

A SZOMATIKUS SEJTEK GENETIKUS HIBÁI ÉS KAPCSOLATAIK AZ IMMUNPATOLÓGIÁVAL ÉS ÖREGEDÉSSEL*

FRANK MACFARLANE BURNET

Közlésre érkezett: 1976. XI. 17.

11 éve, hogy visszavonultam a „Walter and Eliza Hall Institute” igazgatói posztjáról és azóta az emberi élet szinte minden engem érdeklő oldalával foglalkoztam, örömmel keresve a „jó biológiai”, más szóval evolúciós magyarázatokat. Leginkább a patológia, a fertőző megbetegedések és az immunológia területével voltam kapcsolatban, de érdeklődtem az emberi viselkedés néhány vonatkozása iránt is és az utóbbi 5—6 évben egyre erősebben összpontosítottam figyelmemet az öregedésre és az öregkorral kapcsolatos megbetegedésekre. Magunk mögött tudva az 1950-es és az 1960-as éveket, a fentiek iránt érdeklődő orvos-biológus jól ismeri a kettős helix-et, a genetikai kódot és a proteinszintézis folyamatát, és összes kérdése végül is valamilyen vonatkozásban a DNS-hez kapcsolódik. Manapság mindegyikünknek a biokémiai genetika kifejezéseiben kell gondolkodnunk; én azonban tovább szeretnék menni és azt mondom, ha meg akarjuk érteni az életet és az evolúciót, akkor mindenekelőtt a *DNS-ben levő hibákkal* kell foglalkoznunk.

Talán a legfontosabb biológiai általánosítás az, hogy az újhoz vezető egyetlen út az evolúció során hibák sokféleségének megjelenése és ezen hibák következményeinek a túlélés vizsgájával való szembeesítése. Ez — nem dogmatikusan felfogva — a modern darwinizmus lényege. Ebben az előadásban a szomatikus sejtek genetikai hibáinak néhány orvosi vonatkozásáról szeretnék beszélni, különös tekintettel az emberi immunpatológiára és az öregedésre. Ezeket a kérdéseket közvetett módon szeretném megközelíteni, ezért először a genetikus hibák szomatikus sejtekben való nagymérvű halmozódásának leg súlyosabb és legérdekesebb emberi példáját, a recessív módon öröklődő xeroderma pigmentosumot fogom röviden tárgyalni.

Xeroderma pigmentosum

Ritka állapot, egymillió születésre kb. négy eset jut, azaz 3—400 ilyen gyermek születik évente a világon. A tünetek korán jelentkeznek, a bőr nap-sütésre igen érzékeny, és az ilyen embereknek egész életük során szigorúan tá-

* A Magyar Gerontológiai Társaság 1976. évi kongresszusán elhangzott előadás.

vol kell tartaniok magukat a napfénytől. Még ebben az esetben is a serdülőkor idejére a betegek bőre napnak kitett területeken szeplőkkel sűrűn borított, corneájuk és conjunctivájuk gyulladt, kifeléelyesedő; az ilyen egyéneken gyakran diagnosztizálnak és kezelnek bőrrákot. Néhány, a felnőttkort megérő beteg esetében több mint száz malignus bőrdaganatot is eltávolítanak. A xeroderma pigmentosumot előszeretettel kutatják az utóbbi években, és véleményem szerint ezen vizsgálatok legfontosabb eredményeinek összefoglalása lesz a legmegfelelőbb annak bemutatására, milyen jelentős lehet a DNS-ben bekövetkező hiba, mint emberi megbetegedés okozója. (Robbins és mtsai, 1974; Cleaver és Bootsma, 1975.)

1. A bőr-laesiók a fénynek kitett helyekre korlátozódnak, sűrűségük a különböző régiókban arányos lehet a kapott UV sugárzás mennyiségével. A pigmentált laesiókat különböző méretű, alakú és eltérő mértékben pigmentált szeplők, anyajegyek (moles) és malignus melanomák alkotják. A hámlésváltozások hyperkeratosis, vagy különböző malignus hámtumorerok formájában jelentkeznek. A bőrrákok típusai a gyakoriság sorrendjében: basalsejtes rák, elszarusodó laphámrák, acanthoma, malignus melanoma. Ez ugyanaz a sorrend, mint amit az európai származású normális embereknél találunk, akik szabad levegőn dolgoznak trópusi éghajlat alatt (pl. Queensland Ausztráliában). Erősen hozzávetőleges számítás alapján a xeroderma pigmentosumban szenvedők adott UV expositio esetén legalább tízezerszer hajlamosabbak bőrrák keletkezésére, mint a normális egyének. Végül, a bőr száraz és sorvad a különböző laesiók közötti területeken, mint az öregek bőre.

2. Részletesen vizsgálták xeroderma pigmentosumban szenvedő betegekből származó bőr-fibroblast tenyészetek UV besugárzásra adott válaszát. A legtöbb beteg sejtjeiben nem volt megfelelő a DNS-repair. Különböző anomáliákat mutattak ki, amelyek öt csoportba voltak sorolhatók, és leírtak néhány „variáns” típust, amelyeknél az excisiós repair normálisnak látszott, de az összes ismertett esetben a DNS UV által okozott károsodását javító mechanizmus egy vagy több enzimje nem működött megfelelően.

3. A tipikus bőr-laesiót mutató xeroderma pigmentosumban szenvedők mintegy 40%-a a központi idegrendszer rendellenességeivel születik; microcephaliával, mentális retardációval, különböző neuromusculáris rendellenességekkel.

A xeroderma pigmentosum pathogenesisét még nem ismerjük teljesen, főként talán azért, mivel a DNS UV-károsodása (főként thymín dimerisatio) kijavításának mechanizmusa részletesen még *E. coli*-ban sem feltárt, még kevésbé emlős sejtek szövettenyészete esetében. Tágabb értelemben azonban a legvalószínűbb és jelenleg legcélravezetőbb megfogalmazás a következő lehet:

Egy sereg (a csírasejteket érintő, germ-line) mutáció, amely a DNS javításához szükséges DNS polymerase enzimkomplex számos komponensének valamelyikét módosítja, hibára hajlamosítja az egész komplexet. Ennek ered-

ményeként az UV sugárzásnak kitett területek sejtjei — mind a melanocyták, mind a háms sejtek — a nem megfelelő repair következményeit mutatják. Néhány sejtben a repair hiányzik, és a sejt elpusztul; ha ez elegendő sejtet érint, hámsorvadás figyelhető meg. Más sejtekben a fiziológiás DNS-javítás jól működik és a sejt életképes marad, de a nucleotid sorrend eltorzul, ami információs hibák megjelenését teszi lehetővé a genom különböző részeiben. A klinikailag felismerhető hibák fenotípusos manifesztációi adják a xeroderma pigmentosum jellegzetes képét.

Az a tény, hogy a hibás DNS-repair legalább két olyan csoportja ismeretes, amelyben a xeroderma pigmentosum tipikus bőrelváltozásai súlyos neurológiai károsodással kapcsolódnak (ide tartozik a de Sanctis-Caccione syndroma), külön magyarázatot igényel. A legnyilvánvalóbb lehetőség az, hogy egy vagy több hibára hajlamos DNS-javító enzim, amely a bőrsejtek UV károsodásával kapcsolatos, a fejlődő idegsejtekben is működik, és ezért a germ-line mutáció bőrelváltozások mellett központi idegrendszeri elváltozásokat is maga után von.

Az öregedés hypothesis

A xeroderma pigmentosummal kapcsolatos legtöbb munkát azután közzölték, hogy kidolgoztam elméletemet, mely szerint az öregedés a legtöbb — vagy összes — szomatikus sejtfeleségekből felgyülemelő mutáció következménye, és az öregedés mértéke a DNS javításában és replikációjában részt vevő DNS polymerase-k hibákra való hajlamát tükrözheti. Máshol fejtettem ki, hogyan keletkezett ez az elmélet (Burnet, 1974). Úgy vélem, a xeroderma pigmentosumról szerzett ismereteink fényében a fenti feltételezés még hihetőbbé válik. Ezért megpróbálom feltevésemet a jelenlegi formájában a lehető legvilágosabban előadni, ezt követően pedig előadásom fő részével folytatom, amely az öregedés immunológiai vonatkozásaival és azok jelentőségével foglalkozik. Azzal a feltételezéssel tárgyalom az említett témát, hogy az öregedés általános elmélete fő vonásaiban helyes és képes bizonyos mértékig fényt deríteni arra, hogyan ellenőrzi az immunrendszer saját működését.

Hypothesisem az öregedésre, ahogy az utóbbi 3—4 évben kidolgoztam, a következő:

1. A DNS-t javító enzimek hibára való hajlama genetikailag kódolt felépítésüktől függ, és ezért elvileg evolúciós ellenőrzés alatt áll.

2. A mutáció mértékét mind a csírasejtek, mind a szomatikus sejtek esetében az alábbi tényezők határozzák meg:

a) a sejteket érő fizikai vagy kémiai mutagén hatások,

b) a károsodott DNS javításával és a DNS replikációjával vagy transkripciójával foglalkozó enzimek hibára való hajlamának mértéke. Az ilyen hibára való hajlamnak legkírívóbb példája a xeroderma pigmentosumban szenvedő betegek esetén látható;

3. Az öregedés alapvető változásai az összes vagy a legtöbb szomatikus sejtben felgyülemelő genetikai hibák következményei, ezeknek két fontos klinikai megnyilvánulási formája:

- a) a szövetek és szervek működésének fokozódó elégtelensége és
- b) a korral kapcsolatos betegségek, különösen a rosszindulatú daganatok szaporodása.

A hypothesisból az következne, hogy az emlős fajok átlagos élettartama DNS-javító enzimeik hatékonyságával korrelációba állítható. Hart és Setlow kísérlete (1974) ezt szinte „gyanus” teljességgel erősíti meg. A második következmény az, hogy különböző fajokban a rák kor-specifikus incidenciájának az élettartammal és nem az évek számával kell korrelálnia. Ez is igazolást nyert. (Priester és Mantel, 1971; Gardner és mtsai, 1973).

Mielőtt rátérnék az immunrendszerre, meg kell még említenem az öregedés két másik aspektusát, nagy gyakorlati geriatrai jelentőségük miatt. Az első a test kötőszöveti vázára, a fibroblast sejtekre és az általuk termelt collagén és elasztikus rostokra vonatkozik. Az öregkorral járó hanyatlás jó-részt a collagén rostok megfogyatkozásával és minőségromlásával függ össze. A bőr jellegzetes sorvadása és ráncosodása, valamint a combnyak törékenysége öreg korban egyaránt ilyen változásokkal kapcsolatos. A collagénnek a kor előrehaladásával járó kémiai és fizikai változásaival kiterjedten foglalkoztak, általában kényelmesen vizsgálható inakat vagy szalagokat használva. Idős állatok in-elváltozásait általában a collagén fokozott „kristályosodásával” magyarázzák, ami a fibrillumokat alkotó lineáris makromolekulák közötti kereszt-kötések számának fokozódásával függne össze. Csökken az elaszticitás, fokozódik az összehúzódás mértéke melegítéskor, csökken az oldható collagén mennyisége is, és jelentősen csökken a collagén anyagcsere az állatban (Walford, 1969). Nem ismerek olyan ismertető jegyeket, amelyek alapján eldönthető lenne, hogy ezek a változások eredetileg normális rostokra gyakorolt kémiai hatások eredményeként jönnek-e létre, vagy pedig az őket termelő sejtek genetikai hibáit tükrözik. Magam az utóbbi magyarázat felé hajlok, de amennyire tudom, nem történt komoly kísérlet a kérdés eldöntésére.

A legtöbb kísérletben fibroblastok öregedését vizsgálták *in vitro* kultúrában — bár nem a collagén termeléssel kapcsolatban. Hayflick humán fibroblasttenyészetben végzett munkájának fő körvonalai jól ismertek: meghatározott tenyésztési feltételek mellett kb. 40 sejtgeneráció után a szaporodás csökkenni kezd, majd kb. az 50 generáció körül megszűnik (Hayflick, 1965). A Hayflick-féle határ létét széles körben megerősítették és figyelembe veszik, mint az öregedés lehetséges alapját. Semmiképpen sem világos, miért kell a növekedésnek megszűnnie akkor, amikor megszűnik, de legalább világosan tisztázták a serológiai elemzés és az enzimaktivitás összevetése alapján, hogy amint a kultúrák elérkeznek a végső stádiumba, a sejt enzimjei fokozott mértékben veszítenek hatékonyságukból. Linn és mtsai (1976) szintén kimutatták,

hogy a szaporodási határt megközelítő sejtekből vett mintákban a DNS polymerasek erősen hibára hajlamosnak mutatkoznak. Az eredmények jól egyeznek a „hibazuhatag katasztrófa” (cascading error catastrophe) képével, melyet néhány — a DNS vagy RNS replicációjában vagy repair-jében beálló jelentős hiba indít meg.

Kísérleti nehézségek gátolták meg azt, hogy a fibroblastok cellularis dinamikájával kapcsolatban bármiféle vizsgálatot végezzenek *in vivo*, és továbbra is kérdéses, hogy a Hayflick-határnak van-e bármi jelentősége a kötőszövetekben tapasztalható öregedési folyamatokban.

Az öregedés másik fontos klinikai vonatkozását az agy senilis elváltozásai képviselik. Különösen senilis dementia során, de jelentős mértékben egészséges öregkorban is, kimutatható a kéreg sorvadása, a neuronok számának csökkenésével, utóbbi mértéke arányos a dementia fokával. A neuronok post-mitotikus sejtek, az öregedéssel párhuzamosan fokozódó „kiesésüket” általában az ún. Orgel-féle katasztrófa létrejöttének tulajdonítják, ami a genomban felhalmozódó, egymással kölcsönhatásban levő hibák következménye. A senilis dementiát domináns, de változó penetranciájú genetikai állapotnak tartják, amely 90 éves korban az esetek 40%-ra jellemző. Ez beleillik abba az elképzelésbe, amely szerint a senilis dementia egyik megindítója a corticális neuronokban működő valamelyik DNS-javító enzim genetikai alapon kialakuló magas hiba gyakorisága. Orgel (1963) szerint a kezdeti hibák inkább az RNS-sel, mint a DNS-sel kapcsolatos enzimeket érintik, de a jelen tárgyalás szempontjából a két nézet közötti különbségnek nincs jelentősége.

Az immunrendszer alapjai

Beszédem fő fejezetéhez érkezte, először azt kellene megvizsgáljunk, hogyan alkalmazható a felgyülemelő genetikai hiba hypothesis az immunrendszer öregedésére. Ehhez — logikusan — az szükséges, hogy először megvizsgáljuk az immunrendszer modern képét. Az immunrendszer működésével kapcsolatos magyarázatom (Burnet, 1976a, 1976b) sokat köszönhet annak, hogy az utóbbi években az immunológián belül elsősorban az autoimmun betegségek és az öregedéssel járó immunológiai változások iránt érdeklődtem. Ez szükségszerűen ahhoz vezetett, hogy némiképpen eltérően közelítsem meg a kérdést, mint egy olyan kísérletező, aki az egér immunválaszának genetikai szabályozásával kapcsolatos részletek felderítésével foglalkozik.

Az immunrendszer lényegében a szövetek kémiai integritásának fenntartásával foglalkozik. Fel kell ismernie bármely sejt, vagy komponens eltérő voltát attól, ami a szervezet genetikailag meghatározott sajátossága, és fel kell ismernie természetesen idegen baktériumok, vírusok vagy toxikus proteinek megjelenését az élő szöveteken belül. Az immunrendszer feladata az is, hogy olyan folyamatokat indítson meg, és néha szinte a befejezésig folytasson,

amelyek a betolakodó organizmusokat, sejteket vagy molekulákat eliminálni vagy ártalmatlanná tenni képesek. Ehhez finom megkülönböztető képesség és erősen szabályozott, egymást követő tevékenységek sora szükséges — de ez még nem minden. Az emlősökben olyan körülményeknek kell fennállniuk, hogy számos apai — az anya számára idegen — antigén, melyet az embrió és a foetus hordoz, ne váltson ki immunválaszt. Némiképp hasonlít ehhez az, ahogy az élelemből származó kis mennyiségű, de antigén tulajdonságú fehérjét minden zavar nélkül feldolgozunk, anélkül, hogy olyan tünetek jelentkezzenek, mint amilyeneket gluten-érzékeny enteropathiában (coeliacia) vagy gyermekkori tej- vagy tojás-allergiában észlelünk.

A természet csodája — melyet eddig csak részben értettünk meg —, hogy sikeresen megvalósul az a kényes feladat, amelynek lényege: a törvény és a rend fenntartása egy komplex és állandóan változó sejt-civilizációban, ahol az ellenőrző és ellenőrzött egységek minőségileg azonosak. Az immunrendszer a szervezetnek mint egésznek része és abba teljesen integrált. Az immunológiában ez az integráció mindig szem előtt tartandó, de most elsősorban a lymphocyta eredetű sejtek és termékeik által végrehajtott felismerő és ellenőrző tevékenység központi funkcióinak megértésével foglalkozunk. Az immunocyták egy felettébb változatos subpopulációkból álló készletet alkotnak, nem tökéletes kísérleti meghatározással B, T, plasma, precursor-T, helper-T, suppressor-T és K sejtekre oszthatók. Minden egyes csoporton belül genetikailag különböző klónok vannak, és inkább adaptív, mint genetikai változásokat mutató subpopulációk. Az egész együttes homeostaticus és önreguláló rendszerként fogható fel, ami lényegében sejtek egymásközi átmeneti kontaktusával, vagy keringésben levő solubilis anyagokkal történő információátadáson alapul. Az érintkező sejtek felszíni membránjaiba inkorporált, vagy más sejtekről felszabaduló effektor és receptor proteinek alkotják a kölcsönható ágenseket. A kapcsolatot és felismerést követően jelzések jönnek létre, amelyek — ha hiba nem történik — megfelelő celluláris reakciókat váltanak ki. Az immunocyták felszínén található receptorok és effektorok száma és változatossága óriási. Jerne (1971) szerint Ig sejt-receptorként vagy antitest kötőhelyként manifesztálódó immun-pattern repertoár az egyedben mintegy 10^6 nagyságrendű, a fajon belül pedig ennek a százszorosa. Az embernek kb. 40 fő histocompatibilitási antigén pattern-je van, és számos egyéb antigén komponens is található az immunocyta felszínén. Oudint és másokat követve Jerne (1974) hangsúlyozta, hogy egy B-sejt receptor antitest típusú-immun pattern-je potenciálisan egy új antigéndetermináns, egy idiotop, amely képes reagálni antiidiotypikus antitesttel.

Ez elegendő ahhoz, hogy megállapíthassam: az emlősök immunrendszerének helyes működése az összes érintett specifikus sejt és solubilis reagens megfelelő stericus mintájától (pattern) függ. A hatékony működéshez mindegyiknek genetikailag helyes formában kell jelen lennie, mivel mindegyik-

ről tudjuk, vagy feltételezzük, hogy struktúrgének által kódolt proteinek; mint minden struktúrgénben, ezekben is létrejöhet genetikai hiba — szomatikus mutáció. Az immunrendszer információs fehérjéinek genetikai hibái az alábbi sajátos tényezők miatt különösen fontosak:

1. Számos jelzés a klón extenzív szaporodását váltja ki; ha egy hiba nem megfelelő proliferációt eredményez, akkor egy hibás klón jöhet létre, amely már jelentős károsító képességgel rendelkezhet.

2. Az őssejtek érett immunocyttákká történő átalakulása során nagyfokú és bonyolult genetikai átrendeződéseknek kell végbemenniük, hogy a megfigyelhető diversitás kialakulhasson. E folyamat mindegyik lépésében hibák következhetnek be — szerintem specifikusan, hibára hajlamosító folyamatok lépnek működésbe az antitest diverzitás létrehozásának egyik fázisában — és viszonylag nagyobb számban jönnek létre hibás sejtek, mint a legtöbb más sejt típus esetében.

3. Az immunrendszer működéséhez szükséges, hogy egy adott immunocyta és a rendszer bármely más immunocyta közötti kapcsolat létesítésének valószínűsége maximális legyen. Egy genetikusan abnormális lymphocyta felismerése és immunológiai eliminálása ezért nagyobb valószínűséggel történik meg, mint bármely más típusú hibás sejté.

Az autoimmun állapotok létezése, jellegzetes regressióik és relapsusaik, a lymphoproliferatív neoplasmák különösen magas incidenciája immunodeficiens megbetegedésekben és gyógyszeres immunosuppressio alatt álló betegeken egyaránt könnyen érthetővé válik a fenti három sajátosság alapján.

Immunitás és öregedés

Az öregedés általános elmélete szerint az élet során genetikai hibák jelennek meg és gyűlnek fel azokban a persistáló sejt vonalakban (csontvelő, őssejtek, talán mások is), amelyekből az immunocyta populációk megújulnak. A hibák jelentőssé válnak, ha 1. a sejt halálát okozzák, ez esetben utódok nincsenek, 2. a sejt kórosan érzékennyé válik proliferációs ingerekre, pl. a szervezetben állandóan jelenlevő antigénre, 3. a sejt malignus proliferációját idézik elő. Bármelyik esetben a megfigyelhető jelenség egy két vagy több hibából álló sorozat végeredményére adott választ tükrözi. Az öregedés legtöbb vonása, amely az immunrendszernek tulajdonítható, e háromféle változás valamelyikén alapulhat.

A fertőzés iránti fokozott fogékonyság öregkorban

Valószínűleg helyes az a szokásos általánosítás, amely szerint egy kialakult immunitás fennmarad extrém idős korig, de az addig meg nem ismert antigénekre adott válaszképesség a korral gyengül. Az állítás első felét alá-

támasztó klasszikus példa a Faroe szigeteken 1846-ban lezajlott kanyaró-járvány, amely 60 évvel követte az előző járványt. (Panum, 1847) Csak azok a személyek nem betegedtek meg, akik már az 1786. évi fertőzést átélték.

Az öregek fertőzésekkel szembeni fokozott érzékenységét legjobban egy influenza A epidemia mortalitási adatai szemléltetik. A legtöbb esetet bronchopneumoniának, vagy néhány hosszán tartó állapot (emphysema, tüdőtuberculosis) következményének tartják. A heti mortalitási-csúcs elemzése azonban — amely az influenza A városon belüli terjedésének legjobb epidemiológiai mutatója — felfedi, hogy a mortalitás az öregek között kiugróan magas.

Mind a T, mind a B sejtpopulációk szerepet játszanak a fertőzés elleni védekezés különböző folyamataiban és ahogy várható, idős korban hiányok mutatkoznak jellegzetes működésükben. Az új antigének elleni antitest-termelés és a „természetes antitestek” szintje — mindkettő B-sejt funkció — csökken, és a T-sejt működés standard próbája, a bőrérzékenység vizsgálata szenzitizáló antigénekre, szintén csökkenő pozitivitást mutat az öregedéssel párhuzamosan.

Az öregkori halálozások nagy részét egy vagy több persistáló krónikus fertőzés, vagy acut terminális influenzafertőzéssel vagy más meg nem határozott légúti fertőzéssel kapcsolatos ellenállás hiány okozza. Azokban az időkben, amikor a tüdőtuberculosis még jelentős halálok volt, az egyik évben fellépő influenza A járvány a következő évben csökkent tuberculosis mortalitást vont maga után; az immunológailag sérülékenyek az influenza-járvány következtében ugyanis már az előző évben elhaláloztak.

Korral kapcsolatos betegségek, amelyeknek immunológiai komponensük is van

Az emberi rosszindulatú daganatok többsége erősen kor-függő. Egy időben azt gondoltam, ez korrelációban állhat azzal, hogy az immun-felügyelet (surveillance) hatékonysága az öregedés során csökken. Jelenleg úgy vélem, hogy míg a lymphoid sejteket érintő malignus állapotok esetében meggyőzően bizonyított egy hatékony felügyelet létezése, az ember közönségesen előforduló rákjaival kapcsolatban ezen felügyelet jelentősége továbbra is kérdéses.

Jól ismert, hogy veseátültetés után prolongált immunsuppressio alatt álló (Starzl és mtsai, 1971) vagy krónikus immundeficiens betegségekben szenvedő (Good, 1970) egyének között jelentősen gyakoribbak a malignus betegségek. A gyakoriság fokozódásának 90%-áért lymphoproliferatív betegségek, különösen lymphoreticularis tumorok a felelősek. Ennek a jelenségnek egyetlen jelenlegi magyarázata az, hogy a legtöbb emberben gyakran megindulnak potenciális lymphoproliferatív folyamatok, de ezekkel a normális immunfelügyelet általában megbirkózik. Ez nem jogosít fel bennünket arra, hogy a krónikus lymphoid leukemia, myeloma multiplex és a solid lymphoid

tumороk korrал járó halmozódását teljesen az immunfelügyelet korrал párhuzamos gyengülésének tulajdonítsuk, de ennek is bizonyára van szerepe.

A fent leírt gondolatok automatikusan az autoimmun elváltozások témájához vezetnek. A legtöbb malignus állapothoz hasonlóan az autoimmun betegségek is általában monoklonális jellegűek, és gyakran „feltételes” malignus állapotnak tartják őket abban az értelemben, hogy az abnormális klón vagy klónok proliferációjához a sejtek megfelelő antigén-stimulációja szükséges. Az autoimmun betegségek incidenciája semmiképpen sem függ össze szabályosan a korrал; pl. a thyreotoxicosis, SLE, fiatal felnőttkori diabetes és rheumatoid arthritis inkább a fiatal felnőtt, vagy érett kor betegségei, mint az öregkoré. Mégis azok aránya, akiknél a szokásos klinikai-immunológiai vizsgálatokkal egy vagy több autoantitestet találnak, a kor előrehaladtával fokozódik. Továbbá, az öregkori átmeneti rheumás fájdalmak és egyéb zavarok kis autoimmun epizódok megnyilvánulásai lehetnek, s alternatív válasz híján nem árt lehetőségként figyelembe venni Burch elképzelését, amely szerint az időс kor minden degeneratív állapota autoimmun eredetűnek tartható.

Az öregkor másik jellemzője kis amyloid depozitumok megjelenése számos szövetben. Az amyloid fibrillumok részben immunoglobulin molekulák könnyű láncából, részben keringő $\alpha 1$ globulinból (SAA) származnak; utóbbi szerepe ismeretlen, de öregkorban és különböző gyulladásos megbetegedésekben mennyisége nő (Rosenthal és mtsai, 1976). Károsodott plasmasejtek és lymphocyták gyakran észlelhetők az amyloid-felhalmozódások széli részein, és ez arra a gondolatra késztet, hogy focalis immunpatológiai folyamatok maradványainak tartssuk őket, melyekben celluláris autoantigének, cytotoxikus sejtek és autoantitestek játszottak szerepet.

Lymphoproliferatív betegségek és öregkor

A krónikus lymphoid leukemia általában monoklonális B-sejt proliferáció, amelynek incidenciája jellegzetesen változik a korrал. Még közvetlenebbül kapcsolódik az öregkorhoz a myeloma multiplex és a nem-malignus gammopathiák, mely utóbbiakban monoklonális myeloma protein van jelen focalis csonttumороk nélkül. Kevesebbet tudunk a solid lymphoid tumороk különböző típusairól, de ezek mindegyik csoportjának jelentős része öregkorban keletkezik, beleértve a Hodgkin kórt is. A helyzetet erősen bonyolítja az Epstein-Barr virus és más, a lymphoid sejtekre specifikusan ható vírusok létezése, de — mint egyéb rosszindulatú megbetegedésekben — valószínű, hogy az összes lymphoproliferatív betegség is szomatikus genetikai hiba jelenlétén és a mutáns klón immunológiai és egyéb ellenőrzése alól történő kibúvásán alapszik.

Egy rövid előadásban elég felületesen kellett mozognom egy nagy területen, de remélem, sikerült felvázolnom az immunrendszer és az öregedés kap-

csolatának képét, ami elősegítheti az öregedés és az emlősök átlagos élettartamát megszabó tényezők természetének megértését. Mint minden, a való életben létrejövő, biológiai jelenség esetében, úgy itt is különösen bonyolultak a körülmények és számos véletlenszerű tényező befolyásolja őket, így csak stochastikus szabályok figyelhetők meg és vehetők figyelembe.

Összefoglalva, az emberi öregedésről alkotott képem a következő:

A) Az öregedés fiziológiai és patológiai változásai szerkezeti és működési rendellenességek és elégtelenségek felhalmozódásának következményei, amelyek fokozzák a potenciálisan halálos környezeti hatásokkal (pl. fertőzés, trauma) szemben megnyilvánuló sérülékenységet.

B) Ezek a szomatikus elváltozások szomatikus genetikai hibák következményei, amelyek egyrészt — leggyakrabban proliferatív betegséggel járó — szomatikus mutációt, másrészt szervelégtelenséggel és szövetsorvadással járó sejthalált vonnak maguk után.

Az immunrendszer, mivel működése erősen függ genetikailag megfelelően kódolt receptoroktól és mivel képes gyors klonális proliferációra, különösen ki van téve szomatikus genetikai hibák veszélyeinek, egyidejűleg homeosztatikus, valamint önellenőrző folyamatokat működtet a már kialakult hibák elhárítására. Az öregkori halálozások többségét feltehetőleg az immunrendszerben egyre inkább felhalmozódó genetikai hibák által okozott végső működésképtelenség okozza.

C) A legtöbb korrrelatos betegség is úgy magyarázható, mint szomatikus genetikai hiba eredménye, amely gyakran a csírvonal genetikai anomáliája talaján fejlődött ki. Ez különösen vonatkozik a daganatok többségére.

D) Az élő sejtekben szomatikus mutációhoz vezető szomatikus genetikai hiba vagy a DNS replicatio és transcriptio normális folyamatában bekövetkező tévedés; vagy pedig a környezetből, ill. a szervezet szöveteiből és sejteiből származó fizikai, kémiai vagy virális mutagének által károsított DNS javításában beálló hiba eredménye lehet. A replicatio és a repair egyaránt igen bonyolult működések, amelyekben sok enzim játszik szerepet, és ezen enzimek többsége valószínűleg mindkét folyamatban részt vesz.

E) Mivel az enzimek genetikailag kódolt proteinek, aminosavsorrendjük mutáció következtében módosulhat. A legtöbb változás csökkenti hatékonyságukat és csak igen ritkán fokozza. A szomatikus mutációk arányát (köztük a sejtpusztuláshoz vezetőket is) módosíthatja tehát egy olyan csírvonal mutáció, amely a DNS replicatioval és javítással foglalkozó enzimek hiba-hajlamát befolyásolja.

Ennek az általános megközelítésnek talán csak egy erénye van, nevezetesen, hogy a molekuláris biológia jelenlegi szintjén az alapvető hypothesis állításai lényegében kísérletileg ellenőrizhetők. A DNS-polimeráze hiba-

hajlama közvetlenül mérhető, és tíz éven belül a hypothesisist vagy megdöntik, vagy javított formában hasznos szerepet játszik majd a gerontológiai kutatásokban.

Fordította: *Dr. Földes István és
Dr. Minárovits János*

IRODALOM

- Burnet, F. M.*: Intrinsic mutagenesis. Medical and Technical Publishing Co. Ltd., Lancaster, England (1974).
- Burnet, F. M.*: Immunology. (Readings from Scientific American) W. H. Freeman and Co. San Francisco, (1976a).
- Burnet F. M.*: Immunology, Aging and Cancer. W. H. Freeman and Co. San Francisco, (1976b).
- Cleaver, J. E. és Bootsma, D.*: Ann. Rev. Genetics, 9, 19. (1975).
- Gardner, M. B., Henderson, B. E., Estes, J. D., Menck, H., Parker, J. C. és Huebner, R. J.*: J. Nat. Cancer Inst. 50, 1571, (1973).
- Good, R. A.*: In immune surveillance (Eds: Smith, R. T. és Landy, M.) Academic Press, New York and London, pp. 442–444. (1970).
- Hart, R. W. és Setlow, R. B.*: Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71, 2169, (1974).
- Hayflick, L.*: Exp. Cell Res. 37, 614, (1965).
- Jerne, N. K.*: Europ. J. Immunol. 1, 1, (1971).
- Jerne, N. K.*: Ann. Immunol. (Institut Pasteur) 125C, 373, (1974).
- Linn, S., Kairis, M. és Holliday, R.*: Decreased fidelity of DNA polymerase in aging human fibroblasts. (Personal Communication) (1976).
- Orgel, L. E.*: Proc. Nat. Acad. Sci. USA 49, 517, (1963).
- Panum, P. L.*: Arch. path. Anat. Physiol. 1, 492, (1847).
- Priester, W. A., és Mantel, N.*: J. Nat. Cancer Inst. 47, 1333, (1971).
- Robbins, J. H., Kreamer, K. H., Lutzner, M. A., Festoff, B. W. és Coon, H. G.*: Ann. int. Med. 80, 221, (1974).
- Rosenthal, C. J., Franklin, C. E., és Frangione, B.*: J. Immunol. 116, 1415, (1976).
- Starzl, T. E., Penn, I., Putnam, C. W., Groth, C. G. és Halgrimson, C. G.*: Transplant. Rev. 7, 112, (1971).
- Walford, R. I.*: The immunologic theory of aging. Munksgaard, Copenhagen, Williams and Wilkins, Baltimore, pp. 118–122, (1969).