

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:

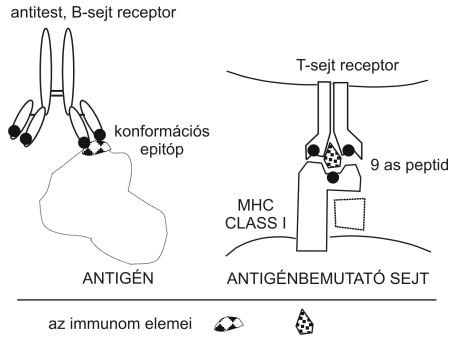
1. az antigénreceptorok repertoárjait kombinatorikus eseménysor (génátrendezés és szomatikus hipermutáció) hozza létre
2. a molekuláris és celluláris kölcsönhatások jól vizsgálhatóak
3. komplex genetikai és jelátviteli utak tanulmányozhatóak

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 variációjára.

Ezek a számok óriási variációs és potenciális eseményhalmazt 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

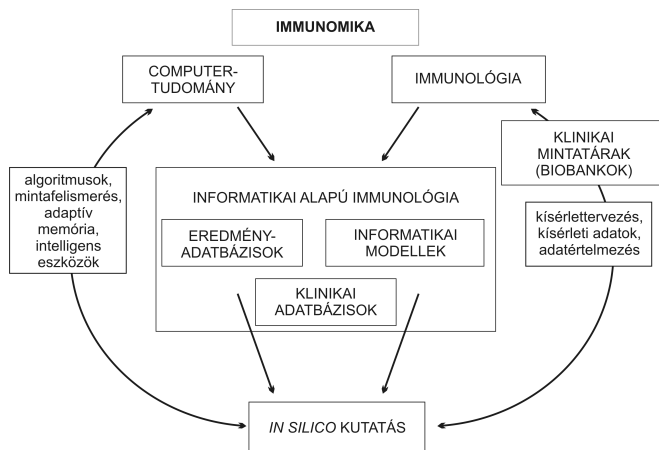


1. ábra • A külvilágnak azon része (*immunom*) amely az immunrendszerrel reagál, kapcsolatba lép az antigénreceptorokkal (antitest a B-sejtek és T-sejt receptor a T-sejtek membránján). Ez az egyén szintjén megvalósuló polimorfizmus. Utóbbi esetében a populációs polimorfizmust reprezentáló MHC is szerepet 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 kutatás 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 hátterét értékelő immundiagnosztikához, a személyre szabott immunterápiákhoz (például az „intelligens” antimikrobiális és antitumor 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 alap kutatási 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://fermi.utmb.edu/SDAP/>
 URL2: <http://research.i2r.a-star.edu.sg/multipred/>
 URL3: <http://wehih.wehi.edu.au/mhpcpe/>
 URL4: <http://www.allergome.org/>
 URL5: <http://www.immunomicsonline.com/>
 URL6: <http://www.syfpeithi.de/>