

A CTLA-4 rendszer immunológiai és immunonkológiai szerepe: kétélű fegyver?

TÜRK-MÁZLÓ ANETT, RAJNAVÖLGYI ÉVA

Debreceni Egyetem Immunológiai Intézet

Bevezetés

Az evolúciós fejlődés során az immunrendszer „megtanulta” felismerni a minket körülvevő és a bennünket alkotó struktúrákat. Ennek köszönhető, hogy a szervezetben fellelhető számos sejttípus és összehangoltan működő mechanizmus együttesen képes a felismert struktúrákra toleranciával vagy immunválasszal reagálni. Ez a bonyolult és összetetten működő rendszer biztosítja a folyamatos védekezés lehetőségét a különböző kórokozók/patogénekekkel szemben, de ezentúl fellelős a saját, de kórosan működő sejtek elpusztításáért is, megelőzve így a tumorok kialakulását.

A tumorossá fajult sejtek és az immunrendszer működése közötti kölcsönhatásokat elsőként 1909-ben Ehrlich feltételezte. Azt állította, hogy védekező rendszerünk nap mint nap veszeljes mutációkon átesett rákos sejteket azonosít és eliminál jóval a klinikai tünetek megjelenése előtt. Csak később igazolták, hogy tökéletesen működő immunrendszerrel rendelkező egyedekben is kialakulhatnak rosszindulatú daganatok, így hamarosan elfogadottá vált az az elképzelés, ami szerint a malignus transzformáción átesett sejtek közvetett vagy közvetlen módon hatással lehetnek védekező rendszerünk működésére, elkerülve ezzel a tumorok immunsejtek általi felismerését.

Az immunrendszer és a tumoros sejtek találkozásának három lehetséges kimenetelét különböztethetjük meg, amelyeket nagymértékben meghatároznak a dinamikusan működő, az immunológiai folyamatokat módosító lépések (immunediting – immun-átszerkesztés). Ezek a tumorképződés megakadályozását szolgálják, miközben módosítják a fejlődő tumor immunogenitását is: az első az elimináció, vagyis a rákos sejtek sikeres elpusztítása (immunosurveillance – immunfelügyelet); a második az egyensúlyi állapot kialakulása (equilibrium – perzisztáló tumor), amelynek során a tumort nem sikerül maradéktalanul elpusztítani, de az immunrendszer kordában tartja annak növekedését; a harmadik pedig a tumorsejt megmenekülése az immunrendszer általi felismeréstől (escape – tumorprogresszió). Utóbbi esetben több folyamat is közrejátszhat, mint például a felismerő mechanizmusok kisebb hatékonysága, a rákos sejtek rezisztensekké válhatnak az immunrendszer effektorműködéseivel szemben vagy/és a tumor körül immunosuppresszív mikrokörnyezet alakulhat ki. Az immunrendszer által a rákos sejtekre gyakorolt szelekciós nyomás hatására a tumor veszít immunogenitá-

sából, és így ellenállóbbá válhat a sejtöléssel szemben. Az immunátszerkesztés jelentőségét bizonyítja, hogy primer carcinomák esetén az immundeficiens állatokban kialakuló tumor immunogén, így a megfelelően működő immunrendszerrel rendelkező egyénben a rákos sejtek eliminálódnak, míg az „egészséges” egyénből immundeficiens betegbe ültetett, kevésbé immunogén primer carcinoma képes elkerülni az immunrendszer általi felismerést. Ennek a jelenségnek köszönhetően a transzplantáción átesett, hosszan tartó immunosuppresszív kezelésben részesülő betegek vagy a HIV-fertőzöttek esetében szignifikáns mértékben megemelkedik a rosszindulatú tumoros megbetegedések kialakulásának esélye.

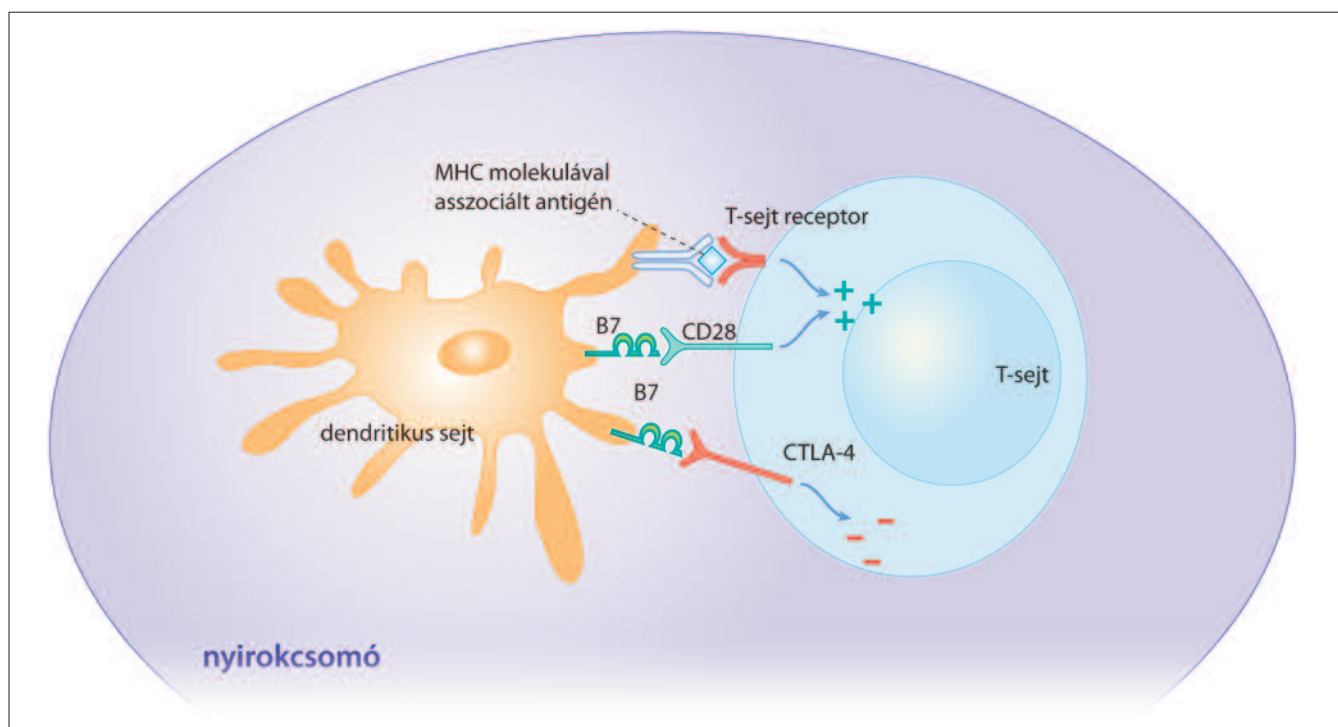
A tumorsejtek alacsony immunogenitása és/vagy a sejt-lízissel szemben kialakuló rezisztencia olyan sejtek helyszínre toborzását és immunosuppresszív mikrokörnyezet kialakulását eredményezi, ami kedvez a tumorok progressziójának. Így a rákos sejtek ellen kialakuló tumorspecifikus T-sejt-válasz abban az esetben lehet sikeres, ha a tumor csak a rá jellemző, mutáns génekről átíródó tumorspecifikus (tumour-specific antigens – TSAs), vagy a tumorossá fajult és egészséges sejteken egyaránt előforduló tumorasszociált (tumour-associated antigens – TAAs) antigéneket fejez ki. Kimutatták, hogy a melanomában szenvedő betegek immunrendszere képes a TAA-k, mint a NY-ESO vagy a p53, mutálódott formájának felismerésére, majd ezekre specifikus CD4⁺, illetve CD8⁺ T-sejt-választ és ellenanyag-termelést indít be.

Az antigénspecifikus T-sejt-válasz kialakulása rendkívül komplex, erősen szabályozott folyamat. A T-lymphocyták aktivációjának feltétele két jól ismert szignál aktiválódása: az első az antigénspecifikus jel, ami a T-sejt receptor (T-cell receptor – TCR) antigénhez történő kötését követően alakul ki; míg a második jel a kostimulációs molekulák kapcsolódásának eredménye. A T-sejt-aktivációt meghatározó stimuláló, illetve gátló molekuláris kölcsönhatások együttesen felelősek az antigénspecifikus immunválasz aktiválódásáért. Számos esetben sikerült kimutatni, hogy a kostimuláló és koinhibitor szignálok befolyásolásával – mint a gátló hatású CTLA-4-, PD-1-, PD-L1-, LAG-3-fehérjék blokkolásával vagy a kostimulációs molekulákról (GITR, OX40, 4-1BB) induló jelátvitel erősítésével – akár sokszorosára fokozható a tumor ellen irányuló effektor T-sejt-válasz.

A naiv T-lymphocyták aktiválásához elengedhetetlen a második jel kialakulása. Az egyik legpontosabban jellemzett,

a T-sejtek felszínén kifejeződő kostimulációs molekula a CD28, amely kapcsolódva az antigénprezentáló tulajdonsággal rendelkező dendritikus sejtek által kifejezett CD80- és CD86- (B7.1, B7.2) molekulákhoz, beindítja a T-sejtek IL-2 citokin termelését, ami a naiv T-lymphocyták klonális osztódásának és effektor T-sejtekké történő differenciálódásának egyik elengedhetetlen feltétele. Az antigénprezentáló sejteken kifejeződő B7 molekulacsalád tagjainak másik lehetséges receptora szintén a T-sejtek által kifejezett – az effektor T-sejt-válasz gátlását kiváltó –, általában intracellulárisan tárolt CTLA-4- (CD152-) molekula. Amennyiben ez a fehérje kijut a sejt felszínre, az immunológiai szinapszis központi szupramolekuláris aktivációs központjába kerül, ahol a CD80- és CD86-fehérjék kompetitív módon elkülönülnek a CD28-fehérjétől, gátolva ezzel a CD28-függő kostimulációt. A koinhibitor fehérjék szintén komplex jelátviteli hálózatokat képeznek, elengedhetetlen szerepet játszanak az immunhomeosztázis fenntartásában, és az immunválasz ellenőrző pontjaiként (checkpoint) fékezik az effektor T-sejtek szövetkárosító hatását. A „checkpoint” kifejezés az immunrendszer negatív regulátorainak azon csoportját foglalja magában, amely a tolerancia fenntartása érdekében a T-lymphocyták végrehajtott funkcióit gátló jeleket közvetít. Az effektor T-sejtek mellett azonban fontos megemlíteni a CTLA-4 koinhibitor fehérjét

kifejező regulátor T-lymphocyták jelentőségét is az immunválasz szabályozásában. Fiziológiai körülmények között a szabályozó T-sejtek úgy gátolják az autoimmun folyamatok kialakulását, hogy szuppresszálják az autoreaktív T-lymphocyták sejt- és szövetkárosító funkcióit. A „checkpoint” mechanizmusokat biztosító negatív szabályozó molekulákra és sejt-típusokra, így a regulátor T-sejtekre is kétélű kardként kell tekintenünk, ugyanis azáltal, hogy gátolják az effektor T-sejtek végrehajtott funkcióit az autoimmun folyamatok során kedvező hatásokat közvetítenek, de ugyanez a folyamat a tumorok mikro környezetében az effektorsejtek tumorelles hatását csökkenti. Így a már említett „checkpoint” mechanizmusok immunmoduláló hatása sok esetben lehetővé teszi a tumorok számára az „immunológiai felügyelet” kikerülését, ezáltal a rákos sejtek túlélését és proliferációját. A tumorok mikro környezetében aktiválódó $CD4^+CD25^{high}$ FoxP3⁺ regulátor T-sejtek (T_{REG}) az elpusztult tumorsejtekből kiszabaduló tumorantigének (TAA-ek) felismerését követően aktiválódnak, osztódnak, majd részben az immunszuppresszív hatású IL-10 és TGF β citokinek termelése révén gátolják a TAA-specifikus effektor T-lymphocyták tumorelles aktivitását. Fontos azonban megemlíteni, hogy a tumor területére érkező T_{REG}-sejtek számának emelkedése petefészek-, emlő- és gyomortumorok esetében rossz prognózissal társul, míg colo-



1. ábra

A CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) fontos immun „checkpoint” molekula. A naiv T-sejtek aktivációjának kiváltásához két aktivációs jelre van szükség. Az elsőt a feldolgozott, fehérjetermészetű, MHC-molekulával asszociált antigénspecifikus felismerés váltja ki a T-sejt receptoron keresztül (TCR), a másodikat a kostimulációs molekulák kapcsolódása biztosítja. Ezek közül a legfontosabb a T-sejt felszínén kifejeződő CD28- és az antigénprezentáló sejt felszínén expresszálandó CD80- és a CD86-molekulák kapcsolódása. Az aktivációt követően nem sokkal a CTLA-4-fehérje a sejt felszínre szállítódik, és a CD28-molekulával verseng a CD80 és a CD86 kostimulációs fehérjék megkötéséért [1]

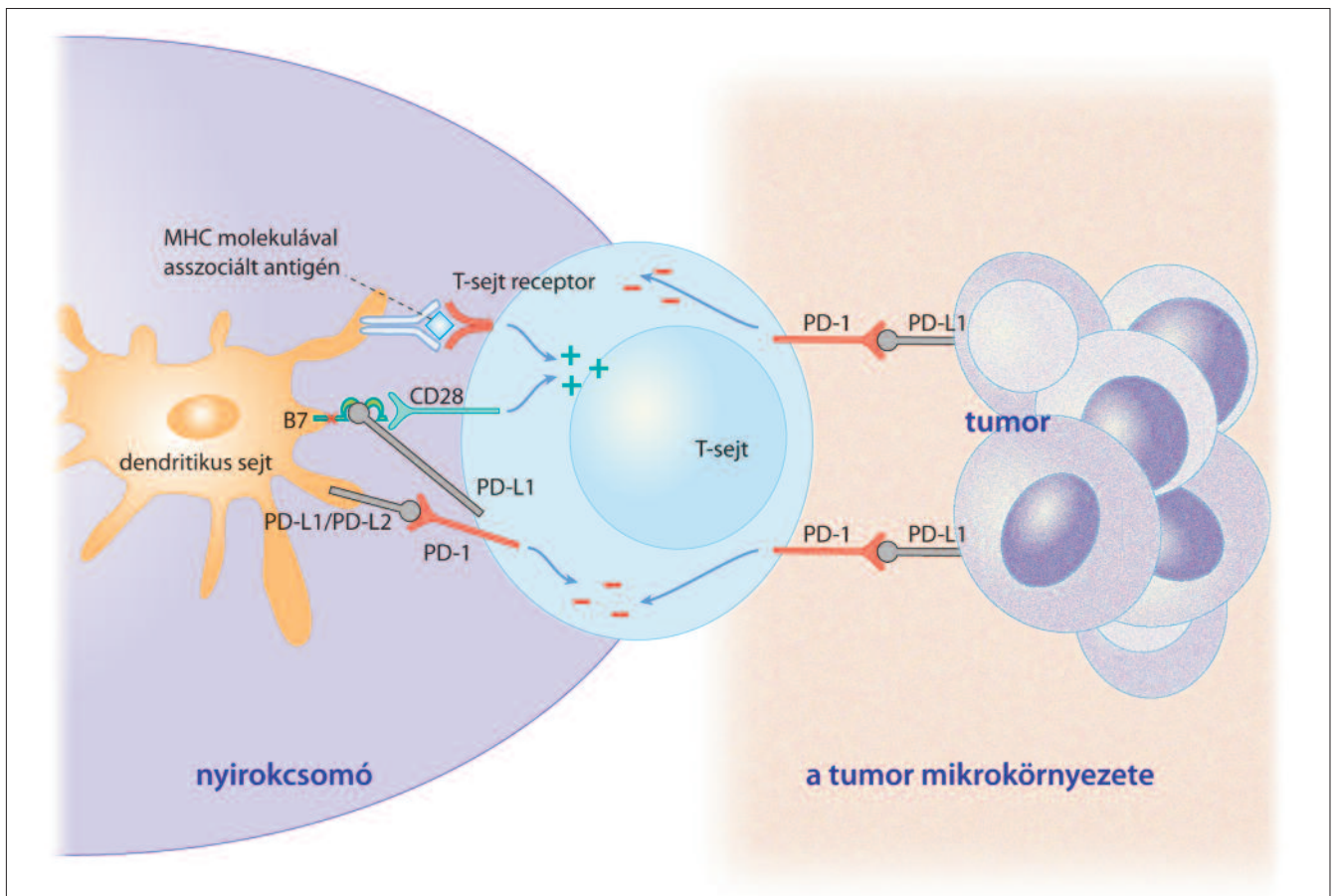
rectalis tumorokban és egyes lymphomákban hatása kedvezőbb, ami a regulátor T-sejtek eltérő szabályozására utal.

Az elmúlt ötven évben a rákellenes terápiás eljárások a sebészeti megoldások mellett elsősorban a radio- és kemo-terápiás szerekkel történő kezelésekre irányultak. A tudomány fejlődésével azonban fény derült arra, hogy a rákos sejtek osztódása során a „checkpoint” mechanizmusok részeként olyan sejtek és molekulák is aktiválódnak, amelyek gátolják az immunológiai védekezésben kiemelt szerepet játszó, tumorellenes aktivitással rendelkező T-lymphocyták működését. Ennek ismeretében az utóbbi időben az onkológiában paradigmaváltásra került sor, aminek értelmében a jelenlegi cél az, hogy a tumorsejtek helyett az immunsejteket jelöljük ki potenciális terápiás célpontoknak.

A három legintenzívebben tanulmányozott „negatív checkpoint regulátor” (NCR) a CTLA-4/CD152 [cytotoxic T lymphocyte (CTL-) associated antigen-4] fehérje, a PD-1/CD279 (programmed cell death protein-1), valamint a PD-L1/CD274/B7-H1 (programmed cell death protein-1 ligand) különböző szinteken és eltérő mechanizmusok útján képesek

szabályozni a kialakuló immunválaszokat. A stratégia alapja a tumorellenes terápiák során az, hogy a gátló folyamatok gátlásával fokozzuk az effektorsejtek aktivitását. Ennek kapcsán merült fel az a lehetőség, hogy a koinhibitor fehérjék működését specifikus antitestek alkalmazásával is blokkolhatjuk.

A CTLA-4-molekula elsődlegesen a korai T-sejt-válasz mértékét szabályozza azáltal, hogy a CD28 kostimulációs fehérjével együtt verseng az antigénprezentáló sejt felszínén kifejeződő CD80 és CD86 kostimulációs molekulák megkötéséért. A CTLA-4-molekulák egy része homodimer formában helyezkedik el a sejtmembránba ágyazódva, míg többségük intracellulárisan, endoszómákban tárolt formában van jelen. Fontos azt is tisztázni, hogy CTLA-4-molekulát nem kizárólag a T-sejtek fejezhetnek ki. Egyre több publikáció jelenik meg a dendritikus sejtek által intracellulárisan tárolt, illetve a sejt felszínén expresszált koinhibitor molekula szabályozó szerepének fontosságáról, elsősorban tumoros megbetegedések esetén. A CTLA-4 szabályozó szerepe a molekula lokalizációjának függvénye, nyugalmi állapotban ugyanis az AP-2 adap-



2. ábra

A PD-1 (programmed cell death protein 1) fontos immun „checkpoint” molekula, amely az aktivált T-lymphocyták felszínén fejeződik ki. Ligandumai – a PD-L1 és a PD-L2 – kifejeződhetnek antigénprezentáló dendritikus sejteken. A PD-1 ligandum kötése a nyirokcsomóban kis idővel a T-sejt-aktivációt követően gátolja a T-sejtek végrehajtó funkcióit. A PD-1-molekula szabályozó hatása fontos szerepet játszik a tumor mikrokörnyezetében, ahol a rákos sejtek PD-L1-molekulákat fejeznek ki a felszínükön; kölcsönhatásuk gátolja az effektor T-sejtek tumorellenes aktivitását [1]

terkomplexhez való kötődését követően internalizálódik, majd az endoszómában tárolódik. T-sejt-aktiváció esetén azonban a CTLA-4-fehérjét a ZAP-70-, illetve p56lck-kinázok a tirozin oldalláncon foszforilálják, így a molekula időfüggő módon negatív kostimulációs szignálokat közvetít. Vannak azonban olyan tanulmányok is, amelyek cáfolják a molekula szabályozó funkciója és foszforiláltsági állapota közti összefüggéseket. A CTLA-4-fehérje alapvetően háromféle módon járulhat hozzá a konvencionális T-sejt-válasz gátlásához: kötődik az APC felszínén kifejeződő CD80- és CD86-molekulákhoz; a CTLA-4 koinhibitor fehérjét nagy mennyiségben kifejező regulátor T-sejtek kötődnek az antigénprezentáló sejtekhez, kizárva ezzel a konvencionális T-lymphocytákat az immunológiai szinapsziszból; végül meg kell említeni a trogocitózis jelenségét, ami a transzencitózis egyik formája. Ebben az esetben a CTLA-4-molekulát expresszáló regulátor T-sejtek eltávolítják a CD80- és a CD86-molekulákat az APC felszínéről, majd internalizálják azt, ellehetetlenítve ezzel a konvencionális T-sejtek aktivációját. A CTLA-4 által közvetített intracelluláris szabályozás máig nem tisztázott módon járul hozzá az immunosuppresszív állapot fenntartásához, azt azonban egyértelműen megállapíthatjuk, hogy a molekula működésének gátlásával jelentősen befolyásolhatjuk az immunválasz kimenetelét.

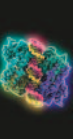
Ennek érdekében fejlesztették ki az ipilimumab/anti-CTLA-4 (Yervoy) alkalmazásán alapuló immunterápiát, aminek alkalmazását az FDA (Food and Drug Administration) 2011-ben hagyta jóvá első vonalban dacarbazinnal kezelték számára mint potenciálisan alkalmazandó tumorelleses terápiás készítményt áttétképző melanoma esetén. Alapvetően két jelentős tanulmány született, amelyek eredményeire támaszkodva jóváhagyták az ipilimumab használatát. Az egyik ezek közül metasztatizáló melanomában szenvedő betegcsoportokat vizsgált, akiknél az első vonalbeli kemoterápia alkalmazása nem csökkentette a tumor progresszióját. Azokban a betegekben, akik a szokásos gp100 vakcina mellé vagy a nélkül ipilimumabkezelésben részesültek, 6,4 hónapról 10 hónapra nőtt az átlagos túlélési idő azokhoz képest, akik csak gp100-kezelést kaptak. Ezzel párhuzamosan futó vizsgálat során azt találták, hogy azok a betegek, akik az ipilimumabot dacarbazinnal párhuzamosan kapták, átlagosan 2,1 hónappal tovább éltek, mint az a betegcsoport, aki csak dacarbazinkezelésben részesült. Az utóbbi tíz év tapasztalatai alapján az igazolódott, hogy a CTLA-4-molekula specifikus blokkolásával a betegek 20%-ánál hosszán tartó remissziót sikerült elérni, ami azt bizonyítja, hogy metasztatizáló tumorok esetében részben visszaállítható az immunfelügyelet.

A PD-1 koinhibitor molekula elsősorban azokban a szövetekben közvetít gátló szignálokat, ahol éppen az immunválasz zajlik. Szerkezetét tekintve az immunoglobulin szuper családba tartozó I-es típusú transzmembrán proteinnél van szó, ami monomer formában fejeződik ki a sejtfelszínen. A molekula intracelluláris része ITIM (immunoreceptor tyrosine-

based inhibitory motif), valamint ITSM (immunoreceptor tyrosine-based switch motif) motívumokat tartalmaz, amelyek elengedhetetlenek a gátló szignálok közvetítéséhez. A T-sejt-aktivációt követően termelődő citokinek, mint az IFN γ és az IL-4, előidézik a PD-1 ligandumainak fokozott kifejeződését a dendritikus és epithelsejteken, ami csökkenti az immunmediált szövethárosodást. A PD-1 ligandum a kötést követően az ITIM és az ITSM motívumokon foszforilálódik SHP foszfatázokat aktiválva, amelyek defoszforilálják a downstream jelátvivő molekulákat. A folyamat eredményeképpen gátlódik a T-sejtek citokintermelése, csökken a proliferáció és a sejtek túlélése. A PD-1-molekula konstitutívan expresszálódik a T-sejtek felszínén, kifejeződése aktiváció hatására fokozódik az NK- (natural killer), a T- és B-sejtek, a monocyták és a dendritikus sejtek felszínén, és magas expressziót mutattak ki CD4⁺ follicularis segítő T-sejtek felszínén is. A molekulának két liganduma ismert: a B7 fehérjecsaldába tartozó PD-L1 és a PD-L2. Előbbi elsősorban a nem lymphoid szövetekben gátolja az effektor T-sejtek funkcióit és biztosítja az immunprivilegizált szövetek, mint a placenta, a herék vagy a szemek, védelmét a T-sejtek által közvetített immunválasszal szemben. Ezzel ellentétben a PD-L2 kifejeződése elsősorban a primer immunszervekre jellemző. A PD-1 és PD-L2 kötődése gátolja a Th2 típusú válasz kialakulását. A ligandumok eltérő lokalizációja magyarázatot adhat az anti-PD-1, illetve anti-PD-L1 terápiák eltérő hatásaira. A PD-1/PD-L1 kötődés a rosszindulatú tumorok kialakulása során az effektor T-sejt válasz csökkenésének kritikus mozzanata. A PD-1 koinhibitorikus molekula sejtfelszíni kifejeződése jelentősen fokozódik a tumorspecifikus T-sejtek felszínén, míg az epithelsejtekből, illetve a véresejtekből kiinduló tumorok sejtfelszínén a PD-L1 megemelkedett kifejeződése detektálható. Feltételezhető tehát, hogy a tumorok az immunfelügyelet kikerülése érdekében gyakran „használják” a PD-1/PD-L1 kapcsolódásán alapuló effektor T-sejt válasz gátlást.

A PD-1-molekula immunválaszt gátló folyamatokban betöltött szerepének ismeretében könnyen elfogadható az az elképzelés, miszerint a ligandumkötés gátlása hozzájárulhat az effektorsejtek tumorelleses aktivitásának fokozásához. Erre a célra fejlesztették ki az FDA által 2014-ben jóváhagyott anti-PD-1 ellenanyagot tartalmazó nivolumabot (Opdivo) és a pembrolizumabot (Keytruda) a malignus melanoma gyógyítására. A nivolumabot az előzetesen ipilimumabot kapott, melanomában szenvedő betegek esetében sikeresen alkalmazták. Csupán a betegek 5%-ánál tapasztaltak fokozott lipáz- és/vagy aminotranszferáz-szintet, fáradtságot és anaemiát. Az egyéves túlélést vizsgálva 30,8%-kal nőtt a túlélés a nivolumabot kapott betegcsoport esetében a csak dacarbazinnal kezelt csoporthoz képest. A kezelés a melanomán kívül is hatékonynak bizonyult, így nem kissejtes tüdőrák, vesét érintő tumorok valamint Hodgkin-lymphoma esetén is.

Az ipilimumab és nivolumab együttes beadását jelentő kombinált kezelések során még látványosabb eredményt si-



került elérni. A „checkpoint” blokádnál fokozódnak az effektor T-sejt funkciók, illetve a MAPK jelátviteli útvonal aktivitása. Anti-PD-1-terápia esetén változik a sejtek metabolizmusa, az IL-2 és az I-es típusú IFN-ok termelődése is fokozódik. Az anti-CTLA-4 ellenanyagok használata erősíti többek közt az NF- κ B és a JAK-STAT jelátviteli útvonalakat, szabályozza a sejtciklust, valamint fokozza az effektorsejtek aktivációját és proliferációját. A kombinált terápia elsősorban a fiatal és egyébként jó egészségi állapotban lévő betegek esetén lehet a leghatásosabb, ugyanis a kezelés olykor komoly mellékhatásokkal jár. A CTLA-4-blokád autoimmun reakciók megjelenésével társulhat (immune-related adverse events – IRAEs), amelyek elsődlegesen az emésztőrendszert, a bőrt, az endokrin szerveket, a májat és a tüdőt érinthetik.

Az immunrendszer és a tumorsejtek kapcsolata és interakciója rendkívül komplex módon, ma még csupán részleteiben tisztázott folyamatok útján valósul meg. Ennek a bonyolult kapcsolatnak a megértése, a mechanizmusok pontos feltérképezése napról napra új terápiás célpontok felfedezésének lehetőségével kecsegtet, amelyeket specifikusan megcélözva lehetőségünk nyílna egyre hatékonyabb és biztonságosabb immunterápiás eljárások kidolgozására.

Az összefoglaló összeállítása során használt fontosabb forrásmunkák:

- [1] Postow MA, Callahan MK, Wolchok J: Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 1974–1982
- [2] Muenst S, Laubli H, Soysal SD, et al: The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *Journal of Internal Medicine* 2016; 279(6): 541–62.
- [3] Le Mercier I, J. Louise Lines, Noelle RJ: Beyond CTLA-4 and PD-1, the generation Z of negative checkpoint regulators. *Frontiers in Immunology* 2015; 6: 418.
- [4] Walker LSK, Sansom DM: Confusing signals: Recent progress in CTLA-4 biology, *Trends in Immunology* 2015, 36(2): 63–70.
- [5] Halpert MM, Konduri V, Liang D, et al: Dendritic Cell-Secreted Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4 Regulates the T-cell Response by Downmodulating Bystander Surface B7, *Stem Cells and Development* 2016, 25(10): 774–787.

(Türk-Mázló Anett, Debreceni Egyetem Immunológiai Intézet, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1., e-mail: mazlo.anett@med.unideb.hu)

Immunológiai szótár

dekomplementálás A *komplement* hemolitikus hatásának inaktiválása *szerűmban hőkezeléssel, kobraméregfaktorral, zimmozammal, immunkomplexekkel stb.*, vagy a komplementaktivitás eltávolítása e szerekkel az állatból az egész test kezelésével.

dendritikus sejtek A dendritikus sejtek csillag alakú vagy dendritekkel rendelkező sejtek, amelyek konstitutíven és erősen *MHC-II*-pozitívak. Fontos járulékos sejtek, az *elsődleges immunválasz* kialakulásában nélkülözhetetlenek. Eredetileg a *csontvelőből* származnak, a testben mindenhol előfordulnak, az *antigénnel* való érintkezés helyein (bőr *Langerhans-sejtjei*, a bél, a tüdő stb. *dendritikus sejtjei*) és a *perifériás lymphoid* szervekben egyaránt. A perifériás dendritikus sejtek általában éretlenek, *Fc-receptorral* és *C3b-receptorral* rendelkeznek és képesek az antigén feldolgozására és prezentálására. Az antigénnel való kontaktus után ezek a sejtek a *lymphoid szövetekbe* vándorolnak, elvesztik előbb említett *receptorait*, nem dolgozzák fel többé az antigént, de alkalmasak maradnak antigénprezentálásra. Megjegyzendő, hogy a *germinális centrumokban* található *follicularis dendritikus sejtek* nem tartoznak ebbe a csoportba és nem csontvelő eredetűek.

Dermatophagoides pteronyssinus Lakások porában élő atka. *Antigénjei*, különösen az ürülékgranulumokban levő proteázok erőteljes *allergének*, amelyek atópiás egyéneknél *IgE-antitest*-termelést váltanak ki. Ezek az *allergének* Angliában az *asztma* legfőbb okozói.

deszpecifikáció Heterológ terápiás *antiszérumok* (pl. lovakban termelt *diftéria-antitoxin*) kezelése *antigenitásuk* csökkentése céljából, hogy kisebb valószínűséggel okozzanak túlérzékenységi reakciót. Lényege, hogy a szeparált *immunglobulin*-frakciót pepszines emésztésnek teszik ki, amellyel eltávolítják az *Fc-fragmentst*, de megmarad az antigénspecifikus *F(ab')₂-fragsens*.

dextránok Immunológiai szempontból ezek az anyagok *mitogének egér B-lymphocytákra*, úgy, hogy ezeket a sejteket differenciálódásuk primitív stádiumában aktiválják. Kémiaiilag poliszacharidok, amelyek glükózmaradékból és *thymusindependens* (TI-2) *antigénekből* állnak.

dialízis Egy oldatban levő különböző molekulatömegű anyagok elválasztása szemipermeábilis membrán segítségével. Az *egyensúlyi dialízis antitestek affinitásának* meghatározására alkalmas.