakrabban fordult elő a polimorfizmus az éjszakai tüneteket mutató asztmásokban. Funkcionális vizsgálatok kimutatták, hogy a Gly16 homozigotáknál jobban csökken krónikus β_2 -agonistákkal való kezelést követően a bronchodilatációs válasz, mint az Arg16 homozigotáknál, viszont hosszú távú β_2 -agonista kezelés az Arg16 homozigó-

táknál válthat ki nagyobb valószínűséggel tüdőfunktó-rosszabbodást.

Az 5q35 pozícióban elhelyezkedő 5-lipoxygenáz gén promoterében található génvariációról kimutatták, hogy befolyásolja az antileukotrién ABT-761 hatását. A leukotrién C4 szintáz promoter polimorfizmusa (-444 A/C) összefüggést mutatott az aszpirin-indukált asztmával, és valószínűleg a kezelésre adott választ is befolyásolja. Az aszpirin-intoleráns asztmásokban az enzim expressziója hízósejtekben és eozinofilekben ötszörös, ami emelkedett ciszteinil leukotrién termeléssel jár. Valószínűleg ez lehet a magyarázata, hogy ezek a betegek különösen jól reagálnak ciszteinil leukotrién receptor antagonistá kezelésre (például montelukast).

A legutóbbi vizsgálatok új jelölt géneket találtak az 5q31-33 régióban. A TIM1 és a TIM3 (TIM – T-cell integrin mucin-like) gének olyan receptorokat kódolnak, amelyek befolyásolják a Th2 (TIM1) és a Th1 (TIM3) sejtek kialakulását és működését. Azok a polimorfizmusok, amelyek befolyásolják ezeknek a géneknek az expresszióját, befolyásolhatják a Th1/Th2 egyensúlyt. Érdekes módon a TIM1 a hepatitis A vírus receptora. Ez magyarázhatja azt a megfigyélést, hogy a hepatitis A vírusfertőzés véd az asztma kialakulása ellen. Lehetséges, hogy ha a TIM1 receptort elfoglalja a hepatitis A vírus, az megakadályozhatja a Th2-irányú immunválasz kialakulását.

6-os kromoszóma

A 6-os kromoszómán található MHC régió és az atópia között több tanulmány szoros összefüggést talált, és feltételezések szerint ez az atópia/asztma egyik major régiója. E régió több olyan gént tartalmaz, amely a természetes és a specifikus immunválaszban fontos szerepet játszik (Hakonarson – Wjst, 2001).

Az MHC II. osztályába tartozó gének meghatározóak abban, hogy a szervezet milyen al-

lergénekre ad immunválaszt. Ezt támasztotta alá az az eredmény, hogy a parlafű Amb5 allergénjére immunválaszt adó 80 fehér egyén közül 78 (97,5 %) rendelkezett HLA-DR2 és Dw2 (DR2.2) haplotípussal, míg ez az arány a nem-reagálóknál csak 22 % volt (Marsh et al., 1989). Ezután más allergénekre (fű pollenek illetve poratka Der p1 és Der p2) is igazolták, hogy a HLA-D szub régió (DR, DQ, DP; 6p21.3) bizonyos haplotípusai fontos szerepet játszanak az allergénekre adott kóros immunválasz kialakulásában. Általában igaz, hogy minél kisebb egy allergén (azaz minél kevesebb epitópja van), annál inkább azonosítani lehet a HLA-D régióban az immunválaszt felelős haplotípust.

Mind az MHC I., mind a III. osztályába tartozó gének, akárcsak a nem klasszikus MHC gének szerepet játszhatnak az asztma allergiás és nem-allergiás patomechanizmusában. Erre példa a tumor necrosis factor- α (TNF- α), amely egy potens gyulladásos citokin, és nagy mennyiségben található az asztmások gyulladásos légútjaiban. A TNF α -308A polimorfizmust, amely emelkedett TNF α szintet okoz, több tanulmányban is összefüggésbe hozták asztmával. Ez mutatja, az asztmatikus válasz gyulladásos természetű, amely elkülöníthető az atópiától.

Itt utalnunk kell arra, hogy a magyar populáción elvégzett saját eredményeink nem támasztották alá ezeket az eredményeket.

11-es kromoszóma

Több jelölt régió is található ezen a kromoszómán. Már 1989-ben találtak mikroszatellita markerrel kapcsoltságot a 11q13 és az atópia között. Később a nagy affinitású IgE receptor β láncának (Fc ϵ RI- β) génjét lokalizálták erre a régióra. Ez a receptor az elsődleges effektor az IgE azonnali hiperszenzitivitást okozó hatásában. A genetikai kapcsoltság és az atópiával való asszociáció erős anyai hatást mutat, azaz a betegség akkor öröklődik együtt az alléllal, ha a gyermek az anyától kapja.

Az Fc ϵ RI- β génben található polimorfizmust összefüggésbe hozták atópiával, asztmával, bronchialis hiperreaktivitással és súlyos atópiás dermatitissel. Kapcsolatot találtak a polimorfizmus és a parazitákkal erősen fertőzött ausztrál őslakosok IgE szintje között, ami helminthiasisban a gén védő szerepére utal. Mindezek ellenére a talált Ile181Leu polimorfizmus jelentősége vitatott. Egyrészt funkcionálisan semmilyen változást nem okoz a receptor működésében, másrészt több tanulmányban egyáltalán nem találták meg. Ezek közé tartozik az általunk vizsgált magyar populáció is, amelyben sem asztmásokban, sem egyéb allergiás betegségekben szenvedőkben nem találtuk meg a polimorfizmust.

Egyesek szerint ígéretesebb jelölt a Glu237Gly polimorfizmus, amelyet ausztrál, angol és japán populációkon is kapcsolatba hoztak asztmával és bronchialis hiperreaktivitással.

Ugyanebben a régióban található CC16 gén, amelyben az első exon nem-kódoló régiójában találtak egy polimorfizmust (a 38-adenin változott guaninné). A polimorfizmus homozigóta formában 6,9-szeres, heterozigóta formában 4,2-szeres asztma-kockázatcsökkenést okozott, összehasonlítva a publikált (vad) szekvenciára homozigótákkal.

Több populáción is kapcsoltságot találtak az asztma és a 11-es kromoszómán egymás mellett található ETS-2 és ETS-3 gének között. Ezek a gének epitélium-specifikus transzkripció faktorokat kódolnak, a légutak epitéliumában találhatóak és feltehetően több ott található gén expresszióját erősítik vagy csökkentik.

12-es kromoszóma

Kapcsoltsági analízisek ezt a kromoszómát mind az atópiával, mind az asztmával összefüggésbe hozták. A 12q14.3-q24.1 régióban található az interferon- γ génje, amelyik az IL-4 aktivitását gátolja, a STAT6 citokin jelátvi-

telben szerepet játszó transzkripció faktor, az őssejt faktor (SCF), amely az IL-4 termelésben játszik szerepet, és a nukleáris faktor Y β alegysége (NFY- β) amely az IL-4 és a HLA-D gének transzkripcióját növeli. Itt található a neuronális NO szintáz génje is, amelyben több polimorfizmust is kapcsolatba hoztak az asztmával. A NO (nitrogén-monoxid) fontos szerepet játszik a légúti homeosztázis fenntartásában, és a gyulladásos folyamatok szabályozásában, valamint értágító hatású.

16-os kromoszóma

Többben is találtak kapcsolságot a 16p21 lókusztban található marker és az atópiás fenotípus között. A legjelentősebb jelölt gén ebben a régióban az IL-4 receptor (IL-4R). Az IL-4R az α alegységén keresztül nemcsak az IL-4, hanem az IL-13 kötésében és funkciójában is közreműködik, így fontos szerepet játszhat az allergiás betegségekben. A génben több SNP-t is találtak, melyek közül az Ile50Val az extracelluláris doménben helyezkedik el, és hatására a receptor erősebben köti az IL-4-t. A Glu576Arg polimorfizmus a jelátviteli intermedierekhez való kötődést változtatja meg. Mindkét esetben a receptor felerősödött jelátvitelét tapasztalták. A vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az 576-os arginin atópiára hajlamosító hatása domináns, míg az 50-es valin autoszomális recesszív öröklődést mutat. Az egyik vizsgálatban a Glu576Arg polimorfizmust nemcsak asztmára hajlamosított, de a polimorfizmussal rendelkező asztmásokban a betegség tünetei súlyosabbak is voltak, így betegségmódosító hatása is lehetséges ennek a génváltozatnak.

17-es kromoszóma

Több etnikumban is találtak kapcsolságot az asztma és a 17-es kromoszóma között, míg egyéb allergiás betegséggel ilyen összefüggést nem találtak. Több jelölt gén van ezen a kromoszómán, de közülük kiemelkedik a 17q11.2 pozícióban található kemokin

génecsoport. A kemokinek kemotaktikus citokinek, melyek lényeges szerepet játszanak a leukocitáknak a gyulladás helyére történő vonzásában. Mind állat-, mind humánkísérletekkel igazolták a kemokinek szerepét az allergiás betegségekben. A RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted) kemokinnek fontos szerepet tulajdonítanak mind az atópiás dermatitisben, mind asztmában. A RANTES promoterében két polimorfizmust is találtak, amelynek hatására a RANTES expressziója megnő. Ezek közül a RANTES-403A polimorfizmust hozták összefüggésbe atópiás dermatissal és asztmával.

Magyar asztmás gyermekek vizsgálatában nem volt összefüggés a RANTES promoter polimorfizmusok és az atópiás dermatitis vagy az asztma között. Ezzel szemben a monocita kemoattraktáns fehérje-1 (MCP-1) -2518G allél az asztmás gyermekekben szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint az egészséges vagy a nem-asztmás allergiás gyermekekben (Szalai et al., 2001).

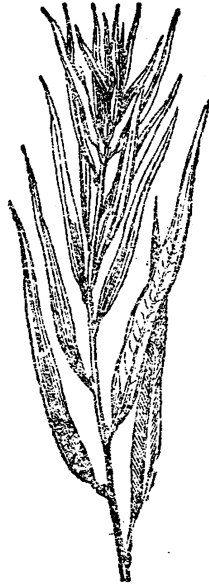
Zárszó

Az elmúlt néhány évben nagymértékben fejlődött tudásunk az allergiás gyulladásos folyamatok genomikai szabályozásának megismerésében. Ennek ellenére nagyon messze vagyunk még tudásban attól, hogy az asztma genomikai hátterét megértjük. A rendelkezésre álló információk (emberi és a modellállatok genomális szekvenciái), az egyre fejlődő módszerek (microarray, DNS szekvenálás, transzgenikus állatok) és az ilyen komplex mechanizmusok megfejtéséhez nélkülözhetetlen bioinformatika valószínűsíti, hogy a probléma megoldásához egyre közelebb kerülünk, és az eredményeket felhasználhatjuk az asztma kezelésében, esetleg megelőzésében.

Kulcsszavak: *asztma, genomika, génasszociáció, IL-4, IgE, MHC*

IRODALOM

- Cookson, William (1999): The Alliance of Genes and Environment in Asthma and Allergy. *Nature*. 402, B5–B11.
- Finotto, Susetta – Neurath, M. F. – Glickman, J. N. et al. (2002): Development of Spontaneous Airway Changes Consistent with Human Asthma in Mice Lacking T-bet. *Science*. 295, 336–338.
- Hakonarson, Hakon – Wjst, Matthias (2001): Current Concepts on the Genetics of Asthma. *Current Opinion in Pediatrics*. 13, 267–277.
- Hamelmann, Eckard – Gelfand, Erwin (2001): IL-5-induced Airway Eosinophilia- the Key to Asthma? *Immunological Reviews*. 179, 182–191.
- Herjavec Irén (szerk.) (2004): *Légúti allergológia. Asthma és társbetegségei*. Melania, Budapest
- Hoffjan, Sabine – Nicolae, D. – Ober, C. (2003): Association Studies for Asthma and Atopic Disease: A Comprehensive Review of the Literature. *Respiratory Research*. 4, 14.
- Marsh, D. G. – Zwollo, P. – Huang, S. K. – Ghosh, B – Ansari, A. A. (1989): Molecular Studies of Human Response to Allergens. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*. 320, 271–277.
- Szalai Csaba – Kozma G. T. – Nagy A. et al. (2001): Polymorphism in the Gene Regulatory Region of MCP-1 is Associated with Asthma Susceptibility and Severity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 108, 375–381.
- Tattersfield, Anne E. – Knox, A. J. – Britton, J. R. – Hall, I. P. (2002): Asthma. *The Lancet*. 360, 1313–1322.



A TERHESSÉG IMMUNOGENOMIKAI VONATKOZÁSAI

Szekeres-Barthó Júlia

az orvostudomány doktora, intézetvezető egyetemi tanár
PTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet
julia.szekeres@aok.pte.hu

A terhesség alatt a magzat zavartalanul fejlődik egészen a szülés megindulásáig, annak ellenére, hogy az anyától genetikai és immunológiai szempontból eltér, ezért az anya immunrendszere idegenként ismeri fel. A magzat felerészben apai, az anya számára idegen antigéneket hordoz, így várható lenne, hogy az anyai immunrendszer megtámadja és elpusztítja a magzati szövetet. Jelenlegi ismereteink szerint azonban a magzat jelenlétének immunológiai felismerése nem veszélyezteti a terhességet. A felismerést követően az anya és a magzat között immunológiai párbeszéd indul meg, ami kialakítja a magzatnak kedvező immunológiai környezetet.

A proteomika és a genomika módszereinek alkalmazása forradalmi változásokat eredményezhet a terhességgel kapcsolatos kutatásban. A *microarray* technika lehetőséget nyújt a citokintermeléssel, illetve a növekedéssel kapcsolatos génexpressziós profilok tanulmányozására. Egyre több, a placentáció különböző fázisaiban szerepet játszó cDNS és fehérje válik ismertté, és ezek révén számos, a placentális patológiával kapcsolatos új információhoz jutunk.

Az anya és magzata immunológiai viszonyát döntően az első találkozás határozza meg. Az immunválasz minősége és mértéke attól függ, hogy a magzatra jellemző antigének milyen környezetben jelennek meg, milyen módon kerülnek bemutatásra az immunrendszer sejtjei számára.

1.) A terhesség immunológiai felismerése és az ezzel kapcsolatos problémák

Az emberi méhlepényben a magzati eredetű trofoblaszt sejtek képezik az anyai és magzati felszínek közötti érintkezési határfelületet. Ezek, a magzatra jellemző antigéneket hordozó sejtek a terhesség alatt folyamatos kapcsolatban állnak az anyai vérrel illetve szövetekkel, és így elsőrendűen itt van lehetőség a magzati antigének anyai limfociták általi felismerésére, másrészt a trofoblaszt lehet az anyai immunválasz támadásának célpontja (1. ábra).

Az egyén immunológiai ujjlenyomatának tekinthető polimorf szövetegyeztési (HLA) antigének teszik lehetővé, hogy az immunrendszer a saját és idegen struktúrákat megkülönböztesse. Minél nagyobb az eltérés két egyén között ezeknek az antigéneknek a szerkezetében, annál kevésbé tolerálják egymás szöveit. A trofoblasztról hiányoznak a polimorf HLA antigének, jelen van azonban – a szervezetben szinte egyedülálló módon – egy nem klasszikus HLA antigén, a HLA-G. A HLA-G gén szerkezete hasonló a többi I osztályú HLA gének szerkezetéhez, de azokkal ellentétben korlátozottan polimorf, sajátos promoter régióval rendelkezik, és a mRNS változatos szeletelése következtében több különböző membránhoz kötött vagy szolubilis izoformát produkál. Az a négy izoforma, mely membránhoz kötött

formában expresszálódik transzmembrán és cytoplazmikus domainnel rendelkezik. Két másik izoforma (a szolúbilis HLA-G1 és G-2) negyedik intronjában található *stop* kódon megakadályozza a transzmembrán és a cytoplazmikus domain transzlációját. Ennek hiányában a molekula nem tud b-2-mikroglobulinnal kapcsolódni, ezért a sejt felszínén csak a teljes hosszúságú HLA-G1 fejeződik ki (Le Bouteiller et al., 2003). A szolúbilis HLA-G kulcsfontosságúnak tűnik a terhesség fenntartása szempontjából. Azon embriók implantálódnak sikeresen, amelyek aktívan szekretálják a szolúbilis HLA-G-t (Fuzzi et al., 2002). Aberráns HLA-G expressziót mutattak ki terhességi toxæmiában habituális vetélésben és *in vitro* megtermékenyítés sikertelen eseteiben is. Általánosságban elmondható, hogy a szolúbilis HLA-G jelenléte vagy hiánya összefüggést mutat az implantáció sikerével.

A HLA-G expresszióban megfigyelhető különbségek genetikailag meghatározottak. A HLA-G-t kódoló gén 8. exonjának 3'-nem transzlálódó régiójában található egy 14 bp hosszúságú szakaszt érintő deléció polimorfizmus (Hviid et al., 2004). Ez a 14 bp szakaszra kiterjedő deléció vagy inzerció összefüggésbe hozható a mesterséges megtermékenyítés sikertelenségével, és a habituális vetélés fokozott kockázatával, ennek a 14 bázispár hosszúságú szakasznak a jelenléte

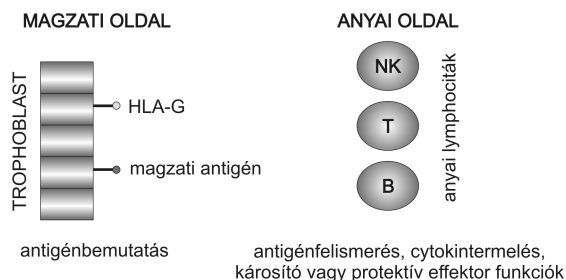
vagy hiánya ugyanis befolyásolja a termelőző izoformák minőségét, és így meghatározza a membránhoz kötött, illetve szolúbilis HLA-G arányát, következményesen a HLA-G immunmoduláló hatását. A habituálisan vetelő nők férjeinek jelentős részében a HLA-G alléleken hiányzik ez a 14 bp hosszúságú szekvencia, míg feleségeik túlnyomó részében a 14 bp szekvenciát tartalmazó homozigóta HLA-G allélek található (Hviid et al., 2004). Ez a genetikai kombináció a magzat, illetve a trofoblaszt által expresszált HLA-G izoformák megváltozott profilját, bizonyos HLA-G izoformák fokozott illetve csökkent expresszióját eredményezi.

A HLA-G több lehetséges funkciója révén befolyásolhatja a terhesség kimenetelét.

a.) A HLA-G immunmoduláló hatása

A trofoblaszton kifejeződő magzati antigének, illetve egyéb molekulák kölcsönhatásba lépnek az anya immunsejtjein található receptorokkal. A limfociták azokat az idegen antigént hordozó sejteket támadják meg, melyeken az idegen a sajátot reprezentáló klasszikus HLA antigén környezetében jelenik meg. A T-limfociták klasszikus HLA antigének hiányában nem képesek felismerni az idegen struktúrákat, ezért aktiválódás helyett programozott sejthalálnak esnek áldozatul, és nem pusztítják el a trofoblasztot. A limfociták más csoportjai, a természetes

AZ ANYA ÉS A MAGZAT IMMUNOLÓGIAI KAPCSOLATA



1. ábra

ölősejtek (NK) gátló és aktiváló receptorok segítségével ismerik fel az eliminálandó sejteket (2. ábra).

Az aktiváló receptor az idegen antigént ismeri fel, ezzel egyidejűleg a gátló receptor letapogatja a sejt felszínét, a sajátja utaló struktúrákat keresve. Ha talál ilyent, a gátló jel felülírja az aktivációs szignált, ilyen módon akadályozva meg a saját struktúrák károsítását. A HLA-G mind a gátló, mind az aktiváló NK-sejt receptorokkal képes kölcsönhatásba lépni, így modulálja a deciduális NK-aktivitást. Egyrészt védi a trofoblasztot az NK-sejtek cytotoxikus hatásától, másrészt viszont az aktiváló receptorokkal való kölcsönhatás révén szerepet játszhat az intrauterin vírusfertőzésekkel szembeni védekezésben.

b.) A HLA-G szerepe a congenitalis vírusfertőzések elleni védelemben

A HLA-G szerepet játszhat az intrauterin vírusfertőzések elleni lokális védekezésben is. A vírusok immunválaszt kikerülő stratégiáinak egyike az I osztályú HLA antigének expressziójának gátlása, ugyanis ezen antigének hiányában lehetetlenné válik a vírussal fertőzött sejtek idegenként való felismerése. A veszélytett fejlődési rendellenességek egyik leggyakoribb okozója a humán cytomegalovírus több olyan rövid glycoproteint (unique short protein – US) kódol, amelyek megakadályozzák a HLA-en keresztüli antigénbemutatót. A vírus által termelt US peptidek *down* regulálják a klasszikus HLA antigéneket, a HLA-G azonban a molekula rövid cytoplasmikus domainje miatt el-

lenálló ezzel a hatással szemben (Pizzato et al., 2004). A vírusfertőzés csökkenti ugyan a HLA-G expresszióját, de lényegesen később, és kisebb mértékben, mint a klasszikus HLA antigének expresszióját. A HLA-G még 24 órával a vírusfertőzés után is jelen van, és kapcsolódik a deciduális NK-sejtek felszínén jelen levő, aktiváló KIRDL4 receptorral, melynek következményeképpen az NK-sejtek antivirális hatású interferon γ -t (IFN γ) termelnek. A fertőzés későbbi szakaszában a HLA-G expresszió csökkenése miatt megszűnik a gátló receptorok interakciója az NK-sejtekkel, ami tovább fokozhatja az NK-aktivitást. A fenti mechanizmusok révén a HLA-G által modulált NK effektor funkciók fontos szerepet játszanak a fertőzött sejtek eliminálásában.

2.) Az anyai immunválasz

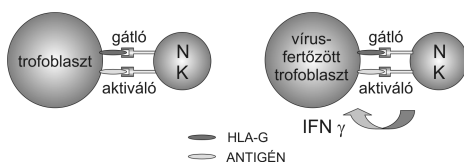
A magzatra jellemző antigének felismerését követően az anyai immunrendszer funkciója, többek közt a cytokintermelés mintázata megváltozik. A cytokinek alacsony molekulású fehérjék, melyek fontos szerepet játszanak az immunrendszer sejtjei közötti információáramlásban, illetve a sejtek érésének és szaporodásának szabályozásában.

A cytokinek funkciójuk szerint két csoportba oszthatók. A Th1 cytokinek fokozott sejt-közvetítette immunválaszt indukálnak (T-sejt és NK-sejt aktivitás), míg a (Th2) csoportba tartozó cytokinek túlsúlyra megnövekedett humorális választ (ellenanyagtermelést) eredményez. Egészséges emberben a kórokozók elleni hatékony védekezés szolgálatában a Th1 csoportba tartozó cytokinek enyhe túlsúlya mutatható ki.

Terhesség alatt a cytokintermelés egyensúlya Th2 irányban tolódik el. Mindezek következtében az immunglobulin-termelés fokozott, a sejt-közvetítette válaszadási készség, különösen az NK-aktivitás csökkent mértékű lesz.

A foetoplacentális egység anyai és magzati oldala cytokineken keresztül kommunikál. Az anya által termelt cytokinek befolyá-

A HLA-G IMMUNVÁLASZT MODULÁLÓ HATÁSA



2. ábra

solják a méhlepény növekedését, a magzat által kifejezett idegen antigének milyensége viszont meghatározza az anya által termelt citokinek minőségét. A normális lefolyású terhességből származó trofoblaszt sejtekkel stimulált limfociták Th2 típusú citokineket termelnek. Vetélésből származó trofoblaszt sejtek azonos körülmények között Th1 típusú választ indukálnak.

A Th1 citokinek a terhesség kimenetele szempontjából kedvezőtlen hatásúak. Az Th1 csoportba tartozó gamma interferon (IFN γ) cytotoxikus T-limfocitákat és NK-sejteket aktivál, melyek károsíthatják a magzatot. Az IFN γ gátolja a trofoblaszt növekedését, illetve a Th2 citokineket termelő sejtek szaporodását, következésképp a Th2 sejtek által indukált immunglobulintermelést is.

Egy másik Th1 citokin, a TNF és a magzati károsodás közötti kapcsolat is ismert. TNF- α -val történő kezelés egérben a terhesség megszakadásához vezet. Szokványosan vetelő nőkben emelkedett TNF α szint mutatható ki, ami arra utal, hogy ezen citokinek szintén közrejátszhatnak a szokványos vetélés kialakulásában.

A Th1 válasz kedvezőtlen hatásával szemben a foetoplacentális egység Th2 típusú citokinek termelésével védekezik. Az utóbbi csoportba tartozó IL-10 egy 35–40 kDa molekulahúlyú fehérje, melyet T- és B-sejtek egyaránt termelnek. Az IL-10 terhesség alatti hiánya a magzati fejlődés szempontjából előnytelen. Az IL-10 hiányos egerek súlyos károsodásokkal születnek, nagyságuk pedig az ugyanazon anyától született többi egémek csak kétharmada. A magzati károsodás kivédhető az anyák IL-10 kezelésével, ill. a Th1 citokinek semlegesítésével (Kuhn et al., 1992).

A normális magzati fejlődést nagymértékben befolyásolja a citokintermelés egyensúlya. A jelenleg elfogadott koncepció szerint a Th2 irányban eltoltság kedvező, míg a Th1 túlsúly kedvezőtlen a terhesség kimenetele szempontjából. A gén microarray

technika új utakat nyitott a placentális citokintermelés vizsgálatában. Gerard Chaouat és munkatársai rávilágítottak, hogy az egér placentafejlődése során változó mértékben aktiválódnak különböző citokinek, közülük egyesek jelenléte például a pete beágyazódásának időszakában elengedhetetlen a normális implantációhoz (Chaouat et al., 2003). A terhesség előrehaladásával differenciáltan expresszáldó gének között egyaránt előfordulnak Th1 és Th2 citokinek. Ez a meglepő felfedezés megkérdőjelezi azt a klasszikus elméletet, amely szerint a Th1 válasz előnyös, a Th2 válasz pedig káros a terhesség fennmaradása szempontjából. Kritikával kell azonban vizsgálni ezeket az új eredményeket is. A módszer korlátai közé tartozik többek közt, hogy gén *array* technikával vizsgálva, gyakran még egy homogén szövetminta különböző részei is más eredményt adhatnak, továbbá figyelembe kell venni azt a tényt, hogy a placenta különböző limfocitapopulációk mellett számos egyéb sejtfeleséget tartalmaz, melyek funkciói, így citokintermelése is hormonális szabályozás alatt állnak. Arról sem szabad megfeledkeznünk, hogy az egér terhességvizsgálata során nyert adatok csupán korlátozásokkal extrapolálhatók az emberi szituációra. Ezek az új eredmények tehát nem kérdőjelezik meg a korábbi, perifériás Th2 túlsúlyra utaló adatokat, de árnyalják a képet, és rámutatnak arra, hogy a periférián észlelt változások gyakran más irányúak, mint azok, melyek lokálisan a foeto-maternális határon zajlanak.

Patológias terhességek immungenomikai alapjai

Emberben a normális placentális fejlődés különböző szakaszaiban expresszáldó gének nem vizsgálhatók, hiszen normális terhességből származó mintát kizárólag korai, elektív terhességszakításból lehetséges nyerni, ezért főképpen a patológiás és egészséges

terhesség összehasonlításáról kaphatunk információt.

A normális terhesség során differenciáltan kifejeződő gének közül több fokozottan expresszálódik toxemiás terhességben. Normális és pre-eclampsias terhességből származó placenták összehasonlítása során 221 citokin-asszociált gén között 162 olyat találtak, melyek expressziójában kétszeres különbség mutatkozott a két csoport között. Ezek között túlnyomórészt Th1 citokin gének, például néhány, a TNF receptor családdhoz tartozó gén (TNF és TNF receptorok) expressziója fokozódik jelentősen a pre-eclampsias placentában (Chen et al., 1996). Elképzelhető, hogy a Th1 citokin gének *up* regulációja szerepet játszik a pre-eclampsia pathogenezisében.

Habituális vetélés

Mind állatokban, mind emberben azok a terhességek sikeresek, amelyekben az anyai és apai HLA antigének különböznek. A HLA gének különbözősége a párválasztásban is szerepet játszik. A szaglóreceptorok génjei a HLA gének közelében helyezkednek el, és azokkal együtt öröklődnek. Állatokban jól ismert a szaglás párválasztásban játszott szerepe, az azonban nem köztudott, hogy a szag alapján történő választás egyben a célszerűséget, a genetikai szempontból legmegfelelőbb partner kiválasztását szolgálja.

Az apa és az anya genetikai különbözősége, túlmenően azon, hogy megakadályozza a genetikai hibák halmozódását, lehetővé teszi a terhesség immunológiai felismerését is, ami elősegíti a terhesség normális lefolyását biztosító, a magzat számára kedvező immunológiai környezet kialakulását.

Habituális vetélőknek azokat az asszonyokat nevezzük, akiknek korábban három vagy több spontán vetéléssel végződő terhességük volt. Az ilyen betegek jelentős részében a genetikai hibák, hormonális és anatómiai rendellenességek kizárása után

nem találunk magyarázatot az idő előtti terhességmegszakadás ismételt előfordulására. Megfigyelték azonban, hogy bizonyos HLA alloantigénnel szignifikánsan gyakrabban társul habituális vetélés, mint másokkal. Ilyen hajlamosító gének előfordulnak a II. osztályú HLA antigéneket, továbbá a HLA-G-t, illetve bizonyos I. osztályú HLA antigéneket kódoló gének között. A HLA-DR1, -DR3 és -DR4 jelenléte szignifikánsan magasabb habituális vetélőkben, mint a kontrollpopulációban. Christina Kruse és munkatársai (2004) adatai szerint a habituálisan vetelő asszonyok között szignifikánsan magasabb a HLA-DRB1* 03 antigénnel rendelkezők előfordulása, mint az egészséges kontrollok között. A legalább négy spontán vetélésen átesett nőkben még szorosabb az összefüggés ezzel HLA-allotípussal. Kilencvennégy habituálisan vetelő nő követéses vizsgálata során a HLA-DR1 és/vagy HLA-DR3 pozitív nők 62 %-ának terhessége végződött vetéléssel, míg az egyéb allotípusú habituális vetélőkben csak 29 % volt a vetélések aránya (Kruse et al., 2004). A habituálisan vetelő nők HLA-DR1 vagy DR3 pozitív testvéreinek ötször akkora az esélye a vetülésre, mint HLA-DR1 és DR3 negatív rokonaiknál. Feltehető, hogy ezek a másodosztályú allélek egyes citokinek hyperszekrécióját előidéző változásokhoz vezetve hajlamosítanak a terhesség idő előtti megszakadására.

A fenti adatok alapján nyilvánvaló, hogy az immunogenomika módszertárának kihasználásával nyerhető eredmények új megvilágításba helyezik az anya és magzata immunológiai kapcsolatáról kialakult klasszikus elképzelést. Várható, hogy ennek alapján idővel új, a patológiás terhességek kezelésére alkalmas megoldások születnek.

Összefoglalás

Tekintve, hogy a magzat az anya számára immunológiailag idegen, a terhesség normális lefolyásának feltétele egy, a mag-

zat zavartalan fejlődését biztosító kedvező immunológiai környezet kialakítása. Ennek a folyamatnak első lépése a magzati antigének anyai immunrendszer általi felismerése. Ebben, és a megfelelő válasz kialakításában fontos szerepet játszik egy, nem klasszikus HLA molekula, a korlátozott polimorfizmusú HLA-G, melynek különböző méretű és funkciójú szolúbilis vagy membránhoz kötött izoformái alakítják a lokális immunológiai környezetet, és szerepet játszanak az intratuterin fertőzésekkel szembeni védekezésben. A HLA-G expresszió genetikailag meghatározott. A gén adott helyein található öröklött vagy mutáció következtében kialakult változások határozzák meg, milyen izoformák termelődnek, milyen arányban képződik szolúbilis és membránhoz kötött forma.

A felismerés után megváltozott citokin-termelés profiljáról kialakult eddigi ismere-

teinket részben megerősítették, részben módosították a gén array technika nyújtotta lehetőségek. Meglepő módon több, korábban egyértelműen károsnak tekintett citokin gén aktiválódik a méhlepényben normális terhesség során, mégis egyértelmű különbség mutatható ki ezen gének aktiváltsági fokában pathológiás és normális terhesség között, az előbbiek javára. A habituális abortuszok genetikai vizsgálata során vált nyilvánvalóvá, hogy bizonyos HLA allotípusok szokványos vetéléssel társultan fordulnak elő. Feltehető, hogy ezek az allélek bizonyos, a terhesség kimenetele szempontjából kedvezőtlen hatású citokinek hyperszokréciónak idézik elő, és ilyen módon hozzájárulnak a terhesség idő előtti megszakadásához.

Kulcsszavak: *terhesség, antigénbemutató, természetes öltősejt, citokinegyensúly*

IRODALOM

- Chaouat, Gerard – Ledee-Bataille, N. – Zourbas, S. – Dubanchet, S. – Sandra, O. – Martal, J. – Ostojic, S. – Frydman, R. (2003): Implantation: Can Immunological Parameters of Implantation Be of Interest for Pre-Eclampsia? *Journal of Reproductive Immunology*. 59, 205–217.
- Chen, G. – Wilson, R. – Wang, S. H. – Zheng, H. Z. – Walker, J. J. – McKillop J. H. (1996): Tumor Necrosis Factor Alpha Gene Polymorphism and Expression in Pre-Eclampsia. *Clinical and Experimental Immunology*. 104, 154–159.
- Fuzzi, Beatrice – Rizzo, R. – Criscuoli, L. – Noci, I. – Melchioni, L. – Scarselli, B. – Bencini, E. – Menicucci, A. – Baricordi, O. R. (2002): HLA-G Expression in Early Embryos Is a Fundamental Prerequisite for the Obtainment of Pregnancy. *European Journal of Immunology*. 32, 311–315.
- Hviid, Thomas Vauvert F. – Rizzo, R. – Christiansen, O. B. – Melchioni, L. – Lindhard, A. – Baricordi, O. R. (2004):

- HLA-G and IL-10 in Serum in Relation to *HLA-G* Genotype and Polymorphisms. *Immunogenetics*. 56, 135–141.
- Kruse, Christina – Steffensen, R. – Varming, K. – Christiansen, O. B. (2004): A Study of HLA-DR and -DQ Alleles in 588 Patients and 562 Controls Confirms That HLA-DRB1*03 Is Associated with Recurrent Miscarriage. *Human Reproduction*. 19, 1215–1221.
- Kuhn, Ralf – Rajewsky, K. – Muller, W. (1992): *IL-4 and IL-10 Deficient Mice*. 8th International Congress of Immunology. (Abstr.). 03.
- Le Bouteiller, Philippe – Legrand-Abravanel, F. – Solier, C. (2003): Soluble HLA-G1 at the Materno-foetal Interface. *Placenta*. 17, 10–15.
- Pizzato, Nathalie – Gammy-Susini, B. – Le Bouteiller, P. – Lenfant, F. (2004): Differential Down Regulation of HLA-G and HLA-A2 or A-3 Cell Surface Expression Following Human Cytomegalovirus Infection. *Journal of Reproductive Immunology*. 62, 3–15.

AZ IGG TRANSZPORTJÁT ÉS KATABOLIZMUSÁT SZABÁLYOZÓ FCRN GÉNREGULÁCIÓS ELEMZÉSEK SZARVASMARHÁBAN

Kacskovics Imre
PhD, tudományos főmunkatárs
kacskovics.imre@aotk.szie.hu

Mayer Balázs
PhD-hallgató

Kis Zsuzsanna
PhD-hallgató

Doleschall Márton
PhD-hallgató

Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar Élettani és Biokémiai Tanszék

Bócsa Zsuzsanna
D.Sc., intézetigazgató

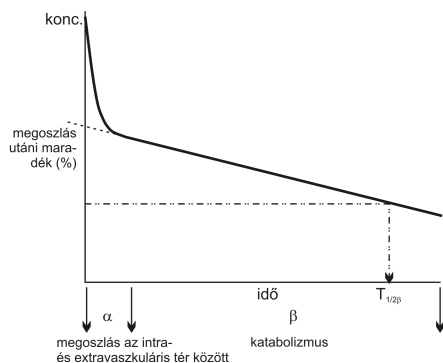
Bender Balázs
PhD-hallgató

Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóközpont Állatbiológiai Intézet

A legjelentősebb és egyben a vérplazmában legnagyobb mennyiségben jelen levő immunoglobulin – az IgG – védelmet biztosít vírusok, baktériumok illetve paraziták fertőzések ellen. Antigénnel történő kapcsolódását követően allergiás és gyulladásos reakciókat vált ki, amellyel aktiválja az immunsejteket és az *extravasatio* folyamatával a kívánt szöveti helyre „toborozza” őket. Ösz-szehangolja az immunrendszer sejtes és humorális faktorait a kórokozók széles spektrumának legyőzése érdekében. Az IgG hiánya (agammaglobulinaemia) – ellentétben más izotípusok (IgM, IgA, és IgE) hiányával – súlyos immundeficienciát, sőt akár letális kimenetelű kórfolyamatokat okoz. E kiemelt szerep zavartalan ellátása érdekében az emlősök összetett folyamatokkal biztosítják az IgG pre-, illetve postnatalis transzportját, azaz a maternális immunitás átadását, valamint a vér mindenkor magas IgG-szintjét.

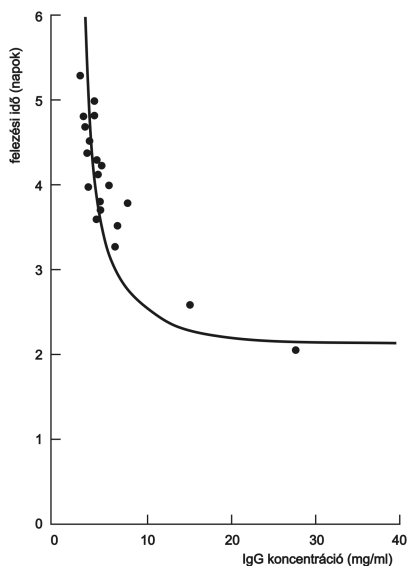
Történeti áttekintés

Paul Ehrlich az 1890-es években fogalmazta meg, hogy az anyai immunitás átadása az újszülöttek egészsége szempontjából alapvető fontosságú annak érdekében, hogy megvédje őket a fertőzéstől életük első néhány hetében, amíg a saját immunvédetségük ki nem alakul (Ehrlich, 1892). Több mint fél évszázaddal később, 1958-ban F. W. Roberts Brambell egy olyan telíthető receptorrendszerrel számolt be (valójában az első IgG receptorról), amely az anya utódba irányuló IgG transzportját biztosítja a méhlepényen illetve a vékonybelen keresztül (Brambell et al., 1958). Néhány évvel később ugyancsak ő egy hasonló vagy esetleg azonos receptor létrehozását, amely megvédi a keringő IgG molekulákat a lebomlástól, és ezáltal biztosítja, hogy a keringés leghosszabb felezési idejű fehérjei legyenek (*1. táblázat; 1. ábra*). Az anyai



1. ábra • Az IgG kétfázisú kiürülése a keringésből és a béta-fázis (β) felezési idejének ($T_{1/2\beta}$) kiszámítása

immuntranszport folyamatához hasonlóan ez a mechanizmus is telíthetőnek bizonyult, azaz minél magasabb volt a keringő IgG koncentrációja, annál gyorsabb volt lebomlása a vérpályában (2. ábra). Ebből fakadóan Brambell a fehérjék katabolizmusát egy nem telíthető mechanizmussal, míg az IgG védelmét egy telíthető receptorral magyarázta. Ennek alapján a sejtekbe nem-specifikus endocitózissal felvételre került makromolekulák közül az IgG-t a receptor specifikusan visszajuttatja a véráramba, míg a többi fehérje a sejtben degradálódik (Brambell et al., 1964). Az ötvenes-hatvanas években végzett farmakokinetikai vizsgálatok arra az eredményre vezettek,



2. ábra • Összefüggés az IgG katabolizmus és plazma koncentrációja között egerekben (Brambell et al., 1964)

hogy a legtöbb plazmafehérje, így az IgG is, a vérpálya mentén bomlik le, és egyetlen szerv sem játszik kitüntetett szerepet ebben a folyamatban. Mindezek alapján Thomas Waldman és Warren Strober 1969-ben arra a következtetésre jutottak, hogy a plazmafehérjék lebomlása, illetve az IgG védelme a kapillárisok endotélsejtjeiben zajlik (Waldmann – Strober, 1969).

	IgA	IgD	IgE	IgG	IgM
molekulaméret (kDa)	160, 400	175	190	150	950, 1150
struktúra	monomer, dimer	monomer	monomer	monomer	pentamer, hexamer
valencia	2, 4	2	2	2	10, 12
szérumkoncentráció (mg/ml)	1,5–2,6	0,04	0,0003	9,5–12,5	0,7–1,7
szérum felezési idő	6	3	2,5	23	5

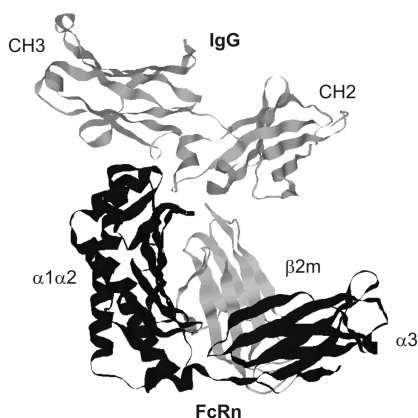
1. táblázat • Az emberi immunglobulin izotípusok jellemzői

A neonatalis Fc receptor (FcRn)

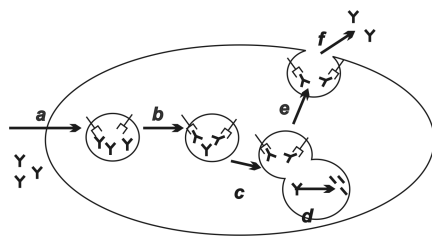
A maternális immuntranszport és az IgG katabolizmus folyamatainak biztosítását ugyanaz a receptor – FcRn – valósítja meg, amely az evolúció során e két funkcióhoz és sejtípushoz rendkívüli mértékben adaptálódott. Az FcRn szerkezetileg az MHC-I molekulával szoros rokonságot mutat, vagyis egy három alegységből álló, a sejtmembránban „horgonyzó” nehézláncból és a hozzá másodlagos kötőerőkkel kapcsolódó beta-2 mikroglobulinból ($\beta 2m$; könnyűlánc) álló heterodimer (3. ábra). A receptor pH-függő módon, enyhén acidikus környezetben megkötözi az IgG molekulát, míg semleges-enyhén bázikus közegben disszociál az IgG/FcRn komplex (West – Bjorkman, 2000). E receptort először az újszülött rágsálók vékonybél enterocitáiból, később azonban számos egyéb epitélisejtől, így a rágsálók és az ember placéntájából, felnőtt emberi vékonybélből, vesehámséjtől és a légutakban

is kimutatták. Amint erre korábban utaltunk, a receptor az epitélisejtek mellett az erek endotélisejtjeiben is kifejeződik, ahol az IgG lebomlását szabályozza. Mindkét sejtípusban a sejtek legtöbbször nem-specifikus pinocitózissal veszik fel a makromolekulákat, amelyek ezt követően az endoszómákba, illetve a lizoszómákba kerülnek, és ott az alacsony kémhatás mellett, enzimek révén lebomlanak. A sejtbe került IgG molekula ebből a szempontból kivételnek számít. Amennyiben a sejt FcRn molekulát expresszál, az IgG a korai endoszómális vezikulumokban enyhén acidikus kémhatás mellett specifikusan kapcsolódik a receptorral, és a továbbiakban – az intracelluláris lebomlást elkerülve – transzcitózissal a sejt ellenoldalára kerül (epitélisejt), vagy visszajut a keringésbe (endotélisejt) (4. ábra) (Ghetie – Ward, 2002).

Mindezen ismereteknek jelentős humán-terápiás vonzatai is vannak. Ismert, hogy egyes autoimmun betegségekben, amikor a szervezet saját anyagai ellen termelődik el-



3. ábra • A heterodimer FcRn egy nehézláncból és egy könnyűláncból ($\beta 2m$) áll. A képen a nehézlánc extracelluláris doménjei ($\alpha 1$ - $\alpha 2$ - $\alpha 3$) látszódnak, a transzmembrán és citoplazmikus régiót nem tüntettük fel. Az FcRn az IgG CH2-CH3 doménjével kapcsolódik (West – Bjorkman, 2000).



4. ábra • Az FcRn által közvetített IgG-védelem sematikusan. a – az IgG pinocitózissal a sejtbe kerül (pl. endotélisejt); b – H^+ jut az endoszómába, csökkentve annak kémhatását és lehetővé téve az FcRn-IgG kapcsolódást; c – az endoszóma a lizoszómával egyesül, de az FcRn-IgG komplex nem kerül a lizoszómába; d – a nem kötődött IgG-t a lizoszómában a proteázok lebontják; e – az endoszóma a sejtmembránnal egyesül, ahol az FcRn-IgG komplexet fiziológias kémhatás éri; f – a megváltozott kémhatás hatására a komplexből felszabadul az IgG (Lobo et al., 2004).

lenanyag (főleg IgG), a nagy mennyiségben beinjektált IgG (intravénás immunglobulin – IVIG – terápia) jótékony hatású lehet, hiszen általánosan rövidíti valamennyi IgG molekula keringési idejét, és így a kóros immunglobulinok lebomlása is gyorsabb. A molekuláris biológiai technológiák mellett lehetőség nyílt arra is, hogy az IgG Fc részének célzott mutációjával fokozzák az IgG FcRn kötési képességét, és ezáltal hosszabb életidejű immunglobulin molekulákat állítanak elő, amelyeket például a daganatok immunterápiájára lehet használni (Hinton et al., 2004).

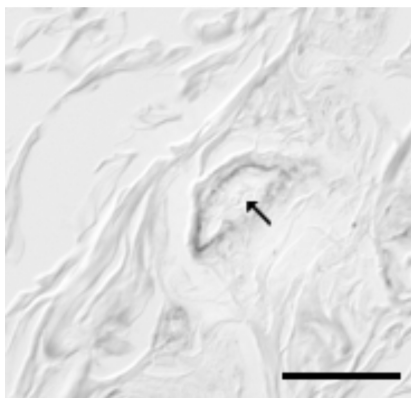
A két ismertett sejtípus mellett az FcRn jelenlétét további sejtípusokból, így a májsejtekből, monocitákból, makrofágokból és dendritikus sejtekből is kimutatták, bár ezek funkciójáról jóval keveset tudunk.

A szarvasmarha FcRn szöveti kifejeződése és funkciója

A szarvasmarhában az IgG termelődése, immunfolyamatokban betöltött szerepe alapvetően megegyezik a többi emlőállatokkal összehasonlítva. Az IgG1 és IgG2 alosztályokat elemezve megállapítható, hogy vérbeli koncentrációjuk csaknem megegyezik, és együttes szérumkoncentrációjuk átlagosan 20 mg/ml. A szarvasmarha IgG vérpályán belüli feleződési üteme a többi emlőállathoz hasonlóan mintegy 15-20 nap, és ezzel lényegesen meghaladja a vérbeli IgA, IgM molekulák (3,5-4 nap) félelet idejét. A hasonlóságok mellett a kérődző állatok IgG metabolizmusának jellegzetes különbsége, hogy az IgG1 molekula számos nyálkahártya felszínére (tőgy, vékonybél, alsó légutak, uterus) szekretálódik és ott – az IgA protektív hatását kiegészítve – hatékonyan részt vesz az immunvédelemben. Az elmúlt években igazoltuk, hogy bár az ellés előtt és azt követően is ki lehet mutatni az FcRn jelenlétét a tőgy acinus sejtjeiben, a receptorsejten belüli lokalizációjában jellegzetes különbség

figyelhető meg. Míg az ellés előtti időszakban a receptor diffúzan tölti ki a citoplazmát, addig azt követően a hámsejtek lumen felőli oldalán található. Minthogy a tőgy acinus sejtjeiben a korábbiakban csak IgG1 molekulákat detektáltak, feltételezzük, hogy a szarvasmarha FcRn is ezeket a molekulákat köti és szekretálja (Kacskovics et al., 2000; Kacskovics, 2003; Mayer et al., 2005). A receptor szekréciós tevékenységének megerősítésére további szöveteket elemeztünk, amelyekben a korábbi vizsgálatok szintén IgG1 szekréciót mutattak ki. Vizsgálataink során az FcRn kifejeződését a vékonybél kriptasejtjeiben (Mayer et al., 2002), illetve az alsó légutakban is detektáltuk (Mayer et al., 2004).

Tekintettel arra, hogy a többi immunglobulinhoz képest mindkét IgG alosztálynak – ebben az állatfajban is hosszú a felezési ideje – feltételeztük, hogy az FcRn ebben az állatfajban is expresszálódik az endotélsejtekben és védi az IgG molekulákat a gyors lebomlástól. Míg az endotélsejtek FcRn expresszióját immunhisztokémiai vizsgálatokkal igazoltuk (5. ábra), addig az FcRn IgG katabolizmusát befolyásoló szerepét funkcionális elemzésekkel erősítettük meg. Ennek kapcsán először



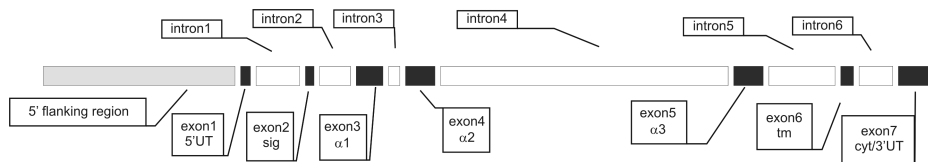
5. ábra • Szarvasmarha FcRn immunhisztokémiai detektálása bőralatti kötőszövet ereiben (nyíl: ér, horizontális csík: 50 μ m)

kimutattuk, hogy a ^{125}I jelölt emberi IgG hatékonyan kapcsolódik a szarvasmarha FcRn receptorhoz, sőt ez az interakció lényegesen erősebb, mint a szarvasmarha IgG–FcRn kapcsolat. Tekintettel arra, hogy más állatfajban végzett vizsgálatok közvetlen összefüggést mutattak az IgG–FcRn kapcsolat erősségére, és az IgG felezési idejére vonatkozóan (azaz minél erősebb a kapcsolat, annál hosszabb a felezési idő), feltételeztük, hogy az emberi IgG felezési ideje szarvasmarhában meghaladja a szarvasmarha IgG félélet idejét (Ghetie – Ward, 2002). Természetesen egy idegen immunglobulin befecskendezése a szarvasmarhába immunreakciót vált ki (azaz humán IgG specifikus ellenanyagok jelennek meg), amelyek lényegesen befolyásolják a folyamat értékelését. E nemkívánatos folyamatot úgy tudtuk elkerülni, hogy a humán immunglobulint olyan klónozott borjakba fecskendeztük, amelyek kis mennyiségben maguk is emberi immunglobulint termelnek (vagyis az emberi immunglobulinok számukra nem számítnak idegen fehérjének), mivel az emberi nehéz- és könnyűláncokat tartalmazó kromoszómaregiókat hordozzák (Kuroiwa et al., 2002). E kísérleteink alapján egyértelműen igazoltuk, hogy az emberi IgG felezési ideje ezekben az állatokban lényegesen hosszabb, mint a szarvasmarha IgG felezési ideje, vagyis a szarvasmarha FcRn hatékonyan védi meg a keringő IgG molekulákat a lebomlástól. Kísérletünk további jelentősége, hogy kimutattuk a humán IgG védettségét a szarvasmarhában, azaz az említett transzkromoszomális szarvasmarhák nemcsak termelik a humán IgG-t, hanem az FcRn lebomlásukat

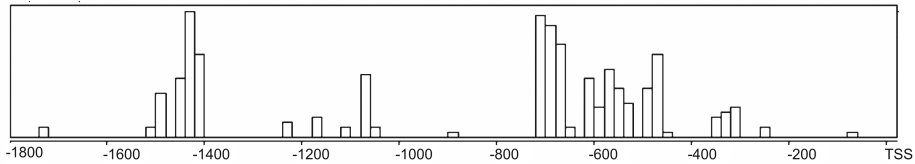
megakadályozva magas vérszintet is biztosít (Kacs Kovics et al., 2005).

A szarvasmarha FcRn génregulációs elemzése ríportergén technikával

Mindezen vizsgálati eredményeink kapcsán merült fel bennünk az a kérdés, hogy milyen hatások befolyásolják a szarvasmarha FcRn génextpresszióját. E kérdés tisztázása érdekében először klónoztuk és karakterizáltuk a receptor nehézláncának génjét (FCGRT), amely exon-intron szerkezetét tekintve hasonlóan bizonyult a korábban már elemzett humán és egérgénekkel összehasonlítva (6. ábra). Ezt követően a kódoló szakaszt megelőző mintegy 1800 bp hosszú génszakaszt vizsgáltuk. Elemzéseink kapcsán először arra voltunk kíváncsiak, hogy mennyiben hasonlítanak a különböző állatfajok FCGRT promoter szekvenciái. Ismeretes, hogy a promoter szakaszokon található ún. transzkripciós faktorok kötőhelyei kevésbé érzékenyek a kisebb eltérésekre, mint például a fehérjét kódoló mRNS, illetve a kötőhelyek közötti szakaszok nukleinsav összetétele alapvetően nem befolyásolja a transzkripció hatékonyságát (a köztes szakaszok hossz-számának lényeges változása azonban természetesen hat rá). Ez magyarázza, hogy az evolúció során a promoter könnyebben változik meg, mint a fehérjét kódoló exonok. Mindezek alapján az egyes állatfajok rokon génjeinek promoter hasonlósági elemzése a transzkripciós faktor kötőhelyek jellege és helye alapján lehetséges (Berezikov et al., 2004). Homológvizsgálatunk alapján megállapíthattuk, hogy míg a szarvasmarha és a humán FCGRT



6. ábra • A szarvasmarha FcRn nehézláncának (FCGRT) exon/intron szerkezete



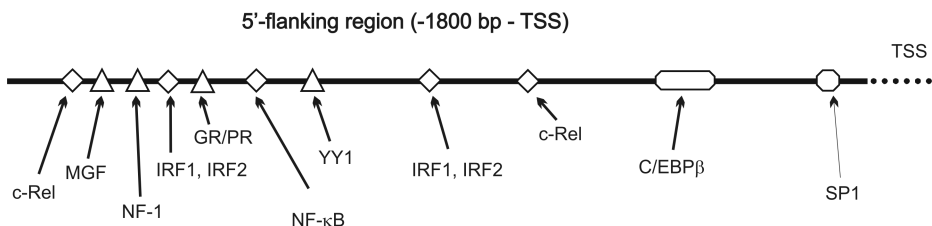
7. ábra • A szarvasmarha és a humán FcRn nehézlánc gén (FCGRT) promoter szakaszainak elemzése CONREAL programmal (TSS – transzkripció start helye). Az oszlopok a két promoter szakasz (1800 bp) pozíció és transzkripció faktor szerinti hasonlóságát mutatják.

promoter szakaszai között bizonyos mértékű hasonlóság kimutatható (7. ábra), addig ugyanez nem mondható el a szarvasmarha és az egér, illetve a humán és az egér FCGRT vonatkozásában (ez utóbbi megállapítást mások is megerősítették (Tiwari – Junghans, 2005). Mindezek jól tükrözik a tény, hogy az egyes állatfajokban expresszálandó FcRn receptorok jellegzetes különbségeket mutatnak sejt típus és a sejtek fejlődésspecifikus vonatkozásában (Tiwari – Junghans, 2005).

Vizsgálataink következő fázisában a szarvasmarha promoter transzkripció faktor kötőhelyeit elemeztük TESS és TFSEARCH programokkal (a programok a TRANSFAC 4.0 adatbázist használták; [Schug – Overton, 1997; Heinemeyer et al., 1998; Wingender et al., 2001]). Az így kapott lehetséges transzkripció faktor kötőhelyeket három csoportba soroltuk: 1. „tejfelhérje” motívumok: STAT5, NF1, GR/PR, YY1 – amelyeket a legtöbb, tejtermelés kapcsán kifejeződő gén promoterében ki lehetett mutatni; 2. „akut fázis” motívumok: c-Rel, IRF1/IRF2, NF- κ B, IL-6 – amelyeket számos, az akut fázis idején aktiválódó gén

promoterében lehet kimutatni; végül 3. „általános” motívumok: CREB, SP1 – amelyek a transzkripció aktiváció során bizonyultak nélkülözhetetlenek számos kísérletben (8. ábra).

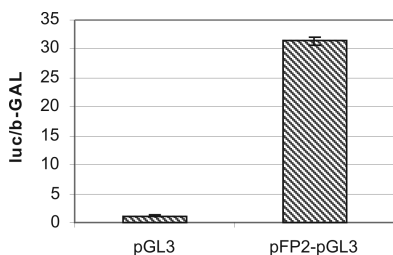
Hangsúlyozzuk azonban, hogy ezek az elemzések pusztán a kezdeti tájékozódásban segítenek, valódiságukat további kísérletes munkával kell megerősíteni. Ezen az úton haladva a továbbiakban a promoter elemzését az ún. luciferáz rendszerrel vizsgáltuk. Ennek lényege, hogy a promotert egy olyan vektorba illesztettük, amely egyben a luciferáz enzim kódoló szakaszát is tartalmazza (pGL3 vektor). A vektort szarvasmarhasejtekbe transzfektáltuk és a promoter aktivitására az általa indukált luciferáz aktivitásából következettünk. Esetünkben tehát a luciferáz enzim aktivitását – amelyet a luciferin hozzáadásával luminométerben vizsgáltunk – az előtte álló génszakasz, azaz a szarvasmarha FcRn promotere szabályozza. Előkísérleti elemzéseink alapján az izolált génszakasz promoter jellegűnek bizonyult, mert a luciferáz aktivitás a promoter nélküli



8. ábra • A szarvasmarha FcRn nehézlánc gén (FCGRT) promoter szakaszának feltételezett transzkripció faktor kötőhelyei TESS és TFSEARCH programokkal elemezve.

„üres” vektorral összehasonlítva kb. harmincszoros emelkedést mutatott (9. ábra).

A bFcRn nehézlánc promoterének számítógépes elemzése igen magas valószínűséggel jelzett egy NF- κ B kötőhelyet (8. ábra), és ezért transzkripció faktor kötőhely vizsgálatainkat e kötőhely elemzésével kezdtük meg. Vizsgálataink során HC11 (egér emlőmirigy epitelsejt vonal), JAR (humán trofoblaszt) és HEK293 (humán embrionális vese hám) sejtvonalakba a szarvasmarha FcRn nehézlánc promoterét (luciferáz), s egy olyan konstrukciót transzfektáltunk, amely egy citomegalovírus promoter által expresszióra készített p65 fehérjét fejez ki. A p65 az NF- κ B transzkripció faktor egyik alegysége, amely vagy homodimer, vagy pedig a sejtekben natív módon is előforduló másik alegységgel (p50) heterodimert képez, és az adott DNS szegmenshez kötődve aktivál (Li – Verma, 2002). Kísérletünk során meggyőződünk arról, hogy az NF- κ B fokozza a szarvasmarha promoter aktivitását (10. ábra). Ezt az eredményünket további vizsgálatokkal (az NF- κ B kötőhely mutációval történő semlegesítése, *electromobility shift assay*, *supershift assay*) is megerősítettük.

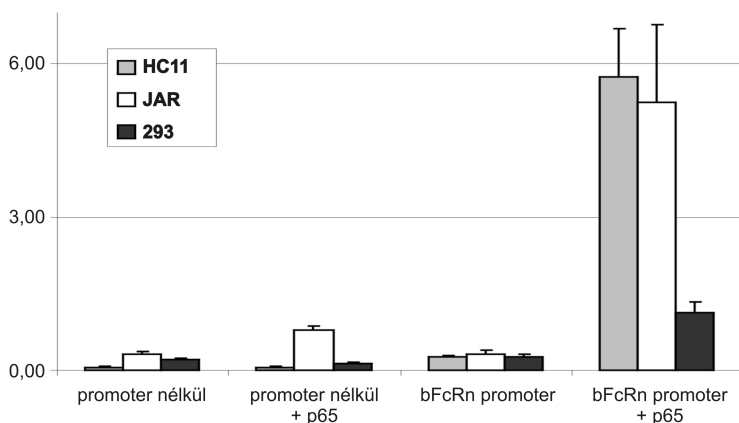


9. ábra • A szarvasmarha FcRn nehézlánc gén (FCGRT) promoter szakaszának elemzése luciferáz rendszerben. Az izolált mintegy 1800 bp hosszú kódoló régió előtti génszakasz (bFP2-pGL3) promoter jellegűnek bizonyult, mert a luciferáz aktivitás a promoter nélküli „üres” vektorral (pGL3) összehasonlítva kb. harmincszoros emelkedést mutatott.

A szarvasmarha FcRn elemzése transzgén technikával

Mivel az FcRn receptor legalább két eltérő funkció ellátásában vesz részt, nevezetesen a maternális immunitás pre- és postnatális átadása, illetve a vér mindenkor magas IgG szintjének biztosítása, feltételezhető hogy az evolúció során a receptor fehérjeszintézisének szabályozására legalább két, az eltérő szövetspecifitást biztosító mechanizmus alakult ki. Ahhoz, hogy az *in vitro* kísérletekben azonosított szabályozó elemeket, illetve azok *in vivo* szerepét vizsgálni tudjuk, olyan transzgenikus állatmodellt kellett létrehoznunk, amely az elméletileg lehetséges legpontosabb módon „másolja le” mind a gén szövet- és fejlődésspecifikus kifejeződését, mind pedig a génről átíródó fehérje mennyiségét. A „hagyományos” transzgén konstrukciókkal létrehozott transzgenikus állatok az ismert szabályozó elemek optimális kombinációja esetében is, döntő többségükben a transzgén-integráció helyétől függő génkifejeződést mutatnak, melyhez igen gyakran ektopikus expresszió (olyan szövetben is kifejeződnek, ahol az endogén gén nem termelődik) és a kópiaszámtól függetlenül változó mennyiségű géntermék keletkezése is társul.

Egy olyan gén esetében, mint a szarvasmarha FcRn receptor, ahol a legfontosabb szabályozó elemekről egyelőre csak korlátozott ismereteink vannak, az egyik lehetséges megoldás egy ún. *knock in*, génkicserélt, transzgenikus állat létrehozása lenne, melyben az FcRn gén kódoló szakaszát kicserélnénk egy könnyen nyomon követhető indikátor génre, például lac Z-re, és ebben a modell állatban próbálnánk választ kapni arra, hogy van-e a szabályozó hatású molekuláknak (például hormonoknak) olyan kombinációja, mellyel az állatot kezelve szövetspecifikus módon befolyásolni tudjuk az FcRn receptor mennyiségét és/vagy fejlődési szakasztól függő megjelenését. Ilyen típusú transzgenikus

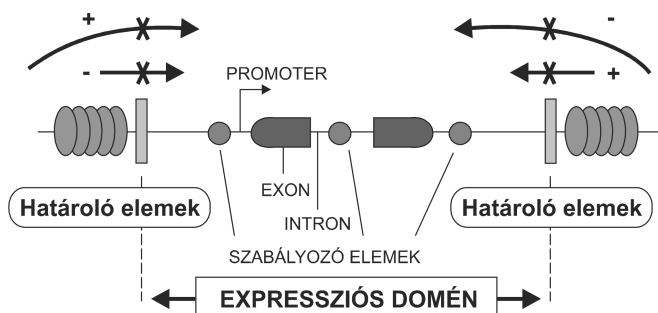


10. ábra • A szarvasmarha FcRn nehézlánc promotor indukálása az NF- κ B transzkripciósfaktorral (p65) három különböző sejtvonalban.

szarvasmarhát azonban még senkinek sem sikerült létrehozni, az egér endogén FcRn receptorának így módon történő vizsgálata pedig azért nem volna célszerű, mert a szarvasmarha (általánosabban a kérődző) FcRn receptor vélhetően olyan tulajdonságokkal is rendelkezik, melyek más fajok, így az egér FcRn receptorára nem jellemzőek. Ilyen például az IgG1 öt-tízszeres koncentrációja a kolosztrumban a szűrmához képest, melyért feltehetően az FcRn receptor felelős.

Ez esetben tehát az optimális megoldást egy olyan transzgenikus modellállat létrehozása jelenti, amelyben a vélhetően teljes, ún.

„expressziós domén” biztosítja a gén integrációs helytől független, kópiaszámfüggő kifejeződését (11. ábra). A mesterséges kromoszómák, illetve mesterséges kromoszóma típusú vektorok (YAC – Mega Yeast Artificial Chromosome, BAC – F-factor-based Bacterial Artificial Chromosome; PAC – P1-derived Artificial Chromosome) alkalmasak nagyméretű genomikus fragmentek befogadására, ezért megfelelőek az általunk tervezett transzgenikus kísérlet vektorának. Mindezek alapján a szarvasmarha FcRn receptor nehézlánc teljes kódoló szakaszát tartalmazó ~100–40 kb méretű BAC klónokat izoláltunk



11. ábra • A szövet- és fejlődésspecifikus, magas szintű génkifejeződéshez szükséges szabályozó elemek bemutatása

és karakterizáltunk, majd injektálásukkal transzgenikus egérvonalakat állítottunk elő. Mivel az FcRn egy heterodimer molekula – egy nehézlánc és egy könnyűlánc ($\beta 2m$) alkotja, hangsúlyoznunk kell, hogy rendszerünkben a szarvasmarha-nehézlánc illetve az egér-könnyűlánc fogja a receptort kialakítani. Korábbi *in vitro* elemzésünk során azt tapasztaltuk, hogy az egérhez közeli, rokon patkány $\beta 2m$ funkcionális egységet alkot a szarvasmarha nehézláncsal, és képes az IgG molekulákat specifikusan megkötni (Kacs-kovics et al., 2000). Ennek alapján feltételez- zük, hogy a szarvasmarha FcRn nehézlánc funkcionális FcRn receptort képez az egér $\beta 2m$ molekulával is, hiszen a patkány és az egér $\beta 2m$ között nincs értékelhető eltérés a receptor IgG kötőpontján.

A transzgenikus egerek szarvasmarha FcRn nehézlánc expresszióját májból izolált RNS Northern-blot elemzésével ellenőriztük, és megállapítottuk, hogy az FcRn expresz- sziója a vizsgált két vonalban kópiaszámfüggő. Ez az eredmény alátámasztja kezdeti várakozásainkat, azaz a BAC transzgenézis valóban a transzgen által meghatározott, a beépülés helyétől függet- len génkifejeződést eredményez, és lehetővé teszi különböző, génregulációt célzó *in vivo* kezelések elvégzését.

Következtetések

Eddigi eredményeink azt mutatják, hogy a szar- vasmarha neonatalis Fc receptor (FcRn) nemcsak a tőgyben, hanem más szervek azon sejtjeiben fejeződik ki, amelyek a nyálkahártya immunné- delmében közreműködő IgG1 szekrécióját bizo- sítják. További elemzéseink megerősítették, hogy ez a receptor a szarvasmarha vérér endotélsejt- jeiben is kifejeződik, és hasonlóan az eddig vizsgált fajokhoz, megakadályozza a keringő IgG gyors lebomlását. Tisztaásra vár, hogy az epitélisejtekben milyen módon történik az IgG transzcitózisa, milyen tényezők befolyásolják a receptor intracelluláris lokalizációját, és milyen hatással bír a törgyszövetben tapaszt- alt átrendeződés a sejtek IgG transzportjára. Fontos kérdés, hogy milyen faktorok befo- lyásolják a receptor expresszióját ezekben a sejtekben, és hogyan lehetne azt mestersé- gesen befolyásolni. A további elemzéshez transzgenikus egérvonalakat állítottunk elő, amelyek alkalmasnak tűnnek eredményeink *in vivo* kísérletekkel történő kiegészítésére, ill. a szervezetben zajló összetett folyamatok pontosabb elemzésére.

Pályázati támogatások: KI – OTKA035209, OMFB-01605/2002; BZS – 01606/2002

IRODALOM

- Berezikov, Eugene – Guryev, V. – Plasterk, R. H. – Cuppen, E. (2004): CONREAL: Conserved Regula- tory Elements Anchored Alignment Algorithm for Identification of Transcription Factor Binding Sites by Phylogenetic Footprinting. *Genome Research*. 14, 1, 170–178.
- Brambell, F. W. Rogers – Halliday, R. – Momis, I. G. (1958): Interference by Human and Bovine Serum and Serum Protein Fractions with the Absorption of Antibodies by Suckling Rats and Mice. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B*. 149, 1.
- Brambell, F. W. Rogers – Hemmings, W. A. – Momis, I. G. (1964): A Theoretical Model of Gammaglobulin Catabolism. *Nature*. 203, 1352–1355.
- Ehrlich, Paul (1892): Über Immunität durch Vererbung und Säugung. *Zeitschrift für Hygiene und Infekti- onskrankheiten*. 12, 183–203.
- Ghetie, Victor – Ward, Elizabeth S. (2002): Transcytosis and Catabolism of Antibody. *Immunologic Research*. 25, 2, 97–113.
- Heinemeyer, Thomas – Wingender, E. – Reuter, I. – Hem- jakob, H. – Kel, A. E. – Kel, O. V. – Ignatieva, E. V. – Ananko, E. A. – Podkolodnaya, O. A. – Kolpakov, F. A. – Podkolodny, N. L. – Kolchanov, N. A. (1998): Databases on Transcriptional Regulation: TRANSFAC, TRRD and COMPEL. *Nucleic Acids Research*. 26, 1, 362–367.
- Hinton, Paul R. – Jöhls, M. G. – Xiong, J. M. – Hanestad, K. – Ong, K. C. – Bullock, C. – Keller, S. – Tang, M. T. – Tso, J. Y. – Vasquez, M. – Tsurushita, N. (2004): Engineered Human IgG Antibodies with Longer Se- rum Half-Lives in Primates. *The Journal of Biological Chemistry*. 279, 8, 6213–6216.
- Kacs-kovics Inre (2003): A tehéntej immunglobulinja – a jövő precíziós fegyvere a bélfertőzések ellen.

- Magyar Tudomány. 4, 461–469.
- Kacskovics Imre – Kis Z. – Mayer B. – West, A. P. – Tiangco, N. E. – Tilahun, M. – Cervenak, L. – Bjorkman, P. J. – Goldsby, R. A. – Szenci O. – Hammarström, L. (2005): FcRn Mediates Elongated Serum Half-life of Human IgG in the Cattle. The Journal of Immunology. (közlésre benyújtva)
- Kacskovics Imre – Wu, Z. – Simister, N. E. – Frenyó L. V. – Hammarström, L. (2000): Cloning and Characterization of the Bovine MHC Class I-like Fc Receptor. The Journal of Immunology. 164, 4, 1889–1897.
- Kuroiwa, Yoshimi – Kasinathan, P. – Choi, Y. J. – Naeem, R. – Tomizuka, K. – Sullivan, E. J. – Knott, J. G. – Duteau, A. – Goldsby, R. A. – Osborne, B. A. – Ishida, I. – Robl, J. M. (2002): Cloned Transchromosomal Calves Producing Human Immunoglobulin. Nature Biotechnology. 20, 9, 889–894.
- Li, Qitang – Verma, Inder M. (2002): NF-kappaB Regulation in the Immune System. Nature Reviews Immunology. 2, 10, 725–734.
- Lobo, Evelyn D. – Hansen, R. J. – Balthasar, J. P. (2004): Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Journal of Pharmaceutical Sciences. 93, 2645–2668.
- Mayer Balázs – Doleschall M. – Bender B. – Bartyik J. – Bősze Z. – Frenyó V. L. – Kacskovics I. (2005): Expression of the Neonatal Fc Receptor (FcRn) in the Bovine Mammary Gland. The Journal of Dairy Research. (közlésre elfogadva)
- Mayer Balázs – Kis Z. – Kaján G. – Frenyó L. V. – Hammarström, L. – Kacskovics I. (2004): The Neonatal Fc Receptor (FcRn) Is Expressed in the Bovine Lung. Veterinary Immunology and Immunopathology. 98, 1–2, 85–89.
- Mayer Balázs – Zolnai A. – Frenyó L. V. – Jancsik V. – Szentimay Z. – Hammarström, L. – Kacskovics I. (2002): Redistribution of the Sheep Neonatal Fc Receptor in the Mammary Gland Around the Time of Parturition in Ewes and Its Localization in the Small Intestine of Neonatal Lambs. Immunology. 107, 3, 288–296.
- Schug, Jonathan – Overton, G. Christian (1997): *TESS: Transcription Element Search System on the WWW*. Computational Biology and Informatics Laboratory, School of Medicine, University of Pennsylvania
- Tiwari, Bhavana – Junghans, Richard P. (2005): Functional Analysis of the Mouse Fcgrt 5' Proximal Promoter. Biochimica et Biophysica Acta. 1681, 2–3, 88–98.
- Waldmann, Thomas A. – Strober, Warren (1969): Metabolism of Immunoglobulins. Progress in Allergy. 13, 1–110.
- West, Anthony P. Jr. – Bjorkman, Pamela J. (2000): Crystal Structure and Immunoglobulin G Binding Properties of the Human Major Histocompatibility Complex-Related Fc Receptor. Biochemistry. 39, 32, 9698–9708.
- Wingender, Edgar – Chen, X. – Fricke, E. – Geffers, R. – Hehl, R. – Liebich, I. – Krull, M. – Matys, V. – Michael, H. – Ohnhauser, R. – Pruss, M. – Schacherer, F. – Thiele, S. – Urbach, S. (2001): The TRANSFAC System on Gene Expression Regulation. Nucleic Acids Research. 29, 1, 281–283.

Tanulmány

50 ÉVES A CERN

Horváth Dezső

a fizikai tudomány doktora

RMKI, Budapest és ATOMKI, Debrecen

horvath@rmki.kfki.hu

Az ötvenéves évforduló

A CERN-t, az európai országok közös részecskefizikai laboratóriumát ötven éve alapították, 1954. szeptember 29-én. Az évfordulóról, a CERN-en magán kívül, valamennyi tagország megemlékezett. A Magyar Tudományos Akadémia ünnepi ülést szervezett 2004. szeptember 22-én; az ülésen elhangzott előadásokat a NIIFI megörökítette a világháló <http://vod.niif.hu/cern/lapjan>, és röviden összefoglaltam a *Fizikai Szemlé*ben. Az Akadémia ünnepi ülésén kívül országszerte számos előadásban megemlékeztek a CERN születésnapjáról.

Genf Kanton azzal fejezte ki a CERN iránti tiszteletét, hogy a nemzeti ünnepén, augusztus 1-én, az esti tűzijátékban megjelenítette a hipotetikus Higgs-bozon szimulált bomlását, ahogyan azt a CERN következő nagy gyorsítójánál észlelnék.

A CERN október 16-án nyílt nappal ünnepelte fennállásának 50. évfordulóját. Egész nap kirándulóbuszok, városi különbuszok és természetesen rengeteg személyautó szállította a látogatók ezreit a CERN-be, amely ötven laboratóriumát nyitotta meg az érdeklődők előtt. A látogatóknak kutatók százai magyarázták a látnivalókat a legkülönbözőbb nyelveken, de persze főként franciául. A nyílt

nap, véleményem szerint, túlságosan is jól sikerült: a CERN becslése szerint mintegy 32 ezer látogató volt kíváncsi rá, és az érdekesebb laboratóriumok előtt órákat kellett sorban állni a bejutáshoz. Én hamar fel is adtam a dolgot, mondván, majd megkérek ismerősöket, hogy mutassák meg békeidőben a kísérletüket. Délután több száz sorban állón kellett sűrű bocsánatkérések között átverekednünk magunkat, hogy a saját anti-protonos kísérletünkhöz bejuthassunk.

Október 19-én volt a hivatalos ünnepség: a CERN-ben érdekelt országok (nem csak tagországok) képviselőinek jelenlétében felavatták a CERN új kiállítócsamokát, „A tudomány és újítás gömbjét” (Globe of Science and Innovation), a Svájci Államszövetség ajándékát. Beszédet mondott, többek között, Jacques Chirac, Franciaország elnöke, és I. János Károly, Spanyolország királya. Jelen volt a svájci államelnök, Hollandia és Japán oktatási minisztere is. Hazánkat Siegler András, a Magyar CERN Bizottság elnöke képviselte.

A CERN alapítása és fejlődése

A CERN neve eredetileg francia betűszó, a Nukleáris Kutatások Európai Tanácsa (Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire) rövidítése volt, azóta viszont van két hivatalos neve is: az angol alapokmány szerinti

European Organization for Nuclear Research, ugyanakkor a publikációkon általában a European Laboratory for Particle Physics szerepel. Két hivatalos nyelve van, az angol és a francia; a kutatás nyelve, természetesen, angol, az adminisztrációs és technikai személyzet viszont jórészt francia, velük tehát inkább csak franciául lehet kommunikálni. A hivatalos dokumentumokat mindkét nyelven elkészítik.

Alapítása a véres világháború utáni megbékélés egyik nagy tette volt, szimbolizálta az általános európai összefogást egy olyan kutatási területen, amely kimondottan alap-kutatási, mindenféle hadicélú felhasználás lehetősége nélkül, azzal az előrelátással, hogy a kísérleti részecskefizika mint *big science*, túl fogja nőni egy-egy ország lehetőségeit. Külön érdekesség, hogy az alapító atyák között az első helyen egy amerikait, Isidore I. Rabi Nobel-díjas fizikust szokták megnevezni, aki 1950-ben, a UNESCO firenzei ülésén javasolta az amerikai nemzeti laboratóriumokhoz hasonló, közös európai kutatócentrumok létrehozását (Krige, 2004).

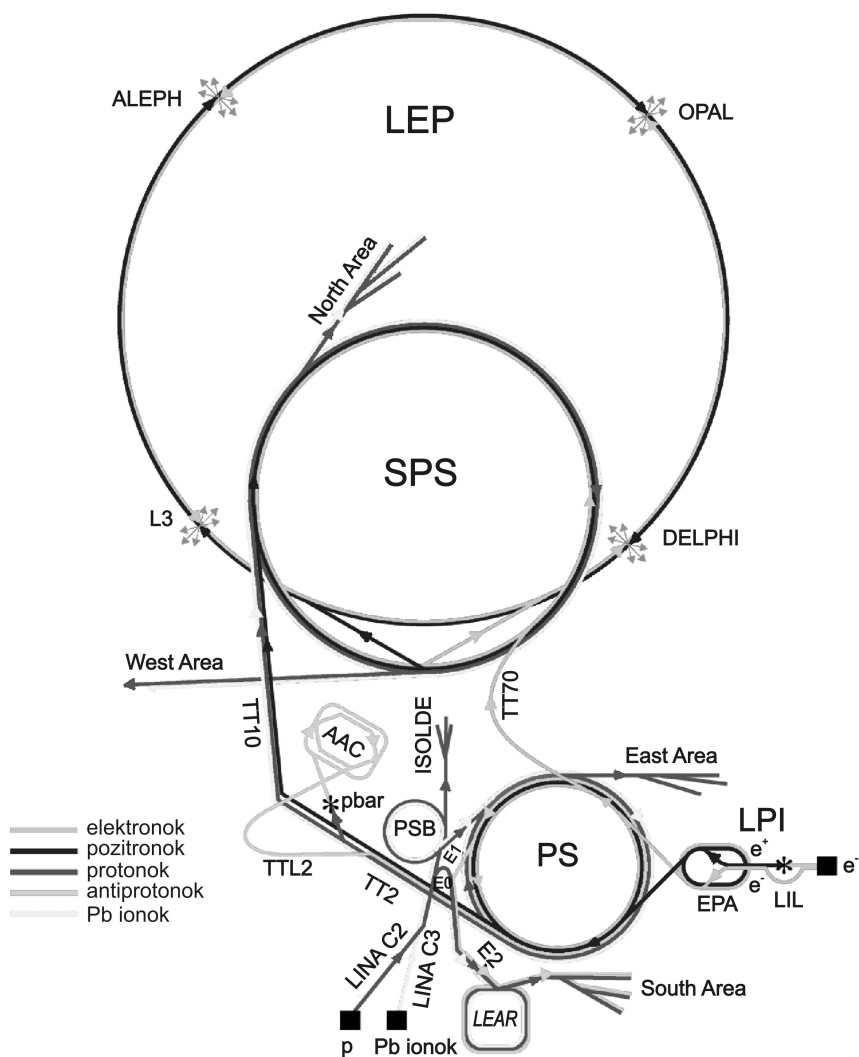
1952-ben választotta az ideiglenes tanács Genfet a leendő intézmény helyszínéül, 1953-ban Genf Kanton népszavazásán a javaslatot kétharmados többséggel jóváhagyta, és 1954-ben kezdték ásní az első CERN-i épület helyét a svájci-francia határnál. Az első gyorsítót, az 1990-ben felszámolt 600 MeV-es szinkrociklotront, 1957-ben építették, tíz évvel a hasonló energiájú dubnai után. A mai gyorsítókomplexum alapját képező Proton-szinkrotron (PS – Proton-Synchrotron), amelyet a brookhaveni AGS (Alternating Gradient Synchrotron) mintájára építettek, 1959-ben lépett működésbe (1. ábra).

Az első proton-proton ütközőnyalábot, az ISR-t (Intersecting Storage Rings) azonban már a CERN építette 1971-ben, s azon 1973-ban kimutatták a gyenge kölcsönhatás semleges áramait, igazolván az elektromágneses és gyenge kölcsönhatás egyesített elméletét.

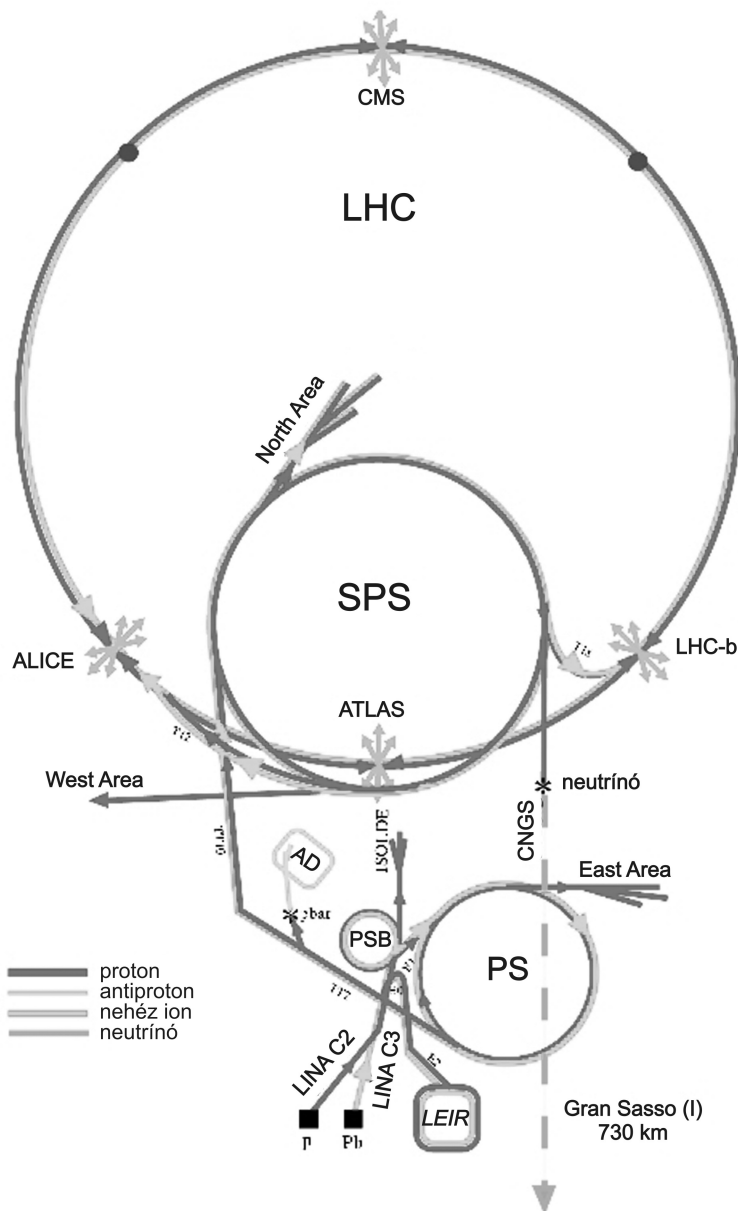
Az igazi tudományos áttörést a Szuperproton-szinkrotron (SPS) 1976-os működésbe lépése hozta meg a CERN-nek. Az volt az első országhatáron átívelő gyorsító (addig a CERN eszközei elfértek a svájci oldalon), és azon fedezte fel 1983-ban Carlo Rubbia csoportja a gyenge kölcsönhatást közvetítő W és Z bozonokat. A Nobel-díjat Rubbia Simon van der Meerrel közösen kapta, van der Meer a sztochasztikus nyalábhűtés kifejlesztéséért (a tárológyűrű egyik pontján megmérjük a nyalábirányra merőleges részecskesebbséget, és azt a gyűrű átelleses pontján ellentérrel kompenzáljuk). Az SPS számos remek együttműködést szolgált, többek között a jelentős magyar részvétellel rendelkező NA-49 nehézion-kísérletet is (Csörgő, 2004). Már épül az a nyalárendszer, amely neutrínókat fog Közép-Olaszországba, a Gran Sasso neutron-obszervatóriumba küldeni: a távolság megfelelő a neutrínók egymásba alakulásának tanulmányozására.

A Nagy elektron-pozitron ütköztető, (LEP – Large Electron Positron collider) 1989-ben kezdett működni a CERN-ben, akkor még a stanfordi (USA) Lineáris ütköztetővel azonos energián, a Z-bozon tömegének megfelelő 91 GeV-en. 1995-től kezdve azonban a LEP gyűrűjében a részecskeenergiát fokozatosan a duplájára emelték, és a LEP utolsó évében, 2000-ben, a teljes ütközesi energia elérte a 209 GeV-et. A LEP-et 2000 végén detektorai-val együtt lebontották, hogy helyet adjon a Nagy hadronütköztető-nek (hadronoknak az erősen kölcsönható, összetett részecskéket hívjuk, mint a proton, a neutron vagy a mezonok), az LHC-nek (Large Hadron Collider), amely 14 TeV együttes energián fog protonokat és 1148 TeV-en ólomionokat ütköztetni (1 TeV = 1000 GeV).

Habár a CERN elsőrendű feladatának a nagyenergiájú kutatást tartja, jelentős szerepet vállal az alacsonyenergiájú fizikában is. A PS egyik előgyorsítója, a Proton Booster, PB, minden második lövését az ISOLDE (On-



1. ábra • A CERN gyorsítókomplexuma 1996-ig. A proton-szinkrotron (PS) a lineáris gyorsítóktól kapott elektront és pozitront gyorsít a Nagy elektron-pozitron ütköztető (LEP), a Proton-booster (PB) közvetítésével protont és nehéz ionokat a szuper-proton-szinkrotron (SPS), és protont az Antiproton-akkumulátor és -kollektor (AAC) számára. Amikor az Alacsonyenergiás antiproton-gyűrű (LEAR) kifogy az antiprotonokból, az AAC elküld egy adagot a tárolt antiprotonokból a PS-nek, és lelassítja és átküldi a LEAR-be, ahol azokat több lassítási és hűtési periódus után a kísérleteknek juttatják. A PB minden második protoncsomagját az ISOLDE atomnyalábjai használják, főként magspektroszkópiai mérésekre.



2. ábra • A CERN gyorsítókomplexuma 2007 után. A proton-szinkrotron (PS) protont és nehéz ionokat gyorsít a szuper-proton-szinkrotron (SPS) és a Nagy hadron-ütköztető (LHC), valamint protont az Antiproton-lassító (AD) számára. Az SPS neutrínónyalábot (CNGS) indít az Olaszország közepén található Gran Sasso neutrínólaboratórium felé.

Line Isotope Mass Separator) atomi nyalábjai számára küldi. 1996-ig működött az Alacsonyenergiájú antiproton-gyűrű, LEAR (Low Energy Antiproton Ring), amelyen az első antihidrogén-atomokat sikerült előállítani (1. ábra), és 1999-ben üzembe helyezték utódját, az Antiproton-lassítót, amelyen az anyag-antianyag szimmetriát vizsgáljuk.

A CERN jelentősége

Érdekes volt régebben a hármass versenyfutás az USA, a Szovjetunió és Nyugat-Európa között: a CERN szinkrociklotronja hasonló volt a korábbi dubnaihoz, a PS analógia az ugyanakkor épített brookhaveni AGS-gyorsító volt. Az USA-ban Stanford, majd a Fermilab vette át Brookhaventől a nagyenergiájú vezető szerepet, a Szovjetunióban Szerpuhov Dubnától. A Szovjetunió a hetvenes évek óta nem tudott nagy gyorsítót építeni, habár Novoszibirszk továbbra is élen jár a gyorsítótechnológia fejlesztésében, és a texasi SSC építésének leállításával az USA is lemaradt a kilencvenes években, az LHC 2007-től várható üzembe állítása pedig megszilárdította a CERN fölényét. A helyzetet jól jellemzi, hogy pillanatnyilag a CERN-kísérletekben regisztrált kutatók között számban legtöbb az USA-ból érkezik, utána pedig Oroszországból, pedig egyik sem tagország.

A CERN részecskefizikai alap kutatásra szakosodott, de jelentősége messze túlmutat a részecskefizikán. Georges Charpak 1968-ban építette meg a CERN-ben az első sokszálas proporcionális számológépet, amely azután forradalmasította a részecskeészlelés technikáját (nem csak a részecskefizikában), és Nobel-díjat hozott a felfedezőnek. Az a technológiai kihívás, amelyet az újabb és újabb gyorsítók és detektorrendszerek kifejlesztése és megépítése követel, komoly fejlődést hozott a vákuumtechnikában, az elektronikában és a számítástechnikában egyaránt. A LEP DELPHI (Detector with Lepton, Photon and Hadron Identification)-detektora a világ leg-

nagyobb szupravezető mágnesét tartalmazta 1989-ben, és az LHC CMS (Compact Muon Solenoid)-detektora számára már megépült a jelenlegi legnagyobb szupravezető szolenoid: a nyolc méter átmérőjű hengerben 4 T mágneses tér lesz. A CERN körül, a svájci-francia határ mindkét oldalán, technikai parkok jöttek létre fejlesztőcégek tucatjaival.

A CERN máig legnagyobb jelentőségű mellékterméke a világháló. 1990-ben Tim Berners-Lee arra fejlesztette ki, hogy a fizikusok az irodáikból (legyen az Genfben vagy Londonban) tudják ellenőrizni a kísérlet állapotát, és néhány év alatt robbanásszerűen elterjedt a világban, 1994-ben már a vatikáni könyvtárban barangoltam vele. A CERN a jelenleg igen gyorsan fejlődő Grid-technológia fejlesztésében is az élen jár: egy 2004-ben kezdődött EU-projekt keretében a világ nyolcvan intézményének konzorciumát koordinálja egy egységes Grid-rendszer kifejlesztése érdekében. Pillanatnyilag minden Grid-alkalmazás különböző, egymással nem kompatibilis szoftverrel működik, Magyarországon is öt ilyen rendszert ismernek.

A CERN-ről sok, közérdekklődésre is számot tartó érdekesség olvasható a CERN honlapján (<http://intranet.cern.ch/Public/>) és az 50. évforduló programjában (<http://intranet.cern.ch/Chronological/2004/CERN50/>).

Csatlakozásunk

A CERN-ben szinte megalapítása óta dolgoznak magyar kutatók, habár hazánk csak 1992-ben csatlakozott mint tagország. A kapcsolatot a dubnai Egyesített Atommagkutató Intézet biztosította: nemcsak felnevelt egy teljes magyar részecskefizikus-generációt, de lehetőséget is nyújtott arra, hogy Dubna költségén a CERN-ben dolgozhassunk. Amikor csatlakozásunk első lépéseként Göncz Árpád akkori államelnök a CERN-be látogatott 1991-ben, tizenöt éppen ott dolgozó hazánkfi fogadta a DELPHI-kísérlet előcsarnokában.

Óriási meglepetésünkre meg is kérdezte, hányan dolgoztunk előtte Dubnában, és jó néhányan jelentkeztünk. Igó-Kemenes Péter (Heidelbergi Egyetem), a látogatás helyi szervezője, előtte elektronikus körlevelet írt valamennyi ottani magyarnak, ismertetve a programot azzal a megjegyzéssel, hogy rendes utcai ruhában (öltöny, nyakkendő) kérünk megjelenni. Megírtam neki, hogy legszebb farmeromat húzom majd fel, öltönyöm nem lévén (mérőberendezés építésére mentem ki). Válaszában felajánlotta, hogy ad kölcsön egyet, és figyelmeztetésemre, hogy két méter magas vagyok, visszaírta, hogy ő is; így ismerkedtünk meg. Aztán kiderült, hogy a nadrágja túl hosszú, így a zakója alá mégis az a farmer került. Miután a *Fizikai Szemle*-ben megjelent a tudósításom az elnöklátogatásról, Péter megjegyezte, nem gondolta volna, hogy a nadrágja bekerül a magyar tudományos közudatba.

CERN-tagságunkat, érthető módon, a hazai kutatási körök némi ellenérzéssel fogadták. A részecskefizikai kutatások igen sokba kerülnek, és a magyar CERN-tagdíj, amely összemérhető egy kisebb hazai kutatóintézet teljes költségével, csak az infrastruktúra fenntartását hivatott fedezni, a kísérletekhez külön is hozzá kell a résztvevőknek járulniuk. Az intézet jelenleg a világ legnagyobb részecskefizikai laboratóriuma: mintegy 2800 főt foglalkoztat, és ezzel több mint 6000, a kísérletekben részt vevő kutatót szolgál. Ugyanakkor a CERN jelentősen hozzájárult, például, informatikai kultúránk fejlesztéséhez: belépésünkkel lehetővé tette, hogy a KFKI közvetlen telefonvonalon csatlakozzék a CERN számítógép-hálózatához, és évekig az biztosította Magyarország hálózati kapcsolatát a világgal.

A magyar ismeretterjesztő sajtó mindig komoly figyelmet szentelt a CERN-i kutatások magyar vonatkozásainak. 1994-ben a *Fizikai Szemle* különszámot szentelt a CERN fennállásának 40. évfordulójára (Fizikai

Szemle, 1994), és a *Természet Világának* is volt részecskefizikai különszáma (Mikrovilág, 2003), amelyben a kísérleti vonatkozású cikkek a CERN-re összpontosultak. Amikor Zimányi Józseffel a *Fizikai Szemle* 2003-as CERN-külszámát szerkesztettük csatlakozásunk 10. évfordulója alkalmából, felhívásunkra annyi cikk érkezett, ami messze meghaladta egy szám terjedelmét, ezért a (Fizikai Szemle, 2003) megjelenése után csepegtetve hónapokig jelentek meg eredetileg oda szánt cikkek. A magyar elméleti részecskefizikusok CERN-i munkássága folyamatos és többé-kevésbé állandó szintű a kezdetek óta, kísérleti tevékenységünket azonban a csatlakozás igencsak megnövelte. Kezdetben csak a KFKI Részecske- és Magfizikai Kutatóintézete volt aktív kísérleti CERN-résztvevő: az RMKI kutatói részt vettek az Európai Műion-kollaborációban, majd a LEP L3-együttműködéséhez csatlakoztak, és abban végig aktívan részt vettek. Az L3-kísérlethez később a debreceni Kísérleti Fizikai Tanszék és az ATOMKI kutatói is csatlakoztak egy másik csoporttal. A magyar nehézionfizikusok kezdetől részt vettek az SPS NA-49 nehézion-kísérletében, és 1994-ben hoztuk létre a LEP OPAL (Omni-Purpose Apparatus at LEP)-kísérletéhez csatlakozó magyar csoportot. A LEAR-nél is működött két kisebb magyar csoport: a PS-197 (Crystal Barrel) és a PS-205 (Heliumtrap) együttműködésben. Jelenleg a legtöbb magyar részecskefizikus a CMS-kísérletben dolgozik, a nehézionfizikusok pedig az ALICE (A Large Ion Collider Experiment)- és CMS-kísérletekben érdekeltek. Kisebb csoportunk vesz részt az Antiproton-lassító ASACUSA (Atomic Spectroscopy And Collisions Using Slow Antiprotons)-kísérletében.

A továbbiakban azokról a kísérletekről írok, amelyekben magam is tevékenykedtem. Ezekről az utóbbi tíz évben bőségesen írtam a *Fizikai Szemle*-ben, itt csak egészen kivonatossan említek egy-két dolgot.

1989-1996: Antiprotonfizika a LEAR-nél

Amikor 1989-ben véget ért alacsonyenergiás kaon-kísérletünk a brookhaveni AGS-gyorsítónál, és a vancouveri TRIUMF-ban (TRI-University Meson Facility) is vége felé közeledett atomfizikai kísérlet sorozatunk, a gyerekeim közölték, többé nem óhajtának külföldre menni (öt év Dubna és összesen három év Észak-Amerika után ez megbocsátható). Európai kísérletek után néztem, hogy közelebb legyek, így csatlakoztam egy Pisa-Genova-CERN-Villigen együttműködéshez az antiproton gravitációs tömegének mérésére. Ehhez elsősorban nagy tömegben csapdában tartott és lehűtött antiprotonokra volt szükség, és azt egy anticiklotronnal próbáltuk elérni. Ez egyike volt – szerencsére elenyészően kevés – sikertelen kísérleteimnek. Négyéves munkával a következő derült ki:

- A CERN Alacsonyenergiás antiproton-gyűrűje, a LEAR (Low Energy Antiproton Ring) nem alkalmas az anticiklotron számára szükséges, 72 MeV/c impulzusú nyaláb előállítására; a másik hasonló kísérlethez szánt, rádiófrekvenciás utólassítót sem sikerült akkor üzembe helyezni (pedig az nekünk később, az Antiproton-lassítónál sikerült).
- A módszerünk, amellyel az antiproton és a proton gravitációs gyorsulását szándékoztuk mérni, elvéri a kezdeti feltételeken: a szupravezető fémtestre felületén elkerülhetetlenül megjelenő kis elektrosztatikus potenciálok hatása teljesen elfedi a gravitációt.
- Ugyanakkor maga az anticiklotron kíválszóan működik, hiszen a villigeni Paul-Scherrer-Institut-ban sikerült vele műonokat lassítanunk, pedig a nyalábkarakterisztikájuk, rövid élettartamuk miatt az antiprotonokénál sokkal gyengébb volt.

Az 1. ábra a CERN gyorsítókomplexumát szemlélteti 1996, azaz a LEAR működésének végéig. Bámulatos volt, ahogy a Proton-

szinkrotron mágnesei 14,4 másodpercenként végigvonultak a PS működésének valamennyi stádiumán: proton-, nehézion-, elektron- és pozitrongyorsítás, valamint antiproton-lassítás, habár antiproton-lassításra általában félóránként, elektron-, és pozitrongyorsításra pedig a LEP energiájától függően, néhány óránként volt csak szükség.

A fenti kísérlet vége felé kezdett dolgozni a LEAR-nél a Tokiói Egyetem és a Müncheneri Műszaki Egyetem kutatóiból álló PS-205 csoport barátom, Jamazaki Tosimitcu¹ vezetésével: céljuk a hosszú élettartamú antiprotonos héliumatom (egy antiprotonból, egy elektronból és a héliumatommagból álló kötött állapot) spektroszkópiai tanulmányozása volt.

Előéletem miatt viszonylag könnyű volt bekérdzkednem, bár a két kezemen kívül mást nem tudtam szállítani. Amikor 1993 tavaszán csatlakoztam az előkészületekhez, elképesztő rendetlenséget találtam: óriási meglepetésemre kiderült, amit azóta Tokióban is tapasztaltam, hogy a japán fizikusok nemigen törődnek rendcsinálással. A kísérleti területen mindenfelé kinyitott és esetenként félig kidőlt dobozok hevertek csavarokkal és vákuumalkatrészekkel, közöttük ledobva egy-egy szerszám, és senki semmit nem talált. Úgy látszik, a német szellem némileg befolyásolt bennünket a Monarchiában, mert egyből lett szerepem: szekrényeket és dobozokat vettem, és három hét alatt sikerült mindent normálisan elhelyeznem. Azt viszont, hogy vissza is rakják, nemigen sikerült elérnem, úgyhogy a továbbiakban ha egy német vagy én megláttunk egy eldobott szerszámot vagy csavaros dobozt, visszavittük. Most már tizenegy éve használjuk az akkor feliratozott dobozokat és szekrényeket. A műszakok végén a szemét kivétel és a vizespoharak, kávésbögrék elmosását is mi csináltuk, ez – egyébként rendkívül kedves, művelt és dolgozó – ifjú japán kollégáinkban fel sem merült. Egyszer az éjszakai vonattal mentem mérni

¹ Toshimitsu Yamazaki néven publikál

Budapestről Genf-be. Reggel érkeztem a mérőszobába, és észbontó rendetlenséget találtam: mindenfelé félig megevett szendvicsek, összegyűrt papírszalvéták és koszos bögrék heverték az étkezősarokban. Döbbszentet arckifejezésemre a japán doktoranduszunk elmondta: azt hitték, csak este érkezem, előtte akartak rendet rakni (német éppen nem volt a mérésben). Ekkor jöttem rá, hogy a rendet valami európai mániának tekintik, amivel együtt kell élniük mifelénk.

Az első két évben nagyon nehéz munka volt a lézerrezonanciák keresése, mert támpontunk két eléggé pontatlan korai számítás volt. Óriási diadal volt, amikor az első antiprotonos átmenetet sikerült két lézerrendszer két hétig való léptetésével megtalálnunk 1993-ban. Bonyolította a helyzetet a LEAR folyamatos nyálábja: az antiprotonok egyenként jöttek, megállásuk után vártunk 100 ns-ot, nem annihilálnak-e egy rövidéletű állapotból, és ha nem, indítottuk a lézereket. Mivel másodpercenként százat lőttünk velük, naponta kellett testüket cserélnünk, és excimer-tükröket tisztítanunk; a lézereink teljesen el is használódtak három év alatt.

A fordulat 1995-ben következett be. Révai Jánossal közösen szerveztünk egy kis konferenciát Balatonfüreden 1995 januárjában (Horváth, 1995), a befagyott tó mellett, és a PS-205-ös kísérlet résztvevőin kívül meghívtuk rá a témakör iránt érdeklődő elméleti kollégákat is. Ott Dimitar Bakalov Szófiából azt mondta, van egy barátja Dubnában, aki zseniális matematikus, és pontosan ki fogja tudni számolni nekünk az átmeneti energiákat. Valóban, a barát, Vlagyimir Korobov, pár hónap múlva küldött egy táblázatot, amelyben kiszámolt jó néhány átmenetet, és a két, már megmérttel a számításai jól egyeztek. Ilyenkor persze a kísérleti fizikus illesztésre gyanakszik, ezért megköszöntük, de nem voltunk különösebben oda érte, amíg el nem kezdtünk mérni: akkor ugyanis kiderült, hogy a számítások mindössze 50

ppm-mel különböznek a mért értékektől, mégpedig mindig ugyanabban az irányban; ettől a mérésünk egy nagyságrendet gyorsult, az átmeneteket nem kellett keresnünk, csak tanulmányoznunk. Amikor Korobov megérkezett, hatalmas üdvözléssel fogadtuk, és nem értettük, miért olyan csalódott a különbség miatt. Azóta persze megtalálta az okát, és az elmúlt tíz évben négy nagyságrendet javított a számításai pontosságán, a versenytársai (a Tohoku Egyetem egy csoportja kivételével) mind feladták.

1999-ben jöttünk rá arra, hogy ha az általunk meghatározott antiproton-átmenetek frekvenciáit egybevetjük a proton tömegét és töltését feltételező számításokkal, valamint a harvardi Gerald Gabrielse ciklotron-frekvenciás antiproton-méréseivel, be tudjuk határolni az antiproton és a proton tömegének és töltésének lehetséges különbségét. Ez az anyag és antianyag szimmetriáját feltételező CPT-invariancia elvének fontos kísérleti ellenőrzésének bizonyult.

A CPT-invariancia a fizika egyik legfontosabb szimmetriatétele, kimondja, hogy egy mikrorendszer tulajdonságai nem változnak meg, ha egyidejűleg tükrözzük a töltéseket (charge), valamint a térkoordinátákat (parity) és az időt (time). Ennek következtében egy antirészecske matematikailag térben és időben ellenkező irányban haladó részecskeként írható le. A CPT-szimmetria annyira alapvető, hogy az alternatív modellek kidolgozásnak valóságos elméleti bukfencet kell végeznünk, hogy csak egy kicsit is sértsek.

A LEAR-nél végzett munka életem egyik legszebb, bár igen fárasztó élménye volt. A mérési periódusok évente másfél-két hónapig tartottak, ezalatt folyamatos volt a munka. Mivel jó alvó vagyok, általában vállalkozom az éjszakai műszakokra, főleg, mivel olyankor kevés a személyes és telefonos szurkoló, akik nincsenek ugyan műszakon, de azért érdekli őket, mi történik. A PS-205-ös kísérlet folyamán állítottam be egyéni

rekordomat negyvenhat egymást követő, éjszakai műszakkal. Azt, hogy milyen kicsi a világ, jól mutatja, hogy a bostoni csoport, amellyel Brookhavenben dolgoztam együtt, a szomszédos CP-LEAR kísérletben vett részt, a Crystal Barrel LEAR-kísérletben pedig a magyar csoporton kívül több vancouveri kollégám is dolgozott.

Az Antiproton-lassító (AD)

A CERN részecskefizikai laboratórium, az atomfizikának elhanyagolható nála a prioritása. A CERN már a 90-es évek elején tervbe vette a LEAR végleges leállítását, és amikor 1996-ban a LEAR-nél működő három nagy részecskefizikai együttműködés befejezte az adatgyűjtést, az be is következett. A LEAR-nél dolgozó atomfizikusok ebbe nem törődtek bele: 1992-ben összeállítottunk egy tanulmánytervet az antihidrogén-atom tanulmányozásának lehetőségeiről a CERN

tudományos bizottságai számára, majd azt jelentősen kibővítve publikáltuk is (Charlton, 1994). A gyorsítófizikusok kitartó munkáján és négy ország (Japán, Németország, Olaszország és Dánia) célzott anyagi támogatásán kívül a cikkünk is hozzájárult ahhoz, hogy 1999 végére elkészült az Antiproton-lassító három kísérlettel a CPT-invariancia ellenőrzésére. Magam kétfőben is benne voltam: a PS-205-ös folytatásaként meghirdetett ASACUSA-ban és az antihidrogénes ATHENA-ban, de az utóbbiból később kiszálltam.

Az ASACUSA-nevet (Tokió legrégebbi negyede után) az együttműködés nem-japán résztvevői találtuk ki, tekintettel a domináns japán hozzájárulásra, az Atomic Spectroscopy And Collisions Using Slow Antiprotons kezdőbetűiből. Három független kísérletet tartalmaz három csoporttal. Az Aarhusi Egyetem csoportja Helge Knudsen vezetésével



3. ábra • CPT-vita az ASACUSA-nál. Balról jobbra: Vlagyimir Korobov (Dubna), Luciano Maiani (CERN), Horváth Dezső (RMKI), John Eades (CERN), Jamazaki Tosimitcu (Tokió).

lassú antiprotonok fékezőképességét méri, a Tokiói Egyetem Komaba-kampuszáról, Jamazaki Jaszunori² csoportja pedig egészen lassú antiproton-nyalábot készített elektromágneses csapdában való befogással. A spektroszkópiai témában a Tokiói Egyetem Hongo-kampuszáról Hajano Rjugo³ csoportja dominált, részt vett rajtuk kívül két CERN-munkatárs és egyidejűleg általában két-három magyar is. A kísérlet előkészületei során megszületett két debreceni diplomamunka, majd 2004-ben egy doktori dolgozat. A mérőberendezéshez csoportunk a különböző részegységek pozicionáló állványainak megépítésével járult hozzá, azokat Zalán Péter (RMKI) tervezte.

Az AD (Antiproton Decelerator) 1999-es indulása óta folyamatosan javítjuk a spektroszkópiai módszerünket, ebben Hori Maszaki⁴ játssza a főszerepet. Ez jól nyomon követhető a kétvétenként megjelenő *Review of Particle Physics* kiadásaiiban: az antiproton tömegének és töltésének a protonétól való lehetséges eltérését kizárólag mi mérjük, az 1999-ben publikált eredményünk 5×10^{-5} -es relatív különbséget engedett meg, a 2001-es 6×10^{-6} -at, a 2003-as pedig $1,0 \times 10^{-6}$ -at.

Érdekes volt vitánk a CERN korábbi főigazgatójával, Luciano Maianival. 2001-ben meglátogatta a kísérletünket,⁵ és közölte, nem érti, minek vessződünk vele, hiszen (1) az elektromos töltés kvantált; (2) az anyag semlegességéből az elektron és a proton töltése 10^{-19} pontossággal egyezik; és (3) a $q(p)/m(p) = q(p)/m(p)$ egyenlőségét igen pontosan mérték. A 3. ábrán éppen az ellenkezőjéről próbáljuk meggyőzni; ez hozzájárulhatott ahhoz, hogy később főigazgatói beszámolóiban a mérésünket a CERN

kiemelkedő eredményei között emlegesse.

Az AD másik két kísérletének, az ATHENA-nak és az ATRAP-nak 2003–2004 folyamán sikerült nagymennyiségű antihidrogén-atomot előállítania. Távlati céljuk, természetesen, a $2S \rightarrow 1S$ átmenet energiájának összehasonlítása kétfotonos spektroszkópiával hidrogénben és antihidrogénben, de addig még hosszú és rögös az út: ahhoz az antiproton és két pozitron hármas ütközéseiben keletkező, magasan gerjesztett atomokat alapállapotra kell hozni és csapdában tartani. A mi ASACUSA-kísérletünk (Tokió–Bécs–Budapest–Debrecen együttműködés) is bekapcsolódik az antihidrogén-kutatásba, de mi röptetni fogjuk az antihidrogén-atomokat, és mágneses térben az alapállapot hiperfinom szerkezetét vizsgálni. Ettől azt várjuk, hogy a semleges kaonokon mérthez hasonló pontosságú CPT-tesztet ad.

Résztvételünk az OPAL-együttműködésben

A CERN LEP gyorsítója 1989-től 2000 végéig működött; a világ legnagyobb gyorsítóberendezése volt: 100 méter mélyen a föld felszíne alatt fekvő alagútja 26,7 km hosszú. Négy óriási (tipikusan 10 méter hosszú és 10 méter átmérőjű, hengeres) detektor (ALEPH [Apparatus for LEP Physics], DELPHI, L3 és OPAL) figyelte az egymással szemben keringő elektronok és pozitronok négy ütközési pontjában keletkező részecskéket. A detektorok egymáshoz igen hasonló felépítéssel rendelkeztek, három funkcionálisan megkülönböztetett részüik volt, koncentrikusan egymásba építve. A nyalábvezeték körül a töltött részecskék pályáját nyomon követő belső detektor, ezt a különböző részecskék teljes energiáját elnyelő/mérő kaloriméterek vették körül, majd a műonkamrák következtek, a gyors műonokat ugyanis az összes többi részecskét elnyelő kaloriméterek nem tudják megállítani. Mindegyik detektor mágneses térrel működött, kettő szupravezetővel, a másik kettő közönséggel. A múlt idő nem

² Yasunori Yamazaki néven publikál

³ Ryugo Hayano néven publikál

⁴ Masaki Hori néven publikál

⁵ Pályafutásom során jónéhány kutatóintézetet megjártam világszerte, és csak három olyan igazgatóval találkoztam, aki látogatta az intézetében folyó kísérleteket.

véletlen: 2000-ben szétszerelték és részben elszállították, részben megsemmisítették, a felszabadult ócskavas ára fedezte az elektronika megsemmisítésének árát (a nyomtatott áramkör veszélyes hulladék).

Csoportunk éppen tíz éve csatlakozott az OPAL-együttműködéshez, négy fővel kezdtük, és fénykorunkban tizenegyen voltunk. Kezdetben csak a Higgs-keresésben vettünk részt, 1997-ben azonban témakörünk kibővült a kvantumszindinamika ellenőrzésével, majd 1999-ben a fotonfizikával, és azóta az lett egyik fő tevékenységünk. A tíz év alatt a csoportunkban két doktori és három diplomamunka született, további két diploma- és egy PhD-munka még készül.

Az OPAL volt a legkisebb LEP-együttműködés, csatlakozásunk idején, 1995-ben, a cikkeinken 330 szerző szerepelt kilenc ország harmincnégy intézményéből, szemben a legnagyobb DELPHI-együttműködés 550 szerzőjével. A 330 soknak tűnhet szerzőnek, de a detektor üzemeltetése állandó nehézségekkel küszködött, mert annak a 150 kolégának, aki ketyegtetette, a LEP működése alatt állandóan a CERN-ben kellett lennie. Amikor az OPAL csoportvezetőinek előadta a létrehozandó magyar csoport tervét, az első kérdésük az volt, hány embert tudunk majd a CERN-ben állomásoztatni, ahogyan a többi csoport. A válasz, természetesen, az volt, hogy egyet sem, mert egy ember ott állomásoztatása a járulékokkal együtt mintegy hatmillió forintba került volna évente, annyi pályázati pénze pedig nálunk senkinek nincs. Nektünk már a detektor közös költségeihez való, fejenként és évente egymillió forintos hozzájárulás is megoldhatatlan terhet jelentett, ezért a kvótánkat a negyedére szállították le. Mindezt a nagyvonalúságot az tette lehetővé, hogy a többi csoport gazdag országokból jött, mi voltunk egyedül kelet-európaiak.

A LEP mintegy fél évet működött évente, és ez alatt általában hárman felügyeltük a mérőrendszert a föld alatt száz méterre levő

mérőszobában. Egyszer éppen ügyeletes voltam, amikor áramkimaradás miatt minden leállt. Harminc telefonszámot kellett felhívunk, hogy az egyes detektorelemek szakemberei megjelenjenek, feltámasztani az egységüket. Ez Murphy törvényének megfelelően szombatról vasárnapra virradó éjjel, kettőkor történt, és mire az utolsó áldozatokat keltettem, az első már befutottak. Senki sem volt morózus, remek hangulatban vártuk az akkumulátoros vészlámpák félhomályában, hogy visszajöjjen a villany. Egy órával azután, hogy visszakaptuk az elektromos hálózatot, a rendszer működött, pedig több egység tönkrement, és cserére szorult. Ez persze csak úgy működhetett, hogy az alegységeknek mobiltelefonjai voltak, amelyeket felváltva hordoztunk. Egyszer éppen én hurcoltam egy ilyen telefont, és hegymászás közben magyaráztam el az ügyeletesnek, hogyan kell az aldetektorom nagyfeszültségét visszaállítani.

Higgs-keresés az OPAL-nál

A Higgs-mechanizmus lényege a spontán szimmetriasértés: a szabadon mozgó részecskék állapotfüggvényéhez hozzáadunk egy több- (de legalább négy-) komponensű teret, mintha abban mozognának a vákuum helyett. Ez a Higgs-tér sérti a vákuum természetes szimmetriáját, mert a minimális energiája nem zérusban van, hanem valamilyen véges értéknél. Ettől a gyenge kölcsönhatást közvetítő (egyébként elméletileg tömeg nélküli) három gyenge bozon a kísérleti tapasztalattal egyezően tömeget nyer, és a negyedik komponensből lesz az igen sajátos tulajdonságokkal rendelkező, nehéz Higgs-bozon. A Higgs-mechanizmus számos más jótékony hatással rendelkezik: tömeget biztosít anyagi részecskéinknek, mint amikor a töltött részecske folyadékban a polarizáció miatt nagyobb tehetetlenséggel mozog, mint vákuumban, és a nehéz Higgs-bozon jelenléte rendbehoz olyan elméleti nehézségeket, amelyek egyébként lehe-

tetlenné teszik a gyenge kölcsönhatással kapcsolatos számításokat.

A Higgs-mechanizmus legfontosabb bizonyítéka a Standard Modellel végzett számítások hihetetlenül pontos egyezése a kísérleti adatokkal, de a Standard Modellek – elméleti jellegű belső nehézségei miatt – számos általánosítása, kiterjesztése született. A legfontosabb ilyen kiterjesztés a Szuperszimmetrikus Standard Modell, amely feltételezi, hogy az alapvető részecskék fermion-bozon párokban fordulnak elő, és ehhez nyolckomponensű Higgs-teret használ. A nyolc térből három megint a gyenge bozonokra fordítódik, a maradék pedig öt Higgs-bozont képez, amelyekből kettő töltött, tehát elvileg jobban kimutatható, mint a semlegesek.

Mivel a Standard Modell valamennyi alapvető részecskéjét sikerült már megfigyelni a Higgs-bozonon kívül, a LEP-gyorsító működése utolsó éveiben már túlnyomórészt a Higgs-bozon(ok) keresésére összpontosított. A négy LEP-kísérlet Igó-Kemenes Péter vezetésével munkacsoportot alakított a Higgs-keresés eredményeinek összegzésére. Megdőbrentő módon 2000 folyamán az ALEPH-együttműködés szignifikáns Higgs-jelét látott, amíg a másik három eredménye a Standard Modellel számított háttérhez közeli volt. Az ALEPH Higgs-jele statisztikailag annyira szignifikáns volt 2000 nyarán abban a csatornában, ahol a Higgs-bozon egy Z-vel együtt keletkezik, és mindketten két-két kvarkra, azaz összesen négy hadronzáporra bomlanak, hogy a kísérletezők nagy része azt szerette volna, ha a LEP működését a CERN egy évvel meghosszabbítja. Személy szerint én szkeptikus voltam, két okból. Egyrészt a látni vélt jel nagyon közel volt a kinematikai határhoz, hiszen a LEP átlagos energiája 2000-ben 206 GeV volt, és ha levonjuk a Z-bozon tömegének megfelelő 91 GeV-et, éppen 115 GeV-et kapunk, ahol az ALEPH Higgs-jele a legerősebb volt. A kinematikai határ környékén pedig az adatanalízis

már eléggé bizonytalan. Másrészt az ALEPH-együttműködés már 1995-ben bejelentett egy új részecskét 4-hadronzáporos eseményekben, amelyet a többi kísérlet nem látott, s egy évvel később már maga az ALEPH sem.

A négy kísérlet egyesített eredménye végül rengeteg vita és még több megismételt adat-elemzés után az lett, hogy a LEP-vizsgálatok konfidencia mellett 114,4 GeV/c tömegig kizárják a Standard Modell Higgs-bozonjának létezését; csak háttérrel feltételezve a puszta szimuláció 115,3 GeV/c-es határt jelezne.

A töltött Higgs-bozon

Mint említettem, a Standard Modell kiterjesztései két Higgs-dublett teret feltételezve öt Higgs-bozont jeleznek, amelyek közül kettő töltött. A LEP-energiáknál feltételezhetően párban keletkeznek, és egyenként vagy két kvarkra, vagy egy tau-neutrínó párba bomlanak. Ennek megfelelően főként három bomlási csatornában várhatjuk megfigyelését: a négy-kvarkosban, a tiszta leptonosban, és a vegyesben, ahol az egyik bozon leptonokra, a másik kvarkokra bomlik.

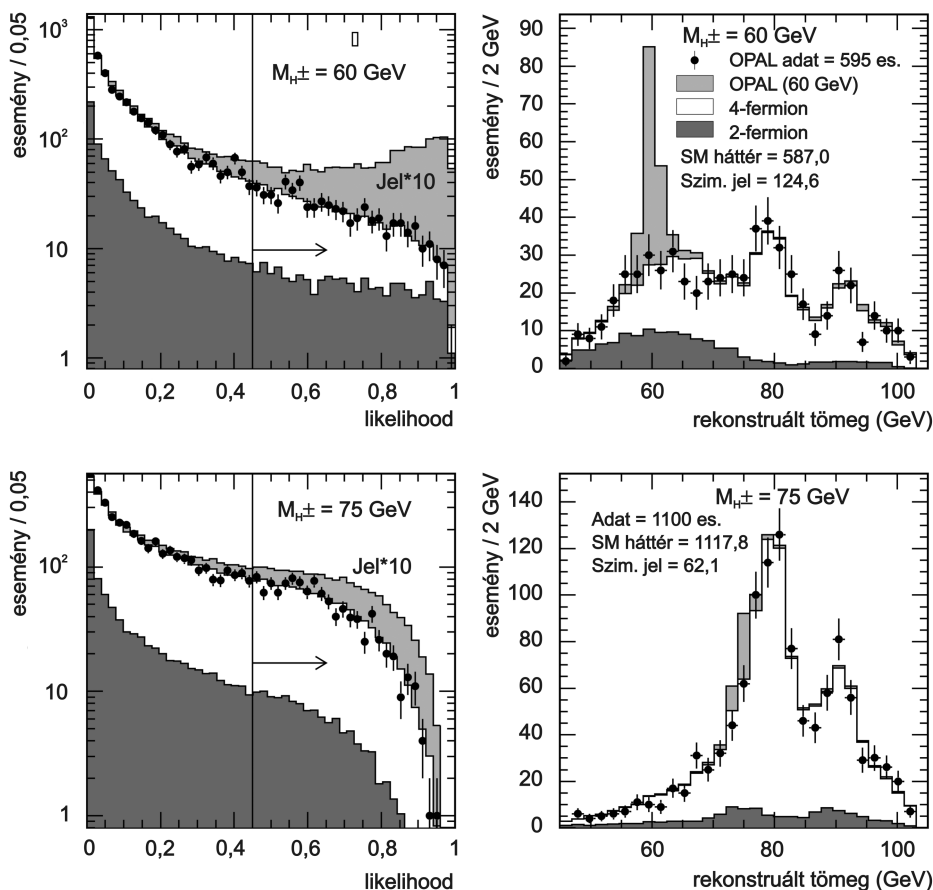
A töltött Higgs-bozon OPAL-keresésében csatlakozásunk óta erős a magyar részvétel, a tiszta leptonos csatorna analízisének kívül valamennyi lépést csoportunk végezte, a csatornák statisztikus kombinációjával egyetemben.

A 4. ábra a töltött Higgs-bozon tömegére tett két különböző feltételezés mellett mutatja az OPAL-adatok analízisét. Vegyük észre, milyen kiválóan egyezik a szimuláció előrejelzése a mért háttérrel. Az utóbbi természetesen tömegről tömegre különböző, hiszen más tömegű keresett részecskére másféle eseményeket fogunk nagyobb jel-valószínűségűnek találni. Az ábrából az is látszik, miért van szükségünk statisztikus módszerekre: a 60 GeV/c tömegű részecskét nyilvánvalóan kizárják a hadronos kísérleti adatok, a 75 GeV/c-eset viszont ez a csatorna önmagában nem.

Várt események nem-észlelése esetén legfőbb eszközünk a statisztikus analízisből kapható konfidenciaszint. Az utóbbit egyáltalán nem magától értetődő meghatározni, mert ha modellfüggetlen eredményt várunk, nem tudjuk előre a csatomák megoszlását, tehát a statisztikus kombinációt az összes lehetséges elágazási arányra és feltételezhető Higgs-tömegre ki kell számítani, és azután a legrosszabb eset

adja a csatornafüggetlen határt tömegre és keletkezési valószínűsége. Az 5. ábrán látható, hogy a hadronos és a vegyes csatorna dominanciája környékén a kombinált tömeghatár 75,5 GeV/c, amíg a leptonos csatorna járulékanak növekedésével eléri a 90 GeV/c/-et, a mért tömeghatár tehát 75,5 GeV/c. Ez az eredményünk még nem végleges, de hamarosan véglegesítjük.

OPAL: $H^+ H^- - q\bar{q}q\bar{q}$, 189 – GeV



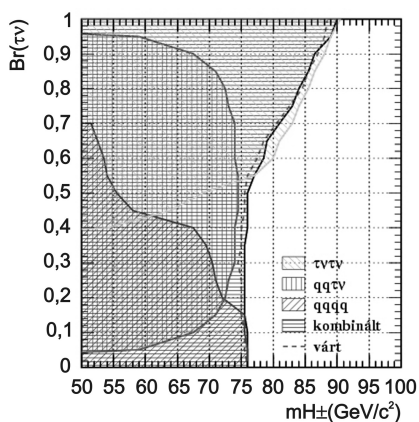
4. ábra • Töltött Higgs-bozon keresése a négykvarkos csatomában (előzetes OPAL-eredmény). Az analízist valamennyi LEP-energiára és lehetséges Higgs-tömegre elvégeztük, az ábra 60 és 75 GeV/c² tömegűnek feltételezett részecskékre mutatja az események várható és észlelt számát: baloldalt az adatok jelszerűségét jellemző valószínűség (likelihood), jobboldalt pedig a rekonstruált tömeg függvényében (Horváth, 2003).

Új részecskék keresése az LHC-nál

A Nagy hadron-ütköztetőnél, az LHC-gyorsítónál is négy ütközési pont lesz négy kalóriaméterrel (2. ábra), egy univerzális, a CMS (Compact Muon Solenoid), amelyben a magyar kísérletezők zöme, csaknem valamennyi részecskefizikus és több nehézionfizikus dolgozik, egy nehézionfizikai, az ALICE (A Large Ion Collider Experiment) szintén számos magyar résztvevővel, és két részecskefizikai, az ATLAS (A Toroidal LHC Apparatus) egy kisebb magyar csoporttal és az LHCb (LHC beauty experiment).

A CMS-detektor építésén két magyar csoport is dolgozik. A müon-detektor pozicionáló rendszerét a Debreceni Egyetem és az ATOMKI közös csoportja fejleszti, a Very Forward kaloriméter építésében pedig az RMKI vesz részt.

Rendkívüli feladatot jelent majd a CMS-események tárolása és analízise. Az LHC-ban 25 ns-onként fognak a protoncsomagok ütközni, ütközésenként 10-15 p-p kölcsönhatást produkálva, és az összetett hadronokból csak egy-egy kvark ütközéséből várható fizikailag érdekes esemény (remélhetőleg Higgs-bozon keletkezése!), így óriási zajból kell majd kiválogatnunk, amit keresünk. Csak az előzetes eseményszűréshez 500 GB/s sebességre, azaz mintegy 4000 számítógépre lesz szükség. Évente 10 PB (10^{16} bájt) adatot kell tárolni és analízálni majd. A CERN ehhez létrehozta az LCG (LHC Computing Grid) rendszert, amelyhez Magyarország is csatlakozott: jelenleg az egyetlen komoly magyar LCG-rendszert az RMKI üzemelteti 100 processzorral és 7 TB lemeztérülettel. 2003 nyarán telepítettük a résztvevő intézmények (jelenleg mintegy nyolcvan) közül hetediként az LCG szoftvert, és azóta azt néhány fizikus és informatikus üzemelteti. Meg kell jegyezni, hogy népes magyar informatikusgárda vesz részt a CERN-i fejlesztőmunkában. A detektorszimulációs



5. ábra • A töltött Higgs-bozon kizárása: A három keresési csatorna által kizárt tömeg – elágazási arány régió, a kombinált esetre a statisztika alapján várt határ is (Horváth, 2003).

szoftver (GEANT 4) fejlesztése is jelentős nemzetközi együttműködés, abban Urbán László (RMKI) vesz sok éve részt.

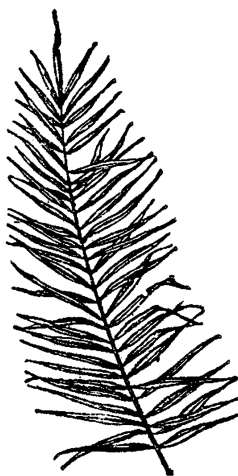
Csoportunk a CMS analízis-előkészítő tevékenységébe kapcsolódott be, ebben az Osztrák Tudományos Akadémia bécsi Nagyenergiájú Intézetével működünk együtt. Célunk a kvarkok szuperszimmetrikus modellek által jósolt partnereinek keresése proton-proton ütközésekben.

A szerző köszönettel tartozik a közös publikációkban szereplő (és nem szereplő) kollégáinak, akik nélkül semmi sem valósult volna meg a leírtakból, a CERN-nek és a Tokiói Egyetemnek, valamint az OPAL és ASACUSA kísérletek résztvevőinek a tízéves kellemes és eredményes együttműködésért, és amiért a különböző pályázatok (legutóbb az OTKA T042864 és T046095, TÉT JAP-4/00 és FP6 MC-ToK 509252) támogatásával is igen szegény magyarokat befogadták és anyagilag is támogatták.

Kulcsszavak: CERN, részecskefizika, részecskegyorsító, antiproton, Higgs-bozon, hadron-ütköztető, CPT-invariancia

IRODALOM

- A könnyebb elérés végett, s nem utolsósorban a CERN-bevezette világháló hasznosságát demonstrálendő, megadom irodalmi hivatkozásaim honlapját is, a Fizikai Szemlében megjelentek kivételével, azok egységes honlapja <http://www.kfki.hu/fszemle/archivum/fszYYNN/tartYYNN.html> alakú, ahol YY az év utolsó két számjegye, NN pedig a sorszáma
- Charlton, Michael – Eades, J. – Horváth, D. – Hughes, R.J. – Zimmermann C. (1994): Antihydrogen Physics. Physics Reports. 241, 65–117. – <http://www.science-direct.com/science/journal/03701573>
- Csörgő Tamás – Lévai Péter (2004): Egy ősi-új anyag kísérleti előállítása. Magyar Tudomány. 5, 619. <http://www.matud.iif.hu/04maj/14.html>
- Fizikai Szemle (1994): CERN-különszám. 4.
- Fizikai Szemle (2003): CERN-különszám. 10.
- Horváth Dezső (1995): Metastable Hadronic States in Helium. Europhysics News, 26, 57.
- Horváth Dezső (2003): Higgs-bozonok keresése az OPAL-együttműködésben. Fizikai Szemle. 4, 122; Search for Charged Higgs Bosons with the OPAL Detector at LEP. Nuclear Physics A, 721, 453c–456c.
- Krige, John (2004): I. I. Rabi and the Birth of CERN. Physics Today. 57/9 44 – <http://www.physicstoday.org/vol-57/iss-9/p44.html>
- Mikrovilág (2003): A Természet Világa különszáma. Bp., 2000 – <http://www.sulinet.hu/temeszetvilaga/>



ANGYALOK, DÉMONOK, ANTANYAG ÉS A CERN

A CERN-ben folyó antianyag-kutatások sikere egy amerikai író érdeklődését is felkeltette. Dan Brown *Angyalok és démonok* (Angels & Demons) című regényében elrabolják a CERN-ben előállított antianyagot, és Rómába viszik. A pusztító erejű új fegyverrel egy titkos társaság a pápaválasztást akarja befolyásolni, és a Vatikán elpusztításával fenyegetőznek. A fordulatos és izgalmas történet többi krimielemét, az áldozatok és a gyilkosok személyét nem áruljuk el. A kötet 2000-ben jelent meg az Egyesült Államokban, magyarul 2003-ban a Gabo Kiadónál. Sokan a szerző újabb kötete, *A Da Vinci-kód* példátlan sikere után figyeltek fel a szerző előző könyvére. *A Da Vinci-kód* eddig 44 nyelven, kb. 25 millió példányban kelt el. Filmet forgatnak belőle, turistautakat szerveznek a könyv helyszíneinek meglátogatására, és kötetek sorában elemzik a szerző történeti, művészettörténeti tévedéseit, játékos hamisításait. Május elsején *A Da Vinci-kód* 109. hete szerepelt a New York Times Book Review 15-ös listáján, az *Angyalok és démonok* pedig 92 hete a *paperback* kötetek élmézőnyében. Az utóbbi CD-n és kazettán is kapható, új kiadása százötven színes illusztrációval jelent meg. A pápaválasztás körül forgó történet iránti érdeklődés újabb fellángolása várható a valóságban zajló pápaválasztásnak köszönhetően.

A rövid genfi előjátékot leszámítva Rómában játszódó *Angyalok és démonok*-ról megírták már, hogy az egyik templom egy utcával odébb van, és nem a Pantheon előtt kávéznak a rómaiak. A sajtó nem foglalkozott viszont a tudományos szenzációval, az anti-

anyaggal. Az általános tájékozatlanság, a természettudományos műveltség hiánya következtében nyilván úgy vélik a könyvet ismertető kritikusok, hogy a történetnek ez a szála rendben van. Sajnos nem ez a helyzet. A szerző nem járt a CERN-ben, elképzeléseit írta le a valóság helyett. Ez a legkisebb baj. Nagyobb probléma, hogy fogalma sincs egy nagy kutatóintézet működéséről. A regény szerint a nagy mennyiségű antianyagot ketten állítják elő nagy titokban, egy pap-fizikus és fogadott leánya. Olyan titokban dolgoznak, hogy még az intézményt vezető fizikus sem tudja, hogy min munkálkodnak, meddig jutottak kísérleteikkel. A tévedések harmadik köre magát az antianyagot érinti.

A CERN nagyon okosan kihasználta a regény hatalmas népszerűségét, és honlapján kérdések tucatjaira ad velős, szellemes és természetesen közérthető választ. (<http://public.web.cern.ch/Public/Content/Chapters/Spotlight/SpotlightAandD-en.html>)

Létezik-e antianyag? Hogyan tárolják? Mire lehet használni? (Pozitronemissziós tomográfia (PET) és a természet törvényeinek tanulmányozása.)

Az antianyag a jövő energiaforrása? (Nem, a választ természetesen elmagyarázzák.)

Lehet-e antianyagbombát készíteni? (Nem, indokolással.)

A könyvben írtak szerint készítik az antianyagot? (Egyáltalán nem, majd a módszer ismertetése.)

Miért építik a hatalmas részecskegyorsítót? Miért készítenek antianyagot a CERN-ben? (A természet megismerésére, fizikai kutatásra.)

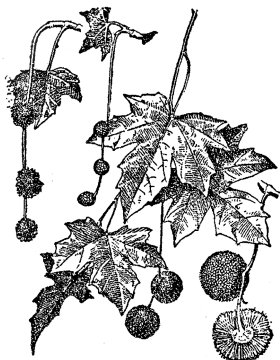
Biztonságos az antianyag? (Igen!)

A könyvben is említik, itt is igazolják, hogy valóban a CERN-ben született meg a web. Az olvasónak pedig a *Hogyan született a web* című weboldal felkeresését ajánlják, ez talán nem olyan szexi, mint az *Angyalok és démonok*, de itt minden információ megbízható, írják a honlapon. A tájékoztató összeállítói a lényegre, az antianyag bemutatására koncentráltak. Valószínűleg ezért hagyták említés nélkül a szerző egyéb, például a Z részecske tömegét illető tévedését, vagy a proton és az elektron anyag-antianyag párként való bemutatását. A magyar kiadás fordítója sajnos nem ismerte a magyar fizikai szakszavakat, így írt multikábeles, arányos kamrát a sokszálas proporciónális kamra

helyett, szupervezetőnek fordította a szupra-vezetőt, atommagok helyett atomok nucleu-sairól olvashatunk.

A történetnek van egy általánosítható, nemcsak a fizikára érvényes tanulsága. Érde-
mes követni a CERN példáját, azt, ahogyan a népszerű könyvre reagáltak. Más siker-
könyvek, filmek, bulvárlapok, televíziók is tárgyalnak tudományos témákat. Nem jó megoldás, ha nem veszünk róluk tudomást, ha úgy teszünk, mintha nem léteznének. Ki kell használni a témák mások által teremtetett népszerűségét a valóságos eredmények bemutatására.

Jéki László
fizikus



Tudós fórum

BESZÁMOLÓ AZ MTA 2005. ÉVI RENDES KÖZGYŰLÉSÉRŐL

A Magyar Tudományos Akadémia 174. rendes közgyűlését 2005. május 2-3-án tartotta. A közgyűlés a köztisztület nyilvános ünnepi ülésével kezdődött. *Vizi E. Szilveszter* rendes tag, az MTA elnöke köszöntötte a jelenlévőket, köztük *Mádl Ferenc* köztársasági elnököt, az MTA rendes tagját és *Veres János* pénzügyminisztert. Ezt követően a résztvevők kegyeletük jeléül néma felállással emlékeztek az előző közgyűlés óta elhunyt *Fejes Tóth László*, *Harmatta János*, *Sipos Aladár*, *Tandori Károly* és *Wolsky Sándor* rendes tagokra, *Fónagy Iván* és *Kiss István* külső tagokra, valamint *Faragó József* tiszteleti tagra. Bevezetőjében az MTA elnöke utalt arra, hogy a közgyűlés legfontosabb feladata a tisztújítás, míg a nyilvános ünnepi ülés napirendjén a kitüntetések átadásán kívül centenáriumi megemlékezések szerepelnek.

A közgyűlést üdvözlő államfő, aki maga is az MTA tagja, rövid beszédében megállapította, hogy a társadalom sikerességét döntően befolyásolja a kutatás és a tudományos élet. A kutatás szerepét és a tudósok munkáját kiválóan bemutató *Mindentudás Egyeteme* előadásaiból és a kapcsolódó anyagaiból az is kiderül, hogy egyéni szenvedély és áldozatvállalás nélkül nincsen tudományos eredmény. *Mádl Ferenc* utalt arra is, hogy a tudományba fektetett tőke a legjobb beruházás. A forráshiány és a költségvetési elvonás súlyos gondot okoz a K+F terén. Az EU-csatla-

kozás után viszont a magyar kutatóműhelyeknek sikeresen kell szerepelniük a 7. Keretprogramban. Végül a köztársasági elnök méltatta és megköszönte a megbízatásuk lejártával búcsúzó akadémiai vezetők munkáját, s az új tisztségviselőknek eredményes munkát kívánt vezetői tevékenységükhöz.

Veres János pénzügyminiszter a kormány nevében köszöntötte a közgyűlést, és köszönte meg a távozó vezetők munkáját. A kutatás támogatásáról szólva kiemelte, hogy hazai szabályozással kell megteremteni az EU-tudományossághoz kapcsolódás feltételeit, s ennek lényeges része a költségvetésen kívüli források bevonása a K+F finanszírozásába. A miniszter továbbá kifejezte azt a reményt, hogy jó együttműködés alakul ki az Akadémia leendő vezetői és a kormány között.

Az ülés az *Akadémia díjainak átadásával* folytatódott. Az MTA elnöksége a 2005. évi *Akadémiai Aranyéremmel* *Markó László* rendes tagot, a Veszprémi Egyetem Műszaki Kémiai Kutatóintézet kutatóprofesszorát, a Mérnöki Kar Szerves Kémiai Tanszék emeritus professzorát, a Central European Academy of Science and Art tagját, az Állami Díj, az Alexander von Humboldt-díj, a Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztje és az Arany János Közalapítvány Nagydíja tulajdonosát tüntette ki a fémorganikus kémia és a homogén katalízis területén elért,

nemzetközileg kiemelkedő tudományos eredményeiért, iskolateremtő és oktatói munkásságáért, a magyar tudomány és ezen belül a Magyar Tudományos Akadémia érdekében kifejtett tudományszervező és tudománypolitikai munkájáért. Az elismerést megköszönő Markó László tudományos pályájára visz-szatekintve megállapította, hogy a szakmai útelágazásoknál sokszor a külső körülmények döntötték el a továbbhaladási irányt – így csöppent bele a petrokémiai kutatásokba is –, és ez szerénységre int.

Az egy évszázad szünet után, 2003-ban felújított *Wahrmann Mór-érmet*a Magyar Tudományos Akadémia elnöksége és Vezetői Kollégiuma 2005-ben *Demjén Sándornak* adományozta, aki kiemelkedő érdemeket szerzett hazánk gazdasági felemelkedése érdekében végzett tevékenységével, valamint az Akadémia Klub Egyesület társelnökeként sikeresen közreműködött az akadémiai klubélet újjászervezésében.

KIEMELKEDŐ TUDOMÁNYOS MUNKÁS-
SÁGUK ELISMERÉSEKÉPPEN 2005-BEN
AKADÉMIAI DÍJBANRÉSZESÜLTEK:

Bécsy Tamás, az irodalomtudomány doktora, nyugalmazott egyetemi tanár, az irodalomtudomány, ezen belül a drámaelmélet és drámatörténet területén kifejtett iskolateremtő tevékenységéért, e kutatási területeknek a színháztudomány kutatására való kiterjesztéséért, a tudományág hazai megalapozásáért, felsőoktatási és kutatási szervezeteinek megteremtéséért, valamint az utolsó három évben publikált köteteiért, drámaelemzéseiért;

Miskolczy Ámbus, az MTA doktora, az ELTE BTK Román Filológiai Tanszék tanszékvezető egyetemi tanára, aki a multikulturális kapcsolatok kiváló kutatójaként a mítoszokat és azok hatását elemezve határozta meg felhasználásuk tudományos követelményeit, korábbi monografikus munkássá-

gával is előkészített *Szellem és nemzet* című, 2001-ben publikált könyvében;

Kérchy László, a matematikai tudomány doktora, a Szegedi Tudományegyetem egyetemi tanára, aki az utóbbi öt évben nemzetközi mércével mérve is kiváló eredményeket ért el a matematika egy rendkívül komoly felkészültséget igénylő ágában, a funkcionál-analízisben. Emellett jelentős érdemeket szerzett a matematika oktatásában, népszerűsítésében és a tudományszervezésben;

Harrach Balázs, az MTA doktora, az MTA Állatorvostudományi Kutatóintézetének igazgatója és *Benkő Mária*, az állatorvos-tudomány kandidátusa, az MTA Állatorvostudományi Kutatóintézetének tudományos tanácsadója; Harrach Balázs és felesége, H. Benkő Mária kutatási eredményei számos új ismeretet tártak fel a széles körben elterjedt, többféle emberi és állati betegséget okozó adenovírusok molekuláris biológiai, génszerkezeti tulajdonságairól. Ezzel nemcsak a laboratóriumi diagnosztikát tökéletesítették, hanem korszerű, evolúciós viszonyokat is tükröző, a nemzetközi tudományos közvélemény által mára elfogadott rendszertani javaslatokat dolgoztak ki. Kutatásaik nagy és kedvező nemzetközi visszhangja, valamint aktivitásuk elismeréseként több jelentős tudományos szakkönyv adenovírusokkal foglalkozó fejezetének megírására kaptak felkérést. Nagy szerepük van a molekuláris biológiai vizsgálati módszerek hazai elterjesztésében és a tudományos utánpótlás nevelésében (megosztott díj);

Tímár József, az MTA doktora, az Országos Onkológiai Intézet osztályvezető főorvosa, aki 1980 óta foglalkozik a daganatok áttétképzésének kutatásával, amelyet a Semmelweis Egyetem I. számú Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében kezdett el, 1999 óta pedig az Országos Onkológiai Intézetben az általa megalapított Tumor Progressziós Osztályon folytatja kutatásait. Így három, PhD-fokozatot elért munkatársával évtizedek

óta folytat nemzetközi színvonalú kutatást e témakörben. Kísérleti rendszerekben és klinikai anyagon számos olyan gént azonosított, amelyeket a melanóma-diagnosztikában lehet használni. Fej-nyaki daganatokban genomikai módszerekkel szerteágazó különbségeket talált az anatómiai lokalizáció függvényében. Kimutatta, hogy e daganatok esetében szerzett immunhiányos állapot áll fenn, amit interleukin kezeléssel javítani lehet. Ebben a daganatféleségben elsőként mutatta be a hormonreceptorok szerepét a betegség lezajlásában. Újabb kutatásai felhívták a figyelmet arra, hogy a daganatok kiegészítő terápiájára használt gyógyszerek (heparinok és erithropoetin) áttétképződést fékező hatásúak;

Somló János, a műszaki tudomány doktora, a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Gépészeti Informatika Tanszékének egyetemi tanára, akinek az irányításelmélet, gépipari automatizálás és robottechnika terén elért kiemelkedő eredményei nemzetközileg is jelentős figyelmet kaptak. Kutatási területei: nemlineáris rendszerek lengései és szabályozási rendszerek számítógépes tervezése; gépipari folyamatok optimalizálása; optimális robotmozgások tervezése; hibrid, dinamikus gyártásütemezés. A gyártórendszerek és robottechnika ismereteinek oktatója a BME-n (magyar, angol és orosz nyelven). Kutatási és oktatási munkája mellett jelentős publikációs, tudományos nevelői, szervezői tevékenységet is végez;

Iffj. Szántay Csaba, az MTA doktora, a Richter Gedeon Rt. főosztályvezető-helyettese, aki a mágneses magrezonancia spektroszkópia (NMR) dinamikus jelenségeinek tanulmányozása területén komoly nemzetközi érdeklődést kiváltó eredményeket ért el, és ezeket sikerrel alkalmazta az ipar számára jelentős gazdasági hasznot hozó, bonyolult szerkezetű gyógyszer-molekulák szerkezetének meghatározásánál.

Antal Miklós, az MTA doktora, egyetemi tanár, a Debreceni Egyetem ÁOK Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet intézetigazgatója, akinek kutatási területe a központi idegrendszer szenzoros és motoros működésének, a fájdalomérzés neurobiológiai alapjainak és a koordinált izommozgások idegrendszeri szabályozásának vizsgálata. Úttörő eredményeket ért el a gerincvelő és az agytörzs neuronális felépítése, szinaptológiája és kémiai neuroanatómiája területén, illetve kapcsolódó új módszertani eljárások alkalmazásában. Eddig megjelent 78 közleményére több mint 1400 hivatkozást kapott. Több egyetemi tankönyv és jegyzet, illetve tudománytörténeti tanulmány társszerzője. Jelentős szerepet játszik a tudományos utánpótlás nevelésében;

Nováky Erzsébet, a közgazdaságtudomány doktora, egyetemi tanár, a Corvinus Egyetem Jövőkutató Kutatóközpontjának vezetője, aki a hazai jövő kutatás nemzetközileg is elismert kiemelkedő művelője, irányítója és szervezője. Új eredményeket ért el a jövő kutatás hazai továbbfejlesztése terén, újfajta környezetvédelmi stratégiákat dolgozott ki jövő kutatási alapo zású multidiszciplináris modell segítségével. Az elsők között ismerte fel a kaoszelmélet jövő kutatási jelentőségét, és vizsgálta a hazai makrofolyamatok befolyásolhatóságának lehetőségét. A hazai társadalmi-gazdasági fejlődés elfogadható jövőalternatíváit a tudományos jövő kutatás ismereteinek és egyének, társadalmi csoportok jövőre vonatkozó várakozásainak összekapcsolásával dolgozta ki. Számos tudományos publikációja közül kiemelkedik az a négy angol nyelvű tanulmány, amelyik a világ élvonalához tartozó jövő kutatók tanulmánykötetében (a Praeger és az ausztráliai DDM Media Group gondozásában) jelent meg;

Papp Gábor muzeológus, PhD (földtudomány), a Magyar Természettudományi Múzeum Ásvány- és Kőzettára tudományos

munkatársa, aki az elmúlt években számos, tudománytörténettel foglalkozó tanulmányt és két könyvet is írt. Kiemelkedően fontos *A Kárpát-övezetben felfedezett ásványok, kőzetek és fosszilis gyanták története* című könyve (a Magyar Természettudományi Múzeum *Studia Naturalia* sorozatának 14. kötete). Ez az első olyan munka, amely a Kárpát-övezetben felfedezett valamennyi ásvány és kőzet, valamint fosszilis gyanta és szénhidrogén kutatástörténetét részletesen tárgyalja. Az eredeti kutatómunkára alapozott könyv a ma is érvényes fajokra vonatkozóan is teljes körű, a tudomány mai állásának megfelelő információkat tartalmaz, kiváló hungarikumnak tekinthető;

Gránásy László, az MTA doktora, tudományos főmunkatárs és *Iglói Ferenc*, a fizikai tudomány doktora, tudományos tanácsadó, mindketten az MTA Szilárdtestfizikai és Optikai Kutató Intézetének kutatói, akiknek tudományos munkája a kondenzált anyagokban és egyéb komplex, sok-részecskés rendszerekben fellépő inhomogenitások és rendezetlenség hatásának vizsgálatára irányul. Ezen belül nemzetközileg is kiemelkedő eredményeket értek el a különböző instabilitások (mintázatképződés, fluktuációk) és szingularitások (fázisátalakulások, Griffiths-effektus) elméleti módszerekkel és számítógépes szimulációkkal való leírásában és értelmezésében (megosztott díj).

AKADÉMIAI ÚJSÁGÍRÓI DÍJAT KAPOTT

Kapitány Katalin, a *Természet Világa* rovatvezető szerkesztője, az élettudományokat, ezen belül a modern biológiát magas szinten bemutató, ismeretterjesztői szerkesztői munkájáért, kiemelkedő színvonalú interjúiért;

Tandi Lajos, a *Szeged* című folyóirat főszerkesztője, aki több mint harmincéves újságírói és szerkesztői munkája során következetesen és magas színvonalon, alázattal és méltósággal szolgálta a tudomány népsze-

rűsítését, a szegedi és a Szegedhez kötődő tudományosság eszméit és eredményeit. Jelentős szerepe van abban, hogy a szegedi tudományos életet, a kutatási eredményeket és a tudomány művelőit a régió lakossága megismerheti;

Hanák Gábor történész, újságíró, filmrendező, az OSZK Történelmi Interjúk Videótára fősztályvezetője és *Bokor Péter* újságíró, filmrendező, az OSZK Történelmi Interjúk Videótára munkatársa, akik évtizedek óta közösen készítik történelmi dokumentumfilmjeiket (ebből is kiemelkedő a *Századunk* című sorozat), amelyekben igényesen, a történelmi hűségre törekedve, a nagyközönség számára is érdekesítően dolgozzák fel múltunk különböző periódusait.

A Magyar Tudományosság Külföldön Elnöki Bizottság az Arany János-díj és érem a tudományos kutatásért kitüntetés – tudományos munkásságuk és tudományszervezői tevékenységük alapján – az alábbi kutatóknak ítélte oda: életműdíjat kapott *Gábos Zoltán*, az MTA külső tagja; a kiemelkedő tudományos teljesítményért *Liszka József* külső köztestületi tag vehette át a díjat; Fiatal Kutatói díjban részesült *Vallasek Júlia* és *Veres Valér* külső köztestületi tag; az Arany János-éremet *Gulyás Balázs*nak, az MTA külső tagjának ítélte oda a bizottság. E kitüntetéseket a határon túli magyar tudósok találkozóján kapták meg a díjazottak.

Az ünnepi köztestületi ülés résztvevői ezután zenés irodalmi összeállítást hallgattak meg a száz éve született *József Attila* műveiből, *Sebő Ferenc* és *Jordán Tamás* előadóművészek tolmácsolásában, majd a Fizika Nemzetközi Éve keretében *Horváth Zalán* rendes tag tartott előadást, amelyben Albert Einstein száz évvel ezelőtt megjelent és a fizikát forradalmasító – a fotonok részecskeszerű viselkedésének felismeréséről írt, az atomok és molekulák létének igazolásáról szóló, valamint a relativitáselméletet meg-

alapozó – három cikke kapcsán tekintette át az előadó Einstein életét és pályájának első két évtizedét.

*

Délután a határon túli magyar tudósok találkozója került sor, *Kutatás-fejlesztés a Kárpát-medencei kisebbségi és nyugati magyar tudományos műhelyekben* címmel. A találkozó fontos témája volt ugyanakkor az EU tudomány- és kisebbségpolitikája is.

*

Az érdemi munka a közgyűlés második napjára maradt. A levezető elnöknek megválasztott *Keviczky László* rendes tag, az MTA alelnöke megállapította a közgyűlés határozatképességét. Ezután a jelenlevők elfogadták a kibővített tárgysorozatot és kiküldték a jegyzőkönyv-hitelesítő, a határozatszövegező és a szavazathitelesítő alkalmi bizottságokat, majd meghallgatták az MTA elnökének és főtítkárnak expozéját. Vizi E. Szilveszter *elnöki expozéját* e számunk 749-766. oldalán közöljük.

Az előző hat évre vonatkozó főtítkári beszámolót a közgyűlés résztvevői más dokumentumokkal együtt előzetesen megkapták CD-n, ezért *Kroó Norbert* rendes tag a *főtítkári expozéban* csak az állásfoglalás szempontjából fontosnak tartott kérdésekkel foglalkozott. Bevezetőként a kutatás nemzetközi és hazai körülményeiről megemlítette, hogy világméretben a K+F szférára fordított összeg fele az USA-ból származik. Az EU keretprogramjai a versenyképesség elérését célozzák, és a keretprogramokra biztosított összeg 15%-át fordítják alapkutatásra. Itthon sajnos felelőtlen kijelentések és döntések nehezítik a kutatómunkát. Ugyanakkor az NIIF-program keretében elért infrastruktúrális bővülés, az innovációs törvény és alap, valamint a kedvezőtlen előzmények után az OTKA és a fiatal kutatók támogatása

érdekében tett politikai gesztus kedvező jelekként értékelhetők.

Az eredményekről szólva a főtítkár megemlítette a kutatóhelyek értékelését és a tudományos publikációs adatbázis létrehozását. Összességében az MTA teljesíti a vele szemben támasztott elvárásokat. A kutatóhálózat működőképes ugyan, de versenyképessége csökken, ha nem nő a kutatás támogatása. Az intézetek átvilágítása után megállapítható, hogy az akadémiai kutatóhálózat teljesítménye messze meghaladja a kutatóhelyekre vonatkozó országos átlagot. Az MTA intézetei alkalmasak a nagy projektek menedzselésére is. Kedvező továbbá, hogy a kutatók 40 %-a végez felsőoktatási tevékenységet is, s hasonlóan magas a nemzetközi projektekben részt vevők aránya is.

Nem sikerült viszont elérni az alapellátás garantált finanszírozását. A pályázati rendszer pedig korlátozza az igazgatók lehetőségeit, miközben felelősségük megmarad intézetük tevékenységéért. Kedvezőtlen körülmény az is, hogy szinte egy teljes kutatói generáció hiányzik (az 1990-es évek elején alig kerültek be pályakezdők a kutatóhálózatba). Nincs stratégiai szövetség az OM-mel és az OKTH-val. A kutatóközpontok létrehozása után már jelentkeznek az integrálás hátrányai. Az Izotópkutató Intézet különválása megoldja a Kémiai Kutatóközpontban kialakult feszültséget. A támogatott kutatócsoportok féldíós értékelése folyamatban van.

Megkezdődött a kutatási infrastruktúrával kapcsolatos elképzelések kidolgozása: a Nemzeti Fejlesztési Tervhez kapcsolódva az MTA megfogalmazza beruházási igényeit. Az MTA szellemi potenciálját is növelni kell. Ehhez több fiatal kutatói ösztöndíjat kell biztosítani, és meg kell emelni a Bolyai-ösztöndíjasok létszámát is. 2004-ben kritikus volt a Bolyai-ösztöndíj helyzete.

A főtítkár elismerőleg szólt a nemzetközi együttműködésekről, projektekről, és megállapította, hogy az egyetemekkel való

együttműködés minden krízist túlélte. Az eredményekhez tartozik a tiszteletdíjak értékállóságának megőrzése, a Bolyai-ösztöndíj elmozdítása a mélypontról, az idős akademikusok kutatástámogatásának növelése, és végre látszik a nyugdíjasház ügyének megoldása is (megvan a telek, az építés költsége pedig más akadémiai ingatlanok eladásából befolyt összegből biztosítható).

A továbbiakban a főtitkár kérte az MTA 2004. évi költségvetésének végrehajtásáról szóló (a CD-ROM-on ugyancsak közreadott) beszámoló elfogadását, és vázolta a 2006. évi akadémiai költségvetés koncepciójának alapjait, amelyben a fő szempontok a gazdasági stabilitás, a versenyképesség fenntartása az EU-ban, a pályázóképeség növelése és a gazdasági hasznosítás elősegítése. A reálisnak tartott elképzelés szerint az alapellátás rendbetételéhez három év szükséges.

A jövőről szólva Kroó akadémikus megemlítette, hogy az előrelépéshez a stabilitás és a mobilitás egyensúlyának biztosítása szükséges, méghozzá létszámnövelés közepette, és erősítendő a kutatóhelyi vezetés professzionalizmusa is (amihez anyagi eszközök allokálása is kell). A kutatás sikere érdekében megfogalmazott prioritások: a versenyképesség és a működési feltételek javítása, az infrastruktúra fejlesztése. Ezek némelyike már korábban is cél volt. A meg nem valósult tervek közül hármat említett az MTA főtitkára: az alapellátás, a fiatal kutatók és a székház előtti parkoló ügyét.

Végül a búcsúzó főtitkár köszönetét fejezte ki mindazoknak, akik segítettek őt munkájában, külön kiemelve az MTA jelenlegi és előző elnökét, a főtitkárhelyettest, a titkárságot és a tudományos testületeket.

Az elnöki és a főtitkári beszámolóhoz tizenkét akadémiai tag szólott hozzá.

Klinghammer István levelező tag, az ELTE rektora köszönetét fejezte ki az oktatási törvény kialakításában nyújtott akadémiai hozzájáruláshoz.

Gergely János rendes tag a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj kuratóriumának elnökeként áttekintette a Bolyai-ösztöndíj helyzetét. A statisztikai adatok igazolják, hogy az intézmény betölti célját: az egykori Bolyai-ösztöndíjasok fiatalabb korukban szerzik meg az MTA doktora címet, mint a többiek.

Szabad György rendes tag szerint az Akadémiát is érintő Vigyázó Alapítvány sorsát nem jogállami keretek között döntötték el. *Török Ádám* levelező tag *Magyar Tudomány*-beli felvetéséhez csatlakozva indokoltan tartja a tudományos osztályok struktúrájának átalakítását, a diszciplína szerinti további bontást. Nehezményezte továbbá, hogy arra érdemes jelentős kutatókat nem választanak be az MTA tagjai közé, mert nincs megfelelő létszámú támogatói körük az akadémikusok között.

Fésüs László rendes tag a közgyűlés tudomására hozta, hogy benyújtották javaslatukat az EMBO-hoz való csatlakozásra.

Ginsztler János levelező tag a Magyar Mémóakadémia nevében fejezte ki köszönetét az MTA távozó vezetőinek. Bejelentette továbbá, hogy 2006-ban hazánkban lesz a 7. Mémóképzési Világkonferencia, amelynek szervezésében kívánatos az MTA részvétele is.

Papp László rendes tag két társával indítványozta, hogy a támogatott kutatócsoportok pályázatait külföldiek bírálják el, s ehhez különítsenek el megfelelő pénzügyi keretet.

Ritoók Zsigmond rendes tag hozzászólásában kifejtette, hogy a nemzetközi együttműködés része az a fajta egyetemes munkamegosztás is, amelynek keretében a külföldiek bizonyos kutatások elvégzését tőlünk várják el. A társadalomtudományokban ilyenek a „magyar” témák európai tárgyalásban. Felvetette azt is, hogy meg kell oldani az áthúzódó projektek támogatását (most ilyen a Magyarországi latinság szótára).

Solymos Rezső rendes tag szerint fel kell mérni a más főhatóságok alá tartozó ágazati

kutatások helyzetét is. Javasolta továbbá, hogy a megemlékezést az MTA fennállásának 180. évfordulójáról a soproni emlékerdőben tartsák.

Kálmán Alajos rendes tag, *Markó László* rendes tag és *Faigel Gyula* levelező tag az Izotópkutató Intézet helyzetének megoldásával kapcsolatos eljárásról szól.

Lapis Károly rendes tag szükségesnek tartja az egészségtani nevelés beépítését a közoktatásba.

A hozzászólásokra először a *főtitkár* reagált. Kroó Norbert szerint

- az osztályok bontása helyett inkább az integráció felé kell törekedni;
- a Bolyai-ösztöndíjnál nem szabad engedni a pénzügyi korlátok bevezetését;
- az EMBO-hoz való csatlakozásra eljött az idő;
- a Magyar Mémókaadémia fontos szervezet, amelyet az MTA köteles támogatni;
- a kutatócsoportok pályázatainak elbírálását egységes rendszerben kell megoldani;
- a könyvkiadási keretből főleg társadalomtudományi művek megjelentetését támogatják;
- az ágazati kutatások értékelése indokolt, de kényes téma.

Végül a főtitkár szó szerint idézte az AKT-ülés jegyzőkönyvének az Izotópkutató Intézet helyzetének megoldásával foglalkozó részét.

Az MTA *elnöke*, Vizi E. Szilveszter válaszában legelőször megköszönte az Akadémia vezetőinek címzett elismerő szavakat. Az osztályok struktúrájával és működésével kapcsolatban ő is utalt az interdiszciplinaritás egyre meghatározóbb szerepére, valamint arra, hogy az elnökség határozhat a megüresedő akadémikusi helyek szakterülethez rendeléséről. Megköszönte továbbá a meghívást az Akadémia alapítási évfordulójának megünneplésére. A hungarikumok gondozásából az MTA kiveszi a részét, ennek jegyében alapítja az MTA Kiadót is. A *Magyar Nagylexikon* elkészülte után most a *Magyar*

nyelv szótár-nak kiadása van soron. A nemzetközi együttműködések mellett az a tény is mutatja az MTA nemzetközi súlyát, hogy vezető külföldi politikusok tettek látogatást az Akadémián.

Az Akadémia vezetőinek válasza után a közgyűlés nyílt szavazással elfogadta a 2004. évi akadémiai költségvetés végrehajtásáról szóló beszámolót és a 2006. évi akadémiai költségvetés irányelveit, a Kémiai Kutatóközpont módosított alapító okiratát és az új köztestületi költségvetési szerv alapító okiratát, a hasznosítható ingatlanok jegyzékének módosítását, továbbá az MTA elnökének és főtitkárnak írásos és szóbeli beszámolóit, illetve a vitában elhangzottakra adott elnöki és főtitkári választ.

Az MTA 2004. évi tevékenységéről a kormány számára készítendő tájékoztatót és az Országgyűlés számára a magyar tudomány 2003-2004. évi helyzetéről szóló jelentést Meskó Attila rendes tag, főtitkár helyettes terjesztette elő. A CD-n közreadott tartalmi vázlatához fűzött szóbeli kiegészítésében elmondta, hogy a kormány számára készítendő beszámoló a következő területekkel foglalkozik:

- az MTA részvétele a magyar tudománypolitikában,
- az MTA kutatóhálózatának 2004. évi eredményei,
- az Akadémia mint a magyar tudományoság országos köztestülete,
- a nemzetközi versenytér áttekintése a leendő prioritások kialakítása érdekében,
- az Akadémia 2004. évi működési feltételeinek alakulása (a váratlan zárolások és a forgótőke hiánya által okozott gondokat is említve).

A Parlamentnek két évente készítendő beszámoló a magyar tudományosságról szól, ehhez az MTA várja a tárcáktól a 2003-2004-re vonatkozó részbeszámolókat. A beszámoló egyebek között foglalkozik:

- a tudomány nemzetközi perspektíváival,
- a magyar tudomány teljesítményével,
- a felsőoktatás átalakulásával,
- a tudomány társadalmi-gazdasági jelenlétével.

A főtitkárhelyettes megemlítette a magyar tudomány és az MTA nemzetközi tekintélyét jelző azon tényt is, hogy az Inter-Academy Panel, amelynek immár száznál több akadémia a tagja, működőképességének megőrzéséhez 2004-ben tizenöt tagú vezetőséget választott, s e testületnek az MTA is tagja lett (a Board további európai tagjai: a francia és a német akadémia és az angol Royal Society).

A kormány, illetve az Országgyűlés számára készített anyagról szóló tájékoztatót a közgyűlés elfogadta, majd újabb szavazással támogatta az időben (*Czelnai Rudolf* rendes tag, illetve *Kiss Tamás* levelező tag által) benyújtott két indítványt is. Végül a jelenlevők formálisan is megadták a felmentést az MTA leköszönő vezetőinek.

Ezután *zárt ülés* következett, amelynek feladata az MTA új vezetőinek megválasztása volt. A jelölőlista beterjesztését követő titkos szavazás eredményeként a 2005-2008 közötti időszakban az MTA tisztségviselői:

Elnök: Vizi E. Szilveszter

Alelnökök: Hámori József, Kroó Norbert és Marosi Ernő

Főtitkár: Meskó Attila

Főtitkárhelyettes: Pléh Csaba

Az elnökség választott akadémikus tagjai: Dudits Dénes, Enyedi György és Keviczky László, valamennyien az MTA rendes tagjai.

A közgyűlés végül elfogadta a *Horn Péter* rendes tag által beterjesztett *határozati javaslatot*. A közgyűlési határozat szövegének véglegesítésére – az elfogadott javaslat tartalmi változtatása nélkül – az elnökség kapott felhatalmazást.

Szabados László



VIZI E. SZILVESZTER ELNÖKI BESZÁMOLÓJA AZ MTA TISZTÚJÍTÓ KÖZGYŰLÉSÉN

2005. május. 3.

Eötvös Loránd 1902-ben, az Akadémia elnökéként mondta Bolyai János születésének centenáriumán: „...csak az az igazi tudomány, amely világra szól; s azért, ha igazi tudósok és – amint kell – jó magyarok akarunk lenni, úgy a tudomány zászlóját olyan magasra kell emelnünk, hogy azt határainkon túl is meglássák és megadhassák neki az illő tiszteletet.”

TISZTELT KÖZGYŰLÉS!

Megtiszteltetés, hogy ebben a ciklusban akadémikus és köztestületi tudós társaim bizalmából, oly sok kiváló előd után, nagy múltú nemzeti akadémiánk 18. elnöke lehettem a fentebb idézett gondolatra alapozott program jegyében. Az elnöki ciklus befejeztével szeretnék röviden számot adni arról, hogy hogyan is éltem, éltünk az Akadémia tagjainak bizalmával ebben a gazdaságilag és politikailag bizonytalan közegben, és igyekszem összefoglalni, milyen további feladatokat tartok megoldandónak az elkövetkező években. Ha egy mondatban kellene összefoglalnom, hogy mi a XXI. század elején a magyar tudóstársadalom feladata, akkor azt mondanám: a „Tudósok a magyar gazdaságért” dolgoznak.

1. Beszámoló

az elnöki program teljesüléséről:

Az Akadémia életéről, működéséről az évente megtartott beszámolókbán számot adtunk, ezt megtettük a mostani Közgyűlésen is. Ezért a következőkben mindezen beszámolókra visszautalva tekintem át a három

évvel ezelőtt meghirdetett elnöki program megvalósulását.

a.) Sikertült biztosítani a köztestületi munka folytonosságát, példamutató kezdeményezésekkel erősítettük a minőség érvényesülését, és korrekt megoldást választottunk a kiválóság finanszírozási szempontjaira is.

Az elmúlt három évben, 2002 májusától az Akadémia élte rendes életét: 40 új levelező, 36 rendes tagot, valamint 32 külső és 32 tiszteleti tagot választottunk 2003-ban. Jelenleg az Akadémiánknak 349 hazai, 164 külső, 218 tiszteleti tagja van. 352 tudós szerezte meg az akadémiai doktori fokozatot, így az akadémiai doktorok száma 2001-ben 2236, 2004 végén már 2494 volt. Köztestületi tagjaink száma három év alatt 10 175-ről 11 054-re emelkedett.

A tudományos nyilvánosságot s egyben a minőségelv érvényesülését erősítette kezdeményezésünk, amelynek értelmében levelező tagjelöltek esetén kötelező volt az interneten megjeleníteni a teljesítményüket jellemző információkat. (Impaktok, idézettség, közéleti, oktatói tevékenység stb.). Az akadémikusi tiszteletdíjak értékének megőrzését is segítő döntésünk volt, hogy önkéntesen maximáltuk az akadémikus tagok számát, 365-ben.

Az elmúlt három évben az akadémikusi tiszteletdíjak a következőképpen változtak: levelező tagok esetében 2002-ben 280 ezer, 2005-ben pedig 353 900 Ft volt. Ez rendes tagok esetében 2002-ben 360 ezer, 2005-ben

pedig 455 ezer Ft volt. A tudományok doktornak tiszteletdíja is fokozatosan emelkedett: 2002-ben 80 ezer, 2005-ben pedig 101 100 Ft/hó a tiszteleti díj. Jövőben a létszám emelkedése finanszírozási zavarokat okozhat, mivel a PM nem szereti a felül nyitott rendszereket.

Az Akadémia és a magyar tudóstársadalom kapcsolatának erősítésére az elnökség 2002-ben határozatot hozott arról, hogy évente egy alkalommal vidéken, a területi bizottsági központokban tartja ülését (Pécs, Veszprém, Debrecen és Szeged a következő). Ezek az ülések kitűnő alkalmat szolgáltatnak arra, hogy az adott régió tudományosságát az elnökség megismerhesse, konzultációkat folytathasson a régiók vezetőivel.

Törekedtem arra, hogy Akadémiánk Budapest-centrikusságát a lehetőségekhez képest oldjam. Előterjesztésemre az elnökség állást foglalt arról, hogy azokban a városokban, ahol akadémikusok élnek illetve dolgoznak, valamint egyetemi városokban, és mindenhol, ahol az Akadémia kezdeményezése visszhangra talál, a meglévő öt területi bizottságunkhoz kapcsolódóan tagozatok létesüljenek. Így került sor a Pécsi Akadémiai Bizottság Kaposvári Tagozatának, illetve a Veszprémi Akadémiai Bizottság Soproni Tagozatának alapítására. Mindkét esetben a befogadó város vállalta, hogy megfelelő helyet biztosít az intézmények elhelyezésére. A soproni tagozat létesítése kapcsán az utóbbi időben további igényként jelentkezett, hogy az Európai Unió velünk együttműködve, információs pontként is működtetve hozzájárulhat az épület üzemeltetési költségeihez. Az osztrák Akadémia – elnökével, Mang professzorral való tárgyalás eredményeként – támogatja, hogy a soproni székház egy regionális szellemi központ legyen, amelynek hatóköre Nyugat-Magyarország és Burgenland lenne – esetleg szlovák részvétellel. Lehetőségünk nyílt arra is, hogy a Pécsi Akadémiai Bizottság székháza mellett megüritült ingatlant megvásároljuk. Az ingatlan

megvásárlásával lehetővé tettük, hogy a PAB valóban konferenciaközpontként tudja szervezni a régió tudományos életét.

A határon túli magyar tudományosságért viselt felelősségünk jegyében a külső tagok intézményrendszere az elmúlt három évben kiteljesedett. Minden évben a közgyűléshez kapcsolódóan sor kerül a Külső Tagok Fórumára. 2003-ban *Az EU és Magyarország: magyar tudománypolitika az Unióban* címmel hívta az MTA elnöke Budapestre az MTA külső tagjait. 2004-ben a „Magyar felsőoktatás a környező országokban” témájú kibővített tanácskozássra hívtam nemcsak a külső tagokat, hanem a környező országokban magyarul is oktató felsőoktatási intézmények vezetőit a közgyűlés idején az Akadémiára, ahogy idén, 2005-ben is, a Nyugati Magyar Tudományos Tanács és a Magyar Tudományosság Külföldön elnöki bizottságok közös szervezésében.

Hosszas tárgyalások eredményeként sikerült elérni a 2003. évi MÁERT értekezleten, hogy a kárpát-medencei külső tagok tiszteletdíjban részesülhessenek. Ennek értékét elsősorban annak fényében kell látni, hogy a kormányok által a határon túli magyarság számára biztosított bizonytalan támogatás mellett az Akadémia saját költségvetése terhére vállalta a tiszteletdíjak kifizetését. Vállaltuk annak ellenére is, hogy kötelező érvényű ígéretet a költségvetés ez irányú támogatására nem kaphattunk.

Magyarországnak az EU tagjává válásával egyidejűleg azon határon túli külső tagok magyarországi beutazása vált korlátozottá, amely országok nem tagjai az Uniónak. Ezért sürgős intézkedésekre volt szükség ahhoz, hogy külső tagjaink korlátozás nélkül utazhassanak hozzánk. Örömmel jelentem a közgyűlésnek, hogy kezdeményezésünk sikerrel járt: külső tagjaink könnyített módon, hosszabb ideig vehetnek részt hazánk tudományos életében.

Különösen vonatkozik ez a romániai magyar köztestületi tagok Magyarországon való

kutatásához szükséges vízumra, amelyet bérmentesen és sürgősségi eljárással kaphatnak, feloldja a határátlépéshez szükséges anyagi fedezet kényszerét, és korlátlan tartózkodási lehetőséget biztosít Magyarországon.

b.) Új kezdeményezésekkel, újszerű kapcsolatfelvételekkel valósult meg a Magyar Tudományos Akadémia nemzetközi nyitása, amit olyan nemzetközi hírű rendezvény jémjelzett, mint a World Science Forum Budapest.

Az elmúlt három évben megkezdtük az Akadémia nemzetközi kapcsolatainak átgondolását és újrászervezését. Az Európai Unió tagjaként külkapcsolataink súlypontján is változtatnunk kell. Tradicionális partnereinkkel, az európai országok akadémiaival kialakult kitűnő együttműködésünket továbbra is nagyon fontosnak tartjuk. Ezen belül is változatlanul kiemelt figyelmet fordítunk az ún. V4-ekkel történő együttműködésre. Az osztrák és a bajor akadémiával ma már közös nagy európai projektek kialakításán gondolkodunk, sőt dolgozunk.

A nemzetközi kapcsolatainkban megerősítettük a nagy keleti, távol-keleti országok akadémiaival létező, de az utóbbi években szunnyadó együttműködésünket. Ennek keretében látogatást tettem az Orosz Tudományos Akadémián, ahol megállapodtunk Jurij Oszipov elnök úrral abban, hogy a különböző tudományterületeken valódi tudományos együttműködések kialakítására törekszünk, mellőzve a csupán protokolláris eseményeket. Úgy gondolom, moszkvai látogatásunknak is köszönhető, hogy Mihail Kaszjanov, orosz miniszterelnök négy minisztere társaságában látogatást tett Akadémiánkon. A látogatás alkalmával folytatott tárgyalásaink jelentős mértékben elősegítették a Paksi Atomerőmű nukleáris problémájának megoldását.

A kínai és az indiai akadémiai kapcsolatokról szóló munkatervek megújítása új lendületet adott tudományos együttműkö-

désünknek. A Kínai Tudományos Akadémia elnökével, Lu Yongxiang úrral folytatott megbeszélésem alapján egyértelműen megmutatkozott a magyar tudomány iránti őszinte érdeklődés. (Csak zárójelben említem meg, hogy Lu urat Akadémiánk az elmúlt évben tiszteleti tagjává választotta). Az Indiai Nemzeti Tudományos Akadémia korábbi elnöke, Goverdhan Mehta úr felkérésemre igen tevékeny részt vállalt a 2003. évi World Science Forum szervezésében. Jelentős eredményként könyvelhető el, hogy Jürgen Mittelstraß, az Academia Europaeae elnöke részt vett 2004. évi közgyűlésünkön, és a 2006. évi Academia Europaeae közgyűlést meghívásomra itt, Budapesten fogja tartani (Kosáry Domokos már volt az elnöke).

A Lengyel és a Román Tudományos Akadémia és a Magyar Tudományos Akadémia kiterjedt kapcsolatrendszere is hozzájárult ahhoz, hogy Aleksander Kwasniewski lengyel és Ion Iliescu román köztársasági elnökök magyarországi látogatásuk során nemcsak látogatást tettek, hanem beszédet is mondtak az Akadémián. A Román Tudományos Akadémiával és Eugen Simion elnökkel intenzívvé váló együttműködésünk jele az is, hogy a Román Akadémia, első ízben választott a tagjai közé két romániai magyar tudóst.

Mindezeket túl úgy gondolom, Akadémiánk jelentőségét hangsúlyozza az is, hogy Akihito japán császár magyarországi látogatása során mint tudós szeretett volna látogatást tenni Akadémiánkon, és találkozni a magyar tudomány képviselőivel. A japán császár és a kíséretében megjelent császármé látogatása fontos esemény volt számunkra.

Nagy örömünkre szolgált, hogy a spanyol trónörökös és felesége első külföldi hivatalos látogatásuk során felkeresték az Akadémiát.

Kiemelten kell szólnom a 2003-ban, teljességgel saját kezdeményezésre szervezett *World Science Forum-Budapest* rendezvényről, amely az 1999-es Tudomány Világkonferenciája után újra Magyarországra, a Magyar

Tudományos Akadémiára irányította a tudományos világ figyelmét. A hagyományteremtés szándékával elindított tanácskozás nagy nemzetközi sikert hozott: nyolcvan ország négyszáz képviselője vett részt a találkozón, amelynek fővédnöke Mádl Ferenc és Romano Prodi voltak. Előadást tartottak uniós és egyesült államok-beli tudományos vezetők, az UNESCO és az ICSU vezetői, megalakult a fiatal tudósok világsszervezete, valamint az izraeli-palesztin tudósok egyesülete.

A rendezvénnyel a Magyar Tudományos Akadémia innovatív szerepet vállalt a nemzetközi tudományos életben és tudománypolitikában. A témaválasztással (Knowledge and Society) kifejeztük elkötelezettségünket a tudomány társadalom iránti felelősségvállalása iránt, s ez igen kedvező visszhangot kapott a jelen lévő politikusok, köztük Vaira Vike-Freiberga elnökszöveg és a tudományos, gazdasági vezetők között egyaránt. Azért is tartom a WSF létrejöttét elnöki működésem hangsúlyos eseményének – és sikeres megrendezéséért külön is köszönetet mondok közreműködő akadémikus társaimnak, mindenekelött Kroó Norbert főtitkárnak, Hámosi József alelnök úrnak és Láng István akadémikusnak, valamint Gulyás Balázs külső tagunknak –, mert programom két hangsúlyos eleme együtt kapott formát általa. Egyfelől az Akadémia nemzetközi súlyának növelése, másfelől a tudomány és társadalom kapcsolatrendszerének középpontba állítása. E tudománypolitikai gondolat időszerűségét és a WSF életrevalóságát mutatja, hogy hagyományteremtő kezdeményezésről van szó: a résztvevők és a társrendezők (UNESCO, ICSU, EU) valamint amerikai tudományos szervezetek egyöntetű támogatásával (komoly nemzetközi versenytársakkal szemben) idén ősszel megrendezzük a WSF második találkozóját.

A találkozónak komoly hazai, ha úgy tetszik, belpolitikai üzenete is volt: másfél évtized magyar demokráciájában első ízben for-

dult elő, hogy valamennyi demokratikusan választott, még köztünk lévő magyar miniszterelnök egy rendezvényen szerepeljen! Ne feledjük el hangsúlyozni emellett a fórum tudománypolitikai jelentőségét: ez is kifejezte, hogy a magyar tudomány eredményei értéket jelentenek a világ számára.

Szeretném fentiekkel is érzékeltetni: a Magyar Tudományos Akadémia mint pártoktól és politikától független intézmény, nagymértékben tudja szolgálni a Magyar Köztársaság nemzetközi elfogadottságának növelését.

c.) Az Akadémia költségvetési pozícióit összességében sikerült javítani, a nehezebb időkben pedig megőrizni.

Az Akadémia költségvetésének főösszege 2002-ben 28 339,4 millió Ft volt, a 2005-ös költségvetésünk keretszáma 37 451,7 millió Ft. Ezen belül az OTKA programok költségvetési támogatására 2002-ben 6,8 milliárd forintot hagyott jóvá az Országgyűlés, míg 2005. évre csak 6,5 milliárd forintot. A kutatói létszám is 10 %-al emelkedett (1. táblázat)

Sajnos a garantált alapellátás kérdését még mindig nem sikerült megoldani. Elődöm, Glatz Ferenc sikere, ami a konszolidációt illeti, ennek ellenére érezteti jótékony hatását.

Az intézetekben a bérlet, személyi keretek (fiatal kutatók, átlagkereset, kutatói bérrendezés, nem kutatói bérrendezés) bázisszinten összesen 9,5 milliárd forinttal növekedtek az elmúlt időszakban 2002 és 2005 között.

Az egyetemekkel az együttműködést csak tovább erősítette, hogy az egyetemi kutatóhelyek akadémiai támogatása jelentősen emelkedett (2. táblázat) 1 milliárd forintról 2,1 milliárd Ft-ra. Sőt, ha az egyéb támogatást is hozzászámítjuk ez az összeg 2,3 milliárd Ft-ra megy fel.

A kutatóintézeink bevételei is jelentősen növekedtek (3. táblázat).

Az elmúlt időszakban megpróbáltuk erősíteni a vagyongazdálkodásban a tulajdonosi szemléletet, ami részben azt jelentette,

hogy megbíztunk egy ügyvédi irodát, hogy tanulmányozza át a telekkönyveket, és részben néhány idősebb akadémikusunk emlékképeiből próbáljuk feltárni azokat az alapítványokat, adományokat, amelyeket az Akadémia működése során kapott. Ez a munka folyamatban van.

Ettől függetlenül kiderült, hogy a Várban az Országház utca 26. és Uri utca 47. telekkönyvileg és *de jure* is a Magyar Tudományos Akadémia tulajdona, így tárgyalásokat kezdtünk az I. kerületi önkormányzattal az ingatlanok sorsáról. Mind az Önkormányzat, mind a Műemlékvédelmi Felügyelőség elismerte, hogy e két épület az MTA tulajdonát képezi. Ugyancsak birtokba vettünk Martonvásáron 650 hektár területet, amely közvetlenül az autópálya mellett helyezkedik el.

A kormány az elmúlt évben azokat a közalapítványokat, amelyek a központi költségvetésből is támogatást kaptak, 2005. végével megszünteti. A megszüntetéssel egyidejűleg a központi költségvetési támogatást is visszavonták. Sikerült elmünk, hogy az Arany János Közalapítvány költségvetését ne vonják vissza, hanem olyan módon kerüljön az Akadémia költségvetésébe, hogy az továbbra is a határon túli tudományosság támogatására fordítható maradjon.

d.) Új megközelítéssel alakítottuk ki az Akadémia társadalmi pozícióját, az autonómia és a tudományos értékrend elveinek jegyében.

A tudomány művelése független a politikától, de eredményeinek hasznosítása már

a kormányzati elképzelésektől is függ. Mi, egyetemeken, intézetekben és az iparban dolgozó kutatók, fejlesztők abban vagyunk érdekeltek, hogy segítsük a kormányzatokat, a gazdasági és társadalmi szférát, hogy a hazai és külföldi tudományos eredmények itthon hasznosuljanak. Hogy termékeink versenyképesek legyenek, hogy egy áru piaci értékében minél nagyobb legyen a hozzáadott magyar szellemi érték. Hogy felhívjuk a döntéshozók figyelmét a felfedezéstől az áruvá válás, az innovációs lánc lerövidülése miatti esetleges gyors trendváltásokra, hogy felhívjuk arra a figyelmet, hogy a társadalomban keletkeznek problémák, szociológiai, egészségügyi, jogi, demográfiai, nyelvi változások, amelyekkel foglalkozni kell.

Ezért lényeges az Akadémia pozíciója a mindenkor társadalmi-politikai erőterben. Az elmúlt három évben továbbfejlesztettük a korábbi „minden párttól egyenlő távolságra” politikát. Véleményünket a pártoktól teljesen függetlenül alakítottuk ki, és a pártokra bíztuk, hogy milyen mértékben azonosulnak véleményünkkel. Így a politikai koordinációs rendszerben az AKADÉMIA véleménye teljesen független maradt. Legalább is erre törekedtünk. A segítő szándék azonban mindig megmaradt.

Mindezen törekvéseink pozitív visszajelzést kaptak: kormánnyal és az ellenzékkal a kapcsolat jónak, sőt kitűnőnek minősíthető. Medgyessy Péter és Gyurcsány Ferenc, valamint Orbán Viktor többször is hivatalos látogatást tettek az Akadémián.

Kodifikált visszaigazolást jelentett az Országgyűlésben egyöntetű elismerést arató,

	2002. év (fő)	2004. év (fő)	Változás (%)
<i>Kutatói létszám összesen</i>	2629	2892	+10
Ebből: akadémikus	81	96	+18,5
doktor	398	422	+6
kandidátus és PhD	1051	1191	+13,3 fokozat-
tal nem rendelkező	1099	1183	+7,6

1. táblázat • Kutatói létszámváltozások az akadémiai intézetekben

2004-ben tárgyalt MTA elnöki Beszámoló a magyar tudomány helyzetéről. A plenáris vita minden korábbinál nagyobb és a hasonló napi-rendeknél szokatlan aktivitást és kivétel nélkül dicsérő, támogató hozzászólásokat, majd elfogadást kapott. A tapasztalatokat hasznosítva az MTA vezetése elfogadta a 2003-2004. évi időszakról szóló beszámoló munkatervét, tartalmi vázlatát, megkezdődött az érdekelt minisztériumokkal történő egyeztetés.

Intézményesült és jól működik kapcsolattartásunk a parlamenti bizottságokkal. A Parlament Oktatási és Tudományos Bizottsága 2002. október 30-án és 2004. április 28-án tartott kihelyezett ülést az Akadémián. Ezeken az üléseken a bizottság megvitatta a magyar tudomány helyzetéről szóló 1999-2000 illetve 2001-2002. évi országgyűlési jelentéseket. Az ülések alkalmat adtak arra, hogy az Akadémia elnöke megismertesse a képviselőkkel az Akadémia törekvéseit.

Ugyancsak az Akadémián tartott kihelyezett ülést 2004. október 5-én a Környezetvédelmi Bizottság. Az ülésen kerültek bemuta-

tásra az Akadémia keretében folyó kutatási projektek: a VAHAVA projekt végrehajtása, a környezetállapot értékelése, a fenntartható vízgazdálkodás tudományos megalapozása az EU Víz Keretirányelv hazai végrehajtása, a globális klímaváltozás hazai hatásai és az erre adandó válaszok.

Általában is elmondható, hogy az országgyűlési és államigazgatási egyeztetések során az Akadémia véleménye, álláspontja megjelenik. Az már természetesen a döntéshozók felelőssége, mennyire veszik figyelembe azt.

A Magyar Tudományos Akadémia véleményét azokban a kérdésekben, amelyekben megkérdezték (vagy amelyekben megnyilatkozását az ország stratégiai érdekei megkívánták), a különböző nézetek ütköztetése után, a nemzetközileg elfogadott tudományos érvek és morális megfontolások, de elsősorban az ország stratégiai érdekei alapján az aktuális hatalmi-politikai erőteremtől függetlenül alakítottuk ki.

Az Akadémia aktív közreműködője volt a tudományt és oktatást közvetlenül érintő

Év	Csoportok száma	Költségvetési támogatás
2002	183	993 600 eFt
2005	171	2 107 700 eFt

2. táblázat • A támogatott kutatóhelyek költségvetései:

	1999. év	2002. év	2004. év	Változás % 1999. év =100%
Kutatóintézeti saját bevételek	5358,1	11 293,7	12 809	+ 139,1
Ebből:				
Belföldi pályázati bevételek	2 560,9	6 808,3	6 550,9*	+ 155,8
földi pályázati bevételek	1 152,5	1 727,4	2 286,8	+ 98,4
lalkozási forrásokból**				
származó bevételek kutatása	664,5	1 727,4	1 970,3	+ 196,5

* Ez a visszaesés a belföldi pályázatoknál az OTKA Programtól és a más tárcáktól kapott támogatásának csökkenésével indokolható

** Ennél a bevételi forrásnál a jelentős összegű növekedés azért is fontos, mert az a forrás, amely az alap kutatási eredmények közvetlen gazdasági hasznát mutatja.

3. táblázat • Kutatóintézeti bevételi struktúra alakulása millió Ft-ban

politikai döntéshozatalnak. Az Akadémia elnöke alelnöke lett a Nemzeti Tudomány-politika és Technológiai Kollégiumnak, amelynek elnöke a miniszterelnök, másik alelnöke pedig az oktatási miniszter.

Támogattuk az Innovációs Alapról szóló törvényt, amelyet a Parlament elfogadott annak ellenére, hogy az előterjesztést az ebben a kérdésben kulcsfontosságú és kormányzó-párti többségű két parlamenti bizottság (kölségvetési- és gazdasági) nem támogatta. Az Innovációs Alapról szóló törvény elfogadására különös előzmények után került sor. A törvény elfogadása ellen a nagyobbik kormánypárt több képviselője is felszólalt. Úgy szerették volna bemutatni, mint egyfajta új adó bevezetését, holott egyáltalán nem erről volt szó. Végül sikerült meggyőznünk őket arról, hogy a K+F területre pályázati úton visszaosztásra kerülő befizetések a gazdaság megújításának szolgálatába állíthatók. Az oktatási miniszterrel együtt megnyertük az ellenzék támogatását, s az ellenzők is belátták a törvény fontosságát. Az Országgyűlés végül 363 igen szavazattal, ellenszavazat és tartózkodás nélkül elfogadta az Innovációs Törvényt.

65 éves korhatár. A 2005. évi költségvetési törvény elfogadása kapcsán az Országgyűlés a költségvetéshez kapcsolódóan több más kérdés szabályozásáról egyidejűleg döntött. A törvényjavaslat benyújtása idején, közvetlenül a szavazást megelőzően jutott a tudomásunkra, hogy a kormánypártok előterjesztésében javaslat készült, amely szerint minden területen be kívánják vezetni a 65 éves korhatárt, mint a munkaviszony felső határát. Az utolsó pillanatban, a szavazás előtti napon zajlott lob-bizásunk, illetve a sajtóban, és a televízióban megjelent nyilatkozataink eredményeként sikerült az akadémikusokat illetve a tudományok doktorait kivenni a költségvetési törvény már Parlament elé terjesztett tervezetének hatálya alól. (Eredeti javaslatunkban még a PhD-sek is szerepeltek.)

Az elmúlt három évben többször is előfordult, hogy nem tudtunk mindenben egyetérteni az Oktatási Minisztérium által előkészített törvénymódosításokkal. Vonatkozik ez a közoktatási törvényre és a felsőoktatási törvényre. A közoktatási törvény tervezetében alapvető kérdésként kezeltük azt, hogy a természettudományos tantárgyak aránya az oktatáson belül megfeleljen a 21. századi igényeknek. Hosszú vita eredményeként, a tudományos osztályok kitaró és hatékony közreműködésével végül sikerült javítani az általunk erősen kifogásolt fejezeteken.

A felsőoktatási törvény tervezete kapcsán az eredmény, amit elértünk sokkal szerényebb, ha egyáltalán eredménynek nevezhető. Szeretném mindjárt most elmondani: akadémiai véleményt a végső változatról intézményesen nem tudtunk adni, mivel ennek kialakítása közben a Rectori Konferencia többséggel elfogadta a tervezetet. Ezt követően már tulajdonképpen nem volt értelme vitát folytatni. Pedig álláspontunk megváltoztatására Magyar Bálint miniszter úrnak az elnökségen elmondott, törvény melletti érvelése sem adott okot. Amit elértünk, csupán annyi, hogy a tudomány, a kutatás, ha szolidan is, de megjelent a törvényben.

A legfontosabb tanulság az említett két törvény előkészítése során számunkra az, hogy meg kell találnunk a megfelelő módszert az egyeztetések államigazgatási vagy azon is túlnyúló formáiban való naprakész közreműködésre.

A törvényalkotásban való közreműködéssel egyenrangú fontosságúak azok a megbízások, amelyekkel a tudomány, az Akadémia (ahogyan elődöm, Glatz Ferenc fogalmazott) a nemzet tanácsadójaként segít a kiemelkedő jelentőségű programokban. Akadémikustársaim, a legkiválóbb magyar tudósok munkájának hozzáadott értékét mutatja néhány példa:

Az Akadémia vállalta és elvégezte a *Vásárhelyi-terv* szakmai-tudományos megal-

pozását, a területfejlesztési-, ökológiai-, környezet- és természetvédelmi koncepciók tudományos vizsgálatát, majd a kormány-előterjesztés szakmai háttéréhez szükséges véleményt az Akadémia végezte, ill. adta.

Nagy sikert hozott a Balaton vízpótlásának ügye. A kormánytól érkezett felkérésre tudósaink megvizsgálták, hogy mi a teendő a Balaton „megmentése” érdekében. Sokan már a vészharagot kongatták, hogy ki fog száradni. Igazi nagy tervekről, folyók eltereléséről kezdtek gondolkodni. A vizsgálataink azonban megállapították, hogy csak időszakos a vízszint csökkenése. Nem szabad beavatkozni a természet rendjébe. Bár ezt kimondani és főleg elfogadtatni csökkenő vízszint mellett elég bátor dolog volt, végül is mindenben igazolódott. Ma már ismét van elegendő víz a Balatonban, a folyókat a helyükön hagytuk, és csak úgy mellel több tízmilliárd forintot megtakarítottunk. Az Akadémia szakértőinek állásfoglalása hívta fel a kormány figyelmét a vízpótlás szükségességére (A vízpótlás költsége 2002-es árszinten 28 milliárd forint lett volna).

A kormány által felállított, Láng István akadémikus által vezetett Földhasználati és Vízgazdálkodási Nemzeti Stratégiai Bizottság tevékenységének szakmai megalapozását az Akadémia adta. Ezzel alapvetően hozzájárult a döntés-előkészítéshez.

A paksi erőmű nukleáris biztonságát az Akadémia kutatóinak tudományos tevékenysége alapozta meg és biztosította. A paksi üzemzavar megoldásában az Akadémia jelentős mértékben közreműködött. A kiegészítő elemek visszaszállítását az Akadémia eredményes tárgyalásai segítették elő. (Kaszjanov miniszterelnök és Alekszander Rumjancev energiatügyi miniszter akadémiai tárgyalásai).

A Szigetköz ökológiai vízigényének meghatározásával az Akadémia a szlovák-magyar tárgyalásokat alapozta meg.

Megjelent az akadémiai kutatási eredmények hasznosításával a Balkán térségéről

készült tanulmánykötet. (Földrajztudományi Intézet, Schweizer Ferenc igazgató). Ez bemutatja a Balkán történetét, népcsoportjait, a gazdasági és politikai viszonyokat 1900-tól napjainkig. A miniszterelnök és a külügy-miniszter véleménye szerint is kitűnő alapul szolgál a Balkán kérdésének rendezését megelőző tárgyalásokra. A kötet a közeli napokban jelent meg angol nyelven is.

Mindezekon túl említést érdemel: az Akadémia társadalmi tekintélyét általános, össznemzeti kérdésekben is érvényesítettük.

Az Akadémia előző elnökeivel, Kosáry Domokossal és Glatz Ferencsel közösen elsőként hívtuk fel az ország lakosságának figyelmét az EU csatlakozást eldöntő szavazásra való részvétel és igenlő szavazás sorsdöntő fontosságára. Talán sokan emlékeznek még rá, hogy erre akkor került sor, amikor még egyáltalán nem volt „lefutott” kérdés a szavazás kimenetele. Ezt a lépésünket – amit igaz meggyőződésünk diktált – nagyra értékelte a kormány és az ellenzék is.

Az Európai Unió minden országában civil szervezetek részvételével gazdasági és szociális tanácsok működnek. Ennek megszervezésére Magyarországon is az elmúlt évben került sor. A Tanács megszervezésére, alapszabály tervezetének elkészítésére és az alakuló ülés levezetésére az Akadémia elnökét kérték fel. Az elfogadott alapszabály alapján megállapíthatjuk, hogy e fontos civil testület munkáját meghatározó módon az akadémiai elképzelések alapján szervezik.

e.) A tudomány világán messze túlmutató sikere volt az MTA megismertetését kitérő programoknak, az Akadémia kommunikáció megújításának és a Mindentudás Egyetemének.

Az Akadémia fontos feladatának tekintti, hogy a társadalom minél inkább megismerje a tudomány világát. A 21. században nem teljes a tudós tevékenysége akkor, ha nem tudja kutatásának eredményeit közérthető módon

a lakosság számára bemutatni. A társadalom igénye eziránt egyébként is kézzel fogható és egyre növekvő. Bizonyítja ezt a *Mindentudás Egyeteme* elsőpró média- és szakmai sikere, valamint a Tudományos Ismeretterjesztő Társulattal kialakult kitűnő együttműködés.

Az MTA Vezetői Kollégiuma 2003. május elsejei hatállyal hozta létre új szervezeti egységét, az MTA Kommunikációs és Tudománypolitikai Titkárságát, annak érdekében, hogy az Akadémia kommunikációs, kutatásszervezési, tudománypolitikai és tudós köztestületet képviselő munkájának a kommunikációját erősítse.

Köztestületünk tagsága személyesen is meggyőződhetett arról, hogy az elmúlt két évben sikerült megújítanunk az Akadémia honlapját. Általános megítélés szerint naprakész információkkal rendelkező, informatív, az Akadémiához méltó megjelenésű a honlap. Látogatottsága naponta többezres nagyságú. Anyagi lehetőségeink keretén belül képesek vagyunk akadémiai rendezvények élő közvetítésére is, mint ezt legutóbb Avram Hershko előadása alkalmával tapasztalhatták. További elképzeléseink: szeretnénk minél inkább hozzáférhetővé tenni a tagválasztással kapcsolatos anyagokat, különösen a jelöltek tudományos teljesítményének bemutatását. A honlap a testületi nyilvánosság kiemelkedő fóruma.

A Kommunikációs Titkárság gondozásában, folyamatosan egyeztetve az Akadémia vezetésével és az Elnökség jóváhagyásával, elkészült az MTA új, valóban kommunikációképes internetes megjelenése. A honlap a következő elvárásokat teljesíti:

- bemutatja az MTA működését és struktúráját az érdeklődőknek;
- folyamatosan tájékoztat az Akadémián zajló kutatási és tudománypolitikai munka eseményeiről;
- a Titkárság illetékes egységei (KSZI, Köztestületi Titkárság, MTA TPA) által fenntartott adatbázisokat tartalmaz a

- tudományos köztestületről;
- információs szolgáltatást nyújt a tudományos élet fejleményeiről;
- A Pénzügyi Főosztály szervezésében megvalósult az ún. üvegzséb-törvénynek megfelelő tájékoztatás az Akadémia gazdálkodásáról és szervezeti működéséről;
- alapszintű tájékoztatást nyújt a pályázati lehetőségekről;
- a sajtó és a tudománypolitikai döntéshozatal résztvevői számára információkat szolgáltat a magyar tudományról és a Magyar Tudományos Akadémiáról.

Mindennek eredményeképpen az Akadémia titkársági egységei és az egész magyar tudós köztestület számára egyre szélesebb körben tudunk információs szolgáltatást nyújtani, illetve mindinkább természetessé válik az Akadémia szervezeti hálózatában a tájékoztatás.

Az Akadémia korábbi közgyűlésein is rendszeresen számot adtunk a *Mindentudás Egyeteme* sikereiről – de a legfontosabb, hogy Önök hétről-hétre találkozhatnak a tudomány, az Akadémia jelenlétével – szinte kikerülhetetlenül – a totális médiajelenlétnek köszönhetően. A tudomány értékét és társadalmi súlyát jelzi, hogy három év után sem csökken az előadások népszerűsége, négyszáz látogató érkezik minden hétfőn a helyszínre, negyedmillió néző választja televíziós műsorainkat, szinte naponta jelennek meg tudósaink valamely napilapban, hetilapban. A felnőtt lakosság egyharmada nézője volt már egy-egy előadásnak, a diplomásoknál ez az arány gyakorlatilag száz százalékos. Mindez nagyban hozzájárult, hogy az Akadémia társadalmi elismertsége messze kiemelkedik a többi intézményé közül. Nagy erénye a programnak, hogy fiatalok sokaságával ismerteti meg a tudomány, különösen a természettudomány szépségét és érdekességét, választható életutat kínálva számukra ezzel. Felmérhetetlen az a hatás és haszon, amit a

döntéshozók körében jelent számunkra az, hogy az Akadémia a programmal ilyen széles körben is láthatóan bebizonyította: nem avított, elefántcsonttoronyba záródott kövület, hanem a mai információs és mediakör élő, hatni tudó, korszerű szereplője.

Az Akadémia belső és külső kommunikációjában, valamint általánosan, a magyar tudományos közéletben is fontos szerepet tölt be intézményünk nagyszerű és gyönyörű hagyományait kifejező székházunk. A Magyar Tudományos Akadémia az itt megrendezendő tudományos tanácskozásokat, műhelybeszélgetéseket, doktori védéseket, konferenciákat, könyvbemutatókat és más eseményeket a magyar tudományos élet kiemelten fontos rendezvényeinek tartja, és minden rendelkezésére álló eszközzel biztosítani kívánja sikerüket. Ennek érdekében az MTA Kommunikációs Titkársága igény szerint közreműködik a rendezvény meghirdetésében, elő- és utókommunikációjában, sajtójának szervezésében, a rendezvény dokumentumainak webes publikálásában az alábbiak szerint.

Az Akadémia Művészeti Gyűjteménye az elmúlt húsz évben szinte alig fejlődött. Újabb műtárgyak beszerzésére illetve megvásárlására csak rendkívül ritkán került sor. Az elmúlt három évben a költségvetés által biztosított szűk lehetőségeken belül is alapot létesített az Akadémia arra, hogy műtárgyakat vásároljon. Így került sor arra, hogy több antik bútort tudtunk beszerezni. Ezek nagyobb része az Akadémia székházában került elhelyezésre, de egy állóóra például a martonvásári kastélyba került. A kaposvári és a soproni tagozat berendezését is elkezdtük gyűjteni, mert a székházakat antik bútorokkal szeretnénk bebútorozni.

Külön öröm, hogy sikerült kiadni a Művészeti Gyűjteményt bemutató kötetet, amely Marosi Emő aelnök vezetésével készült (*A Magyar Tudományos Akadémia képzőművészeti kincsei*. Budapest, Kossuth Kiadó, 2004). Angol fordítása készül.

Nagy sikerrel zárult az a kezdeményezésünk, amelyik arra irányult, hogy olyan történelmi magyar emlékek kerüljenek bemutatásra Magyarországon, amelyek

Hónap	Egyedi látogató	Látogatások száma	Oldalak	Találatok	Adatmennyiség (gigabyte)
2005. február	17 433	28 065	19 2532	887 054	13,57 GB
2005. március	10 470	15 213	91 991	421 358	3,82 GB

4. táblázat • A Magyar Tudományos Akadémia honlapjának látogatottsága (2005. február 4. – 2005. március 15.)

Oldal címe	Látogatások február 4–28	Látogatások március 1–15
MTA tagjai adatbázis	41 578	21 243
Címlap	26 394	12 557
Doktor képviselők adatbázis	7345	3315
Aktuális pályázatok	6537	2238
Hírek	5931	3223
Eseménynaptár	4776	2843

5. táblázat • Napi átlagos egyedi látogatószám (hétköznapi): 1395, találatok száma 35 000 körül; leglátogatottabb oldalak a www.mta.hu alatt:

egyébként csak külföldön láthatók. Így került sor Bethlen Gábor erdélyi fejedelem II. Gusztáv Adolf svéd királynak 1626-ban küldött ajándéka akadémiai bemutatására. E nagy jelentőségűnek ítélt kiállítás Viktória svéd koronahercegnő jelenlétében nyitottuk meg; látogatóinak száma elérte a 60 ezret.

A *Széchenyi István Művészeti Akadémia* Magyar Tudományos Akadémia honlapján belül megnyitotta „Virtuális Galéria”-ját, melynek kiállításán néhány tagja szerepel műveivel.

A legutóbbi közgyűlésen megerősítést kapott a SZIMA eddigi vezetése: elnök Jancsó Miklós, ügyvezető elnök Lator László. Tíz új tag felvételére is sor került (Ferencz Győző, Parti Nagy Lajos, Rakovszky Zsuzsa, Várady Szabolcs, Závada Pál író; Hencze Tamás, Kass János, Nádler István festő-grafikus, Mészáros Márta filmrendező, Sárosi Bálint népzenekutató). Tiszteleti tag lett Konok Tamás festőművész.

Megoldatlan probléma volt a Füst Milán hagyaték kezelése. Füst Milán végrendelete szerint hagyatékát egy, az Akadémia által működtetett alapítványba helyezte. A hagyaték ingatlanokból és egy különösen nagy értékű művészeti gyűjteményből áll. A gyűjteményt az Akadémia Művészeti Gyűjteményében helyeztük el, és jogi szakértő igénybevételével hozzáálltunk az Alapítványt működtető kuratórium átszervezéséhez. Meghatározó célunk a művészeti gyűjtemény csonkítatlan egyben tartása.

Az Akadémiai Klub Egyesület mint társasági szerveződés, egyre inkább kezdi betölteni a köztestületben azt a szerepet, ami nemcsak jelképes, hanem valós *nyitott házként* jelenik meg. Szinte folyamatosak azok a kulturális és tudományos rendezvények, amelyek lehetőséget nyújtanak arra, hogy a köztestület tagjai szórakozva ismerjék meg jobban egymást. Hálásak lehetünk szponzorainknak, akik lehetővé teszik, hogy e sokrétű, színes szolgáltatást

biztosítani tudjuk.

Az Egyesület szervezésében eddig két alkalommal rendeztük meg az akadémiai farsangi bált. Úgy tűnik, ez hagyományossá válhat Akadémiánk életében. A 2004. évi bál bevételét az Akadémia Óvodának adtuk játékok vásárlására (0,5 millió Ft). A 2005. évi bál bevétele roma származású, PhD képzésben résztvevők (pályázati úton elnyerhető) támogatására szolgál (1,6 millió Ft).

2. Az Akadémia mint a magyar tudományos centrum társadalmi missziója

Ennyit tettünk, nem keveset, de nem eleget. A következő ciklusban a legfontosabb feladat a megújulás folytatása – nem öncélúan, hanem azoknak a folyamatoknak és összefüggéseknek az eredőjeként, amelyek ma kijelölik a tudomány, a tudósok mozgásterét és felelősségét a társadalomban, a gazdaságban.

a.) A tudomány szerepe meghatározóvá vált a gazdaság és a társadalom kihívásainak megválaszolásában.

Ebben a körben jól ismert, hogy a tudomány korszakát éljük. Európa tudásalapú társadalmat épít. Manapság már sokkal inkább, mint valaha a történelemben, mindennek társadalmi, piaci értékét döntő mértékben a hozzáadott szellemi érték szabja meg. Az információs forradalom eredménye, hogy egy-egy nemzet helyét és szerepét a globalizálódott világban az dönti el, milyen mértékben használja az információt és a tudást társadalmi és gazdasági tőkeként. Ezen múlik, hogy egy nemzet olcsó fizikai munkaerejével vagy komoly szellemi hozzáadott értékkel vesz részt a nemzetközi munkamegosztásban, illetve, hogy milyen mértékben részesedik a profitból. Nemcsak azért van szükségünk kutatásra, hogy világ-raszoló felfedezések szülessenek, hanem azért is, hogy alkalmasak legyünk a más országokban elért kutatások eredményeinek befogadására, és arra, hogy a társadalomban

fellépő szociológiai, közgazdasági, jogi, közegészségügyi, környezetvédelmi, morális stb. problémákra rámutathassunk és megoldást javasolhassunk. A szellemtudományok eredményeinek gyors hazai publikálását lesz hivatva szolgálni az MTA KIADÓ, amely könyvek, folyóiratok, tankönyvek, e-könyvek kiadását tervezi. Működésében a gazdaságosságnak is jelen kell lennie, de figyelembe kell vennie a szakmai értékeket. Jó kapcsolatot kell tartania az Akadémiai Kiadóval, amelyben megtartjuk 25+1 % tulajdonunkat. A tudomány jelentőségét tovább fokozza, hogy nemzetközi jellegénél fogva Európában egyértelműen az integráció irányába ható erő. A magyar tudomány a reformkor óta mindig is a nemzeti teljesítmény, a nemzeti hagyomány és kultúra szerves része volt, és döntően meghatározta az ország külföldi megítélését, és az ország belső fejlődésének motorját jelentette.

A jelenlegi, gazdaságilag és politikailag bizonytalan közegben az Akadémiának a folytonosságot és állandóságot kellett képviselnie, amelynek lényege a minőségen alapuló, a társadalmi tudatot is formáló szakmai és morális értékrend felmutatása. Hatást a társadalomra az Akadémia csak a valódi teljesítmény támogatásának morális igazságával gyakorolhat, és hitem szerint kell, hogy gyakoroljon.

Az Akadémia elmúlt hároméves tevékenységének is köszönhetően nőtt a társadalmi bizalom Akadémiánk iránt. Mint azt már többször említettem, hazánk társadalmi intézményeinek megítélésére készített reprezentatív adatfelvétel alapján Akadémiánkat az egyik leghitelesebb intézménynek ismerték el. Amikor ezt jóleső érzéssel vesszük tudomásul, nem szabad megfélekednünk arról, hogy ez egyúttal óriási felelősséget is jelent köztestületünk valamennyi tagja számára: a bizalmat előlegezettnek kell tekintenünk, és naponta kell igazolnunk annak valóságát.

b.) A gazdaság és társadalom új kihívásokat támasztanak a tudomány számára, ami az etika, a társadalmi összefüggések és környezeti hatások folyamatos figyelembe vételét követeli meg.

A felelősség azonban magában a tudományos munkában is érvényesül. A tudományos kutatás eredményei valóban óriási hatásúak a közösségek és az egyének életére, de ez megköveteli, hogy *a tudós és az egész tudományszervezet szembenézzen munkája tágabb összefüggéseivel*. Ezért megkerülhetetlen feladatunk a *tudományos kutatás etikai kérdéseinek* felvetése, folyamatos szem előtt tartása. Olyan, a nemzetközi és hazai tudományos élet élvonalába tartozó területeken, mint a genomika, biotechnológia, energetika, gyógyszerkémia, nanotechnológia, informatika, az etikai kérdések és társadalmi következmények nem választhatóak külön a konkrét kutatási folyamattól. Gondoljunk csak olyan példákra, minthogy az orvostudomány fantasztikus eredményei széleskörű használatával örömdetesen meghosszabbodhatna hazánk lakosságának életkora, miközben ez összeomlasztaná a teljes társadalombiztosítási rendszert.

A környezeti gondolkodás, az élővilágra és az emberi szervezetre gyakorolt hatások figyelembe vétele egyszerre korlát és lehetőség a kutatás számára. Kítől mástól várhatnánk a technológiai fejlődés környezetromboló következményeinek pontos felmérését, értelmezését és elhárítását, mint éppen a technológiai fejlődést megalapozó tudománytól, tudósoktól? Ez ellentmondásnak látszik, de ha nem találunk hiteles megoldást erre a társadalmi szerepvállalásra, akkor a tudomány társadalmi tekintélye rohamosan csökkenni fog. Meggyőződésem, hogy a dilemmát éppen az etikai dimenzió következetes alkalmazása és meggyőző felmutatása oldhatja meg. Ha ez sikerül, akkor a fenntarthatóság letéteményese a tudomány lesz.

De ne gondoljuk, hogy mindez csupán elvont moralizálás! A nemzetközi tudományos élet fejleményei azt mutatják, hogy ez a megközelítés közvetlenül érvényesül a kutatószervezet, a tudományos műhelyek szerveződése, a pályázati források hozzáférhetősége területén is. Az interdiszciplinaritás, a tudománysszakok közötti párbeszéd és együttműködés valamint a tudományos közélet önszabályozásának fontossága lehetőségeket kínál az Akadémiának arra, hogy a magyar tudományos életnek ne csupán a jogszabályok vagy a hagyományok alapján legyen az elsődleges fóruma, hanem ez a funkció új tartalmakat kapjon. Ezt a kutatóhálózat egységességének megőrzése és kiteljesítése valamint a tudományos nyilvánosság erősítése révén valósíthatja meg – bármilyen más szervezeti formánál hatékonyabban.

c.) A tudomány értéke egyre inkább növekszik Magyarország nemzetközi, különösen európai uniós megítélésében.

Hazánk uniós csatlakozása többször is felvetette azt a kérdést, hogy *mi lehet Magyarország hozzáadott értéke s ezzel együtt megkülönböztető sajátossága (valamint versenyelőnye) az Unióban.* Korunk jellemzője, hogy az országok rangsorát nem nagyságuk, nem a haderejük, hanem gazdasági, kulturális fejlettségük alapján döntenek el. Ennek megfelelően nem mindegy, hogy azok a tudósok és azok az állampolgárok, akik magyarnak vallják magukat, a tudomány rendkívül gyors fejlődésével lépést tudnak-e tartani vagy nem – mert éppen ez lehet a magyar versenyképesség kulcsa. A magyar tudomány, az Akadémia tudósaink szerteágazó kapcsolatrendszerével, megbecsültségével már eddig sokat tett nemzetközi hírnünk javításáért. A tudomány haszna azonban ennél is konkrétabb. Az Unión belüli munkamegosztást, tőkeáramlást nagyban meghatározza, hogy milyen innovációs, kutatási háttérrel, a nemzetközi hálózatokban

számon tartott tudományos teljesítményt és kapacitást tud Magyarország nyújtani.

Az ország, a régiók, vállalkozások, intézmények, uniós forrásokhoz jutását a *Nemzeti Fejlesztési Terv* következő időszaka dönti el. Ezért magától értetődő, hogy az ország jövője szempontjából a most formálódó Nemzeti Fejlesztési Terv létfontosságú, és hosszú távra meghatározza hazánk gazdasági-társadalmi fejlődésének pályáját. Ilyen nagy horderejű, az egész társadalmat érintő kérdésben a Magyar Tudományos Akadémia nem maradhat néma, és a rá vonatkozó törvényből adódóan nemcsak az állásfoglalását kell kialakítania a Terv egészéről, hanem biztosítania kell kutatóhálózatának hatékony részvételét, annak végrehajtásában is.

A lisszaboni, majd a barcelonai döntés és végül Vim Kok miniszterelnök 2004-ben elfogadott jelentése a kutatást jelölte meg az európai gazdasági kitorés egyetlen lehetőségének. A 7. Keretprogram költségvetése, amely az EU költségvetésének 5 %-a, és az EU25 K+F-re költött forrás 10 %-a 67,8 milliárd euró = 17 000 milliárd Ft. Ez lakosságárányban 420 Mrd Ft / 7 év, azaz 60 Mrd/év jutna Magyarországnak, ha eredményesen pályázunk. Az European Research Council ennek 10 %-a felett fog rendelkezni. EU döntés, hogy a strukturális alapokból is juttatni kell a kutatásra.

Az Akadémia mindkét irányban megtette a szükséges lépéseket. Bizottságot hoztam létre az Akadémia tagjaiból, köztestületi szakembereiből, amely véleményezte, és folyamatosan kialakítja független véleményét a terv előkészítését szolgáló helyzetlemezésekről, prognózisokról, koncepciókról.

Másrészt az Akadémia napi tevékenységének részévé vált a folyamatos egyeztetés, hogy biztosítani tudjuk kutatóhálózatunk részvételét az egyes célkitűzések megvalósításában, amihez szintén a terv részeként biztosítani szeretnénk a szükséges infrastruktúrát.

Hiszem, hogy mindez nem öncélú tevékenység, mert a tudásalapú gazdaság fejlesztése, a kedvező kilátásokkal bíró ágazatok részarányának növelése az egész gazdaság növekedési ütemét kedvezően befolyásolja. Ugyanis ma már tankönyvi tétel, hogy a tartósan növekvő gazdasági teljesítmény alapja a magas hozzáadott szellemi értéket képviselő, hosszabb távon is kedvező növekedési kilátásokkal rendelkező, hazai adottságra építő ágazatok, mint például az informatikatávközlés, a biotechnológia-egészségipar, az agrár- és élelmiszeripar, a természet és környezetvédelem kiemelt fejlesztése.

Az Akadémia köztestületi szervezetének *regionális* jellege példázza azt a szemléletet, amelynek át kell hatnia a túlságosan is centralizált, egyközpontú hagyományú magyar társadalomszerveződést. Csak akkor lesz esélyünk a magyar nagytérsegeknek sikerrel részesedni a strukturális alapokból, ha a regionális központok minőségi tudásbázisok körül jönnek létre. Ezért az egyetemi centrumok, akadémiai területi bizottságok számára óriási lehetőség a térségbeli pozíciójuk erősítésére, hogy a régióknak kifejezetten szükségük van szellemi infrastruktúrájukra, pályázati és projekt-menedzsmenti jártasságukra, nemzetközi tapasztalataikra. Amint azt fentebb jeleztem, az Akadémia a maga részéről erősíteni kívánja a regionális szervezet – nagy figyelemmel a határokon átnyúló regionális együttműködések lehetőségére az egyenrangú magyar-magyar tudományos kapcsolatok fejlesztésére.

3. Tudománypolitikai program

Európa mértékadó politikusai nem véletlenül hangsúlyozzák a kutatás-fejlesztés egyedüli esélyét az atlanti és ázsiai gazdasági centrumokkal folyó versenyben. El kell döntünk tehát, hogy ebben a versenyben részt akarunk-e venni, felhasználva a magyar tudásipar lehetőségeit, vagy csupán azt akarjuk, hogy a jól hangzó hivatkozások tárgya

legyen a magyar tudomány eredményessége. Ha igent mondunk, akkor K+F-re sokkal többet kell költenünk. Az Akadémia feladata, hogy ebben a kormányzatok segítségére legyen, azzal, hogy a kikövetelt támogatás-növekedés hatékony felhasználása számára alkalmas tudománypolitikai döntési mechanizmus és kutatás-fejlesztési struktúra létrehozásán dolgozik.

a.) A magyar tudomány ajánlata a politikának: a tudományfejlesztés legyen az ország nemzetközi versenyképességét és tökevonzó erejének javítását segítő nemzeti program.

A Lisszabonban meghirdetett uniós versenyképességi program válságba jutott, különösen a kutatás-fejlesztés meghirdetett fejlesztése területén, mert a régi tagországok nem voltak képesek olyan struktúrában és olyan mértékben növelni és modernizálni a forrásokat, és a források felhasználását, mint az a csendes-óceániai medence két partján zakarta tudományos és technológiai lokomotívok támasztotta kihívás megkövetelné. Azonban ez nemhogy csökkentette, hanem éppenhogy megerősítette annak a gondolatnak az érvényességét, hogy az EU csakis ezen a területen előbbre jutva teremthet magának esélyt a felzárkózásra. Magyarország számára pedig ez a helyzet jelenthet mozgásteret az EU-n belüli pozíció javításában, ha képesek vagyunk a magyar tudományos műhelyekre, kapcsolódásaikra építkezve erősíteni és hasznosítani a tudástőkét, a tudástőke erősítését és hasznosítását mint nemzetgazdasági sajátosságot. Ezt kínálja nemzeti programként a magyar tudomány, az Akadémia a politikai döntéshozatal számára.

Azért tartjuk ezt komolyan mérlegelendő javaslatnak, mert a nemzetközi tapasztalatok is azt mutatják, hogy a nemzeti szintű versenyképességet jelentősen növeli a kutatás-fejlesztés magas szintje. De ugyanennyire fontos azt szem előtt tartanunk, hogy az Unió

forráselosztása a regionális szerveződést tekintve alapegységnek, ezért a magyar régiók tudásközpontjai egyben az uniós mozgáster alapfeltételei is. Mind nemzeti, mind regionális szinten igaz, hogy az intézeti és tanszéki kutatói bázisok magas színvonalú jelentős tökevonzó képességet kínálnak – tehát a tudományfejlesztés mint nemzeti program közvetlen haszonnal járhat a gazdaságpolitikai, a magyar gazdaság versenyképességének javítása számára is.

b.) A tudománypolitika kulcskérdései:

- *akadémiai kutatóhálózat modernizációja, prioritások kijelölése,*
- *kutatói létszám alacsony, ezen belül is kevés a fiatal kutató;*
- *ráfordítások mértéke és tervezhetetlensége;*
- *a pályázati sikerességhez szükséges pénzügyi feltételek és pályázati kompetenciák;*
- *a hatékony és funkcionális projektfinanszírozáshoz elengedhetetlen stabil távlati alapfinanszírozás megteremtése*
- *a hazai tudománypolitikai irányítás megoldatlanságai és feszültségei.*

Mindehhez alapfeltétel annak kormányzati szintű tudomásul vétele, hogy minden nemzetközi tapasztalat azt mutatja: sikeres alapkutatás nélkül nincs sikeres technológiatranszfer és hazai gazdasági fejlődés sem. A parlamenti politikai pártoknak a költségvetés rögzített százalékát kell az alapkutatásraallokálniuk, ugyanakkor kormányzati ciklusokon átfutó kutatás-fejlesztési prioritásokat kialakítaniuk.

Sajnálatos módon a Tudomány- és Technológiapolitikai Kollégium éveken át nem működött. Gyurcsány Ferenc kormányelnökké válását követően az Akadémián tett látogatása során hívtam fel a figyelmet a helyzet tarthatatlanságára. Ennek köszönhetően kezdte meg működését az újjáalakult Tudomány- és Technológiapolitikai Kollégium, az

oktatási miniszter és az MTA elnöke személyében két alelnökkel. Azonban a TTPK a tervezett félévenkénti két ülés ellenére ez évben még nem ülésezett.

Az Akadémia törvényi felhatalmazottsága alapján felel a magyar tudomány hazai és nemzetközi képviseletéért. Mindezek ellenére nem működik az egységes, összehangolt kormányzati szintű K+F irányítási rendszer. A Nemzeti Kutatási és Technológiapolitikai Hivatal érezhetően nem képes megfelelő szinten ellátni feladatát, tevékenységét számos kritika érte a kutatói közösség részéről. Sajnos az Akadémiának sem sikerült a hatékony kapcsolatot kiépíteni a hivatallal.

Jelenleg az EU tagországok között Magyarország azon kevés kivételek közé tartozik, amelyben sem Kutatási Minisztérium, sem Kutatási Tanács (Research Council) nem működik. Nehezen képzelhető el, hogy függetlenül attól, hogy mely pártok alkotnak kormányt, ebben az ügyben változás ne történjen a nem is olyan távoli jövőben. Egy ilyen igazgatási forma létrehozásakor kiindulási feltételnek kell tekinteni, hogy az Akadémia törvényben rögzített országos köztestületi autonómiája, az ehhez kapcsolódó jogok és kompetenciák ne sérüljenek, valamint azt is, hogy az Akadémia kutatóhálózatának szükséges fejlesztése a jelenlegi tudománysszervezeti keretek között valósulhat meg a legeredményesebben, az MTA Titkárságának tudománysszervezési jártasságára építve.

c.) Szükség van az akadémiai kutatásszervezet fejlesztésére, amit a következő alapelvek és célkitűzések szerint kívánunk megvalósítani a következő években:

- értékelés, teljesítményelv, a kutatás hasznosulásának fontossága mint a támogatás egyik elvének érvényesítése, és a minőség érvényesítése a támogatásban;
- alapkutatás hangsúlyainak erősítése (a fejlesztési folyamat, az innovációs lánc

lerövidülésével ez elengedhetetlen a K+F-hez);

- az elmúlt évtized két szakasza, a konszolidáció és pályázati alkalmazkodás eredményeinek számbavétele, a továbbvitel elindítása a hazai és nemzetközi tudományos kutatásban bekövetkezett tartalmi fejlemények (tudományos kutatási irányok, interdiszciplinaritás) valamint a kutatásszervezet alkalmazkodóképességének és stabilitásának együttes értékesítésével;
- az akadémiai intézethálózat védelme a rapid, politikai vagy személyi érdekű törekvésekkel szemben, a szükséges korszerűsítés akadémiai keretek közötti megvalósítása;
- az interdiszciplinaritást, a tudányszerkezet tartalmi átalakulását adaptálni képes szervezet megteremtése;
- a kutató-egyetemi modell, az egyetemi kutatás bázisainak kialakítása, ebben tudománypolitikai fellépés;
- a tudomány önreflexiójának hangsúlyai (etika, felelősség, kapcsolat a társadalommal, döntéshozókkal), ehhez nyilvánosság teremtése a tudományos életen belül;
- mindez tartalmat ad a köztestületi élet megújításának, frissítésnek, aktivizálásának, amihez a jelenlegi bizottsági struktúrát újra kell gondolni, a valós igényekhez és hatékony munkához alkalmas formában kell újraalakítani;
- így kínálhat a megújított bizottsági és osztályszerkezet keretében nyilvánosságot, fórumokat a tudományos közélet számára;
- határon túli magyar tudományosság továbbbi támogatása, a határokon átnyúló regionális szerveződésekkel bevonásuk az Akadémia kutatási és köztestületi működésébe, az ottani magyar közösségek autonómiáinak érdemi működéséhez szükséges magyar szellemi potenciál

helyben maradását segítő intézményi megoldások erősítése révén;

- együttműködés a Gazdasági Minisztériummal és a NKTH-val.

A sikerrel befejeződött és joggal példaadóként emlegetett, Glatz Ferenc elnöksége és Keviczky László főtitkársága idején végrehajtott konszolidáció megóvta intézeteinket a megszűnéstől, teljes ellehetetlenüléstől, kiszervezésektől – ma is hasonló lendületet adó választ kell adnunk az új feltételrendszerre. Szembe kell néznünk ugyanis az intézethálózat belső szerkezeti gondjaival!

A tudományterületek képviselői (AKT) makacsul ragaszkodnak a hagyományos létszamarányos forráselosztáshoz. A pályázati rendszer még a belső elosztásban nem általános. Helytelen az is, hogy az élettudományoknak főosztálya nem jött létre. Alig születtek új kutatóintézetek, nem változott lényegesen az egyes tudományterületek aránya, ha be is következett a diszciplináris modernizáció, akkor az a meglévő intézetek falai között zajlott le.

A jelenlegi struktúra láthatóan kevésbé alkalmas új irányzatok befogadására. Nem alkalmas az olyan léptékű feladatok, mint a Nemzeti Fejlesztési Terv célkitűzéseinek támogatására. A külföldi és belföldi pályázatok sikeressége az intézetek életben maradásának feltétele, és korántsem kiegészítő jelentőségűek a pályázatokon elnyerhető támogatások.

A szükséges változásokat magunk kezdeményezzük, azonban egyértelműen és világosan le szögezzük: az akadémiai kutatóintézeteket és a támogatott kutatóhelyeket egyaránt megvédjük attól, hogy elcsatolással a nem is olyan lassú elsorvasztás, megszűnés vagy a tudományos értékeket gyengítő átprofilírozás sorsára jussanak. A választási ciklusokban, zsákmányosztásban, pillanatnyi költségvetési megszorításokban gondolkodó és gyakran távlatossági és műveltségi hiányosságokkal küszködő kor-

mányzati politikáknak nem szabad kitenni az akadémiai kutatóhálózat értékeit.

Mindezzel szemben alternatívaként egy megújított, rugalmas a hálózatos kutatásszervezet modelljét egyre intenzívebben alkalmazó intézeti struktúrát kínálunk, aminek kialakítására haladéktalanul megkezdjük a szükséges előkészítő munkálatokat.

d.) Annak érdekében, hogy tudománypolitikai céljainkat megvalósíthassuk, áttekintjük az MTA államigazgatási kapcsolatrendszerének működését, és folytatjuk jelenlétiünk erősítését a nyilvánosságban.

A költségvetési pozícióinkat és a közvetett érdekérvényesítési lehetőségeinket is befolyásolja, hogy a közigazgatási, döntéshozó folyamatokban, egyeztetésekben mennyire hatékonyan, naprakészen tudunk jelen lenni. Az MTA döntéshozatalában és titkársági működésében is érvényesíteni fogjuk a felgyorsult és sokágú, a szakmaiságot és lobbizást egyaránt megkövetelő reakálási igényeket.

Az Akadémia, a magyar tudomány érdekeinek képviseletét erősíti, valamint elemi tudományos köteleességtünk a nyilvánosságban továbbra is mind intenzívebben megjeleníteni a tudományt. A legfontosabb médiumban, a televízióban ezért újabb műsorokkal, a tudományos műhelyeket bemutató lehetőségek megteremtésével leszünk jelen.

Elkészült javaslatunk a Magyar Tudomány Ünnepe stratégiai fejlesztésére. A rendezvények száma és fogadtatása, az évente egyre növekvő szervezési érdeklődés, a sajtómegjelenések és az intézményesülés alapján megállapítható, hogy a Magyar Tudomány Ünnepe az Akadémia egyik legsikeresebb társadalmi és tudomány népszerűsítő kezdeményezése. Az eddig elért eredmények, a társadalomban kivívott tekintély lehetővé teszi, és egyben meg is követeli, hogy mindezekre támaszkodva megtervezzük

a program stratégiai fejlesztését, amelynek eredményét a 2005-ös rendezvény előkészítésben már hasznosítani lehet. Ezt indokolja a World Science Forum 2005-ös megrendezése is, amely egybeesik az UNESCO által szervezett Tudomány Világnapjával, s így az ideérkező konferencia-résztevők egy nemzetközi összehasonlításban is versenyképes és versenyképesen prezentált rendezvénnyel találkozhatnak, ami tovább emelné a WSF és a magyar tudomány rangját.

A fejlesztés alap gondolata: a Magyar Tudomány Ünnepe legyen egy olyan fesztiválja a magyar tudománynak, amely a közfigyelmet a Tudománnyal élünk gondolat jegyében ráirányítja a magyar tudósok személyére, a kutatóhelyek, fejlesztések társadalmi és gazdasági hasznosságára valamint a tudás, a kreativitás értékére.

Az akadémiai tájékoztatási munkában az *mta.hu*-nak folyamatosan be kell számolnia az akadémiai intézetek és kutatóhelyek tevékenységéről, az Akadémián megrendezésre kerülő rendezvényekről valamint az Akadémia és a társadalom, kormányzat, gazdaság kapcsolatainak fejleményeiről. Ekkor válna lehetségessé fő célkitűzésünk megközelítése, vagyis az Akadémia válhatna a magyar és európai tudományos élet fő magyarországi hírforrásává. Ehhez elengedhetetlen az akadémiai intézetek körében vezetői döntéssel beépíteni az információs szolgáltatási kapcsolattartás intézményesítését.

Három év munkájával, tudóstársaim általánosan kiváló visszhangot kiváltott szereplésével és egy tudományközvetítésben professzionális stáb formálódásával óriási értékek halmozódtak fel a *Mindentudás Egyeteme* programban. A szakmai tartalomnak, médiakapcsolatoknak és magának a *brand*nek a további hasznosítása elemi érdekünk és elmulaszthatatlan lehetőségünk. Ezért a program folytatásában új, minden korábbinál nagyobb felület elérő megjelenési

formákat készítenek elő a munkatársak. Külön felhívom a figyelmet a tudományos vitákra, a tudomány és a laikusok párbeszédére alkalmat adó Mindentudás Egyeteme Klubok rendezvényeire, amelyek a legkorszerűbb tudomány-kommunikációs forma, a *Public Engagement of Sciences and Technologies* első magyarországi megvalósulása.

e.) nemzetközi aktivitás folytatása:

Óriási nemzetközi érdeklődés mellett zajlik a WSF második találkozásának előkészítése. A résztvevők alapján elmondhatjuk, hogy a rendezvényen a nemzetközi tudánypolitika vezető tisztségviselői vesznek majd részt, egyfajta *science policy leaders forum*-ként kezdik emlegetni a budapesti konferenciát, emlékeztetve a Davos-i *business leaders forum*-ra.

A 2005. évi novemberi rendezvényünkre már jelentős politikusok, Nobel-díjas tudósok, akadémiák, a nemzetközi gazdasági elit biztosította részvételét, köztük Matsuura Koicsiro úr az UNESCO főigazgatója. Ezen a fórumon fogjuk megtartani az itt, Budapesten a 2003-as Fórumon alakult izraeli-palesztin tudósok egyesületének (Israeli-Palestinian

Science Organization – IPSO) második ülését, amelynek védnökei közt nyolc Nobel-díjas tudós található, elnöke a szintén Nobel-díjas Torsten Wiesel. A mostani fórumon a rendszerváltás utáni négy magyar külügyminiszter (Jeszenszky Géza, Kovács László, Martonyi János és Somogyi Ferenc), valamint Richard Holbrooke, a volt amerikai ENSZ nagykövet is részt vesz és előadást tart.

*

Végezetül: az Akadémia mint nemzeti intézmény, érdekelt a nemzeti és európai értékek megőrzésében, és elsősorban az értékteremtésben. De érdekelt nemzeti érdekeink megvédésében is. Ma még az ország életében sok helyütt az munkál, ami elválaszt: a politikában, a gazdaságban, a kultúrában. Többnyire ennek hatásait szenvedjük el. Az Akadémia mint értékőrző és értékteremtő nemzeti intézmény, azt igyekszik megkeresni és felmutatni, ami összeköt. Ez csakis egymás megértésén, tiszteletén, az erkölcs és a hagyomány alapján történhet. Az Akadémia tehát a tudás hídját igyekszik megteremteni értékrendek, kulturális, társadalmi ellentétek között a nemzeti közösség újraformálása érdekében.



Kitekintés

A CASSINI A SZATURNUSZNÁL

Az 1997-ben fellőtt Cassini-Huygens űrszonda páros 2004. júliusban a Szaturnusz közelébe ért, és megkezdte a legalább négy évre tervezett tudományos program végrehajtását. Az első mérési eredmények feldolgozásáról a *Science* február 25-i száma tizenhárom cikket közölt. A tanulmányok a Szaturnusz megközelítése során 2003. december és 2004. június között, majd a gyűrűk síkjának keresztezése és tavaly decemberig az első néhány kör megtétele alatt gyűjtött mérési adatokat dolgozzák fel.

Az űrszonda 2071 kilométer távolságban elrepült a legkülső hold, a Phoebe mellett. Kráterek borítják a hold felszínét, tehát a felszín ősi, kőzetek és vízjég keveréke alkotja, a porozitás váratlanul nagyra bizonyult. A Iapetus hold felszíne is ősi, kráterek szabdalják, az egyenlítői tartományban 20 km magas hátságot figyeltek meg. 2004. július elsején bekapcsolták a Cassini főhajtóművét, a szonda lelassult, és stabil pályára állt. Lassulása közben átsiklott a bolygó gyűrűi között, és soha nem látott részleteket tárt fel a gyűrűk szerkezetéről, anyagi összetételéről. A gyűrűk közötti résekben új holdakat fedeztek fel, új gyűrűket térképeztek fel. A kutatók dolgoznak a gyűrűk most feltárult finomszerkezetének értelmezésén. A gyűrűk tartományában oxigénfelhőket észleltek. Arra következtetnek, hogy a gyűrűk korábbi holdakból keletkeztek, így a gyűrűk szülőbolygójuk második, esetleg harmadik generációs lezármazottai lehetnek. A gyűrűk síkjának keresztezése közben a Cassini 18 ezer kilométerre megközelítette a bolygót, eközben vi-

harokhoz társuló villámlást, felhőket észleltek a műszerek, mérték az atmoszféra hőmérsékletének változásait. A bolygó rádiósugárzására hatással van a bolygó saját mágneses tere, a forgás sebessége modulálja a rádiósugárzást, ennek megfigyeléséből következtettek arra, hogy 1981 óta hat perccel rövidült a Szaturnusz egy körülfordulásának ideje, a bolygó lelassult. (1981-ben a Voyager 2 űrszonda repült el a Szaturnusz közelében.) A forgássebesség alapvető paraméter az atmoszféra, a magnetoszféra és a bolygó felépítése szempontjából. A Szaturnusz atmoszférájában több a szén, mint a Jupiterében. A D gyűrűn belül sugárzási övezetet fedeztek fel. A mérések szerint a magnetoszféra erősen változó, hat rá a bolygó forgása, a bolygórendszeren belüli plazmaforrások és a napszél. A belső magnetoszférában hidrogén- és vízcsoportbeli ionok találhatók, egyelőre nem világos, miért észleltek a vártnál jóval kevesebb nitrogént. A kozmikus port elemző műszer még a bolygó megközelítése során nagy, 100 km/másodperc sebességű, parányi, 20 nanométernél kisebb részecskékből álló por kiáramlását figyelte meg. A részecskék főként oxigént, szilíciumot és vasat tartalmaznak.

A magnetoszférán belüli plazma összetételét, dinamikáját tárgyaló cikk szerzői között van Szegő Károly és Bebesi Zsófia, a magnetométeres méréseket taglaló írás egyik szerzője Erdős Géza, mindhárman a KFKI Részecske- és Magfizikai Kutatóintézet munkatársai.

A nagy űrszonda az F és a G gyűrű közti nagy hasadéokban stabil pályára állt. A pálya méretén és szögén idővel változtatnak, hogy az

KEVEREDIK-E EGYMÁSSAL

AZ OLAJ ÉS A VÍZ,
S HA IGEN, HOGYAN?

Ric Pashley ausztrál kutató 2003-ban megcáfolt az azt a régi tankönyvi igazságot, hogy az olaj nem keveredik a vízzel. A két folyadék szerint akkor keveredik, ha előzőleg mindkettőből eltávolították az oldott gázokat. A felfedezés óriási jelentőségű a gyógyszeripar számára, a felismerést háromszázötven különböző gyógyszerre szabadalmaztatta a felfedező, valamint ausztrál és amerikai egyetemi munkahelye. (Sok gyógyszer hatóanyaga zsírban oldódó vegyület, ezek nem vagy csak rosszul oldódnak vízben, vérben és más testfolyadékokban. Ezért hordozóanyagot és detergenst kell hozzáadni, hogy az olajos oldat eloszoljon a vízben, az adalékanyagok viszont mellékhatásokat okozhatnak. A hatóanyagot be is lehet csomagolni mikroszkopikus, vízben oldódó részecskékbe, ez viszont bonyolult gyártástechnológiát kíván.) A Pashley módszerével előállított oldatokban az olajcseppek kb. 0,6 mikrométer átmérőűek, ez lehetővé teszi az intravénás injekciókban való alkalmazást.

Julian Eastoe és munkatársai a brit Bristol Egyetemen megismételték a kísérleteket. Azt találták, hogy nem a gázok eltávolítása a döntő, hanem az ehhez felhasznált folyamat. A gázok eltávolítására többször ismételték egymás után a fagyasztást és felolvasztást. Az olajcseppek sokkal lassabban fagynak meg a víznél, az olajcseppek ezért beszívárognak a vízijég repedéseibe, így jön létre az elegyedés. Pashley hibásnak tartja ezeket a kísérleteket, kitar eredeti álláspontja mellett.

Nowak, Rachel: Oil and Water Mix for Better Drugs. *New Scientist*. 26 March 2005. 26–27.

J. L.

A STRESSZ IS ÖRÖKÖLHETŐ?

Átadták a stressz iránti fogékonyságot babájuknak azok a várandós asszonyok, akik a Világkereskedelmi Központ elleni támadás (2001. szept. 11.) következtében poszttraumás stressz betegségben (PTSD) szenvedtek. Skóciai és amerikai kutatók (University of Edinburgh illetve Mount Sinai School of Medicine, New York) megállapították, hogy a gyermekek vérében rendellenesen alacsony a kortizol nevű hormon szintje. Ez pedig nagy valószínűséggel azt jelenti, hogy a mama által átélte trauma hatására az ő szervezetük még az anyaméhben „programozódott” ilyenre. A kortizol a stresszre adott válaszként termelődik a szervezetben, emeli a vérnyomást és a vérben lévő cukor mennyiségét. Súlyos stressz hatására azonban túl sokat használ fel belőle a szervezet, így a hormon szintje csökken a vérben.

Korábbi kutatások során már megállapították, hogy komoly traumákat elszenvedett anyák gyermekeiben nagyobb eséllyel alakulnak ki stresszel kapcsolatos pszichés kórképek, ezt azonban gyakran a szülők viselkedésével magyarázták, és azzal, hogy elmesélték gyermekeiknek negatív tapasztalataikat.

Ebben az új tanulmányban harmincnyelc asszony vett részt gyermekével együtt. Kortizolszintjüket egy évvel a Világkereskedelmi Központ elleni támadás után mérték meg először, és ez mind az anyákban, mint a csecsemőkben alacsony volt. „Mivel a gyerekek egy év körüliek voltak, a korai szülő-gyermek kötelékre kell gondolnunk, ami esetleg a genetikai érzékenységgel kombinálva programozza a stresszre adott hormonális választ” – nyilatkozta a *New Scientist Online*-nak Jonathan Seckl, az University of Edinburgh munkatársa május 3-án. Hozzátette: a stressz hatása elsősorban akkor volt kimutatható, ha a kismama a támadáskor terhességének utolsó harmadában volt.

Az alacsony kortizolszintnek számos káros következménye lehet, például az immunrendszer szabályozási mechanizmusaira lehet rossz hatással.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (DOI: 10.1210/jc.2005-0550)

G.J.

A vizsgálatok természetesen még nem értek véget, de az eddigi eredmények igen ígéretesek – hangzott el Vancouver-ben.

MedlinePlus. 2005. május 3.

G.J.

VAKCINA A MÉHNYAKRÁK ELLEN

Hamarosan forgalomba kerülnek azok az oltóanyagok, amelyek védelmet nyújtanak az ún. humán papilloma vírus ellen – jelentették be a május elején Vancouverben rendezett nemzetközi HPV-konferencián. A vírus bizonyos típusai, a HPV 16 és 18 felelős a méhnyakrák 70 %-áért, de a HPV 6 és a HPV 11 vírusok ugyancsak rákkeltők. Két gyógyszergyár, a Merck (Európában MSD) és a GlaxoSmithKline készülnek piacra dobni humán papilloma vírus elleni vakcinát, amelyektől nemcsak a méhnyakrák, hanem a fej-nyaki és szájüregi daganatok megelőzésében is jelentős eredményeket várnak. Számos európai országban ugyanis – így hazánkban is – ez utóbbi ráktípusoknál is gyakran, kb. 40-50 %-ban kimutatható a HPV jelenléte.

Már mindkét cég oltóanyaga elérte a hármas fázisú klinikai vizsgálatokat, ami azt jelenti, hogy világszerte sok-sok emberen ellenőrzik hatékonyságukat. Az egyik oltóanyagot például, amelytől mind a négy rosszindulatú vírusváltozat ellen védelmet várnak, jelenleg 25 ezer férfin és nőn tesztelik. Dr. Alex Ferenczy, a McGill Egyetem professzora a konferencián bejelentette, hogy a kísérleti vakcina 90 %-kal nagyobb védelmet nyújt, mint a placebo, és a placebónál 143-szor erősebben serkenti az immunrendszert a vírus elleni küzdelemre. Az oltóanyag hatására a szervezet jóval erősebben védekezik, mint ha egyedül veszi fel a harcot a vírussal szemben.

A CÉLPONT MAGA AZ INZULIN?

Lehet, hogy maga az inzulin indítja el az immunrendszernek azokat a reakcióit, amelyek elpusztítják a hasnyálmirigy inzulintermelő képességét, és ezzel 1. típusú cukorbetegséget idéznek elő. Régóta ismert ugyan, hogy a fiatalkori diabétesz autoimmun betegség, és hogy az ún. T-nyiroksejtek idegennek tekintik és megölik ezeket a Langerhans-sejteket, de azt nem tudták, hogy mely molekulák indítják el az immunrendszert ezen a téves úton.

Most amerikai kutatók George Eisenbarth vezetésével (University of Colorado Health Sciences Center, Denver) olyan genetikailag módosított egereket hoztak létre, amelyekből hiányzott a normális inzulingén. Az állatokba azonban beépítettek egy olyan módosított inzulingént, amelynek eredményeként szervezetükben hormonként jól működő, ám a normálistól eltérő térszerkezetű fehérje termelődött. Ez a strukturális hiba az immunrendszer számára felismerhetetlenné tette az inzulint, így ezeket az állatokat nem tudták a megszokott módon cukorbeteggé tenni. Ez a kutatók szerint arra enged következtetni, hogy az 1. típusú diabétesz kialakulásakor az autoimmun folyamatok célpontja maga az inzulin. (*Nature*. 2005. 435. 220.)

Más kutatók vizsgálatai szintén megerősíteni látszanak az „inzulinteóriát”. Szintén amerikaiak, David Hafler vezetésével (Harvard Medical School, Massachusetts) elhunytak hasnyálmirigyben lévő vagy ahhoz közel eső nyirokcsomóiban inzulinfelismerő T-nyiroksejteket kerestek. Csak cukorbeteg emberektől származó mintákban találtak

ilyeneket, mégpedig nagy számban. (*Nature*. 435. 224.).

Lisa Spain, az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézet (NIH) egyik diabéteszprogramjának vezetője szerint ezek az eredmények új utakat nyithatnak a fiatalkori cukorbeteg gyógyításában. Például a kutatók most elkezdhetnek olyan szerek után kutatni, amelyek a T-sejtek inzulinfelismerő kötőhelyét blokkolva megakadályozzák az immunrendszer inzulin elleni támadását.

Nakayama, Maki – Abiru, Norio – Moriyama, Hiroaki – Babaya, N. – Eisenbarth G.

S. et al.: Prime Role for an Insulin Epitope in the Development of Type 1 Diabetes in NOD Mice. *Nature*. 12 May 2005. 435. 220. doi: 10.1038/nature03523

Kent, Sally C. – Chen, Yahua – Bregoli, Lisa – Clemmings, Sue M. – Hafler, David A. et al.: Expanded T Cells from Pancreatic Lymph Nodes of Type 1 Diabetic Subjects Recognize an Insulin Epitope. *Nature*. 12 May 2005. 435. 224. doi: 10.1038/nature03625

G.J.

Jéki László – Gimes Júlia

Megemlékezés

„Tanuld meg, hol van a tudomány, hol az erő, hol az értelem, s akkor megtudod azt is, hol a maradandóság és az élet, hol a szem ragyogása és a béke.”

(Bánik könyve, 3,14)

Közvetlenül a 2004. év karácsonyi ünnepei előtt tragikus hirtelenséggel – szeretett feleségét követve – távozott közülünk Dr. Vajda Ferenc, akadémiai doktor, az MTA Számítástechnikai és Automatizálási Kutatóintézet, illetve annak jogelődje, a KFKI Mérés- és Számítástechnikai Kutatóintézet tudományos igazgatója, a Budapesti Műszaki és Gazdasági Egyetem egyetemi tanára.

Csaknem fél évszázados, aktív, alkotó kutatómérnöki és tudományos tevékenységének, egyetemi tanári munkásságának szakadt vége, amikor hirtelen, erejének teljében érte a halál.

Egész életét az elektronikus mérő- és irányító rendszerek, a számítástechnika kutatásának szentelte. Egyetemi éveit követően a KFKI-ban, fiatal kutatóként kezdte munkáját. Első munkái – közöttük kandidátusi értekezésének témája is – különleges fizikai kísérleti mérőrendszerek kutatására és kidolgozására irányultak. Itt került kapcsolatba azzal az akkor új igénnyel, hogy a nagyszámú, nagy sebességű mérések lebonyolításához számítástechnikai támogatásra lesz szükség. Ennek következtében már fiatalon kapcsolatokat épített ki a számítástechnika világának élenjáró kutatóhelyeivel, amerikai



DR. VAJDA FERENC
(1934–2004)

és nyugat-európai egyetemekkel, mindezeket akkor, amikor erre alig volt példa hazánkban.

Eredményeiről több mint száz tudományos publikációban számolt be rangos nemzetközi és hazai folyóiratokban, konferenciákon. Az általa írt szakkönyveket hosszú évekig használták egyetemi tankönyvként itthon és külföldön. Hazai és nemzetközi elismertségét jelzi, hogy számos alkalommal hívták meg előadások

tartására nyugati egyetemekre, nemzetközi konferenciákra. Több alkalommal töltött két-két évet neves kanadai, amerikai egyetemen vendégprofesszorként és fiatal kutatók kutatási témavezetőjeként.

Magyarországon elsők között ismerte fel annak a forradalmi fejlődésnek a jelentőségét, amelyek a mikroelektronika iparág gyors növekedése, az új technológia megteremtése, az integrált áramkörök és mikroprocesszorok kidolgozása és tömeggyártása jelentett. Itthon, a Budapesti Műszaki Egyetemen, akadémiai kutatóintézetekben tőle hallottunk először mikroprocesszorokról, ő vezette azt a csoportot, amely elsőként hozott létre hazai fejlesztésű mikroprocesszor-vezérelt alkalmazásokat, és publikált ezekről.

1973-ban alapító tagja és hosszú éveken keresztül alelnöke volt az első – és máig egyetlen – európai alapítású nemzetközi számítástechnikai tudományos-technológiai egyesület, a Euromicro Association Igazgató Tanácsának.

Itthon jelentős tudományos iskolát teremtett: nagyszámú doktoranduszt, tudományos fokozattal rendelkező kutatót indított el pályáján, illetve segítette őket kutatómunkájukban, amikor nehézségekkel találkoztak. Rendelkezett azzal az iskolát létrehozó, tudósok számára különösen fontos képességgel, hogy a tanítványokkal megszerettesse az alkotó munkát, a szakterület legújabb eredményeinek elsajátítását, és erre építve a továbbhaladást új, eddig még soha nem járt utakon és fejlesztési irányokban. Tanítványai szerették, mert ő is nagy szerepvel és törődéssel irányította őket.

Nem bizonytalanították el a nehézségek. Még az új, korszakot meghatározó számítástechnikai termékeket ismertető amerikai szaklapokon meg sem száradt a nyomdafesték, ő már itthon oktatta azokat, új K+F témákat fogalmazott meg az általa irányított csoport számára ezen eszközökre alapozva.

Igen gyorsan és helyesen ráértett az újra, sőt arra is, hogy melyik új eredményt fogadja el a szakma, merre érdemes itthon is az erőinket összpontosítani.

Tudta és a gyakorlatban meg is valósította, hogy elzártan, egyedül vagy csupán néhány közvetlen kollégával, barátal folytatott kutatás ma már nem létezhet.

A hazai informatikusi, elektronikus mérnöki szakma sokat köszönhet Vajda Ferencnek – számos tudományos eredményt, sok-sok képzett szakmérnököt, a szakma által megkívánt igen nagy gondosság és pontos munka iránti alázat és szeretet iskoláját.

Mindazok, akiknek megadatott az élettől a nagy szerencse, hogy hosszú ideig együtt dolgozhattak Vajda Ferencsel, fájó szívvel gyászolják.

Erényi István

a műszaki tudományok kandidátusa,
docens, BMGE MIT



Az alkalmazott mesterséges intelligencia-kutatás kiemelkedő személyisége, az MTA SZTA-KI tudományos tanácsadója, hazai és külföldi egyetemek professzora hosszan tartó, súlyos betegség után ez év február 15-én hunyt el.

1949. február 23-án született Szombathelyen. Erdőmérnöki és faipari egyetemi tanulmányokba kezdett, ám végül 1975-ben matematikusként végzett az ELTE-n.

Ekkor került akadémiai ösztöndíjasként, majd két évre rá munkatársként az intézetbe, ahol élete végén mint tudományos tanácsadó dolgozott. Élénk, játékos szelleme egy akkor új terület, a mesterséges intelligencia felé vitte. Márkus Andrást hajdani mentorához, Hatvany Józsefhez hasonlóan elsősorban a mérnöki tervezés és cselekvés modellezése és számítógépes támogatása foglalkoztatta. Konstruktív, impulzív alkatát, matematikai és társadalomtudományi műveltségét összhangba tudta hozni a mérnöki tudományok és gyakorlat iránti tiszteletével. Eredményei nyomán 1990-ben kapta meg a műszaki tudomány kandidátusa, 2001-ben az MTA doktora címet. 1997-ben a CIRP nemzetközi műszaki akadémia levelező tagjává választották.

Tanári pályája a BME Gépészmérnöki Karán indult, ahol az 1980-as évek közepétől a mesterséges intelligencia mérnöki alkalmazásaival kapcsolatos tárgyakat oktatta. 1994 és 1999 között meghívott előadóként tanított a Veszprémi Egyetem Mérnöki Karán, majd vendégprofesszori meghívásoknak tett eleget több tokiói egyetemen és Kobében. Nagy elhivatottsággal tartotta óráit, igazi professzor vált belőle. 2000-ben nyert Széchenyi Professzori Ösztöndíjat, 2001-től a BME egyetemi magántanára, s 2004 szeptemberében nevezték ki a Budapesti Corvinus Egyetem egyetemi tanárának.



MÁRKUS ANDRÁS

1949 – 2005

Sokat publikált. Egyes közleményei kutatási területének meghatározó, sokat idézett műveivé váltak.

Eredményei azon logikai-algoritmikus eszközök meghonosításához és számítástudományi alkalmazásához fűződnek, amelyek nehezen vagy egyáltalán nem számítható gyakorlati feladatok sajátjai. Ezek a módszerek, közelítő, lehetséges kedvező variánsokat feltáró eljárások egyaránt

igénylik az algoritmikus matematikai finomságok mély, kreatív ismeretét, az adott feladat határfeltételeinek, megvalósíthatóságának rejtett sajátosságai feltárását és az intuíciót, amely ezekből ötvözve talál megoldást egy sok kölcsönhatással és korábbi tapasztalatok ítéleteivel segített, de előítéleteivel terhelt rendszer modellezése során. Így születtek meg a konstrukciós tervezés, a termékmodellezés, a technológiai és gyártástervezés területein azok az eredményei, melyeket a nemzetközi kutató közösségen kívül a műszaki-ipari gyakorlat képviselői is elfogadtak és nagyra értékelték.

Szellemi erejét és kisugárzását jellemzi, hogy a kultúránk két olyan kiemelkedő aszszonya választotta őt társul, mint Rakovszky Zsuzsa költő, író és haláláig szenvedéseinek ápoló-vigasztaló kísérője Boros Judit művészettörténész, a most megnyílt Munkácsy-kiállítás szellemi anyja. Márkus András e kiállítás szervezésében utolsó leheletéig volt segítőtje.

Utolsó éveiben halálos betegsége tudatában élt. Mindvégig megőrizte villámgyors gondolkodását, finom humorú, szókimondó őszinteségét. Míg erejéből telt, velünk maradt, dolgozott, írt, programozott, lektorált és tanított. Egy úttörő magyarországi műszaki tudományos hagyomány örököse, őrzője, továbbfejlesztője és tanító mestere volt.

Váncza József

kandidátus, Budapesti Műszaki Egyetem

Könyvszemle

Felsőoktatás, rendszer, váltogatások

A magyar felsőoktatás válsága és reformja az elmúlt másfél évtizedben (és azelőtt is...) szüntelenül tartott, hol szinkronban az európai felsőoktatás (és az amerikai egyetemi képzés) hasonló állapotaival, hol eltérve annak stációitól. Azonban amíg az utóbbiakról szóló nemzetközi szakirodalomban virágzik a publikációs kedv, és nem szűnik az elméleti érdeklődés, a magyar felsőoktatási gondolkodás (egy-két történeti illetve gazdasági elemzést leszámítva) lényegében nincs jelen sem a tudományos könyvkiadásban, sem a szakfolyóiratokban. A felsőoktatási nyilvánosság paralizálásának ez az egyik legfontosabb tényezője, ami megmutatkozott a felsőoktatási reformcsomag 2004-es vitájában is: szakmai konszenzusok, elemi tárgyi ismeretek nélkül folyhatott a szó mindenről, mérce, fogalmi konszenzusok, „paradigma” nélkül (erre szemléletes példa az autonómia princípiumának ámulatba ejtően parttalan és zavaros használata).

Ezért is reményteljes, hogy Barakonyi Károly 2003-ban írt művét az Akadémiai Kiadó 2004-ben megjelentette. A felsőoktatási gondolkodás ugyanis létezik Magyarországon, csak éppen szinte kizárólagosan egy sajátos műfaj, a szakértői tanulmány formájában. Erre rengeteg pénzt fordítottak a mindenkori kormányok és háttérszervezeteik, kialakult az a szakértői bázis, amely (a felkérések szimpátiáinak aktuális megoszlásában) igen-csak tekintélyes mennyiségű háttéranyagot gyártott – anélkül, hogy mindez bekerült volna a tudományos kommunikáció értékelő és elsajátító nyilvánosságába.

A szakértői tanulmány kényelmes és egyben feszített műfaj: kényelmes, hiszen nem követeli meg azokat a formai kritériumokat, amelyeket egy publikációnál elemi normaként kell betartani (jól megírtság, szöveggondozás, reflexió, megalapozás stb.), valamint olvasói (ha ténylegesen egyáltalán akadnak) többnyire az aktuális és eleve szimpatizáló adminisztráció és politikai döntéshozatal munkatársai. A folyamatok alakításában való részvétel önbizalomnövelő tudatát is nyújtja, ugyanakkor általában konkrét politikai döntések ritmusához igazodva kell szállítani az eredményt, ami frusztráló, s egyben jó néhány minőségi elvárás teljesítése alól felmentést adó körülményként kerül be a munkafolyamatba.

Barakonyi Károly ezért komoly kihívás elé került, amikor igazi tudományos produktumként foglalta össze kutatásait, rektorként, szakértőként végzett munkáját – közvetlenül is kapcsolódva egy éppen zajló konkrét döntésselőkészítéshez, a mostanára kétes hírűvé vált CSEFT (Csatlakozás az Európai Felsőoktatási Térséghez)-programhoz. A feladat éppen azért nehéz, mert néhány év múlva már senki nem tudja majd, mi volt ez a rövidítés, a könyv azonban könyvként, tudományos alkotásként megmarad, és akkor már végképp csak az lesz a fontos, hogy a publikációs mércéken hogyan teljesít.

A szerző személyes háttere nyilvánvalóan megalapozza a könyv egészének színvonalát. Barakonyi jó ideje a magyar felsőoktatás-politika megbecsült szereplője. Rectori tapasztalatai, majd több hazai és nemzetközi programban végzett munkája nyomán karakteres szakmai irányt alakított ki, ami egyértelműen meghatározza könyvét: a jelenlegi nemzetközi felsőoktatási kutatás

egyik főáramához kapcsolódik, amelynek szemléleti keretét központi fogalmai jelzik: intézményi menedzsment, munkaerőpiac igényei, felhasználók, gazdálkodó egyetem, hatékonyság.

Bárhogyan is értékeljük ennek az elemzési és felsőoktatás-politikai trendnek a virágzását, vitathatatlanok erői és szembetűnőek korlátai is. Utóbbiak különösen a magyar egyetemi háttérműveltség hiánya közepette látszanak élesen: mivel az egyetem eszméjének elméletitörténeti és teoretikus feldolgozásai, alapművei nincsenek meg magyarul, mi több, láthatóan a magyar egyetemi értelmiség nem is ismerkedett meg ezekkel, nincs mire alapozódnia bármilyen felsőoktatási interpretációnak. Hogy ennek a következményei mennyire komolyak, abból is látszik, hogy miközben Barakonyi megoldásként kénytelen beiktatni néhány fejezetet, illetve utalást minderről, ezzel inkább gyengíti érvelése egészét, hiszen ezek a szövegrészek legfeljebb kétszerzős forrásirodalomra támaszkodnak, alapvető referenciaműveket figyelmen kívül hagyva (egyebek között Hastings Rashdall monográfiájából a kolostori modell vagy az *universitas* pontosabb értelmezése magától értetődő lett volna).

Mindezzel együtt is a *Rendszerváltás a felsőoktatásban* című könyvre igazán illik az „átfogó” jelző: Barakonyi a hozzátvetőlegesen huszonöt szerzői ívnyi szövegben majd’ mindenről ír, ami a felsőoktatással kapcsolatos hazai vitákban szóba kerül. Az egyetemi hagyományok számbavétele után vázolja azokat a globális gazdasági, társadalmi és felsőoktatási trendeket, amelyeket a reformfolyamatok keretének és egyben legfontosabb motiváló erejének tart. Részletesen ismerteti a Bologna-folyamat lépéseit, dokumentumait, európai uniós szintű politikai és igazgatási történetét. Ezekhez viszonyítva taglalja a magyar felsőoktatás helyzetét, majd szisztematizálja a kíváncsúnak tartott reformfolyamat legfontosabb elemeit: a

lineáris, többlépcsős képzést lehetővé tevő akadémiai reformot, az egyetemi kormányzás szervezetszociológiai megalapozását, a finanszírozás modelljét. Könyve végén pedig az ezen célok eléréséhez szükséges stratégia megalkotásának feltételeit, módszertanát és normatív elemeit számba véve zárkóztatja össze strukturális javaslatait és a megvalósítás lehetséges módozatait.

Azok számára, akik akár csak érintettként is hallottak a felsőoktatási átalakulást kísérő vitákról, érzékelhető, hogy itt valóban teljes mértékről van szó: mindezekről folyik a szó, készülnek a koncepciók és ellenkoncepciók, szerveződnek a táborok pro és kontra a magyar felsőoktatás elmúlt évtizedében, újra és újra. Az átfogó igény mellett azonban jól megragadható az a néhány motívum, amelyek Barakonyi számára kulcsfontosságúak: az autonómia helyes és korszerű értelmezése, a munkaerőpiac, a felhasználók igényei és az intézményirányítás hatékonysága.

A könyv mondandójának logikája is ezen fogalmak körül rendeződik el. Legfőbb állítása tömören összefoglalható: *az európai, mi több, globális léptékű gazdasági folyamatok, s ezen belül is elsősorban a munkaerőpiac igényei újfajta képzési szerkezetet követelnek meg, s ezt mindennekelőtt az egyetemi kormányzás korszerű formájával lehet megvalósítani, amivel szemben az autonómia idejétmúlt ideájára hivatkozó felsőoktatási szereplők érdekkötött, illetve tájékozatlanságból fakadó ellenállása jelenti a legfőbb hátráltató tényezőt.* Barakonyi egy pillanatra sem rejti véka alá elkötelezettségét e tézis mellett, s különösen fontosnak tartja mindennek felsőoktatás-politikai programjaként a Bologna-folyamatot. A könyv minden lapján demonstrálja, hogy a magyar felsőoktatás ennek elvei szerinti átalakítása nem egyszerűen hazai társadalmopolitikai kérdés, hanem egy európai folyamat része.

Barakonyi minden korábbi magyar nyelvű publikációnál alaposabban és

részletesebben dokumentálja ezt a folyamatot, vagyis az Európai Felsőoktatási Térség (EFT) programját. Mi tagadás, ezzel igen jól tesz a hazai felsőoktatási gondolkodásnak. A rendszerváltozás körüli időktől kezdve az uniós csatlakozás, illetve európai példa jelentette az elsődleges hivatkozási formulát – többnyire anélkül, hogy érdemi, különösen pedig rendszerezett ismeretek álltak volna a frazeológiák mögött (ami alól kivételt néhány olyan kezdeményezés jelentett, mint a TEMPUS program indítása és felépítése Lajos Tamás professzor vezetésével, ami az európai egységesülés valóban tartalmi és tartalmas belátásain alapult). Barakonyi könyve után azonban már csak elnéző mosolyra számíthatnak az üres Európa-lózungok, hiszen a Bologna-folyamat deklarációinak és brüsszeli direktíváinak, értelmezésüknek részletekbe menő rekonstrukcióját maradéktalanul elvégezte a szerző.

A Bologna mögötti felsőoktatás- (mi több, világ-)felfogás körvonalazásával eloszlatja az átalakítási kezdeményezések öncélúságával szembeni aggályokat. Az EFT kialakítása egy nagy Európa-vízió része, amely a térség globális versenyképességét egyebek között a képzési potenciál egyesítésével és a felsőfokú oktatás olyan átalakításával hivatott elérni, amely a feltételezett munkaerő-szükséglet számára alkalmas és fajlagosan olcsóbban finanszírozható bázis lehet. E célokat szolgálja az átjárhatóságra, a hallgatói mobilitásra, a diplomák egyenértékűségére legjobb megoldásnak bizonyult angolszász képzési modell érvényesítése, ahogyan ehhez rendelődik hozzá a felsőfok szakképzési feladatainak erősítése is.

Barakonyi elkötelezett és bátor fejezeteket írt minderről. Elkötelezettsége ugyanakkor nem elvakult a magyar felsőoktatás maradéktalan és kompromisszumok nélküli EFT-hez történő csatlakozása iránt: bár ezt látja az egyetlen reális alternatíva-ágnak az egyetemek versenyképessége számára, utal

a lehetséges feszültségekre, ellenérvekre és ellenérdekekre is. Nem pusztán azonnal megvalósítandó direktívákat, hanem ösztönzést, fokozatosságot, prioritásokat és differenciált átalakulást javasol.

Amiben azonban nem lát lehetőséget félmegoldásokra, az a finanszírozás rendszerének átgondolása. Igen megszívlelendő esettanulmányokat és praktikus mechanizmusokat ismertet arról, hogy az egyetemek forrás-szerzése világszerte régen maga mögött hagyta a központi költségvetési támogatásért zajló alkuk és nyomásgyakorlások kizárólagosságát. Mostanára a gazdálkodó, szolgáltató és vállalkozó egyetemi profilok sokszínű rendszere legalábbis egyenértékű (és mértékű) pillére az egyetemi költségvetéseknek. Külön részt szentel a támogatásszerzés professzionális projektjeinek, a lélektani tényezőktől a marketingeszközök használatáig elemezve a lehetőségeket. Mindehhez képest történeti áttekintésben is megismerhetjük a hazai gyakorlat kuszaságát, trükkjeit és a normatív finanszírozás (tehát az intézménybe beiratkozott hallgatók létszámához kötött állami támogatás) demoralizáló félmegoldásait. Az elemzésből világos: a kormányzati és intézményi szereplők közös felelőssége a tarthatatlan rendszer ilyen népszerű formálódása – s ebben Barakonyi a legridegebb konzekvenciát még ki sem mondja. Nevezetesen, hogy a szocialista időkből örökölt bázisszemléletű finanszírozást (vagyis az előző évet alapul vevő tervezést) felváltani hivatott normatíva (ami így alkalmas lehetne a versenyhelyezete és teljesítményelv egyfajta beillesztésére) a valóságban nem más, mint egyszerű visszaosztás eredménye: a rendelkezésre álló központi költségvetési keretet (ami a kormányzati és parlamenti alkuk eredménye) egyszerűen visszaosztják az egyes területekre állami támogatással felvenni kívánt hallgatók számával, s ezt címkézik meg. Ha valami, hát ez a rendszerváltás (finoman szólva) elszabotálása.

Barakonyi a finanszírozás kapcsán hozzá mer nyúltni a magyar felsőoktatás leginkább patologizált kérdéséhez, a tandíjhoz is. Persze, ez kevésbé szakmai, inkább politikai bátorság, lévén, hogy a felsőoktatási szakmai közvéleményben nem találni mérvadó résztvevőt, aki ne tudná: a tandíjrendszer kívánatos eleme a felsőoktatási működésnek, ráadásul a farizeusi politikai magatartást megszegyenítő mértékben és kiterjedtségben működik is, zavartalanul. A szerző pontosan elemzi és bemutatja mindazt, amit a felsőoktatás-kutatási és szakértői közeg mindig is vallott a tandíjról: a hallgatói motiváltság erősítésében, az intézményi gazdálkodásban, a társadalmi involváltság növelésében és teljesítmény-értékelésben játszott szerepét. A tandíj magyarországi bevezetése szakmailag és felsőoktatás-politikailag jól előkészített program volt az Antall-kormány idején, amit egy bumfordi megvalósítás követett a Bokros-csomag részeként, de adódott esély ennek korrigálására is. Ekkor azonban a pártpolitika rájátszott az irracionális populista érzületekre, és hiába igyekezett azután a hallgatói finanszírozás rendszerének kiépítésével egy ésszerű mechanizmust működtetni, a negatív hatás megmaradt: a tandíj tabutémává vált. Barakonyi könyve is segíthet abban, hogy szépen, nyugodtan, (hogy mindenki értse...), egyre többen mondják ki a hozzáértők közül nyilvánosan is: egy olyan felsőoktatásban, amely hallgatóinak fele (gyakran kaotikus és szegénylős struktúrában) fizet a képzésben való részvételért, az ingyenesség pedig éppen az eleve jobb társadalmi pozícióban levőket segíti tovább, igenis szükség van a sumákolás nélküli, méltányos tandíjrendszer bevezetésére.

A könyv ezen fontos részei is megerősítik a fő üzenetet: az egyetemi menedzsment szükséges átalakításának követelményét. Nem pusztán terjedelmi jellemzők mutatják, hogy Barakonyi számára ez a lényeges pont-

ja a felsőoktatási átalakulásnak (a könyv fele erről szól); a korszerű intézményirányítás igénye valódi *Leitmotivként* vonul végig a művön mint a felsőoktatás bajainak orvossága. Mindezt szervezetszociológiai elméleti keretbe ágyazva, az amerikai és a holland irányítási modellek esettanulmányaival megerősítve bontja ki. Kiemelendő értéke ennek a törekvésnek, hogy egyebek között behozza a magyar felsőoktatási gondolkodásba az *egyetemi kormányzás* fogalmát, ami rugalmasabb kommunikációs keretet kínál az intézmények irányításáról szóló vitákhoz, mint a hagyományos „rektor – gazdasági vezető – intézményirányítás – testületek” szókészlet. Ugyanakkor igen jellemző az a folyamatos oppozíció, amelynek jegyében a felsőoktatás szükséges változását előremozdítókkal szemben éppen az intézményi menedzsment reformjának elfogadását tekintí vízválasztónak.

Polemikus könyvet írt Barakonyi – s talán ez az egyik oka azoknak az egyoldalúságoknak, amelyek éppen az intézményirányítás korszerűsítésének szinte már abszolutizált megoldási kulcsként való taglalásaiban tetten érhetők. A szerző maga is többször utal személyes tapasztalataira, ezért joggal (és teljes empátiával) feltételezhetjük, hogy a hazai felsőoktatási adminisztráció általános állapotai különösen ösztönöznek arra, hogy igen nagy jelentőséget tulajdonítsunk az e téren végrehajtandó változtatásoknak.

Amilyen plasztikus képet rajzol a szerző erről az ellenfélről, olyan alapos és következetes a kívánatos megoldás részletezése is. Barakonyi szeme előtt egy olyan egyetemi vezetés ideája lebeg, amelyben egyértelműen szétválasztódik a szabályozás a jelentős források felett rendelkező, felelős és professzionális menedzsment és az akadémiai kérdésekben kompetenciákkal rendelkező testületi fórum. Az egyetemek teljesítményének értékelésében, de a stratégia kialakításában és végrehajtásában is hangsúlyos szere-

pet kapnak az érdekeltek (*stakeholderek*), a gazdaság, a munkaerőpiac szereplői. A felelős első számú vezetővel szemben komoly menedzsment-ismereti elvárásokat fogalmaznak meg, cserébe a jelenleginél lényegesen nagyobb hatókört és hosszabb időt kap a vezetéshez. Az akadémiai kiválóságot az egyetemi szenátus elnöke testesíti meg, az intézménynek mint szervezetnek a tényleges kormányzása a *board* jogkörébe tartozik. Mindez lényegében egy zártkörű részvénytársaság modelljéhez hasonlítható, ahol a belső szerveződést a kari tagozódás helyett a *department-elv* váltja fel, a hallgatói beleszólás jogkörei a döntéshozatalba lényegesen szűkebbek, ahogyan az akadémiai szféra (vagyis az oktatás és kutatás ügyeiben érdekeltek) döntési kompetenciája is az igazgatótanács-jellegű board stratégiai döntéseinek keretei között autonóm csupán.

Természetesen a hatékonyság ígérete miatt érthető, hogy a mai magyar felsőoktatási közállapotokhoz képest vonzó ez a modell, azonban e szubjektív motiváción túl Barakonyi joggal hivatkozik és támaszkodik napjaink felsőoktatás-elemzési főáramának szakirodalmára, szervezeteire, ajánlásaira és rendezvényeire. Megkönnyíti a menedzsment-centrikus megközelítés képviselétét az is, hogy az alternatív elgondolkodásokat kézenfekvő a privilégiumörzés és elavult struktúrákat múltba révedően őrző korszerűtlenség jelének tekinteni (mint ahogyan ilyen utalások sűrűn előfordulnak a szövegben) – ami gyakran jogos feltételezés.

Azonban érdemes más irányból is elgondolkodni azon, hogy valóban ilyen egyértelmű-e a menedzsment-centrikus vezetés korlátlan relevanciája felsőoktatásban? Fenntartásokra adhat okot magában a könyvben, hogy (még lehet, az ellenpontozás érdekében) túlságosan is tiszta a képlet: ehhez a kívánatos szervezeti átalakuláshoz kötődik minden, ami előremutató, jó, Bologna, hatékonyság, finansziális előrehaladás,

társadalmi megfelelés és elismertség, vele szemben pedig csakis a visszahúzás, a cifra nyomorúság, a nehézkesség és elavultság állhat. Ez a pozicionálás azonban egyáltalán nem evidens, hiszen akár a könyv több tézisével, konkrét megoldási javaslataival, akár a benne igen színvonalasan képviselt felsőoktatás-menedzseri közelítéssel szemben léteznek képviselhető, progresszív alternatívák.

Példaként itt csak arra utalok, hogy a magyar felsőoktatásban is lényegesen sokszínűbb folyamatok indultak el a kilencvenes évek közepétől a felhasználókkal való kapcsolatok területén, mint amit Barakonyi érzékeltet. A felsőoktatási stratégiai gondolkodásban ez a követelmény polgárjogot nyert, akárcsak a munkaerőpiac igényeinek figyelembe vétele. A beiskolázás adminisztratív korlátozása és tervezéses megoldásai alapjául szolgáló munkaerőpiaci prognózisok azonban általában megbuknak, különösen a mai változékony nemzetközi és hazai gazdasági környezetben. A sok hiányosság, félmegoldás és szakmai alulteljesítés ellenére ugyanakkor elgondolkodtató adat, hogy a rettegett diplomás munkanélküliség alig fele a nemzetközi átlagnak, és egyáltalán nem nőtt drámaian.

Az sem meggyőző, ahogyan Barakonyi közvetlen meglepettetést teremt a Bologna-folyamat és az intézményirányítási korszerűsítési javaslatai között. Az általa is idézett dokumentumokból ez nem olvasható ki – a kapcsolódás azon az absztrakciós szinten érvelhető, ahol a felsőoktatás általános problémamegoldása hangsúlyosan intézményirányítási kérdéssé válik. Márpedig ez egyáltalán nem magától értetődő igazság: különösen nem akkor, ha az egyetemi kormányzás vázolt modelljét nem tekintjük az egyedüli megoldásnak. Ugyanis ha a felsőoktatás funkciói között a rutinszerű felsoroláson túl érdemben is végiggondoljuk a kulturális értékörzés- és

közvetítés, a tudományos kutatás, a nemzeti és regionális közösségszerveződés működési kereteit, akkor a munkaerőpiaci utánpótlás-biztosító szerephez rendelt üzemszervezet nem lesz egyértelműen kívánatos. (A gazdaság igényeinek problematizálására itt nincs mód részletesen kitérni, csak utalok arra, hogy a gazdaság világának egyes szereplőinél merőben különböző, egymásnak is ellentmondó érdekek, elvárások fogalmazódnak meg például a munkaerő-képzettségi szintje vonatkozásában is, ami egyértelműen a közösségi/nemzeti döntéshozatal felelősségévé teszi a fiatalok számára biztosítandó tudástőke kívánatos mennyiségének és minőségének biztosítását...)

Ugyancsak egyoldalúnak tartom Barakonyi alapvető ellenérzését a testületi irányítással szemben. Az itt használt érvei (nehézség, kompetenciahiány, érdekkötöttség) valamennyi demokratikus mechanizmussal szemben felvethetők – mint ahogyan a mindenkor technicista áramlatok ezt meg is teszik. Természetesen egyszerűbb, gyorsabb és olcsóbb a szűk körű, alig korlátozott vezetés az egyetemen is – de talán indokolt a konzervatív óvatosság az omnipotens menedzsment boldogító képességével szemben. Már csak azért is, mert a legújabb, elsősorban amerikai szakirodalom egyre bőszesebben tárja fel az üzleti logika (és üzleti szocializáltságú szereplők) működésének hátulütőit az akadémiai kapitalizmusban. (Az pedig, hogy a hallgatók eleve mint manipulálható és hátráltató közeg volnának jelen az intézményvezetésekben, tényszerűen sem igazolható, hiszen egyfelől oktatói csoportok egzisztenciális kötöttségeik miatt még inkább befolyásolhatóak, másfelől a magyar felsőoktatási progresszió motorja jelentős időn át a hallgatói képviselő volt.)

Mindez természetesen nem kérdőjelezi meg a professzionális intézményi menedzsment szükségességét, legfeljebb más dön-

téshozatali keretek között, az akadémiai résztvevők kellően fejlesztett készségeken nyugvó hivatalviselésével és az egyetemi misszió hangsúlyainak más értelmezésével körvonalazható felfogásba helyezi el. Nagyon lényegesnek tartom, hogy szisztematikus kifejtése olvasható immár egy karakteres álláspontnak – és ezért is elszomorító, hogy a könyvkiadási megvalósítás minősége nem éri el a tartalomét. Szöveghehelyek sorát találni, ahol hiányzott az alapos szöveggondozás, a stilisztikai döccenetek kiiktatása. Az apró betűs szövegrészek alkalmazása következetlen és összességében funkciótlan is – erről le kellett volna beszélni a szerzőt. Mindez nem a kötelező recenzensi kötőzkodás, hanem aggodalom azért, hogy a tudományos komolyság a kivételben is érvényesüljön.

Mert a téma igazi, komolyan vehető és végigvihető szaktudományi és értelmiségi eszmecsere érdemel, aminek kitűnő kiindulópontja lehet ez a könyv. Ennek során a mű kulcsmotívumát, az egyetemi autonómiát végre mód nyílna más közelítésekkel is megvitatni, valamint a felsőfokú képzés nemzeti és európai dimenzióiról érdemben szót váltani. A magyar felsőoktatási értelmiség tudatosíthatná önmagával, hogy meghaladható a rossz alternatíva: az egyfajta EU-bürokrácia-projektként megfogalmazódó felsőoktatási modernizáció *versus* pozícióvédő bezárkózás. Hiszen Bologna egy élő folyamat, amelynek magunk is részesei vagyunk, alakítjuk. Az európai felsőoktatás immár nem rajtunk kívül, hanem belőlünk is áll. Ezért nem pusztán a brüsszeli deklarációk, kormányközi megegyezők, uniós programok és ajánlások formálják az európai (és benne az európai magyar) felsőoktatást, hanem a magyar, az olasz, a német, az angol, a lengyel, a cseh, az osztrák, a francia és a többi nemzeti felsőoktatási rendszer *autonóm*, közös gyökertű és sokban eltérő törekvései, hagyományai, akadémiai és gazdasági valósága is (bár ez utóbbiak tényeiről

szinte semmit nem hallunk a rutinszerű uniós hivatkozások közepette a hazai felsőoktatási közbeszédben...).

Talán mostanra elkezdődhet az egyetem eszméjéhez, hagyományához és a mai világban különösen fontos tudásértékéhez méltó intellektuális vita, ami felülírhatja a politikai csetepaték, szakértői háttéralkuk és érdek-

csoportok huzakodásának kompromisszumait is. Ez volna az igazi rendszerváltozás a felsőoktatásban. (*Barakonyi Károly: Rendszerváltás a felsőoktatásban. Budapest, Akadémiai Kiadó, 2004*)

Fábri György

MTA Kommunikációs igazgató, az UnivPress
Felsőoktatás-kutató Műhely szakértője

Pótó János: Az emlékeztetés helyei: Emlékművek és politika

A most már lassanként a középnemzedékhez tartozó történész szerző igen érdekes és hasznos művet nyújtott át ezzel a könyvével. A bevezetésben fejtegeti a monumentális köztéri szobrászat elvi kérdéseit. A szobrok (és épületek) propagandisztikus hatását már a fáraók és a mezopotámiai papkirályok is tudták, és azóta is minden rendszer élni tudott ezzel a lehetőséggel. A könyvcím egyébként emlékeztet az utóbbi évtizedek francia történetírásában előkerült tematikára, az „emlékhelyekre”, de a kettő, minden szoros kapcsolat ellenére, mégis két külön dolog. Hogy mindkettőben a politika játssza a főszerepet, azt Pótó János könyve az 1945 utáni évtizedek példáján mutatja be, tanulmányos módon.

A könyv maga csak Budapest szobraival foglalkozik. A főváros háborús pusztításai jó néhány szobrot megrongáltak vagy megsemmisítettek, amelyek az új, mint rövidesen kiderült, kommunista rezsim számára nem voltak elfogadhatóak: az első világháborús emlékművek, a tűzér- és a haditengerész emlékmű (ez utóbbi még Horthy otrantói tengeri csatájára is emlékeztetett), Darányi Ignác, Tisza István és Klebelsberg Kunó meg Görgey Artúr szobra. Az elmúlt rendszer miniszterei esetében ez világos, Görgeynél az a kommunista felfogás döntött, hogy Görgey áruló volt. Ebbe a csoportba sorolhatók a revíziós politika szimbólumai, az elszakított területeket ábrázoló szobrok, de a történeti

Magyarország minden részéből összegyűjtött földdarabok fölé magasodó ereklyés országzászló, az 1918-19-es nemzeti vértanúk emlékműve, Werbőczy István szobra, de még id. Andrássy Gyuláé is, hiszen minden 48-as érdeme mellett Ferenc József bizalmas minisztere volt. A háborús sérüléseket nem egy esetben ki lehetett volna javítani, de ez elmaradt, a szobor nemkívánatos volt. Már Werbőczy szobra egyébként sem háborús sérülés nyomán tűnt el, hanem ledöntötték. Ez a sors érte Prohászka Ottokár püspök szobrát is, a kommunista vezetésnek ez az adott pillanatban kellemetlen is volt, a tetteket nem derítették fel. Volt olyan szobor, ahol csak a fejet kellett kicserélni, mert a tábori vadászszázlójak emlékszobrán az egyensapka a csendőrök kakastollára emlékeztetett valakit. Harry Hill Bandholtz amerikai tábornok szobra nyilvánvaló külpolitikai megfontolásokból maradt meg. És érdemi, gazdasági megfontolásból állították helyre Baross Gábor szobrát, ha nem is az eredeti helyén.

A másik nagy téma az 1945 után újonnan létrehozott emlékművek és szobrok, amelyek tehát már az új (kommunista) rezsim preferenciáit mutatták. Az első helyen itt a szovjet katonai emlékművek állnak, ezeket eleinte maguk a szovjet katonai hatóságok hozták létre, később már csak sürgették, de mindenképpen a magyarokkal fizettették meg. Ennek kapcsán került elő a gellérthegyi emlékmű. Pótó meggyőzően cáfolja azt a már akkor elterjedt feltevést, hogy ezt Kisfaludy Strobl Zsigmond eredetileg Horthy

István emlékére tervezte. Az emlékművek egy része valóban sírok felett épült, más részük csak emlékeztetett a szovjet áldozatokra. Ide sorolható a két parlamenti emlékműve a fővárosba vezető utak mentén. Pótó itt is illúziót rombol: Steinmetz kapitányt nem német katonák lőtték le (az adott helyen nem is voltak német csapatok), hanem aknára futott. Az újonnan létesített szobrok sorát Raoul Wallenberg, az ezeket megmentő svéd diplomata szobra zárja le: mire felállították, már el is kellett tüntetni, mert úgy hírlett, Wallenberg amerikai kém volt. (Csak jóval később állították fel egy újabb emlékszobrot, az eredeti kicsinyített másolatát az egyik Üllői-úti klinika előtt, ahol persze a szimbolikus szobor (a gonosz kígyót legyőzte a daliás férfi) már nem a fasizmus, hanem a betegségek elleni harcot szimbolizálja.

Az utolsó nagyobb rész az 1953-ban a Városliget szélén felállított, majd 1956-ban lerombolt és apróra felszeletelt Sztálin-szobor létrejöttét mutatja be részletesen, az egyes tervek fényképével. Ezeket a szerző rövid jelzőkkel jellemzi: snájdig katonatiszt, mindenképp teremtetője, napkeleti bölcs. A két menetben lezajlott pályázat nyertese Mikus Sándor lett. A fennmaradt adatok szerint a szoborállítás 8 928 988,15 forintba került,

(2001-es áron ez 1 milliárd 427 millió forint volna). Pótó a szobor 1956-os sorsát is végigkíséri. Záróaktusként egyrészt a pártállami időkben felállított és a változás után szoborparkba került szobrokról ad áttekintést, illetve a millenáris emlékmű eredeti formáját és 1944 utáni módosítását elemzi a szerző.

Pótó minden esetben kitér a szobrok történeti helyére, a nekik szánt hatásra, magyarázatait finom ironia lengi át, a nagyszámú illusztráció mellett ez teszi élvezetessé a kötetet. A lezárás, ami a szoborparkot tartja a probléma egyetlen jó megoldásának újabb megsemmisítések helyett, nagyjából az egész kötet józan és mérsékletes álláspontját mutatja. Az 1945 óta eltelt évtizedek tanúinak, de a mai fiatal nemzedéknek is egyaránt roppant tanulságos összegezést ad Pótó János könyve. Mindenképpen érdemes elolvasni. A politika nyilvánossága mögött rejlő mélyebb motívumok bemutatása szempontjából is tanulságos könyv. Persze lehet, hogy hivatásos politikusoknak nem érdemes elolvasniuk, mert netán meginognak politikai meggyőződésükben. (*Pótó János: Az emlékeztetés helyei: Emlékművek és politika. Budapest. Osiris Kiadó, 2003. 310 p.*)

Niederhauser Emil

történész

Palotás Emil: Kelet-Európa története a 20. sz. első felében

Palotás Emil hosszú éveken át az ELTE kelet-európai történeti tanszékének vezetője volt, az itteni PhD-képzést most is vezeti. Több nagyobb monográfiát publikált az Osztrák-Magyar Monarchia és a balkáni országok gazdasági kapcsolatairól. Most másfajta összegzésre vállalkozott, egyfajta összehasonlításra. Rögtön le kell szögezni: kitűnően sikerült.

A könyv csakugyan a 20. század első felét ábrázolja, tehát az első világháború előtti eseményeket is bőven tárgyalja. Valóban összehasonlító történelmet ad. A kötet na-

gyobbik fele szintetikus fejezeteket nyújt a népesedésről, gazdaságról, társadalomról, politikai kapcsolatokról. Csak a kisebbik fele ad országok szerinti fejezeteket. Hozzá kell tenni rögtön, hogy az 1917 utáni oroszországi fejlődést, vagyis a szovjet kísérletet nem tárgyalja, erről csak egy lakonikus mondatot ír le, nem indokolja. Az országfejezetek közt sincs oroszországi. Ezek az országfejezetek elsősorban a két világháború közti fejlődést tárgyalják, a második világháború csak egy zárófejezetben kerül tárgyalásra. Persze a szintetikus fejezetekben végül is megint államok szerint kerülnek tárgyalásra a kérdések, de így igen jó összehasonlítást kap

az olvasó.

A szerző láthatólag elsőrendűen a gazdasági-társadalmi problematika iránt érdeklődik, erről több szintetikus fejezet is szól, de az egyes országok esetében is röviden kitér ezekre a mozzanatokra is, anélkül, hogy ismétlésekbe bocsátkozna. A politikatörténeti fejezeteket egyfajta üdvös pártatlanság lengi át, Palotás Emil nem háborodik fel és nem ítélezik, hanem közli a tényeket.

Nyilvánvaló, hogy ilyen átfogó munka esetében nincs értelme valamiféle tartalmi ismertetésnek. A tárgyalt korszak áttekintését a könyv egyértelműen lehetővé teszi, tehát valóban megfelel a tankönyv követelményeinek. Kiváló a belső előzéken Nagy Béla nyomán készült színes térkép négy időmetszetben (1900, 1914, 1923, 1942), és

a szövegben lévő nagyszámú térképvázlat. Van jegyzék az ajánlott, elsősorban magyar nyelvű szakirodalomról, meg névmutató is, ahogy felnőtt könyvhöz illik. Biztos, hogy sokan fogják használni, elsősorban a felsőoktatásban, és ezt meg is érdemli.

A szerző két helyen is tesz célzást arra, hogy most már a 20. század második felét is időszerű (és bizonyos mértékig lehetséges) megrajzolni. Jó volna abban bízni, hogy a szerző saját eljövendő munkájának kereteit szabja meg ezzel. Az eredmény remélhetőleg minél előbb megszületik, a jelen könyv alapján várjuk is a folytatást. (*Palotás Emil: Kelet-Európa története a 20. század első felében. Osiris tankönyvek, Budapest, Osiris Kiadó, 2003, 511 p.*)

Niederhauser Emil

történész

Szabó Máté: Globalizáció, regionalizmus, civil társadalom

Kísértet járja be a világot, a globalizáció, a regionalizmus és a civil társadalom kísértete. A fogalmak és a mögöttük lévő integrációk, mozgalmak, szerveződések és tiltakozások a társadalomtudomány és politika gyakran használt megnevezései a létező, de nehezen leírható folyamatoknak, a társadalom szervezett létformáinak. Szabó Máté politológus kötetének öt fejezete ezekkel a politikatudományi és politikai, társadalmi kihívásokkal foglalkozik. A kihívások mindegyike közvetlenül érinti Magyarországot, és ezért a magyar politikatudományt, s mindez már önmagában véve is előrelépést mutat a rendszerváltás előtti, a szovjet blokk országai nélkül lezajló mozgalmi ciklusok történetében. Ugyanis az 1989 előtti két nagy mozgalmi ciklusnak, az 1968-as mozgalmak és a 1980-as évek alternatív mozgalmai után Magyarország végre részese lehet az ezredfordulón kibontakozó harmadik – globalizációkritikus – nagy moz-

galmi hullámnak. Mindez természetesen azt is jelenti egyben, hogy ami Magyarországon 1989 óta az említett kihívások vonatkozásában zajlik, erősen determinált, és még sokáig meghatározza a mozgalmunkatörők eredményeit. Nincs ugyanis kontinuitás, van viszont elmaradottság és fogalmi zűrzavar, miközben a megmaradó folytonosság nehezen illeszthető az európai vagy világtrendbe. A világ leggazdagabb országait tömörítő OECD országai közé soroltattunk, miközben az OECD-országokat – többek között – gazdaggá tevő erős civil társadalom, a regionális és globalizációs folyamatokba bekapcsolódni képes társadalom és mozgalmiszektor nálunk nem jött létre.

Szabó Máté könyve nem hagy minket kétségek között hányódni, hogy milyen is a magyar helyzet, és a nemzetközi viszonyok adta keretek között tárgyalja mindazt, ami kizárólag magyar vagy regionális megközelítésben torzképet mutatna. Mindenekelőtt az EU-csatlakozás, az EU-politika és az EU-ban fellelhető civil szektor szemszögéből elemzi a posztkommunista régió és ezen belül a magyarországi civil vonatkozásokat.

A könyvben hangsúlyos részfejezetek szólnak az európai és globális térben megjelenő jogvédő, professzionalizálódó, ellenelitet kitermelő, a demokráciadeficitet nem mindig csökkentő, nyomásgyakorló, vitatkozó és véleménynyilvánító, a virtuális és a reális térben egyaránt megjelenő csoportokról. Az alaposan kidolgozott, zömében nyugat-európai mozgalmakutatási elméleti alapokon nyugvó keretek között a szerző a jelen globalizációkritikai és zöld mozgalmakat, valamint egyes pártok mobilizációs stratégiáit (pártmozgalmait) elemzi történetiségükben és jövőidejűségükben (tehát mindhárom idősíkbán), két nagy integrációt (EU és „a globalizáció”) és két ország vonatkozásában (Németország és Magyarország). Politikatudományi és mozgalmakutatási szempontból különösen érdekes a globális és európai mozgalmi térben megjelenő, de ott gyengén teljesítő magyar és a keletnémet múltat is integrálni kénytelen, de ezzel együtt erős civil társadalommal rendelkező Németország példájának összevetése. A németországi zöldek helyzete, a pártosodás folyamata, a vörös-zöld (Szociáldemokrata Párt-zöld) kormánykoalíciókban való részvételük, a mozgalom és párt, valamint a párt és a koalíció viszonyának elemzése számos tanulsággal szolgál. A példa fölveti a kérdést, hogy miért nincsen zöld párt Magyarországon, vagyis mitől olyan gyenge Magyarországon a zöldmozgalom, hogy képtelen önálló és eredményes pártként artikulálni a németországinál feltehetően nagyobb problémát jelentő zöld tematikát. A szerzőnek a kérdésre adott válasza szerint a magyar választási rendszer sajátossága, a jobb- és baloldali polarizáció, az életszínvonal és életmód gazdasági kérdései kiszorították az alternatív programokkal nem rendelkező zöld tematikát. Mindazonáltal az országos és helyi választásokon ez idáig eredménytelen magyar zöld pártkezdemé-

nyek helyzete éppen az új mozgalmi hullám vagy a globalizáció folyamatában, illetve az EU-hoz való csatlakozásunk következtében megváltozhat.

Legalább ilyen izgalmas elméleti és gyakorlati kérdések sorát veti fel a Fidesz-MPP 2002-es választások alkalmával kialakított tiltakozási és mobilizációs stratégiájának elemzéséről írt önálló fejezet. A civil és a politikai társadalom határán mozgó, de egyértelműen a politikai társadalom aktoraiként fellépő polgári körök új szervezeti és tiltakozási formációkat honosítottak meg a rendszerváltás utáni magyar politikai kultúrában. A parlamenten és párton kívüli politikai akciócsoportok egy egész parlamenti ciklust végigkísérő mobilizációs kampány részei. Katalizátorai a különböző társadalmi, foglalkozási, egyházi csoportok és a párt közötti egységes politikai platform létrejöttének, egyben pedig elmélyítői a meglévő törésvonalaknak. A folyamatos tiltakozások révén való többségi pozíció létrehozása a cél, amely azután elvezethet a választásokon való győzelemig. Vagyis az olasz kommunista politikai gondolkozó, Antonio Gramsci stratégiájának a követéséről van szó: olyan hálózat létrehozásáról, amely azután magától létrehozza a civil társadalomban a kulturális hegemoniát.

Szabó Máté könyve már megjelent tanulmányainak átírt, kibővített és átszerkesztett gyűjteménye. Nem egységes és nem egymásra épülő fejezeteket tartalmazó mű, de mind szemlélete, mind tartalma, mind pedig a fejezetek végén olvasható bőséges szakirodalom, továbbá a magyar társadalom egészének megértése okán fontos politológiai munka. (*Szabó Máté: Globalizáció, regionalizmus, civil társadalom. Századvég Kiadó, Budapest, 2004. 282 p.*)

Csapody Tamás

egyetemi adjunktus, Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet

Az Észak Mágusa: Hamann, az első nyelvfilozófus

Az Észak Mágusának is nevezett Johann Georg Hamann (1730-1788) königsbergi filozófus, esztéta és kritikus írásai jelentőségükhöz képest kevésbé ismertek Magyarországon. Pedig ő volt Immanuel Kant egyik első olyan bírálója, aki a kritikai filozófiában azt a lépést hiányolta, amit a filozófiatörténet majd egy jó évszázad múlva tesz meg: a nyelv filozófiai jelentőségének elismerését és figyelembevételét. Hamann egyébként annak az észellenes, felvilágosodásellenes szemlemnek volt az egyik képviselője, amelyet aztán Németországban a *Sturm und Drang* mozgalom jelenített meg. A felvilágosodásban azt kifogásolta, hogy nem az egész embert veszi figyelembe, hanem elválasztja a gondolkodást az érzelmektől, az elméletet a cselekvéstől. Antiracionalizmusa azonban nem a későbbi romantikusoké, hanem inkább a befelé forduló, tizenhetedik századi pietizmusé.

Hiánypótlónak tekinthető Rathmann János vállalkozása, hogy Hamann néhány jellemző írását magyarra ültette és közreadta. A kötetben Hamann elmélkedéseit, „filológiai bírálatait”, esztétikai írásait és filozófiai kritikáját találhatjuk, a szerkesztő és fordító információkban gazdag utószavával.

Hamann megszakította egyetemi tanulmányait, soha nem tanított egyetemen, amolyan magántudós volt. Nyilván ebből a státusából is következett, hogy szövegeinek írásakor soha nem kellett figyelembe vennie azokat az akadémiai követelményeket, amelyek szigorúságukkal esetenként fenyegethetik ugyan az eredeti gondolatok megfogalmazását, de megtaníthatnak olyan gondolatvezetésre és szövegszerkesztésre, amelyek feltételei annak, hogy egy szöveget tudományosként vagy filozófiaként ismerjünk el. Hamann nemcsak azt a kérdést nem tette föl magának soha, hogy szövegeit érteni

fogják-e tanítványai vagy olvasói, de azt sem, hogy például filozófiai szövegeinek nem kellene-e legalábbis valamiféle feltárható gondolatmenetet követnie. Filozófiai és egyéb szövegei is asszociációkra alapozottak, csapongóak, számtalan görög, latin, francia és egyéb idézettel telítettek, és semmi esetre sem szolgálják a folyamatos gondolatmenet követésére törekvő olvasást.

Ha Hamann nagyrészt ismeretlen maradt, akkor ez legalább annyira köszönhető nehézkes és bujázgó stílusának, mint annak, hogy nem voltak tanítványai, akik művét továbbvitték volna. Észellenes felfogása és motívumai pedig semmi esetre sem feleltek meg azoknak a folyamatoknak, amelyek a tizenkilencedik századtól kibontakoztak. Feltehetőleg senki nem beszélne ma már róla, ha Kant első kritikáját nem a nyelv filozófiai relevanciáját megsejtő állításaival bírálta volna. Bár ebben megelőzte korát, abban viszont irányt tévesztett, hogy ironizálva Kant meglátásain, nem vette észre, hogy Platón és Arisztotelész óta filozófiai értelemben Kant hozta a legjelentősebb változást az emberiség gondolkodásában.

A huszadik századi nyelvfilozófia gyakran ki nem mondott alapelve, hogy míg a gondolatokat nem tudjuk együtt, tudományos közösségben vizsgálni, így ki vannak szolgáltatva a szubjektív megítélésnek, addig a nyelv mindannyiunk rendelkezésére áll, és a nyelv mint a gondolatok hordozója tudományos vagy tudományoshoz hasonló vizsgálatoknak vethető alá. Hamann nem hoz létre nyelvfilozófiai rendszert, és metodológia helyett csapongó szövegeibe ágyazza azokat a nyelvfilozófiai meglátásait, melyekkel több mint egy évszázaddal megelőzi korát. A legtöbb huszadik századi nyelvfilozófus vállalná kijelentését, amelyben hangsúlyozza, számára „nem annyira az a kérdés, hogy mi az ész, hanem sokkal inkább, hogy mi a nyelv... *szavakat fogalmaknak* tartunk, *fogalmakat pedig maguknak a dolgoknak*”.

(273.) Ugyanakkor értelmetlen lenne elemezni, hogy mi következik e kijelentés után a rapszodikus írásmódú szerző szövegeiben. Talán poétikusként jellemezhető szövege filozófiailag (tehát logikailag is) rekonstruálhatatlan, és néhány mondat után arra fut ki, hogy sajnos a „megismerés fája elveszi tőlünk az élet fáját... mindig a régi Ádám példáját követve”. Ezek után Hamann gondolatmenete követhetetlen vallási asszociációkban oldódik föl.

Ráadásul, miután a gondolkodás megértésében a nyelv elsőrendű mivoltát hangsúlyozza, siet megnyugtani bennünket, hogy „a nyelv egyben az ész ön maga általi meg nem értésének a középpontja is.” Természetesen ezt a kijelentését sem magyarázza tovább, de feltehetően arra gondolhatunk, hogy amiként a nyelv a megértés feltétele, a megértés hiánya is nyelvileg jelenik meg.

Nyelvfilozófiai tételével a kanti filozófiát nemcsak abból az irányból közelíti meg, mint később a huszadik századi gondolkodók, hanem a nyelv tudati megragadása felől is. A nyelv nemcsak a gondolatok hordozója és helye, hanem olyan, amit a tudatnak meg is kell ragadnia, mintegy maga is a tapasztalati megismerés tárgya. Bár ezt a tételt nem fogalmazza meg, de állításainak következménye, hogy az empirikusan megjelenő nyelvet egy olyan tudat ragadja meg, amelynek gondolatai maguk is nyelvi szerkezetűek. Amikor Hamann kijelenti, a „szavaknak... esztétikai és logikai képességük” van (268.), akkor azt sugallja, hogy nyelvhasználat során a szavakat érzékileg megragadjuk, halljuk, látjuk, ugyanakkor a szavak a fogalmakhoz és az észhez is „tartoznak”. Ha így van, akkor a nyelv és a szavak bizonyos értelemben a

gondolatok formái, másrészt viszont Hamann által „kritikai *jelenségek*”-nek nevezett ottlévő dolgok, „kísértetek, nem-szavak vagy szószörnyek (*Unwörter*), és csak meghatározott tárgyakra való használatuk alkalmazása és jelentése által jönnek létre az értelem számára.” (268. fordítás módosítva) A megragadott és megismert szavak korrelálnak a tárgy szemléletével, amire az adott szó vonatkozik, és kialakul a jelentés.

Hamann gúnyolódik königsbergi polgártársán, Kanton, aki az ész a tapasztalattól függetlenül mint annak feltételét kívánja vizsgálni, mondván, „miután nem tudjuk, mit is keresett az ész 2000 éven keresztül a tapasztalaton túl, nem csak egyszerűen elcsügged elődeinek előrehaladó pályáján, hanem egyben éppoly nagy daccal odaigéri a türelmetlen kortársaknak, mégpedig rövid időn belül azt az általános ... bölcssek követ, melynek a *vallás* tüstént alárendeli majd a maga *szent voltát*, a *törvényhozás* pedig a maga *fenségét*”. (264.) Látható, hogy a különös nyelvfilozófiai megsejtések dacára, mint később Nietzsche is, félreérti, ironikus játéka kedvéért leegyszerűsíti Kant kritikai elméletét. Ami a leginkább megbocsájthatatlan ennek a nyugtalan és hóbortos rajongónak a művében, hogy semmi jelét sem láthatjuk, hogy fölismerte volna kortársában azt a géniuszt, akinek művei döntően meghatározták az utóbbi kétszáz év nyugati gondolkodását. (*Johann Georg Hamann válogatott filozófiai írásai. Válogatta, fordította, a magyarázó jegyzeteket, az elő- és utószót írta Rathmann János. Pécs, Jelenkor, 2003, 302 p.*)

Boros János

filozófus

CONTENTS

Immunogenomics: Genome Based Immunology

Guest editor: András Falus

András Falus: Immunomics: Systems Biology and the Future of Immunology	642
Zoltán Prohászka: Will Be the Susceptibility for Frequent Diseases Predictable by Genetic Knowledge??	645
Éva Rajnavölgyi: The Interface of Immunogenomics and Tumor Immunology	652
Győző Petrányi – Éva Gyódi: The Molecular Genetic Role of Major Histocompatibility Complex in the Self/Non-self Discrimination and its Importance in the Phylogenesis	659
Gabriella Sármay – Ákos Kertész – Adrienn Angyal – Máté Maus – Dávid Medgyesy: Signal Transduction and Immunogenomics: New Findings in the Research of Signalling Processes of Immune Cells	671
Edit Buzás: Carbohydrate-Specific Immunity	683
Márta Széll – Zsuzsanna Bata-Csörgő – Enikő Sonkoly – Attila Dobozy – Lajos Kemény: Genomics Research in Dermatology	688
Csaba Szalay: Genomic Background of Asthma	700
Júlia Szekeres-Bathó: Immunogenomics of Pregnancy	708
Imre Kacs Kovics – Balázs Mayer – Zsuzsanna Kiss – Márton Doleschall – Zsuzsanna Bősze – Balázs Bender: Genetic Regulation of FcRn Involved in Transport and Catabolism of IgG	714

Study

Dezső Horváth: CERN's 50th Anniversary	724
László Jéki: Angels, Demons, Anti-Material and the CERN	739

Academy Affairs

Report on the General Assembly of HAS (<i>László Szabados</i>)	741
Szilveszter Vizi E. elnöki beszámolója az MTA tisztújító közgyűlésén	749

<i>Outlook (László Jéki – Júlia Gimes)</i>	767
--	-----

Obituary

Ferenc Vajda (<i>István Erényi</i>)	772
András Márkus (<i>József Vancza</i>)	774

<i>Book Review</i>	775
--------------------------	-----

Ajánlás a szerzőknek

1. A Magyar Tudomány elsősorban a tudományterületek közötti kommunikációt szeretné elősegíteni, ezért elsősorban olyan kéziratokat fogad el közlésre, amelyek a tudomány egészét érintő, vagy az egyes tudományterületek sajátos problémáit érthetően bemutató témákkal foglalkoznak. Közlünk téma-összefoglaló, magas szintű ismeretterjesztő, illetve egy-egy tudományterület újabb eredményeit bemutató tanulmányokat; a társadalmi élet tudományokkal kapcsolatos eseményeiről szóló beszámolókat, tudománypolitikai elemzéseket és szakmai szempontú könyvismertetőket.

2. A kézirat terjedelme szöveges tanulmányok esetében általában nem haladhatja meg a 30 000 leütést (a szóközökkel együtt, ez kb. 8 oldalnak felel meg a MT füzetekben), ha a tanulmány ábrákat, táblázatokat, képeket is tartalmaz, a terjedelem 20-30 százalékkal nagyobb lehet. Beszámolók, recenziók esetében a terjedelem ne haladja meg a 7-8 000 leütést. A teljes kéziratot .rtf formátumban, mágneslemezen és 2 kinyomtatott példányban kell a szerkesztőségbe beküldeni.

3. A közlemények címének angol nyelvű fordítását külön oldalon kell csatolni a közleményhez. Itt kérjük a magyar nyelvű kulcsszavakat (maximum 10) is. A tanulmány címe után a szerző(k) nevét és tudományos fokozatát, a munkahely(ek) pontos megnevezését és – ha közölni kívánja – e-mail-címét kell írni. A külön lapon kérjük azt a levelezési és e-mail címet, telefonszámot is, ahol a szerkesztők a szerzőt általában elérhetik.

4. Szöveg közbeni kiemelésként dőlt, (esetleg félkövér – bold) betű alkalmazható; ritkítás, VERZÁL betű és aláhúzás nem. A jegyzeteket lábjegyzetként kell megadni.

5. A rajzok érkezhetnek papíron, lemezen vagy email útján. Kérjük azonban a szerzőket: tartsák szem előtt, hogy a folyóirat fekete-fehér; a vonalas, oszlopos, stb. grafikonoknál tehát ne használjanak színeket. Általában: a grafikonok, ábrák lehetőség szerint minél egyszerűbbek legyenek, és vegyék figyelembe a megjelenő oldalak mé-

reteit. A lemezen vagy emailben érkező ábrákat és illusztrációkat lehetőleg .tif vagy .bmp formátumban kérjük; értelemszerűen fekete-fehérben, minimálisan 150 dpi felbontással, és a továbbítás megkönnyítése érdekében a kép nagysága ne haladja meg a végleges (vagy annak szánt) méreteket. A közlemény szövegében tüntessék fel az ábrák kívánatos helyét.

6. Az irodalmi hivatkozásokat mindig a közlemény végén, abc sorrendben adjuk meg, a lábjegyzetekben legfeljebb utalások lehetnek az irodalomjegyzékre. Irodalmi hivatkozások a szövegben: (szerző, megjelenés éve). Ha azonos szerző(ktől) ugyanabban az évben több tanulmányra hivatkozik valaki, akkor a közleményeket az évszám után írt a, b, c jelekkel kérjük megkülönböztetni mind a szövegben, mind az irodalomjegyzékben. Kérjük, fordítsanak különös figyelmet a bibliográfiai adatoknak a szövegben, illetőleg az irodalomjegyzékben való egyeztetésére! Miután a Magyar Tudomány nem szakfolyóirat, a közlemények csak a legfontosabb hivatkozásokat (max. 10-15) tartalmazzák.

7. Az irodalomjegyzéket abc sorrendben kérjük. A tételek formája a következő legyen:

- Folyóiratcikkek esetében:

Alexander, E. O. and Borgia, G. (1976). Group Selection, Altruism and the Levels of Organization of Life. *Ann. Rev. Ecol. Syst.* 9, 499-474

- Könyvek esetében:

Benedict, R. (1935). *Patterns of Culture*. Houghton Mifflin, Boston

- Tanulmánygyűjtemények esetén:

von Bertalanffy, L. (1952). Theoretical Models in Biology and Psychology. In: Krech, D., Klein, G. S. (eds) *Theoretical Models and Personality Theory*. 155-170. Duke University Press, Durham

8. Havi folyóirat lévén a Magyar Tudomány kefelevonatot nem küld, de az elfogadás előtt minden szerzőnek elküldi egyeztetésre közleménye szerkesztett példányát. A tördelés során szükséges apró változtatásokat a szerző egy adott napon a szerkesztőségben ellenőrizheti.