

Horváth József

AZ AGYVELŐ ANTIGÉNJEI

Az agyvelő számos oldható fehérjét és sejttestecskéket tartalmaz, amelyeket különleges vegyi folyamatokkal izolálhatunk, vagyis választathatunk ki. A fehérjék és a sejttestecskék egyben antigének is. A szervezetbe jutva immunválaszt váltanak ki. Az immunválasz a sejtközvetített (celluláris) és a humorális ellenanyagok létrejöttét foglalja magában.

Elsősorban a sejttestecskék, mégpedig a szinaptikus vezikulák, a szinaptikus membrán, a riboszómák és az endoplazmatikus retikulum (mikroszómák) kiválasztásával foglalkoztam. Ezután következett a különféle idegsejtspecifikus fehérjék, mint az S-100, a neuronspecifikus enoláz (NSE), a tubulin, a neurin, a stenin, az acetilholin, a receptorprotein stb. kiválasztása. A munkám magába foglalta a felsorolt sejtorganellumok és fehérjék megfelelő ellenanyagának előállítását, kísérleti állatok immunizálásával. A szérumból kiválasztott ún. gamma-globulin, antitesteket tartalmazott, melyek további tisztítását úgynevezett immunoadszorbensek segítségével értem el. A legvégén a preparátum csak tiszta ellenanyagot tartalmazott, amelyek specifikus reakcióba léphetnek a termelésüket kiváltó antigénnel – fehérjével, vagyis az immunizálásra használt antigénnel. Az így előállított ellenanyagok segítségével kutattuk az agyvelő-antitestek biológiai hatását *in vitro*, izolált, subzofágeális (csiga) és cervikális ganglion (patkány) sejteken. Mikroelektronikus technikával regisztráltuk az ellenanyagok előidézte változásokat. A kísérleti eredmények azt mutatták, hogy az agyvelő-ellenanyagok a specifikitástól függően különféle változásokat idéznek elő a bioelektrikus aktivitásban az izolált ganglion sejteken. Ezek a bioelektrikus változások logikusan rámutatnak a hasonló változásokra *in vivo*, az emberi testben, a különféle pszichiátrikus betegségek (szkizofrénia, gyengeelméjűség, levertség és cerebrális sorvadás) esetében. Ezekből a kutatásokból 24–26 tudományos munkát közöltünk.

További kísérleteinkben felhasználtuk az agyvelőből kiválasztott idegsejtspecifikus fehérjéket, az S-100 proteint, amelynek jelenléte a glia-sejtekhez fű-

zódik, a másik protein a neuron-specifikus enoláz (NSE), már a neve is rámutat, hogy az idegsejtekben található. A neuropszichiátrikus betegségek patogenézise még mindig eléggé ismeretlen, bár többféle elmélet létezik, de egyik sem tudja teljesen megmagyarázni az idegbetegségek folyamatát. Mi feltételeztük, hogy a neuron-glia komplex fehérjéi-antigénjei külső és belső tényezők hatására (vírusok, baktériumok, toxinok, kábítószeres, gyógyszerek, félelem, fizikai bántalmak, stb.) megváltoztatják szerkezetüket, így módosított antigénekké, autoantigénekké válnak. Ezek az autoantigének érzékennyé teszik (azaz szenzibilizálják) a szervezetet a neuron-glia komplex antigénjeire. Autoimmunitást idéznek elő a szervezetben. Ha ez így van, akkor bőrpróba segítségével az idegsejt-antigénekkel kimutatható a szervezet szenzibilizálása az elmekórtani betegségeken.

Kb. 2000 beteget vizsgáltunk S-100 és NSE idegsejt-fehérjékkal, ami abból állt, hogy az említett antigénekből 0,1 ml-t a páciensek bőrébe juttattunk. Az antigének beadása helyén bőrreakció jelentkezett, és azt három óra elteltével milliméterekben mértük. Ez a korai típusú túlérzékenység (Arthus-reakció), a 24 óra múlva jelentkező pedig a késői típusú túlérzékenység (hiperszenzibilitás), ezt is ugyanúgy mértük. Az Arthus-reakciót az S-100 antigénre a betegek többsége kifejllesztette. A gyengeelméjű betegek 95 százaléka, a cerebrális sorvadás 81 százaléka, a levertség 81 százaléka volt pozitív, míg a szkizofréniában szenvedő betegeknek csak a 74 százaléka. A késői típusú túlérzékenység legkifejezettebb volt a cerebrális sorvadásnál, mégpedig 93 százaléka, a levertségnél 92 százaléka, gyengeelméjűség esetében 91 százaléka, s valamivel kisebb volt a szkizofréniás betegekénél (70 százaléka). Az NSE-vel végzett bőrpróbák jóval gyengébbeknek bizonyultak.

Ezen eredmények alapján állíthatjuk, hogy a felsorolt különböző tényezők között a sejtközvetített immunitás is hozzájárul a neuropszichiátrikus betegségek kialakulásához, de nem állítjuk, hogy az autoimmunitás a kezdeti okozója a neuron-glia komplex megsértésének és következménye a pszichiátriai szimptomáknak. Ezekből a kutatásokból kb. 12 tudományos munkát jelentettünk meg.

A közelmúltban kutatásunk tárgya volt, hogy van-e, és ha igen, milyen az összefüggés a kábítószerélvezők (heroin), valamint a HIV+ és HIV- páciensek között. Ezekben a kutatásokban is az S-100 és NSE antigént használtuk. HIV+ és HIV- kábítószerélvező betegekben bőrpróba segítségével kutattuk a túlérzékenységet a fent említett antigénekre. Az ellenanyagok jelenlétét szintén kutattuk az ún. ELISA-próbával.

Az eredmények azt mutatták, hogy a HIV+ kábítószerélvezők nagy százaléka tartalmaz ellenanyagot az S-100 (70 %) és NSE (57 %) antigénekre, úgyszintén nagy százalékban túlérzékenyek az S-100 (83 %) és NSE (59 %) idegsejt-antigénekre. A kábítószerélvező HIV- páciensek jóval kevesebb százaléka tartalmaz ellenanyagot az S-100 és NSE antigénekkel szemben, s kevésbé túlérzékenyek az S-100 és az NSE fehérjékre.

A legegyszerűbb magyarázat az lenne, hogy a kábítószerélvezőknl a heroin vagy a HIV vírus, vagy mindkettő együttvéve megrongálják az agyvelő idegsejtjeit, előidézik az S-100 és NSE antigének (autoantigének) felszabadulását a szervezetben. Ezek az autoantigének aktiválják a humorális és celluláris immunszerkezetet az ellenanyagok termelésére és a túlérzékenység előidézésére. A HIV+ narkomániásoknál a HIV vírus még inkább elősegíti az autoantigének felszabadulását az agyvelőből és így az ellenanyagok termelését és a túlérzékenység kifejlődését a szervezetben. Mindenesetre az említett folyamatok mellett még sok más tényező is szerepel, vagy közbejárt. Ez a munkánk tavaly jelent meg az *Int. J. Neuroscience* folyóiratban és igen nagy az érdeklődés iránta.

Rezime

Antigeni mozga

Biološka aktivnost anti-mozak antitela (ABAs) ispitivana je na modelu izolovane ganglije vinogradskog puža (*Helix pomatia*) i cervikalne ganglije pacova. ABAs su dobijeni imunizacijom kunića sa S-100, NSE, mikrozomima, sinaptičkim membranama i bioelektrične promene pre i posle izlaganja neurona anti-mozak antitelima. U zavisnosti od specifičnosti, ABAs izazvali su značajne promene u bioelektričnim aktivnostima neurona. Ove promene upućuju na mogućnost sličnih pojava in vivo između ABAs i neurona u organizmu i mogu izazvati funkcionalne promene neurona što dovodi do psihijatrijskih oboljenja.

Ispitivan je odnos između imunološke preosetljivosti i psihijatrijskih oboljenja. Pacijenti sa cerebralnom atrofijom, demencijom depresijom i scizofrenijom testirani su pomoću kožnih proba sa S-100 i NSE proteinima. Skoro svi pacijenti su razvili pozitivne kožne reakcije na S-100 i NSE antigene. Najveći procenat pozitivnih kožnih proba dobijene su u pacijentima sa cerebralnom atrofijom (93%), depresijom (92%), demencijom (91%), a znatno su slabije reakcije u pacijentima sa scizofrenijom (70%). U kontrolnih osoba procenat pozitivnih reakcija bio je 9%. Ovi rezultati upućuju na direktan uticaj celularnog imuniteta na razvoj psihijatrijskih oboljenja.

Narkomani (HIV+ i HIV-) testirani su subcutano sa S-100 proteinom mozga čoveka i neuron specifičnom enolazom (NSE), na kasnu kožnu preosetljivost i prisustvo autoantitela. Rezultati pokazuju da učestalost i intenzitet kožnih proba na S-100 i NSE su znatno veći u HIV+ nego u HIV- osoba. Prisustvo i količina anti-S-100 i anti-NSE autoantitela u HIV+ bolesnika značajno su veća u odnosu na HIV-. Povećanje broja pacijenata sa autoantitelima i kožnim reakcijama na S-100 i NSE proteine bile su proporcionalno pozitivne sa dužinom narkomanskog staža. Smatra se da heroin sam, ili zajedno sa HIV infekcijom oštećuje neuron-glija kompleks, izaziva oslobađanje autoantigena (S-100 i NSE) koji zatim aktiviraju autoimune mehanizme organizma što dovodi do humoralnog i celularnog autoimuniteta na nervne antigene.

Summary

Brain antigens

The effects of anti-brain antibodies (ABAs) on neurons of the snail (*Helix pomatia*) and cervical ganglion of the rat was investigated. ABAs were produced in rabbits using S-100 protein, NSE, microsomes, synaptic membranes and synaptic vesicles of the rat brain. Using microelectrode technique, recordings were made before purified ABAs. The results showed that according to the specificity, of ABAs they induced profound changes in the bioelectrical activity of neurons. It is logical to assume that an *in vivo* collision and consequent appearance of psychiatric symptoms in patients.

The correlation between immunological hypersensitivity and psychiatric diseases were investigated. Patients with cerebral atrophy, dementia, depression and schizophrenia were skin tested with human brain proteins, S-100 and NSE (neuron specific enolase). Almost all patients developed positive skin reactions to S-100 protein was highest in patients with cerebral atrophy (93%), depression (92%), dementia (91%) and lower in patients with schizophrenia (70%). Of control subjects only 9% responded to S-100 protein. The skin reactions to NSE were much less pronounced. The results indicate that cell-mediated immune processes may be involved in brain mechanisms underlying psychiatric diseases.

Heroin addicts (HIV+ and HIV-) were tested subcutaneously with human brain S-100 protein and NSE to evaluate the delayed hypersensitivity skin reactions to these antigens. Serum autoantibodies were detected by ELISA. In drug-dependent patients the incidence and severity of delayed hypersensitivity skin reactions to S-100 and NSE were much more manifested in HIV+ than in HIV- subjects. The occurrence and amount of anti-S-100 and anti-NSE autoantibodies were much higher in HIV+ than in HIV- heroin addicts. The incidence of both autoantibodies and delayed skin reactions was positively related to the duration of drug abuse. It has been suggested that the high incidence of autoimmune phenomena in heroin-dependent subjects is that heroin itself, or HIV infection or both, by damaging brain tissue, increase the release of S-100 and NSE antigens in circulation, trigger humoral and cell-mediated components of the immune system and thus lead to hyperimmune responses to brain antigens.