

# Orvosi Nobel-díj, 2002

## A programozott sejthalál kutatása

Szende Béla

Az aktív programozott sejthalál jelenségét 30 éve írta le *Kerr, Wyllie és Currie (1)*. A jelenséget és annak morfológiai jeleit a patológusok és a fejlődéstan művelői régóta észlelték, csak nem figyeltek fel a lényegre; ez egyrészt abban áll, hogy főként az egyedfejlődés során, de a postnatalis életben is, egyes sejtek térben és időben programozott módon pusztulnak el. A programozott sejthalál másik lényeges jellemzője, hogy génevezélt program alapján a sejt önmagát számolja fel, tehát sejttöngyilkosságról van szó.

A programozott, aktív sejthalált első leírói – az őszi levélhullásra utalva – apoptózisnak nevezték el.

Az apoptózisról, annak egyes betegségeiben játszott szerepéről a *Lege Artis Medicinae* korábbi számaiban több dolgozat (2, 3), utóbb magyar nyelvű könyv (4) is megjelent. Ezért a Nobel-díj odaítélése kapcsán csak a leglényegesebb tudnivalókat ismertetjük.

Az apoptózist számos, a szervezetben belül keletkező tényező válthatja ki: hormonok, növekedési faktorok, antitest jellegű fehérjék, de maguk a citotoxikus lymphocyták is. Külső hatások, mint ionizáló sugarak, citosztatikumok, hormonantagonisták, bizonyos dózistartományban szintén elindíthatják az apoptózis folyamatát. Mai tudásunk szerint az apoptózis egyrészt az úgynevezett halálreceptorokon keresztül indukálható; ez többlépcsős enzimaktiválási folyamat – a kaszpáz kaszkád (kaspáz: cisztein-aszparaginsav proteáz) – beindítását, végül egy endogén endonukleáz hatására a DNS lebontását eredményezi. Az apoptózis kiváltására a másik lehetőség a mitochondrialis membránok destabilizálása, amelynek nyomán citokróm C áramlik ki; ez a kaszpáz kaszkád legfontosabb effektor tagját, a kaszpáz-3-at aktiválja.

E folyamatokat gének, génproduktumok szabályozzák. Ilyenek például a p53, a bcl<sub>2</sub>, a bax, a fas.

Azon túl, hogy egy felnőtt ember szervezetében fiziológiásan naponta egybillió sejt pusztul el apoptózis útján, és pótlódik sejtosztódással, ma már tudjuk, hogy több kóros állapot jellemezhető fokozott vagy csökkent mértékű apoptózissal.

Fokozott apoptotikus aktivitást látunk neurodegeneratív kórképekben (Alzheimer-kór, Parkinson-kór, amyotrophias lateralsclerosis), autoimmun betegségekből, szív- és agyi infarktuskok széli részén (főleg ischaemia-reperfüzió után, amikor a halálreceptorok ingerlését szabad oxigényök váltja ki), endothel-

károsodással járó megbetegedésekben (arteriosclerosis), szervátültetés során, az átültetett szerv parenchymasejtjei részéről.

A daganatképződés folyamatában az apoptózisarány csökkenését tapasztaljuk; a károsodott DNS-ű sejtek nem pusztulnak el, hanem tovább örökítik a DNS-hibát, ami daganat kialakulásához vezethet. A kialakult daganatokban megfigyelhetők ugyan apoptotikus sejtek, de ezek arányát célszerű a daganatterápia során emelni. Ez a terápiarezisztens esetekben nem sikerül; máskor viszont akár hormon-, akár citosztatikus vagy sugárkezelés nyomán, párhuzamosan az osztódási index csökkenésével, az apoptózisindex emelkedni kezd. Ez utóbbi két jelenséget egyre kiterjedtebben vizsgáljuk, a terápiás hatás és a kezelés nyomán várható prognózis jelzésére.

Az apoptózis mint biológiai és patológiai fogalom korszakos jelentőségű, várható volt a felfedezés elismerése Nobel-díjjal. Tíz éve *Wyllie-től* megkérdeztem, mikor fog ő és *Kerr* Nobel-díjat kapni. Kissé rezignáltan jegyezte meg: a Nobel-díjat olyan tudós kapja majd, aki az apoptózis molekuláris mechanizmusát vizsgálja. Ez részben be is következett. *H. Robert Horvitz* amerikai kutató ugyanis az apoptózis során szerepet játszó gének felderítésében alkotott valóban elismerésre méltót. Az ő munkáját készítette elő két brit tudós, *Sydney Brenner* és *Sir John E. Sulston*, a fejlődéstan kutatói, akik egyszerű, jól vizsgálható modellt találtak a programozott sejthalál tanulmányozására. A vizsgálati objektum a *Caenorhabditis elegans* nevű féreg, amely fejlődése kezdetén összesen 1090 sejtből áll. Fejlődése során pontosan 131 sejtje pusztul el, térben és időben (órára, percre) meghatározott módon. Így a kifejtett állat csak 959 sejtrel rendelkezik. A folyamat szabályozását végző gének izolálása után kiderült, hogy ezek magasabb rendű élőlényekben, így emberben is megtalálhatók és működnek. Ősi, az egész élővilágot átfogó jelenségről van tehát szó, amely még számos új felfedezés alapját képezheti.

A Nobel-díj méltó helyre került. A gyakorló orvos kell, hogy ismerje az apoptózis fogalmát és jelentőségét, mert a közeljövőben egyre több gyakorlati vonatkozását ismerik majd fel ennek az alapvető biológiai jelenségnek. Az apoptózissal foglalkozó kutatók számára ösztönzést jelent a tudat, hogy az általuk művelt tudományág nemzetközi elismerésben részesült tudóssal büszkélkedhet.

### IRODALOM

1. *Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR.* Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
2. *Szende B.* A programozott sejthalál (apoptózis) biológiai és patológiai jelentősége. *LAM* 1992;2(1):4-11.

3. *Szende B.* Az apoptózis jelentősége az emberi megbetegedésekben. *LAM* 2000;10(5):386-92.

4. *Kopper L, Fésűs L.* Apoptózis. *Budapest: Medicina Kiadó; 2002.*