

––––––––––––––––––––––––––––––––––—–––––––––––––––––––––––––––––––––––––––

**BUDAPESTI MŰSZAKI EGYETEM**

**Mezőgazdasági Kémiai Technológia Tanszék**

**EGÉSZSÉGÜGYI MIKROBIOLÓGIA**

biomérnök szakos hallgatók számára

(egészségügyi szakirány)

**VI. FEJEZET**

**Járványtani mikrobiológia: a patogenitás és a rezisztencia tényezői**

**Írta:**

**Sveiczer Ákos**

**Lektorálta:**

**dr. Novák Ervin**

1997

Ebben a fejezetben a patogén mikroorganizmusok és a gazdaszervezet kölcsönhatásait ismertetjük. Jellegükből adódóan a kórokozók igyekeznek megbetegíteni gazdájukat, a gazdaszervezet pedig ennek elhárítására törekszik. Először a kórokozók oldaláról a patogenitás fogalmával, meghatározásával és tényezőivel, az ún. virulenciafaktorokkal foglalkozunk; majd pedig a gazdaszervezet kórokozókkal szembeni védekezésének tényezőivel. Természetesen ezúttal is igyekszünk számos példán keresztül illusztrálni az egyes fogalmakat és folyamatokat.

**Patogenitás és virulencia**

Amint azt már korábban leszögeztük, a **patogenitás** (kórokozó-képesség) fogalma általánosan nem értelmezhető, csak két adott **faj**, a kórokozó és a gazdaszervezet viszonyában. A patogenitás nem mérhető mennyiség. A kórokozó többnyire valamilyen mikroorganizmus, a gazdaszervezet pedig lehet növény, állat v. ember is. A patogén mikrobákra tehát mindig jellemző egy bizonyos fokú gazdaspecifitás v. patogenitási spektrum, azaz csak bizonyos élőlényeket betegítenek meg, sőt sokszor azokat is csak opportunista módon.

A patogenitás fokát a **virulencia** fejezi ki, ami már mérhető mennyiség. A virulencia nem fajok, hanem konkrét populációk, **törzs**ek közötti viszonyt fejez ki, legalábbis a kórokozó oldaláról. Használatának az az egyszerű oka, hogy egy adott patogén faj különböző törzsei eltérő mértékben betegíthetik meg a gazdaszervezetet. Pl. a *Streptococcus pneumoniae*t humán patogén baktériumnak tartjuk, de csak a tokos törzsei **virulens**ek, a nem tokos törzsek **avirulens**ek. Egy törzs attól lehet virulens, hogy bizonyos tényezői, az ún. virulenciafaktorok valamilyen módon elősegítik a kórfolyamat kifejlődését. Az előző példában a tok is egy ilyen virulenciafaktor (ld. később).

**A virulencia mérése**

A virulencia úgy mérhető, ha az adott kórokozó törzset **laboratóriumi állat**okba oltjuk, s elegendően hosszú inkubációs idő alatt vizsgáljuk a betegségek ill. pusztulások felléptét. A mért virulencia nemcsak a mikrobatörzstől, hanem a laboratóriumi állat kiválasztásától is függ. Utóbbinak nemcsak a faja (egér, patkány, nyúl, hörcsög, stb.), hanem fajtája, neme, kora is számíthat. Szintén fontos a kórokozónak az állatba történő beoltási módja is, ami történhet **per os** (**p.o.**, azaz szájon át, orálisan), **intravénás**an (**i.v.**, azaz vénába), **intramuszkuláris**an (**i.m.**, azaz izomba), **perkután** (**p.c.**, azaz bőrbe), **szubkután** (**s.c.**, azaz bőr alá), ill. **intrakraniális**an(**i.c.**, azaz koponyába).

A használatos kísérleti állatok gyakran **csíramentes (germ free)**, de legalábbis **patogénmentes**, ún. **SPF** (specific pathogen free) egyedek. Az ilyen állatokban a kísérletek jobban értékelhetők, hiszen az SPF egyedeknél tudjuk, hogy csak azon patogén mikrobákat tartalmazhatják, amelyekkel a kísérlet során beoltották őket, ill. a csíramenteseknél az autochton flóra kompetitív hatásával sem kell számolnunk. A csíramentes állatok tenyésztése, fenntartása, táplálása inkubátorokban történik. Mivel a magzat alapvetően steril, ezért ha aszeptikus körülmények között végzett császármetszéssel “születik” meg, akkor az újszülött csíramentes lesz, s ez az állapot speciális inkubátorokban hosszan fenntartható. Ilyen csíramentes vagy patogénmentes állatokban a **patogenitás mechanizmusa** (pl. *Streptococcus* fajok cariesképzése) is sokkal jobban tanulmányozható, mint normál életvitelű egyedekben.

A virulencia gyakran használt mértéke a **minimális infektív dózis**: az a legkisebb kórokozó darabszám, ami már típusosan létrehozza a betegséget. Mérése egyre csökkenő dózisú oltásokkal lehetséges. Minél kisebb értéke, annál virulensebb az illető törzs az adott gazdára, pl. amíg a *Bacillus anthracis* virulens törzseiből 10 baktérium (!) elpusztíthatja a tengeri malacot, addig a *Bacillus subtilis*ből csak 10 millió. Utóbbi virulenciája tehát csak a milliomod része az előbbinek.

Szintén a virulenciát méri az **LD50**: az a letális dózis, ami a megfertőzött populáció felének elpusztításához szükséges. Analóg a mérgekkel, toxinokkal kapcsolatos LD50-nel, csak míg mérgek esetén értékét mg-ban adják meg, addig mikrobáknál csíraszámban, és általában a kísérleti állat testtömegére vonatkoztatják. Azért a populáció felének elhullását veszi figyelembe ez a paraméter, mert az egyedek között nagyon eltérő is lehet az érzékenység. Az érzékenység normális eloszlású változó, ennek megfelelően az LD50 az átlagos érzékenységű egyed elpusztításához szükséges dózissal egyenlő, s ez az érték csak kis mértékben függ a kísérleti populáció egyedeinek érzékenységétől. A teljes populáció elpusztításához (LD100) az előzőnél egyrészt sokkal nagyobb dózis kell, másrészt a legrezisztensebb egyed érzékenysége erősen függ a kísérleti egyedektől, ezért az LD100 használata nem célszerű.

Kérdés lehet, hogy egy bizonyos betegséget egy adott gyógyszerrel érdemes-e kezelni. Ennek megválaszolásához egy gyógyszeresen kezelt populációban meghatározzuk az LD50-et, s azt összehasonlítjuk a kontrollcsoport LD50 értékével. Ha a kezeltek esetén nagyobb az LD50, akkor a kezelésnek van értelme, egyébként nincs. Az egyetlen probléma, hogy a két, “félig elpusztított” csoport között két tényezőben is különbség adódik, eltér a gyógyszeres kezelésen kívül az oltáshoz használt csíraszám is; ezért a gyógyszer terápiás hatása egzaktul nem adható meg.

A fenti terápiás probléma kiküszöbölésére alkalmazható az **LT50** (letális tempus): az az idő, amely alatt egy alkalmasan megválasztott dózis elpusztítja a populáció felét. Ez is a virulencia használatos mértéke, s a gyógyszer hatásának mérésére ez a paraméter alkalmasabb, mint az LD50. Ebben az esetben a kontroll és a kezelt csoportot azonos csíraszámmal oltjuk (eltérés csak egy tényezőben, a gyógyszeres kezelésben van), s a folyamat időbeli lefutását vizsgáljuk. Ha a gyógyszer jó, a kezelt csoportban az LT50 jelentősen megnő a kontrollhoz képest, míg az LT50 csökkenése súlyosbító (provokáló) hatásra utal.

**A virulencia mesterséges befolyásolása**

Már említettük, hogy egy mikrobatörzs virulenciája egy gazdaszervezet viszonyában a virulenciafaktoroktól függ. A klasszikus példa ismert, mely szerint a *Streptococcus pneumoniae* virulens törzse tokját elveszítve azért nem válik véglegesen avirulenssé, mert genetikai információja révén a tokot újra fel tudja építeni. Ha a tokképzés genetikai információja megsérül v. elvész, akkor válik tényleg avirulenssé ez a baktériumtörzs. Tehát a virulenciafaktorokat többnyire gének kódolják (bár azok sokszor extrakromoszómásan helyezkednek el, ld. később), s ez megteremti annak alapját, hogy mutációs/szelekciós módszerekkel a virulenciát mesterségesen befolyásolhassuk.

Különösen a “tisztán” szelekciós módszerek terjedtek el már évtizedekkel ezelőtt. Direkt mutáció alkalmazása azért nem fontos, mert a spontán mutációk miatt egy “egységes” mikrobapopuláció is különböző virulenciájú egyedeket tartalmazhat, amelyek egymástól elválaszthatók. Az átlagosnál erősebben v. gyengébben virulens törzsek egyaránt elkülöníthetők, de a munka célja többnyire élő, legyengített humán kórokozók szelektálása. Az eljárás neve **passzálás**: lényege, hogy egymás után sokszor átoltják a mikrobát valamilyen táptalajon v. élőlényben.

Ha egy kísérleti állatot beoltunk parazita mikrobájával, akkor először a legvirulensebbek fognak elszaporodni. Ha mindig a korán elszaporodottakat oltjuk tovább, egyre virulensebb törzset kaphatunk. De ha olyan mikrobával dolgozunk, amelyik pl. egereket és embereket egyaránt megbetegíthet, jó esélyünk van arra, hogy az egerekben passzált törzs egyre virulensebb lesz ugyan egerekre, de ugyanakkor egyre kevésbé virulens emberekre. Ennek az lehet az oka, hogy más virulenciafaktorok segítik a mikrobát az egér, s más az ember megbetegítésében. Ha sokáig egérben él, egyre jobban adaptálódik hozzá, de egyre inkább elveszíti közben humán patogenitási képességét.

Ha rossz minőségű táptalajon passzáljuk a mikrobát, ami csak a puszta fennmaradást biztosítja, akkor a virulencia fokozatosan gyengül. *Calmette* és *Guérin* 13 éven át, összesen 230-szor oltották át epés-glicerines burgonyatáptalajon a *Mycobacterium bovis* eredetileg virulens törzsét, míg az a kísérleti állatban végre generalizált TBC helyett csak a beoltás helyén enyhe, spontán gyógyuló elváltozást eredményezett. A végeredmény egy ún. **attenuált (**csillapított) törzs lett, amely elveszítette virulenciáját, de megőrizte immunológiai tulajdonságait, s ezért vakcinaként alkalmazható (BCG-oltás). A passzálás jelentősége tehát a humán populáció aktív immunizálására alkalmas attenuált törzsek szelektálása.

**Társfertőzések (kollaborációk)**

Gyakori jelenség, hogy ha két (esetleg több) mikroba egyszerre megfertőzi ugyanazt a gazdaszervezetet, a kórkép eltér hatásaik egyszerű “összegétől” (még az is lehet, hogy egyikük önmagában nem is patogén). A **kollaboráció** jelenségének oka, hogy az egyik mikroba olyan körülményeket teremt a szervezetben, ami fokozza (esetleg csökkenti) a másik virulenciáját. Pl. a fogak felszínén a *Streptococcus mutans* kiválasztott tokanyaga, a glukán révén plakkot képez. Ebben a plakkban a savképző baktériumok rögzülnek, s lehetővé válik, hogy az általuk termelt sav károsítsa a fogzománcot (caries). Direkt virulencia fokozás történik akkor, amikor a *Haemophilus influenzae* elhasítja az influenza-A-vírus egyik virulenciafaktorát, a H-antigénjét, s így közvetve részt vesz a kórkép súlyosbításában (“spanyol nátha”). Számos példát ismerünk már a vírusok közti társfertőzésekre is (ld. vírusinterferencia).

**Virulenciafaktorok**

Mindazon tényezőket, amelyek lehetővé teszik a megbetegítő képesség kifejeződését, **virulenciafaktorok**nak nevezzük. Hiányukban a betegség létre sem jönne v. legalábbis enyhébb lenne a kórlefolyás. Sok közülük fehérje természetű, mint pl. a diftériatoxin v. a hemolizinek. Ezeket nyilvánvalóan a mikroba megfelelő génjei kódolják, de azok sokszor nem a genomban, hanem plazmidokon helyezkednek el. Mivel a plazmidokat a baktériumok képesek egymásnak átadni, így eredetileg nem patogén fajok egyes törzsei virulenssé válhatnak. Ezért lehetséges, hogy a humán bélflóra közönséges tagjának, az *Escherichia coli*nak vannak különböző kórképeket okozó törzsei is. A másik lehetőség a virulenciafaktorok “terjedésére” a lizogén konverzió, amikor a gén a genomban található ugyan, de bakteriofágok beépülésével került oda, s megfelelő hatásokra a fágok kihasadva más baktériumokat fertőzhetnek meg, közben virulenssé téve azokat is. Profágok hordozzák pl. a skarlát tüneteiért (bőrkiütések) felelős eritrogén toxin információját.

A virulenciafaktoroknak öt típusuk különíthető el, úgy mint adhéziós faktorok, antifagocita hatású felszíni anyagok, bizonyos extracelluláris enzimek, exotoxinok és endotoxinok. A határvonalak ezen kategóriák között nem mindig élesek.

Az **adhéziós faktorok** a mikrobák, leginkább a baktériumok adhézióját segítik elő. Egyrészt bizonyos felszíni glikoproteineket és proteineket, az **adhezinek**et soroljuk ide, amelyek antigének is egyben; másrészt pedig az **adhéziós fimbriák**at (pílusok). Ezen faktoroknak a gazda-, sőt a szerv- ill. szövetspecifitásban is fontos szerepük van (pl. a *Bordetella pertussis* és a humán orrüreg csillószőrös hengerhámsejtjeinek kölcsönhatása). Gyakran plazmidok kódolják őket, ami megteremti a különböző baktériumok közötti terjedésük lehetőségét. A vírusok adszorpciót segítő felszíni antigénjei is tk. ide sorolhatók, bár azokat nem nevezik adhezineknek.

Az **antifagocita hatású felszíni anyagok** v. **agresszinek** az aspecifikus celluláris védelmet gátolják, azaz a fagocita sejtek (makrofágok és neutrofil leukociták) működését. A makrofágok felülete negatív töltésű, s így könnyebben megközelítik a pozitív töltésű felszínnel rendelkező mikrobákat. A **tok** azonban negatívvá teheti a mikroba felszínét, s így egyszerűen elektrosztatikusan eltanácsolja a makrofágokat, mint pl. a *Streptococcus pneumoniae* esetében. Gram-negatív baktériumok (pl. patogén *E. coli* törzsek) esetén gyakori, hogy a lipopoliszacharid-réteg is antifagocita, pontosabban **repellens** hatású (negatív kemotaxis), ezért a tok elvesztése nem jár együtt a virulencia elvesztésével. A *Cryptococcus neoformans* élesztőgomba esetén a tok annyira vastag, hogy mechanikailag teszi lehetetlenné a fagocitózist. A tok anyagai szénhidrátok és/vagy polipeptidek, amelyek zömmel antigénhatásúak. Vannak azonban olyan agresszinek is, melyeket az immunrendszer nem ismer fel idegenként, azaz nem reagál rájuk, ezek az ún. **mimikri-antigének** tehát álcázzák a mikrobát (pl. egyes patogén *E. coli* törzsek felszíni antigénjei között találunk ilyeneket).

Az **extracelluláris enzimek** között különböző litikus enzimeket: sejt- és szövetoldókat találunk, amelyek többnyire a mikroba szóródásában segítenek, mások pedig a védekezési rendszer elemeit károsítják v. eltávolítják azokat a mikroba környezetéből. A valódi toxinoktól nem mindig különböztethetők meg egyértelműen. A továbbiakban részletesebben is fogunk foglalkozni velük, akárcsak az **exo-** és az **endotoxinok**kal.

**Exotoxinok**

Mint azt már korábban leszögeztük, az **exotoxinok** a tulajdonképpeni valódi toxinok (**eutoxinok**). **Extracellulárisak**, tehát kilépnek a mikroba testéből (a tenyészet szűrletében is megtalálhatók), ezért távolra is képesek hatni. A **távolhatás** kétféleképp is értelmezhető: az egyik lehetőség, hogy a toxin célszerve távol van a kórokozó betelepedési helyétől, tehát a mikroba helyett csak a toxin árasztja el a szervezetet (**toxémia**, pl. a tetanus esetén); a másik pedig az, hogy a hatás még távolabbi: az élő mikroba be sem jut a szervezetbe, hanem csak a toxinja, mint pl. a botulizmus esetén (toxémia itt is fellép).

Az exotoxinok **specifikusak**: egy bizonyos mikroba termeli őket, s egy bizonyos gazdaszervezet valamilyen szövetében/szervében specifikus károsodást okoznak. Toxicitásuk nagyon erős, de csak a toxinra jellemző inkubációs idő után hatnak. Kémiailag gyakran **fehérjék**, s ennek megfelelően hőre és proteázok hatására többnyire érzékenyek. **Antigénhatásuk** kifejezett: a szervezet ellenük **antitoxin**t termel, ami neutralizációs ellenanyagként funkcionál, s a betegség terápiájában és/vagy megelőzésében is használható (passzív védőoltás). A formalinos kezelés inaktíválja az exotoxinokat: ezek átalakulnak **toxoid**dá v. **anatoxin**ná (a folyamat kisebb valószínűséggel spontán is bekövetkezhet). A toxoidok elveszítették toxikus hatásukat, de megőrzik immunológiai tulajdonságukat. Az attenuált törzsek (ld. korábban) analógjaiként a toxoidok is felhasználhatók a betegségek megelőzésében (tk. attenuált toxinoknak tekinthetők, s aktív immunizálásra alkalmasak).

Az exotoxinok egyik doménje mindig a célszerv sejtjeinek felszínén található receptorokhoz való kötődésért felelős, egy másik doménje pedig a toxikus tulajdonságot hordozza. Az antitoxinok a receptorkötő domén ellen irányulnak, ezért csak a toxin lekötődése előtt hatásosak. Az anatoxinok esetén pedig a receptorkötő domén funkcionálisan ép marad, ugyanakkor a toxikus domén viszont inaktíválódik. A következőkben néhány baktériumos eutoxinnal részletesebben is megismerkedünk.

Diftériatoxin

A **diftériatoxin**t a *Corynebacterium diphtheriae* azon törzsei termelik, amelyek a *tox* génnel rendelkező profágot tartalmazzák. A toxin egy 62-63 kD tömegű fehérje, melynek termelése részben a Fe2+ ionok által regulált. Hatása a riboszómáknál a transzláció elongációs lépésének gátlásában jelentkezik. Végeredményben a szívizmot, az idegrendszert és a légzőszerveket képes károsítani. Tisztított antitoxinját terápiásan használják. Toxoiddá képes átalakulni, a Di-Per-Te v. DPT-vakcina tartalmazza toxoidját.

Tetanospazmin

A **tetanospazmin** is fehérje, a *Clostridium tetani* törzsei termelik. A sérült bőrön át bejutó baktérium a sérülés közelében megtelepszik, s mivel invazivitása roppant csekély, csak a toxinja jut el a központi idegrendszerbe. A neuromuszkuláris szinapszisoknál gátolja az acetilkolin-észterázt, s ezáltal meggátolja az összehúzódott izmok elernyedését (merevgörcs). A görcs az arcon jelentkezik először, majd leszálló irányban terjed a szervezetben. A légzőizmok görcse okozza a beteg fulladásos halálát. Toxoidját a DPT-vakcina szintén tartalmazza, ill. antitoxinját pedig terápiásan használják.

Botulinusztoxin

A **botulinusztoxin**t a *Clostridium botulinum* megfelelő profággal rendelkező törzsei termelik, több típusa ismeretes. Ez a toxin kivételesen **hőstabil**: főzés v. rosszul végrehajtott sterilezés nem inaktíválja. Másik furcsasága **proteázrezisztens** jellege, sőt a gyomor proteázai fokozzák a toxin hatását (zimogén hatás)! Tipikus és súlyos (nagy letalitású) ételmérgezést okoz a toxin, a baktériummal a makroszervezet általában egyáltalán nem is találkozik. Hatását szintén a neuromuszkuláris szinapszisoknál fejti ki, de ellentétben a tetanospazminnal, gátolja az acetilkolin képződését. Ennek eredménye a petyhüdt bénulás: a beteg izmai nem képesek összehúzódni. A halált ebben az esetben is légzésbénulás okozza.

Koleratoxin

A **koleratoxin** egy tripszinrezisztens, 84 kD tömegű fehérje, a *Vibrio cholerae* termeli. Hatását a bélhámsejtek G-proteinjeire fejti ki, aminek eredményeképp nő ezen sejtekben a cAMP szintje. Ennek további következménye a nagyon erős víz- és sóvesztés. A beteg dehidratálódhat, illetve besűrűsödött vérét a szív nem képes keringtetni, ezért a toxin gyakran letális hatású.

Pertussistoxin

A *Bordetella pertussis* által termelt **pertussistoxin** is a G-proteinekre hat, de szemben a koleratoxinnal, a légutak csillószőrös hengerhámsejtjeit támadja meg. A cAMP szint felhalmozódása ebben az esetben a jellegzetes húzó köhögést okozza.

Eritrogén toxin

A *Streptococcus pyogenes* skarlátot okozó, profágos törzsei termelik ezt a gyenge hatású toxint. Az **eritrogén toxin** a kapillárisok falát károsítja, de csak exanthemát okoz. Toxoiddá nem alakul.

Lecitináz-C

A *Clostridium perfringens* gázgangrénát okozó törzsei termelik a **lecitináz-C**-t, amit ezért ***perfringens* alfa-toxin**nak, ill. **foszfolipáz**nak is neveznek. Tulajdonképpen egy erős toxicitású enzim, tehát átmenetet képez a valódi toxinok és az extracelluláris enzim jellegű virulenciafaktorok között. A foszfolipidek bomlását okozza a vörösvértestekben, s ennek következménye a **hemolízis**.

**Extracelluláris enzimek**

Ebbe a csoportba olyan enzimek tartoznak, amelyeket a kórokozó az exotoxinokhoz hasonlóan kijuttat a sejten kívülre. Hatásuk azonban nem toxikózis, hanem különböző sejtek, szövetek oldásával v. a védekezési rendszer elemeinek gátlásával segítik elő a kórkép kialakulását. Az eutoxinok és ezen enzimek közötti elhatárolás a gyakorlatban azonban sokszor nem éles. Az **extracelluláris enzimek** a virulenciafaktorok szerteágazóan népes csoportját adják. Legfontosabb képviselőiket a következőkben röviden ismertetjük.

Koaguláz

A *Staphylococcus aureus* gennykeltő törzsei általában termelnek **koaguláz**t. Ez az enzim katalizálja a **fibrinogén → fibrin** átalakulást, ezért a betelepült baktériumok körül egy fibrinburok képződik, ami lokális védelmet nyújt: a makrofágok és az ellenanyagok nem tudnak a kórokozók közelébe férkőzni. Ugyanakkor a mikroba szóródását is gátolja a fibrinburok, ezért **lokális gyulladások** jellemzik többnyire a *S. aureus* által okozott kórképeket. A koagulázt a vérplazma aktíválja.

Fibrinolizin

Elsősorban a gennykeltő *Streptococcus* fajok termelik a **fibrinolizin**t, ezért másik neve **sztreptokináz**. Érdekes módon kis mértékben néhány staphylococcus is termeli ezt az enzimet, bár hatása pont ellentétes a koagulázéval. Ez az enzim a plazminogén → plazmin átalakulást katalizálva **fibrinolízis**t hoz létre, ezért a sebeket lezáró fibrines gát oldásával a kórokozó szóródását segíti elő. Tisztított formában trombózis és agyvérzés elleni terápiában használható fel (vérrögoldás).

Dezoxiribonukleáz (DNáz)

A **DNáz**t is főleg *Streptococcus* fajok termelik, másik neve **sztreptodornáz**. A gennysejtek magjának bontásával a mikroba szóródását segíti elő, a genny hígan folyós lesz. A fibrinolizinnel együttes hatásuk eredményeként a streptococcusos kórképekre a gyulladások progrediálása (terjedése) jellemző. Ezen két enzimet a terápiában tisztított formában együttesen is alkalmazzák olyan esetekben, amikor egy tályogból a gennyet el kell távolítani (drénezés).

Hemolizinek

Számos mikroba termel különböző **hemolizinek**et, amelyek a vörösvértestek oldása révén egyes esetekben a kórkép kialakításában is szerepet játszanak. Hemolitikus hatása volt az eutoxinok között tárgyalt lecitináz-C-nek is, de a most tárgyalandók között is találunk toxikus hatásúakat. Sok Gram-negatív baktérium rendelkezik hemolizinekkel, amelyek plazmidokon kódoltak, ezért könnyen terjednek eltérő baktériumok között is.

Sokkal jelentősebbek viszont a Gram-pozitív streptococcusok hemolizinjei, a **sztreptolizinek**. Két típusuk van, az O- és az S-sztreptolizin. Az **O-sztreptolizin** oxigénérzékeny, kardiotoxikus és antigénhatású, az **S-sztreptolizin** pedig szérumérzékeny és citotoxikus a vörösvérsejtekre. Előbbit a diagnosztikában használják a streptococcusos fertőzések kimutatásában (AST, anti-sztreptolizin titer).

A staphylococcusok négyféle, többé-kevésbé toxikus hatású hemolizint termelnek, amelyek az alfa-, béta-, gamma- és delta-toxin v. -hemolizin neveket viselik. Az **alfa-toxin** eutoxin jellegű, hemolizál, nekrotizál és leukocid hatású (citotoxikus a leukocitákra). A **béta-hemolizin** bőrpírt okoz, nem toxin. A **gamma-hemolizin** gyenge hemolizin, s önmagában a **delta-hemolizin** is az, de utóbbi az alfa-toxinnal együtt szinergista módon részt vesz a nekrózisokban és a leukociták lízisében.

Kollagenáz, hialuronidáz

A **kollagenáz**t elsősorban klosztrídiumok, a **hialuronidáz**t pedig staphylo- és streptococcusok is termelik. A kollagénrostok proteolízise, illetve a kötőszövetek hialuronsavának hidrolízise révén a kórokozók invazivitásában töltenek be fontos szerepet.

Leukocidinek

A **leukocidinek** a leukocitákat elpusztító (leukocid hatású), s ezért a szervezet védelmi rendszerét gyengítő virulenciafaktorok. Számos mikroba termel leukocidineket, a legfontosabbak közülük a staphyloccoccusok két szinergista hatású antigénje, az S- és az F-proteinek, amelyek szelektívek a leukocitákra és a makrofágokra. Leukocid hatása van a már ismertetett staphylococcus alfa-hemolizinnek is.

Anthrax-toxinok

Az **anthrax-toxinok**at a *Bacillus anthracis* termeli. Három plazmidon kódolt, kollaboráló fehérje tartozik ide, amelyek inkább enzimek, mint valódi toxinok. A **protektív antigén** (PA) szerepe az antitestek elhárítása, a **letális faktor** (LF) citotoxikus hatású, az **ödéma faktor** (EF) pedig nekrotizál és az ödéma képződésért felelős. Utóbbi nem esszenciális, a PA és az LF is elegendő a lépfene klinikai tüneteinek kialakításához.

Proteázok

Egyes **proteázok** is virulenciafaktorok, amelyek az ellenanyagok hidrolízisére képesek. A fertőzési kapuknál aspecifikusan működő IgA molekulák inaktíválásában van fontos szerepük.

**Endotoxinok**

Azt már az eddigiekből tudjuk, hogy az **endotoxinok** nem valódi toxinok, hanem sejtalkotók (**pszeudotoxinok**). **Intracellulárisak**, tehát nem lépnek ki az élő mikroba testéből, ezért csak közelre képesek hatni. Az endotoxinok **nem specifikusak**: általános, a mikrobafajtól és -törzstől független hatásaik vannak. Kémiailag **lipidek** (a Gram-negatív baktériumok külső membránjába ágyazódó lipopoliszacharid (LPS) rétegének lipid-A tartalma), s ennek megfelelően hőre és emésztőenzimekre nem érzékenyek.

Toxicitásuk jóval **gyengébb**, mint ez eutoxinoké, viszont gyorsan, szinte inkubációs idő nélkül hatnak. Tisztítva tovább gyengül hatásuk, mert a lipid jellegű endotoxin tisztán rosszul oldódik, viszont nyersen az LPS rétegben levő poliszacharid komponensek oldott állapotban tartják. **Nincs antigénhatásuk** (a sejtfalnak van, de nem a toxinnak), ezért a szervezet antitoxinnal nem tudja közömbösíteni őket, ill. toxoiddá sem alakíthatók át.

Az endotoxinok hatása sokrétű. **Lázkeltő (pirogén)** hatásuk általános. Az endotoxinok hőstabilitása miatt a Gram-negatív mikrobákkal erősen szennyezett alapanyagokból készített ételek még főzés, sőt sterilezés után is pirogének maradhatnak. **Haemorrhagiás** hatásuk miatt a vörösvértestek átjuthatnak a sérült kapillárisok falán, s a szövetekbe jutva **nekrózis**t okozhatnak. A nekrózisban a szintén az endotoxinok hatására a leukocitákból felszabaduló savas foszfatáz és -glükuronidáz enzimek is szerepet játszhatnak. Az endotoxinok kis mennyiségben a fehérvérsejt-számot megemelik (**leukocitózis**), s ezzel fokozzák az aspecifikus védelmet. Nagy dózis esetén viszont a leukociták aggregálódása miatt **leukopénia** (az effektív leukociták számának csökkenése) következik be, az aspecifikus védelem gyengülésével. A vér alakos elemei közül a trombocitákra is hatnak az endotoxinok (**trombocitolízis**), aminek következtében hisztamin és szerotonin szabadul fel, s okoz további reakciókat. Végezetül az endotoxinok csökkentik a vérnyomást (**hipotónia**) és felszabadítják a **glükóz**t a máj és az izmok glikogénraktáraiból.

**Mikroba antigének**

**Antigén**nek nevezünk minden olyan anyagot, amelyet a szervezet idegennek tekint, s ellene **antitest**et (immunglobulin) termel. A mikrobák sejtalkotói és anyagcseretermékei között számos ilyen hatású anyag, **mikroba antigén** található. Az eddig tárgyalt virulenciafaktorok elég nagy hányada (főleg a fehérjetermészetűek) egyben antigénhatású is. A szervezet tehát megpróbálja idegenként megjelölni, s immunválasszal eliminálni a mikrobáknak pont azon tényezőit, amelyek azok virulenciájáért felelősek.

Amint látni fogjuk, az egyes mikrobáknak több antigénjük lehet, amelyek még fajon belül is nagy változatosságot mutathatnak. Az antigénjeikben különböző törzseket **szerotípusok**nak nevezzük. A mikroba antigéneknek és a szerotípusoknak egyaránt szerepük van a megbetegítésben, továbbá a baktériumok rendszerezésében, a diagnosztikában, a járványtanban és a vakcinák előállításában is. A mikrobák több antigénje közül nem biztos, hogy mindegyikre adott válasz (antitest) egyben védelmet is nyújt a betegséggel szemben. Az antigének közül **protektív antigének**nek nevezzük azokat, amelyek ellen termelt antitest védelmet is biztosít az adott kórokozó ellenében (az elnevezés kissé félreérthető, hiszen valójában az antitest protektív, s nem az antigén). A legjobb protektív antigének általában éppen a virulenciafaktorok, gondoljunk pl. az exotoxinokra és az ellenük termelődő neutralizáló antitoxinokra.

A baktériumok **eutoxinjai**, mivel zömmel fehérjék, egyben jó antigének és többnyire protektív antigének is. Az ellenük termelt antitoxin közömbösíti őket, s ha a toxin az egyedüli patogenitási tényező, mint pl. a tetanospazmin esetében, akkor teljes védettséget is ad. Ezért az antitoxinok tisztítva a terápiában is használhatók. Ugyanakkor a diftériatoxin elleni antitoxin is kiválóan közömbösíti ugyan a toxint, tökéletes védelmet mégsem nyújt a betegség ellen, mert a légutakban képződő álhártyák ritkán bár, de a beteg fulladásos halálát okozhatják, amihez a toxinra nincs szükség (ettől még persze a diftériatoxin is protektív antigén). A baktériumok **extracelluláris enzimei** is antigénhatásúak. Közülük azok lehetnek protektívek, amelyek a virulenciát elősegítik, mint pl. a koaguláz, a fibrinolizin és a hemolizinek. Az O-szteptolizin elleni antitest diagnosztikai jelentőségű (anti-sztreptolizin titer, AST-vizsgálat).

A fehérjéből és/vagy szénhidrátból felépülő **tok** is fontos antigén, az ún. **K-antigén** (Kapsel). A *Cryptococcus neoformans* vastag, savas heteropoliszacharidból álló tokja éppúgy antigén, mint a *Bacillus anthracis* D-aminosavakból felépülő tokja. A Gram-negatív baktériumok **sejtfelszín**ének szénhidrát és fehérje alkotói együttesen az ún. **O-antigén**ek (Ohne Kapsel). Hőstabilak, immunogenitásukat a fehérjének, specifitásukat viszont a szénhidrátnak köszönhetik. Két részből állnak: a mélyebben elhelyezkedő core régióból, s a hozzá kapcsolódó specifikus oldalláncból. A baktériumok felszínén a **csilló**k kontraktilis fehérjéi az ún. **H-antigén**ek (Hauch). Az ellenanyagok hatására a csilló mozgása megszűnik. Nemcsak a csillók, hanem a pílusok is immunogének lehetnek.

Az OKH-antigénszerkezetük alapján elkülöníthető szerotípusoknak főleg az enterobaktériumok között nagy a jelentőségük. Pl. a *Salmonella* nemzetségben vagy az *E. coli* esetén ezek az antigének nagyon variábilisok, s az egyes szerotípusok eltérő megbetegítő-képességgel és gyógyszer-rezisztenciával rendelkezhetnek. Ezért a szerotípus meghatározása járványtani szempontból ugyanolyan fontos e kórokozók/indikátorok esetén, mint a fágtipizálás vagy a plazmid azonosítás.

A **vírusok kapszidja**i fehérjék, tehát jó antigének. A kapszomerek elleni antitestek egyaránt fontosak a betegség elleni küzdelemben, és sokuknak diagnosztikai jelentőségük is van (pl. adenovírusok). A peplonos vírusok **peplomer**jei is antigénhatásúak, mint pl. az influenzavírus H- és N-antigénjei. A H-antigénnel reagáló ellenanyagok védik a sejteket a vírusfertőzéssel szemben, míg az N-antigén hatására képződő ellenanyagok gátolják a vírus kijutását a sejtből, s ezzel enyhítik a betegséget. A **belső fehérjé**k is szerepelhetnek antigénként, mint pl. a retrovírusok reverz transzkriptáza. Néha a “korai“ fehérjék is antigének lehetnek: transzformáló vírusok esetén, amikor állandósul a sötét fázis korai szakasza (T-antigének). Itt kell megjegyezzük, hogy a vírus antigének zöme egyben (sőt inkább alapvetően!) virulenciafaktor is, általában a virion adszorpcióját segítik v. enzimes hatásúak, mint pl. az említett H- és N-antigének. A virulenciafaktorok között egész egyszerűen azért nem tárgyaltuk őket, mert pl. eme enzimek nem extracellulárisak, hiszen a vírusok nem is sejtes szerkezetűek (a klasszikus járványtan fogalomrendszere a baktériumos betegségeken alapul!).

Főleg a baktériumoknál és a vírusoknál megfigyelt jelenség az **antigénrokonság**, amikor eltérő mikrobáknak hasonló v. azonos immunológiai tulajdonságú antigénjeik vannak. A klasszikus példa a vacciniavírus és a variolavírus közti antigénrokonság, ami lehetővé tette, hogy a tehénhimlővírus oltóanyagként szolgáljon a fekete himlő ellen (*Jenner*-féle vakcina); ebben az esetben maguk a mikrobák is közeli rokonságban állnak egymással. Ha a mikrobák nem rokonok, csak antigénjeik azok, akkor ún. **Forssmann-antigének**ről beszélünk. Pl. a *Proteus* OX19 rokona a *Rickettsia prowazekii* felszíni antigénjének, s így az ártalmatlan *Proteus* ill. antigénje a kiütéses tífusz diagnosztikájában felhasználható (a *R. prowazekii* veszélyessége mellett táptalajon nem is tenyészthető, hiszen intracelluláris kórokozó). Az antigénrokonságra találhatunk példákat egymástól extrém nagy távolságra levő élőlények között is. Pl. az alkoholos marhaszív-kivonatban levő kardiolipin nevű membránkomponens keresztreakciót ad a *Treponema pallidum* ellen termelt humán antitesttel, s ezt a tényt megint csak a diagnosztikában lehet hasznosítani (luesz szerológia, Wassermann-reakció, ld. később).

**A fertőzésekkel szembeni rezisztencia**

Ebben a fejezetben eddig a kórokozó oldaláról foglalkoztunk a patogenitással. Megismertük mindazon tényezőket, amelyek virulenssé tesznek egy mikrobát, illetve azokat is, amelyek antigéningert jelentenek a gazdaszervezet számára. A továbbiakban a patogenitás másik oldalát vizsgáljuk, sorra vesszük azokat a tényezőket, amelyek a szervezetet **rezisztens**sé (ellenállóvá, védetté v. immúnissá, ezek mind szinonim fogalmak) teszik a kórokozók támadásával szemben. Ezeket nevezzük a **rezisztencia tényezői**nek. Vigyázat, rezisztenciáról a mikrobák esetében is beszélhetünk (gyógyszerek elleni rezisztencia), most viszont mi a gazdaszervezet kórokozókkal szembeni rezisztenciáját tárgyaljuk.

A rezisztencia hiányát **hajlam**nak nevezzük. A hajlam (fogékonyság) nem jelent fertőzöttséget v. betegséget, csak azt fejezi ki, hogy egy adott gazdaszervezet egy bizonyos kórokozóval szemben nem rezisztens, tehát esetleges támadása esetén nem tud kellően védekezni. A hajlamnak nincsenek külön tényezői, a hajlamot ugyanis a **rezisztencia** valamely **tényezőjének** v. tényezőinek **hiánya** okozza.

**A rezisztencia osztályozása**

A gazdaszervezet rezisztenciája egy bizonyos kórokozóval szemben lehet öröklött vagy szerzett. **Öröklött** (veleszületett) immunitással már a magzat is rendelkezik, genetikai okokra vezethető vissza (pl. az embert a tehénhimlővírus nem betegíti meg). **Szerzett** immunitással a magzat még nem ill. csak minimálissal (maternális ellenanyagok, ld. később) rendelkezik, hiszen azt az egyén önálló élete során szerzi majd meg. A szerzett rezisztencia tovább osztályozható: lehet természetes v. mesterséges, illetve aktív v. passzív. Az öröklött rezisztenciát nem szokás így osztályozni, mert az mindig természetes és passzív (legalábbis elvileg az, de gondoljunk arra is, hogy napjaink biotechnológiájának egyik célja az öröklött rezisztencia mesterséges létrehozása különféle haszonnövényekben, azaz pl. rozsdagomba-rezisztens transzgénikus gabonák előállítása).

A **természetes** védettség akkor alakul ki, ha a szervezet spontán találkozik a kórokozóval v. az ellene termelt antitestet készen megkapja, de mindez nem szándékos beavatkozás eredménye. A természetes rezisztencia **aktív**, ha a szervezet a kórokozóval találkozik (fertőződik), ami aktíválja az immunrendszert, s megindul az antitestek termelése. A rezisztencia a kórlefolyás típusától függetlenül kialakulhat, viszont a mikroba és a gazdaszervezet együtt határozza meg, hogy ez tartós-e v. csak átmeneti. Pl. az emberben a rubeolavírussal való találkozás életre szóló immunitást eredményez, ugyanakkor a rhinovírusok csak nagyon rövid ideig tartó átmeneti védettséget hoznak létre. A természetes rezisztencia **passzív**, ha a szervezet kész antitesteket kap, ami átmenetileg megvédi azon kórokozóktól, amelyek elleni antitestekhez hozzájutott. Ilyen védettséget a magzat kap az anyától a placentán keresztül, illetve a csecsemő az anyatejjel (maternális védettség). Jelentősége abban nyilvánul meg, hogy a magzatnak egyáltalán nincs, a csecsemőnek pedig gyenge az immunrendszere, de az anyától ily módon sokféle kórokozó ellen kellő védelmet kap.

A **mesterséges** rezisztencia szándékos emberi beavatkozás eredménye. Célja, hogy bizonyos kórokozó ellen védetté tegye a gazdaszervezetet, eszközei a **védőoltások**. Mivel a védőoltások a fertőző betegségek megelőzésére és/vagy terápiájára szolgálnak, a későbbiekben részletesen is fogunk velük foglalkozni. Most csak megemlítjük, hogy a mesterséges védettség is lehet **aktív** (antigénnel immunizáljuk a szervezetet, mint pl. a BCG-vakcina esetén) v. **passzív** (kész ellenanyagokat juttatunk a szervezetbe, pl. diftéria-antitoxint). Természetesen ebben az esetben is a passzív oltás csak átmeneti védettséget ad, míg az aktív adhat (de nem feltétlenül ad) tartósat is.

**A gazdaszervezet szerepe a védettségben (fogékonyságban)**

Korábban a fertőzés feltételei között már említettük a fogékony gazdaszervezet, mint elsődleges tényező szerepét, most kicsit részletesebben foglalkozunk ezzel a kérdéssel.

A rezisztencia v. a hajlam sok esetben genetikai (öröklött) jellegű. A **genotípus** szerepe nyilvánul meg abban, hogy milyen receptorok találhatók a gazda sejtjeinek felszínén, s ezért mely kórokozók képesek azt megtámadni, s melyek nem: ez eredményezi a **faj**i jellegű rezisztenciát v. hajlamot. Pl. a *Treponema pallidum* csak az embert betegíti meg, míg a rabiesvírus az emberen kívül kutyákat, rókákat, macskákat is. A genotípus különbözősége adott fajon belül **fajtá**k, **rassz**ok, **törzs**ek között eltérő rezisztenciát eredményezhet egy bizonyos kórokozóval szemben. Pl. az egerek általában fogékonyak a *Salmonella typhimurium*ra, amely letális kórképet okoz bennük, de vannak rezisztens egértörzsek is. A genotípus **egyén**i eltéréseket is okozhat, pl. az emberek között a bélhámsejtek felszínén található receptorok eltérő mennyisége miatt vannak, akik fogékonyabbak az *E. coli* gastroenteritist okozó törzseire, ugyanakkor mások pedig rezisztensebbek rájuk. A sarlósejtes anémia egy humán genetikai betegség. Az anémiások vére kevesebb vörösvértestet tartalmaz, azokon kevesebb a receptor, valamint kevesebb ATP-t tartalmaznak ezek a “sejtek”, ezért a *Plasmodium*ok nem tudnak beléjük költözni. Mindezek eredményeképp ezek az anémiások rezisztensebbek a maláriára, mint általában más emberek (mediterrán területeken gyakori betegség a sarlósejtes anémia, ezért az emberek ott védettebbek a maláriával szemben, “rasszjelleg”).

A fertőzés létrejöttében a gazdaszervezet **kor**a és **nem**e is gyakran fontos tényező, itt tehát már nem a genotípus szerepe számít, hanem a fiziológiai állapot. Az *E. coli* dyspepsia colit okozó törzsei csak az 1 évesnél fiatalabb csecsemőket betegítik meg. Ebben a receptorok denzitása, az éretlen bélhám gyenge fagocitáló képessége és az éretlen só- és vízháztartás egyaránt szerepet játszik. Az immunrendszer gyengesége a csecsemőket és az időseket általában sok kórokozóra fogékonnyá teszi. Az ún. gyermekbetegségek zömét pedig a felnőttek általában egész egyszerűen azért nem kapják meg, mert gyermekkorukban már átestek a fertőzésen (a betegségen nem feltétlenül), s tartósan védettekké váltak. Az ivarérés és a nemi hormonok megjelenése az élet során fontos vízválasztó. Erre vezethető vissza, hogy a tinea capitis nevű dematofitózist okozó *Microsporum canis* csak gyermekeket és fejlődésben visszamaradt felnőtteket betegít meg. A nemi hormonok (főleg a női nemi hormonok, a reprodukció védelme!) számos fertőző betegség ellen bizonyos fokú védelmet nyújtanak.

Az **alultápláltság**, főleg a vitamin- és a fehérjehiány a fogékonyságot sok betegséggel szemben megnöveli. A fejlődő országokban sajnos ez napjainkban is hatalmas problémát okoz. Az alultápláltság az immunrendszer legyengítése miatt az opportunista kórokozók előretörését eredményezi. A vitaminok közül az A-vitaminnak van fontos szerepe a hámok (fertőzési kapuk) védelmében, a B2- és a C-vitamin pedig általában erősíti az immunrendszert. Jól táplált emberekben a dysenteria a tápcsatornára korlátozódik, s nem jár letális kimenetellel. Krónikus fehérjehiány esetén viszont a shigellák átjutnak a tápcsatornán, súlyos szepszis jön létre, s a beteg meg is halhat. Emlékezzünk vissza az enteritis necrotisans nevű betegségre, amit a *Clostridium perfringens* béta-toxint termelő törzsei okoznak. A kórkép kialakulásának előfeltétele a krónikus fehérje- ill. tripszinhiány.

A **fertőzési kapuk** (bőr, nyálkahártyák) épsége, működése is fontos tényezői a gazdaszervezet rezisztenciájának. Minderről egy kicsit később bővebben is lesz szó, hiszen ezek az aspecifikus védelem tényezői. A szervezet rezisztenciájának tényezői két csoportra oszthatók (aspecifikus és specifikus védelem), de mint látni fogjuk, ezek többnyire szorosan együttműködnek, s nem mindig választhatók el élesen egymástól. A következőkben részletesen tárgyaljuk előbb az aspecifikus, majd pedig a specifikus védelem tényezőit, azok működését és jelentőségét.

**Az aspecifikus védelem tényezői**

Az **aspecifikus védelem** azonos módon és intenzitással reagál minden kórokozóra, nem tud különbséget tenni az eltérő mikroorganizmusok között. Memóriával nem rendelkezik az aspecifikus rezisztencia, a válasz független attól, hogy korábban már találkozott-e a szervezet az éppen behatoló mikrobával. Amint azt már a fertőző betegségek patomechanizmusa kapcsán említettük, a fertőző ágens ellen a szervezet először aspecifikusan védekezik, a specifikus válasz csak később indukálódik. Azt is tudjuk már, hogy az aspecifikus rezisztencia tényezői között vannak felszíniek és belsők, illetve fizikaiak, kémiaiak és biológiaiak. Az alábbiakban utóbbi szempont alapján csoportosítva őket, részletesen foglalkozunk az aspecifikus védelem egyes elemeivel.

**Fizikai tényezők**

A **fizikai tényezői** az aspecifikus védelemnek a fertőzési kapuknál a mikroba adhézióját gátolják. Ide tartozik, hogy az **ép bőr** nagyjából zárt, ezért a kórokozók behatolásának mechanikai gátat vet. Ne feledjük, hogy teljesen azért nem zárt az “ép“ bőr sem. A nyálkahártyáknál is működik fizikai védelem: a szájban a **nyál** mosó-eltávolító hatása jelentős, a hüvelyben ugyanezt a funkciót a **nyák**, a légutakban pedig a **csillószőrös hengerhám** csillói töltik be, míg a béltraktusban a **perisztaltika** akadályozza a kórokozók megtapadását.

**Kémiai tényezők**

Az aspecifikus rezisztencia **kémiai tényezői** is a fertőzési kapuknál nyújtanak védelmet. A bőrnél a verejtékmirigyek által termelt alacsony pH-jú verejték **savköpeny**t alkotva tartja távol a mikrobákat, a nyálkahártyáknál pedig, legalábbis a gyomorban és a hüvelyben szintén az alacsony pH-nak van hasonló szerepe.

**Biológiai tényezők**

Az aspecifikus védelem **biológiai tényezői** között még találunk felszínieket is, de többségük már a belső védelemhez tartozik. Utóbbiak már a kórokozó penetrációját gátolják, nem az adhézióját. Felszíni tényező az **autochton mikroflóra**, amely jelenlétével (kompetíció) vagy anyagcseretermékeivel (pl. sav, esetleg antibiotikumok) tartja távol az egyéb mikrobákat a fertőzési kapuktól (pl. a bőr, a tápcsatorna és a hüvely nyálkahártyái, ill. utóbbinál a lactobacillusok, az ún. “Döderlein bacillusok”). A többi biológiai faktort a szervezet termeli (zömmel belső tényezők), s két típusuk van. Az egyik típus közvetlenül valamilyen sejtek működéséhez kapcsolódik, ezt **aspecifikus celluláris védelem**nek nevezzük; a másik pedig a különböző testnedvekbe juttatott anyagcseretermékek (szolúbilis mediátorok) hatásán alapul, ennek neve pedig **aspecifikus humorális védelem**. Az alábbiakban sorban tárgyalni fogjuk mindkét típusú védelem elemeit, s látni fogjuk, hogy a kettő közötti határvonal egyáltalán nem éles, sőt a specifikus védelemtől való elválasztásuk sem mindig egyértelmű.

Fagocita sejtek (falósejtek)

E sejtek (celluláris védelem) szerepe a mikroorganizmusok bekebelezése és eliminálása. A **fagocita sejtek** amőboid mozgású fehérvérsejtek, ide tartoznak a **makrofágok** és a **neutrofil leukociták**. A fertőzés korai stádiumában számuk növekszik (leukocitózis, pl. endotoxinok hatására), s szerepük is fokozódik. Az erek falán átlépett ún. **szöveti makrofágok** a fehérvérsejtek közül a **monociták**ból fejlődnek ki. A kórokozó által megtámadott területekre történő vándorlásukat az ún. citokinek (limfokinek) és a komplement egyes elemei (ld. később) segítik elő, így kapcsolódnak a humorális védelemhez. A mikrobákhoz történő adhéziójukat és aktíválódásukat is a komplement fokozza, sőt később az ellenanyagok is, tehát még a specifikus védelemmel is együttműködnek.

A fagocitózis lépései a következők. A fagocita sejt hozzátapad a mikrobához (**adherencia**). A fagocita membránja betüremkedik a mikroba tapadási helyén (**invagináció**), majd a membrán épsége a mikroba bekebelezése (**ingeszció**, endocitózis) révén áll helyre. A következő lépések már intracellulárisak: a mikrobát tartalmazó vezikulum, a **fagoszóma** összeolvad az enzimeket tartalmazó **(primer) lizoszómá**val, és **fagolizoszóma** v. **szekunder lizoszóma** (emésztő vakuólum) keletkezik. Ezután a fagolizoszómákban a mikroba enzimes degradációja (**digeszció**) következik be. Eddig mintegy 60 enzimet azonosítottak a lizoszómákban: proteázokat, nukleázokat, lipázokat, savas foszfatázokat, és a mieloperoxidázt (ld. később). Az enzimes degradációt követően az emésztetlen maradékot tartalmazó, ún. **reziduális test**től exocitózissal szabadul meg a sejt.

A mikrobák nem mindig pusztulnak el a fagocita sejtben: néha túlélik az enzimes “kezelést”, sőt ők pusztítják el a fagocitát. Ilyenkor a fagocita sajnos a mikrobáknak dolgozik, segít azok szóródásában. A **makrofágok** még egy fontos funkcióval rendelkeznek: a mikroba emésztése során azok bizonyos komponenseit nem hidrolizálják tovább, hanem az exocitózis során a saját felszínükre kijuttatják, s így **prezentálják az antigént** a későbbi specifikus védelem számára. Ez a szerepük esszenciális ahhoz, hogy a továbbiakban az ellenanyag-termelés megindulhasson. A neutrofil leukociták pedig képesek az invazív gombák hifái v. pszeudohifái (pl. *Candida albicans*) elleni együttes támadásra is.

A fehérvérsejtek közül az **eozinofil leukociták** is fontosak. Fagocitáló képességük jóval gyengébb ugyan, mint neutrofil társaiké, de toxinjaik károsítják a parazita protozoonok és férgek sejtmembránját. Számuk a vérben allergiás ártalmak esetén is megemelkedhet (allergiás és “parazitológiai” indikátor).

NK-sejtek

Az **NK-sejtek** (natural killer), a nyiroksejtek közül az ún. **0-limfociták** is a celluláris védelem tényezői. Spontán citotoxicitással rendelkeznek, s még a specifikus védekezés, tehát a T- és B-limfociták (ld. később) hatása előtt lépnek akcióba. 20 kD tömegű fehérjéjük, a **perforin** révén a célsejt membránjában csatornákat képeznek, s így azok ozmózisos **lízis**ét okozzák. Fagocitózisra viszont nem képesek. Vándorlásuk és aktíválódásuk szintén citokinek hatására következik be.

Gyulladási reakció

A **gyulladás** a szervezet védelmi reakciója a **mikrobák lokális rögzítése** céljából (szóródás gátlása). Bár a celluláris védelemhez sorolják, de kialakításában a **makrofágok**, a **leukociták** (neutrofilek mellett eozinofilek és bazofilek is), valamint a **citokinek** és a **komplement** rendszer egyes faktorai egyaránt szerepet játszanak, tehát a celluláris és humorális elemek együttműködnek. Az erek permeabilitásának megváltozása elősegíti, hogy a sejtes elemek a fertőzés helyére vándoroljanak. A fehérvérsejtek és a kórokozók közötti küzdelem során mindkét oldalról rengeteg sejt elpusztulhat, így keletkezik a **genny**. A gennyes gyulladások lehetnek zártak (**tályog**), a külvilág felé sebesedően nyitottak (**fekély**) v. a külvilágra csatornával nyílók (**sipoly**).

Lizozim

A **lizozim** a Gram-pozitív baktériumok **sejtfal**át **hidrolizáló enzim**, tehát az aspecifikus védelem humorális tényezője. A fertőzési kapuknál nyújt védelmet baktericid hatásával. Elsősorban a könnyben, de kisebb mennyiségben a nyálban és a verejtékben is megtalálható.

Transzferrin, laktoferrin

Ez a két **vasionkötő fehérje** is a humorális védelem eleme. A **transzferrin** belső tényező: a vérben található, míg a **laktoferrin** külső: az anyatejbe választódik ki. Hatásukat úgy fejtik ki, hogy a vasionokat megkötve elvonják azokat a mikrobák elől, azok pedig vasion hiányában nem tudnak katalázt szintetizálni. Kataláz nélkül pedig a kórokozók nem tudják kivédeni a légzési oxigén részleges redukciójából származó H2O2 toxikus hatását (mieloperoxidáz, ld. lejjebb).

Mieloperoxidáz

A **mieloperoxidáz** enzim is tk. humorális tényező ugyan, de mivel kizárólag a fagocita sejtekben működik, cellulárisnak is tekinthető. Más enzimekkel együtt részt vesz a fagociták által bekebelezett és fagolizoszómákba burkolt mikroorganizmusok elpusztításában. A mieloperoxidáz működése is a fent már említett **hidrogén-peroxid**hoz kapcsolódik. A glükóz metabolizmusa során redukált koenzimek keletkeznek (NADH a glikolízis során, illetve NADPH a hexóz-monofoszfát úton), amelyek a NAD/NADP oxidáz által katalizált folyamatban csak két elektront adnak át a légzési O2 egyetlen molekulájának (szemben az elektrontranszport-láncon átadott négy elektronnal), s így H2O2 keletkezik. A H2O2 halogenidionok jelenlétében a mieloperoxidáz segítségével halogénezi a mikrobák sejtfelszínének fehérje komponenseit, s ezzel a kataláz-negatív kórokozók esetén a sejtfal és a sejtmembrán dezintegrálódását, majd a sejt lízisét okozza. A kataláz-pozitívok a H2O2 elbontásával elkerülhetik a mieloperoxidáz hatását, ebben az esetben az előbb tárgyalt transzferrin segíthet be a folyamatba a katalázképzés gátlásával.

Interferonok

Az **interferonok** (IFN) az ún. citokinek (azon belül a limfokinek, ld. később) egyik csoportját alkotják. A citokinek inkább a specifikus védelemhez tartoznak, ezért részletesebben ott fogjuk tárgyalni őket, kivéve az aspecifikusan ható interferonokat. Az interferonok termelését vírusok és más intracelluláris patogének (egyes baktériumok, protozoonok) indukálják limfocitákban. Négy fő típusuk ismert, az **-**, **-**, **-** és **-interferonok**, melyek hatásaikban kissé eltérőek.

Az IFN sokféle sejt (fagociták, NK-sejtek, egyes T-limfociták) működését képes befolyásolni. A sejtek felszínén receptorokhoz kötődik, s a jelátvitel bizonyos gének expressziójához, s ezáltal a sejtek működésének megváltozásához vezet (“trigger”). Pontosabban a szignál transzdukciót egy transzkripciós faktor aktíválódása követi, amely utána bejut a sejtmagba, s elindítja az így IFN-től függő gének expresszióját. Ezen sejtek aktíválása révén általános módon a **celluláris védelmet** (elsősorban az aspecifikust, kisebb részben a specifikust) **fokozza** ez a humorális tényező.

Az IFN gátolja az intracelluláris kórokozókat, nemcsak közvetve a celluláris védelem fokozásával, hanem közvetlen módon is. Különösen fontos a szerepe a vírusok elleni aspecifikus küzdelemben. **Vírusellenes hatás**a annak köszönhető, hogy az általa aktívált sejtek olyan enzimeket is termelni kezdenek, amelyek vírusfertőzött sejtekben a vírusos mRNS-eket degradálják vagy azok transzlációját gátolják. Az IFN vírusellenes hatása a fertőzés után hamar kifejlődik, s sokszor kellő védelmet nyújt a specifikus védelem indukálódásáig, sőt nemcsak a vírusok, hanem más intracelluláris kórokozók szaporodását is gátolja, de utóbbiakat inkább csak közvetve. Szintén a celluláris védelem általános fokozásának következménye az IFN **tumorellenes hatás**a is.

Az interferonok tisztított formában fenti hatásaik miatt **terápiá**s jelentőséggel is rendelkeznek. Eredményesen alkalmazhatók a hepatitis-B és -C elleni terápiában vírusellenes hatásuk miatt, illetve bizonyos tumorok (pl. leukémia, vesekarcinóma, Kaposi-sarcoma) kezelésében is.

Opszoninok

Az **opszoninok** is az aspecifikus humorális védelem tényezői. Befedik a mikrobák felszínét, s ezzel a fagocita sejtek általi bekebelezést segítik elő. Az opszoninok legismertebb képviselője a **fibronektin**, amely elsősorban Gram-pozitív baktériumok felszínéhez kötődik, s a makrofágok általi fagocitózist serkenti, mivel azoknak fibronektin-receptoruk van. Érdekes az **opszonizáló ellenanyagok** szerepe. Az antitestek általában a specifikus védelemhez tartoznak, kivéve az opszonizáló ellenanyagokat. Utóbbiak természetes immunglobulinok, amelyek korábbi fertőzések eredményeként jelen vannak a testnedvekben, s aspecifikus módon kötődnek a behatoló kórokozóhoz (IgA molekulák a fertőzési kapuknál, ill. IgG a keringésben, ld. később). Lényeges hangsúlyozni, hogy nem a kérdéses kórokozó ellen termelődő ellenanyagokról van tehát szó, de kapcsolódási képességükben a különböző mikrobák közti antigénrokonságnak szerepe lehet. Hatásuk szintén a fagocitózis fokozásán alapul.

Komplement

A **komplement** egy citolitikus hatású rendszer a szérumban, ami kaszkádszerűen aktíválódó proteinekből áll. Aktíválódásának klasszikus útja specifikusan történik, ezért részletesen a specifikus védelemnél fogjuk tárgyalni a komplementet. Most csak megemlítjük, hogy létezik ugyanakkor egy **alternatív aktíválódási út** is, amely viszont aspecifikusan működik, s ezért a fertőzést követően hamarabb léphet akcióba.

**A specifikus védelem tényezői**

A **specifikus védelem** eltérő módon és intenzitással reagál a különböző mikrobákra. Memóriával rendelkezik, tehát a válasz függ attól, hogy korábban már találkozott-e a szervezet az éppen behatoló mikrobával: ha igen, akkor a reakció gyorsabb és erősebb. Ha az aspecifikus védelem nem tudta eliminálni a kórokozót, s az betelepedik a szervezetbe, akkor indukálódik a specifikus védelem. *Ab ovo* tehát nem létezik a specifikus rezisztencia, a kórokozóval (pontosabban annak protektív antigénjeivel) való első találkozás alakítja ki az **immunkompetens szervezet**ben. **Adaptív immunválasz**nak is nevezik, csak belső és biológiai tényezői vannak, amelyek lehetnek cellulárisak v. humorálisak. Mint látni fogjuk, a humorális és celluláris elemek egymással és az aspecifikus tényezőkkel szorosan együttműködnek a kórokozók elleni harcban.

**Celluláris immunválasz**

A **celluláris immunválasz** létrehozása a nyiroksejtek közül az ún. **T-limfociták** feladata. A limfociták őssejtjei a csontvelőből származnak, majd az ún. **elsődleges** (központi) **nyirokszervek**ben differenciálódnak antigénérzékeny sejtekké. A T-limfociták elsődleges nyirokszerve a **tímusz** (csecsemőmirigy), az érett T-limfociták pedig a vérben és a nyirokban keringenek vagy pedig **másodlagos** (perifériális) **nyirokszervek**ben (lép, nyirokcsomók) raktározódnak. Ezek a nyugvó limfociták az antigéninger hatására (az antigént a makrofágok prezentálják, ld. aspecifikus védelem) gyorsan osztódó aktív limfocitákká, ún. **limfoblasztok**ká “differenciálódnak” (ez tk. inkább retro-differenciálódás). Utóbbiak limfokineket termelnek (ld. később), illetve tovább differenciálódnak **effektor limfociták**ká.

Az effektor limfocitáknak is több csoportjuk létezik. A **TK** (killer) **sejtek citotoxikus** hatásúak, az NK-sejtekhez hasonlóan sejtek elpusztítására képesek. A két sejttípus működése között azonban a különbség elég nagy. A TK sejtek ugyanis specifikusak: azokat a kórokozókat pusztítják el, amelyek felszíne a mikroba ellen termelt ellenanyaggal borított (**ADCC-reakció**: antitest-dependens celluláris citotoxicitás). Az ADCC-reakcióhoz tehát a humorális immunválasz (ellenanyag) is fontos, mégis érdekes módon kisebb mértékben az aspecifikus fagocita sejtek is részt vehetnek benne, nemcsak a TK limfociták. A TK sejtek legfontosabb szerepe az **intracelluláris kórokozók elleni védelem**ben van: elpusztítják a megfertőződött saját sejteket, s ehhez nincs szükség ellenanyagokra, ugyanis antigénkötő receptoraik is vannak a TK limfocitáknak (a fertőzött sejtek felszínén a saját antigének megváltoznak, s ezeket a TK sejtek már idegennek tekintik). A **tumorsejtek elpusztításá**ban is kiemelt szerepük van a killer limfocitáknak, e funkciójukhoz pedig interferonokra van szükségük.

A **TH** (helper) **sejtek** limfokineket termelnek, amelyekkel egyaránt fokozzák a fagocita sejtek, a citotoxikus TK sejtek és az ellenanyag-termelő B-limfociták (ld. később) aktivitását. Roppant fontos szerepet töltenek tehát be a **belső védelem** (celluláris, humorális, sőt aspecifikus) **általános fokozásá**ban. A TH sejtek működése ezért az immunrendszer legérzékenyebb pontja. Az AIDS-vírus pontosan ezeket a sejteket károsítja, ezért csökkenti olyan drasztikusan le a szervezet védekezőképességét, hogy a manifeszt AIDS-esek esetén gyakran egyes opportunista patogének által okozott másodlagos betegségek is letálisak lehetnek.

A **TS** (szuppresszor) **sejtek** szintén limfokineket termelnek, de ezek a limfokinek nem aktíválják, hanem ellenkezőleg, elnyomják az immunrendszer sejtjeinek működését. A TS sejtek szerepe tehát a kórokozó eliminálása után az **immunreakciók leállítása**.

A **TM** (memória) **sejtek** is a limfoblasztokból differenciálódnak, de ők tk. nem effektor limfociták. A kórokozóval való első találkozás során keletkeznek, s utána változó hosszúságú ideig a keringésben maradnak. Ha a szervezet újra ugyanazzal a mikrobával fertőződik, a celluláris immunválasz másodszor sokkal gyorsabban kialakul, mint az első esetben. Ugyanis a TM sejtek felismerik a kórokozót, s nem kell a makrofágos emésztést és az antigén ismételt prezentálását megvárni.

**Humorális immunválasz**

A **humorális immunválasz** tényezői elsősorban az extracelluláris kórokozók elleni védelemben fontosak, szemben a celluláris immunválasszal, amely pedig főleg az intracelluláris kórokozók esetén lényeges. A legfontosabb humorális elemei a specifikus rezisztenciának az ellenanyagok, a citokinek és a komplement. Valamennyi kapcsolódik a celluláris és az aspecifikus védelemhez is, sőt néhány közülük aspecifikusan is működhet, mint látni fogjuk.

Ellenanyagok

Az **ellenanyagok (antitestek, immunglobulinok)** termelése a B-limfociták feladata. A **B-limfociták** is a csontvelőből erednek, elsődleges nyirokszervük azonban a **bursa Fabricii**. Elkülönült nyirokszervként a bursa csak madarakban létezik, emlősökben csak ún. bursaekvivalens szervek v. szövetek (a bélhez kapcsolódó Peyer-plakkok, a vakbél ill. maga a csontvelő is) vannak helyette. A keringésben v. másodlagos nyirokszervekben a B-limfociták is antigéninger hatására válnak limfoblasztokká, amelyek limfokineket termelnek v. tovább differenciálódnak **ellenanyag-termelő plazmasejtek**ké v. pedig **B-memóriasejtek**ké. Utóbbiak szerepe hasonló, mint a TM sejteké volt: az immunválasz lecsengése után is a keringésben maradnak, s ha ugyanaz a kórokozó ismét megtámadja a szervezetet, akkor a B-memóriasejtek hatására sokkal hamarabb megindul az ellenanyag-termelés, mint az első találkozásnál.

A plazmasejtek által termelt **antitestek** a keringésbe jutnak, s ott specifikusan kötődnek a különböző oldott v. sejtes mikroba antigénekhez. Az antigén-antitest reakció *in vitro* is lejátszódik, ill. fel is használják azt a diagnosztikában (szerológiai reakciók, ld. később). Az oldott antigének kicsapódnak az antitestek hatására (**precipitáció**), s ezzel hatásuk (pl. az exotoxin toxicitása) megszűnik v. mérséklődik. A precipitátum kialakulását az antigén és az antitest aránya befolyásolja: legjobb a kicsapódás, ha ekvivalens a reagáló anyagok koncentrációja. Ha az antitest túlsúlyban van, az a precipitátumot jelentősen nem csökkenti, az antigének tehát ilyenkor nincsenek oldott állapotban; viszont antigéntúlsúly esetén egyrészt eleve nem tud az összes antigén kicsapódni, másrészt a precipitátum jelentős mértékben oldódik is. A sejtes antigének is kicsapódnak az ellenanyagok kötődésének hatására (**agglutináció**), ezzel a kórokozó aktivitása és virulenciája csökken.

Az antitestek négy polipeptidláncból álló szimmetrikus fehérjék. Két könnyű (L) és két nehéz (H) láncukon egyaránt vannak konstans és variábilis régiók. A **variábilis régiók** determinálják specifikusságukat, tehát hogy milyen antigénekhez képesek kapcsolódni, a **konstans régiók** pedig az aspecifikus effektor tulajdonságokat határozzák meg. A nehéz láncok konstans régiói alapján az **immunglobulinok öt osztálya** különíthető el, melyeket az alábbiakban ismertetünk.

Az **IgA** molekulák dimer szerkezetű fehérjék. A szérumból a nyálkahártyákra választódnak ki (**szekretoros antitestek**). A fertőzési kapuknál védik tehát a szervezetet, többnyire aspecifikusan (opszonizáló ellenanyagok). Az **IgM** molekulák pentamer szerkezetűek. Az antigéninger hatására a leghamarabb aktíválódnak (**korai antitestek**), nagyon aktívak, viszont rövid életidejűek. Az **IgG** molekulák monomerek. A leggyakoribb antitestek, hosszú életidejűek, de később aktíválódnak csak (**késői antitestek**), s gyengébb hatásúak, mint az IgM molekulák. Jellegzetes tehát, hogy a fertőzés után először az IgM veszi fel a specifikus küzdelmet a mikrobával, majd szükség esetén átadja helyét az IgG-nek. Ezért terhes nőknél a rubeola-antitest vizsgálat pozitív eredménye esetén óriási különbség, hogy IgG v. IgM mutatható-e ki. Az IgM veszélyt jelent, hiszen azt jelzi, hogy a rubeolás fertőzés friss; ezzel szemben ha csak IgG mutatható ki, az arra utal, hogy a rubeolás fertőzés régi, valószínűleg a szervezet már leküzdötte a vírust (átvészelés utáni életre szóló immunitás).

Az **IgD** molekulák az Rh-faktor ellen termelt antitestek. Csak Rh-negatívak termelik Rh-antigén hatására. **Terhességi autoantitest**ként veszélyes, ha Rh-negatív anya immunizálódik Rh-pozitív magzatától. Az első terhességnél általában nincs semmi baj, de a termelődött IgD molekulák a második terhességnél kicsaphatják a magzat vérét, s vetélést okozhatnak, ha az is Rh-pozitív. Mindezek elkerülésére az Rh-negatív anyáknak anti-D-faktort szoktak a terhesség elején adni, ami közömbösíti az IgD molekulákat. Az anti-D-faktor is immunglobulin (IgG): valamilyen állatot immunizálnak humán IgD-vel, majd szérumából kinyerik és tisztítják azt (anti-D-IgG). Az **IgE** molekulák száma a vérben csekély. **Anafilaxiás** (korai) típusú allergiák esetén az érzékenyekben megemelkedik az IgE szintje, az allergén-IgE komplex az ún. hízósejtek felszínéhez kötődik, s azokból hisztamin és szerotonin felszabadulását indítja meg, ami a további, ún. anafilaxiás reakciókért (sokk, asztma, csalánkiütés, szénanátha) felelős.

Bár az ellenanyagokat a B-limfociták termelik, de az antigének nagyobb része esetén az antitesttermelésben a T-limfociták is szerepet játszanak, ezek a **T-dependens antigének** (pl. exotoxinok). A B-limfociták plazmasejtekké való alakulásához ugyanis a TH sejtek által termelt aktíváló limfokinekre is szükség van. Ezzel szemben vannak **T-independens antigének** is, mint pl. a Gram-negatív baktériumok lipopoliszacharidja. Ha a makrofág az utóbbiakat prezentálja, a TH sejtek limfokinjei nélkül is aktíválódhatnak a B-limfociták.

Az ellenanyagok szerepe a védelemben sokrétűbb annál, hogy kicsapják a sejtes v. oldott antigéneket, s így pl. közömbösítik az exotoxinokat. Az IgG molekulák a mikroba felszínéhez kötődve elősegítik azok makrofágok általi fagocitózisát is, tehát az aspecifikus védelmet is fokozzák (opszonizáló hatás). Az IgG és/vagy IgM molekulák a kórokozó felszínén esszenciális szerepet játszanak a komplement klasszikus úton történő aktíválódásában, ami mint látni fogjuk, a mikroba líziséhez vezet.

Citokinek

A **citokinek** az immunrendszer sejtjei által termelt mindazon szolúbilis mediátorok, amelyek a védelem más sejtes elemeinek migrációját fokozzák, aktíválják vagy szuppresszálják azokat, esetleg növekedési faktorként szaporodásukat fokozzák. Működésük lehet specifikus v. aspecifikus is; az interferonokat már tárgyaltuk az aspecifikus tényezők között, most összefoglaló jelleggel ismertetjük a citokineket. Két fő típusuk a limfociták által termelt limfokinek és a makrofágok által termelt monokinek.

Az aktívált T-, kisebb részben B-limfociták által termelt **limfokinek** elég sokfélék: vannak köztük serkentő, gátló és gyulladáskeltő hatásúak is. Az immunválasz folyamatában közvetítő (mediátor) és szabályozó (modulátor) szerepet tölthetnek be. Egyes limfokinek a **makrofágokra hatnak**: ezek között egyaránt találunk kemotaktikus faktort, migrációt gátló faktort és aktíváló faktort. Mások a **leukocitákra hatnak**: ezek kemotaktikusak vagy gátlóak lehetnek. A **limfocitákra ható** limfokinek közé tartoznak a TH sejtek által termelt helper és a TS sejtek által termelt szuppresszor faktorok. Ide tartoznak az **interleukinek** (IL) is, amelyek elsősorban az ellenanyag-termelés különböző fázisait stimulálják, de pl. az IL-6 a T-sejtek és a makrofágok differenciálódását is serkenti. Végül egyes limfokinek egyéb sejtekre is hathatnak, ilyenek pl. az interferonok.

Az egyébként aspecifikus hatású makrofágok/monociták limfokinek, antigén-antitest komplexek v. a komplement hatására aktíválódnak, és **monokinek**et termelnek, ami tehát az aktíválódástól függően lehet specifikus v. aspecifikus. A monokinek a limfociták (főleg a B-sejtek) aktíválódásában és differenciálódásában játszanak szerepet.

Komplement

A **komplement** 25-30 különböző szérumfehérjéből álló rendszer. A fehérjék a mikrobasejt felszínén kaszkádszerűen aktíválódnak, s az egyre nagyobb komplex végül a **sejt lízis**ét eredményezi. Közben egyéb faktorok is szabaddá válnak, melyek a fagocita sejtek működését fokozva az aspecifikus védelemre is hatnak. Maga a komplement aktíválódás is történhet specifikusan (klasszikus út) v. aspecifikusan (alternatív út).

A **klasszikus út**on történő komplement aktíválódás mindig antitesttel (IgG v. IgM) borított sejtes antigénen folyik, ezért a folyamat specifikus. Az immunglobulinok nehéz láncának ún. Fc régióján a komplement fehérjék kötődni képesek. Először a három komponensből (C1q, C1r, C1s) álló C1 fehérje kötődik, amelynek proteáz hatására a C4 és a C2 komponensek kettéhasadnak. A reakciók során szabaddá válik a C4a és a C2b, ugyanakkor a C4b és a C2a együtt C3-konvertáz aktivitású komplexet képez. A C3-ból a C3a szabaddá válik, a C3b pedig kapcsolódik a C4b-2a komplexhez: a C4b-2a-3b komplex létrejöttével lezárul a komplement aktíválódás **korai szakasz**a és a továbbiakban kezdetét veszi a késői szakasz.

A **késői szakasz** első lépéseként a C4b-2a-3b hármas komplex hasítja a C5 komponenst: a C5a szabaddá válik, a C5b pedig sorban aktíválja és komplexbe viszi a C6, C7, C8 és C9 komponenseket. Mindezek eredményeként a C5b-6-7-8-9 komplex keletkezik, ami 10 fehérje komplexe, mert a C9-ből hat molekulát tartalmaz, míg a többiből egyet-egyet. Ez a komplex támadja meg a sejt membránját, ezért **membrán-attak komplex**nek (MAK) is nevezik. Pórusokat fúr a membránba, amelyeken keresztül víz és ionok áramlanak a sejt belsejébe, a sejt pedig megduzzad majd szétdurran.

Az **alternatív út**hoz sem az ellenanyag (aspecifikus!), sem a C1, C4 és C2 komponensek nem kellenek, helyettük viszont három másik komponens (B, D és P faktorok) szükséges. Kis mértékben a C4b-2a komplex nélkül is bekövetkezik a C3 hasadása, s ezért a C3b kis mennyiségben jelen van a szérumban. Ha a D faktor aktíválódik, akkor hatására a B faktorról lehasad egy kis fragmens (Ba), a Bb pedig komplexet képez a C3b-vel (C3b-Bb). Ennek a komplexnek már gyenge C3-konvertáz aktivitása van, amit azonban fokoz a properdin nevű szérumfehérje (P faktor) kötődése. A P-C3b-Bb hármas komplex tehát a klasszikus úton keletkező C4b-2a komplexhez hasonlóan C3-konvertáz aktivitással rendelkezik. A C3 hidrolízise során a C3b kapcsolódik az előző hármas komplexhez, s a keletkező P-C3b-Bb-C3b négyes komplex pedig képes a C5 hidrolízisére, s ezzel véget ér az alternatív út korai szakasza. Az itt kezdődő késői szakasz azonosan zajlik a klasszikus úttal. Az alternatív útnál tehát csak a korai szakasz tér el, amelynek lényege láthatóan nem más, mint a szérumban kis mennyiségben jelenlévő, s ezért kis aktivitású C3b komponens pozitív visszacsatolásos amplifikációja a D, B és P faktorok segítségével. Az alternatív utat (tk. a D faktort) aktíválhatják mikroba eredetű poliszacharidok (pl. az LPS) v. a baktériumok sejtfalának teikonsava, s ezért végül éppúgy a sejtek felszínén fog a MAK keletkezni, mint a klasszikus úton, s a mikrobasejtek ozmózisos lízise is bekövetkezik. Az alternatív út jelentőségét az adja, hogy főleg a Gram-negatív baktériumok ellen így a szervezet gyorsabban tud védekezni, mintha a klasszikus utas aktíválódásra kellene várnia, ami ellenanyag-függő.

Bár a komplement legfontosabb fiziológiai hatása a MAK-hoz kapcsolódik, de a proteolízisek során szabaddá váló komponensek között többnek is van valamilyen egyéb funkciója. A C5a komponens **kemotaktikus** hatású: a leukocitákat odavonzza a kórokozóhoz. A C3a komponens **anafilatoxin**: az erek permeabilitását megnöveli, s ezért a leukociták és makrofágok kilépnek a vérből a szövetek közé, a komplement aktíválódásának színhelyére. A C3b molekulák megkötődnek a mikroba felszínén, s ezzel fokozzák a C3b-receptorral rendelkező fagocita sejtek **adherenciá**ját a kórokozóhoz, s ezzel elősegítik a fagocitózist (opszonizáló hatás). Mindezen tényezők együttes hatásának eredményeként a komplement elősegíti a **gyulladás** kialakulását is. Még egyszer hangsúlyozzuk, hogy a gyulladás szép példája a védekezési rendszer tényezőinek együttes fellépésére. Bár a gyulladási reakciót közvetlenül az aspecifikus celluláris elemek (makrofágok, leukociták) okozzák, de kialakulásában humorális tényezők (komplement, citokinek) is fontos szerepet játszanak, sőt az utóbbiak egyaránt lehetnek aspecifikus v. specifikus hatásúak is.