

CSABA GYÖRGY
Ehrlich-centenárium

A hízósejt, a szöveti harmónia őre

Száz éve, 1915-ben halt meg 61 éves korában *Paul Ehrlich* német kutató, korának legjelentősebb és legsokoldalúbb orvostudósa (**1. ábra**). Ő alapozta meg a modern immunológiát azzal, hogy oldallánc-teóriájában zseniálisan feltételezte, hogy az immunsejteken receptorok (antitestek) vannak, és ezek a keringésbe kerülve lekötik a toxinokat (antigéneket), majd folyamatosan termelődve biztosítják az immunitást. Később mérési módszerével alkalmazhatóvá tette a *Behring* által készített diftéria elleni antiszérumot, és elősegítette a *Koch*-bacillus (a tuberkulózis kórokozója) diagnosztizálását. Célul tűzte ki a „varázslóvédék” előállítását, tehát egy olyan gyógyszerét, amely épp olyan specifikusan találja meg a betegség okozóját, mint az antitoxin a toxint. *Sahachiro Hata* japán kutató (**2. ábra**) közreműködésével, a 606. kísérletben elő is állította a Salvarsant, az első hatékony kemoterápiás szert, mely gyógyította az akkori idők legveszedelmesebb és nagyon elterjedt nemi betegségét, a szifilisz. Munkásságát 1908-ban Nobel-díjjal ismerték el.

Ehrlich zsenialitása már medikus éveiben megmutakozott. Ezek befejezésé-ként az 1878-ban benyújtott doktori téziseiben írta le és nevezte el a hízósejte-



2. ábra. Ehrlich és Hata megbeszélés közben

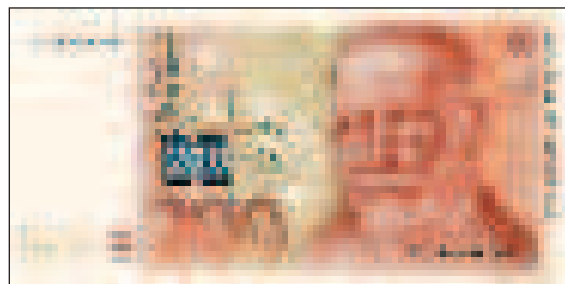
metakromáziát mutató szemcsékkel (**3. ábra**), és ez sugallta Ehrlichnek a hízósejt (*Mastzelle*) nevet (masten németül táplálni). Ma már tudjuk, hogy a hízósejtnak nincs köze a tápláláshoz, a név azonban rajta ragadt.

A sejt felismerésétől számított mintegy hatvan évig gyakorlatilag a sejten csak morfológiai vizsgálatokat végeztek, megfestették őket, megfigyelték, hol fordulnak elő és milyen változásaik vannak. Így figyelték meg degranulációját, mint a szekréció egy speciális formáját, azt, hogy bizonyos hatásokra a szemcsék bontják a hízósejt környezetét és lehetséget teremtenek annak azonos vagy eltérő újjáépítésére. A sejt az említettekén kívül termel és kiválaszt legalább 20-féle növekedési faktort és citokint, melyek elősegítik vagy gátolják egyéb sejtek szaporodását, vagy mozgását (migrációját), illetve beleszólnak egyéb életfolyamataikba is. A hízósejtek termelnek, tárolnak és kiválasztanak olyan hormonokat, melyeket a belső elválasztású mirigyek is, azonban míg utóbbiak általában csak egyféle hormont termelnek, ad-

csékben éppúgy, mint a szemcsék között, ami arra hívta fel a figyelmet, hogy a hízósejt több mint egy hisztaminraktár, tehát immunológiai funkcióján kívül más, legalább olyan fontos, vagy talán annál is fontosabb funkciója is lehet.

A hízósejt, éppúgy, mint az immunsejtek mindegyike, a csontvelőben keletkezik, azonban további sorsa azokétól eltér, ugyanis miközben rendeltetési helyére utazik, a véráramban tovább érik és végleges tartalmát, illetve formáját valamelyik nyirokszervben vagy a kötőszövetben alakítja ki. Ez (is) lehetővé teszi, hogy a hízósejt-populáció egyes csoportjai ugyanabban a szervezetben akár egymástól némileg eltérőek is legyenek tartalmukát és formájukat tekintve.

A hisztamin a szemcsékben egy glukuronsavból és glukózaminból felépülő poliszacharidához, a heparinhoz kapcsolódik. Míg hisztamint a hízósejteken kívül egyéb sejtek is termelnek a szervezetben, heparint – mely a szemcsék metakromáziájáért is felelős – csak a hízósejtek (és közeli rokonaik, a vér bazofil granulocitái) állítanak elő. A heparin a szervezetben, illetve az orvosi terápiában vérárvadásgátlóként ismert, azonban számos egyéb funkciója is van. A hisztaminon és heparinon kívül a szemcsék számos enzimet tartalmaznak, elsősorban fehérjebontó hidrolázokat, kimázt és triptázt. Amikor a hízósejt degranulálódik, mindezek kiömlenek belőle, mód van azonban ezen anyagok izolált szekréciójára is. A négy eddig említett anyag közül a hisztamin gyuladást kelt, a heparin befolyásolja a vér alvadékonyságát, miközben az enzimek bontják a hízósejt környezetét és lehetséget teremtenek annak azonos vagy eltérő újjáépítésére. A sejt az említettekén kívül termel és kiválaszt legalább 20-féle növekedési faktort és citokint, melyek elősegítik vagy gátolják egyéb sejtek szaporodását, vagy mozgását (migrációját), illetve beleszólnak egyéb életfolyamataikba is. A hízósejtek termelnek, tárolnak és kiválasztanak olyan hormonokat, melyeket a belső elválasztású mirigyek is, azonban míg utóbbiak általában csak egyféle hormont termelnek, ad-



1. ábra. Paul Ehrlich a Német Szövetségi Köztársaság 200 márkás bankóján

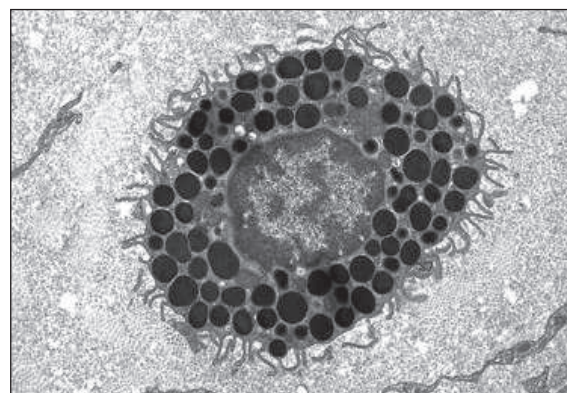
ket [1]. A felismerést az anilinfestékekkel történő kimutatás segítségével érte el, melyekkel e sejtek metakromáziát mutatnak, azaz a festék kék színétől eltérően festődnek vöröses-lilára. Ezáltal könnyen felismerhetők és egyéb sejtektől elkülöníthetők. A sejtek telve vannak

alkalmával a hízósejt hisztamint ürít, ami az allergiás tünetek okozója. Ekkor sorolták be a hízósejteket az immunsejtek közé, amit mindmáig elfogadunk. A sejtbiológiai technikák fejlődésével azonban egyre több, élettanilag rendkívül fontos molekulát mutattak ki a szem-

dig a hízósejtek mindegyik előállítására képesek, és ezeket a szervezet olyan helyeire szállítják, ahol rájuk szükség van. E sejtek rendelkeznek az adott hormont fogadni képes receptorokkal is éppúgy, mint növekedési hormon- és citokin-receptorokkal. Mivel az említett anyagok nagyon sokféle folyamatban vesznek részt, a hízósejtet joggal tekintjük multifunkcionális sejtnak. A funkciók messze nem tisztázottak, mégis van néhány, amelyben szerepük biztosnak és fontosnak látszik.

A hízósejtek szerepe a daganatok szabályozásában

Már Ehrlich megfigyelte és doktori téziseiben leírta, hogy a rosszindulatú daganatok környezetében a hízósejtek felszaporodnak, melyet azóta számos esetben megerősítettek [2]. Az első immunsejtek, amelyek a daganatok körül megjelennek, a hízósejtek. A sejtek nem véletlenül kerülnek oda: a daganatok olyan citokineket (hormonszerű sejtfaktorokat) bocsátanak ki, melyeket a hízósejtek érzékelnek, és ennek eredményeként vándorolnak a daganatokhoz. Úgy tűnik azonban, hogy kezdeti jelenlétükkel nem gátolják, hanem segítik a daganatok fejlődését. A daganatok ugyanis mintegy 5 milliméteres átmérőig szabadon fejlődnek, erek jelenléte ehhez nem szükséges, a további növekedéshez azonban feltétlenül be kell éreződniük. Ehhez azonban hízósejtek is kellene, illetve az általuk a beereződést, az endotélsejtek migrációját serkentő anyagok szekréciója.



3. ábra. Hízósejt szemcsékkel telve

A hízósejtek azonban nemcsak a beereződést segítik elő, hanem a heparin – illetve komponensei, a glukuronsav és glukózamin – fokozza a sejtostodást, miközben a hisztamin elnyomja az immunsejtek általi védekezést, és az enzimek, ezek közül is elsősorban a

metalloproteinázok, rombolják az ép környezetet, és ezzel elősegítik az áttétképződést, tehát úgy tűnik, mintha a hízósejtek a szervezet öngyilkosságát készítenék elő. Ugyanakkor azonban a hízósejtben lévő citokinek egy része jelentősen gátolja a daganatnövekedést, bár vannak ellenkező hatásúak is. A daganatok esetében tehát a hízósejtek befolyása kétarcú [3], és jelenleg nem is tudjuk hatásukat minősíteni, csak annyit tudunk, hogy az nem hanyagolható el [4]. A hízósejt pozitív vagy negatív daganat-hatása valószínűleg a daganat és a sejt kölcsönhatásán múlik, tehát részben a daganat adott állapotán éppúgy, mint a hízósejt adott időpontban történő anyagkibocsátásán. Hogy ennek mi az értelme a szervezet szempontjából, az a későbbiekben kiderül.

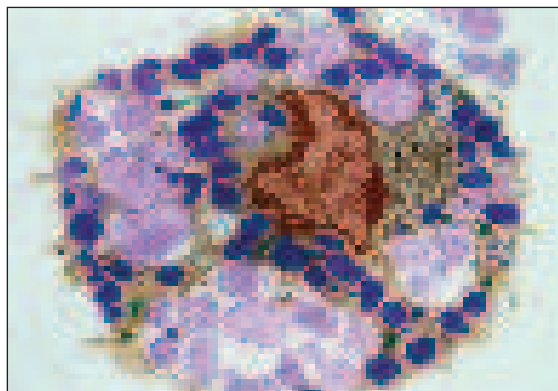
Hízósejtek és sebgyógyulás

Sebzés alkalmával, történjék ez akár baleset, akár műtét közben, a bőr, illetve egyéb szövetek rendje felbomlik, majd a képzősejtekből kell az új szövetnek létrejönnie. Az újraképződés programja a génekben adott és a sejtek közötti kapcsolatok egymás felismerése által irányítottak, mégis számos zavaró tényező jelenlétében a folyamat félrecsúszhat. Így például egy bőrséb gyógyulhat nyomtalanul, ha plasztikai sebész ejtette, és hegesen, ha spontán (zavaró tényezők jelenlétében) megy végbe.

A hízósejtek jelentős szerepet játszanak a gyógyulás folyamatában [5]. A seb környezetében mindig sok hízósejtet lehet megfigyelni. Az általuk elválasztott anyagok ilyenkor a növekedési faktorok, de szerepet játszik a hisztamin és a heparin is. Ez a szerep lehet pozitív és negatív egyaránt, az elválasztott anyagok minőségétől és mennyiségétől függően: egy bizonyos meghatározott mennyiség szükséges, de ha túl sok van jelen, az károsíthatja a folyamatot.

Hízósejtek és terhesség

Terhesség alkalmával az anya szervezetében egy új élőlény fejlődik, mely az anyától felerészben idegen, tehát fel kell,



4. ábra. Degranulálódó hízósejt

hogy hívja magára az anyai immunrendszer figyelmét. Az immunrendszernek alapvető feladata a szervezetbe hatoló idegen felismerése, megsemmisítése és kiküszöbölése, tehát rendkívül fontos az anyai immunrendszer csillapítása, illetve a fejlődő embrió (magzat) előle való elrejtése. Az immunrendszer valóban megbolydul terhesség alatt, de ez rendszerint nem jár a jövevény elvesztésével, mert az immunsejtek gátlódnak. A hízósejtek nem vesznek részt közvetlenül ebben a folyamatban, ugyanakkor mennyiségük a magzat környezetében hatalmas mértékben megnő [6]. Miközben fontos pozitív szerepet játszanak az embrió beágyazódásakor, hasonlóan fontosnak látszik negatív szerepük a korai vetélések alkalmával, amikor mennyiségük 13-szorozódik. Ugyancsak fontos szerepet játszanak a koraszülések alkalmával. Hogy milyen anyagok termelése, illetve kibocsátása jár ezzel együtt, az jobbra ismeretlen.

A szöveti harmónia óre

A hízósejtek tevékenységét az allergiás állapotok kiváltásán kívül számításba vesszük egyéb kóros állapotokban is, mint a metabolikus szindróma (elhízás, 2. típusú diabetes, inzulin rezisztencia), szív-érrendszeri betegségek, Alzheimer-kór stb., domináns szerepük azonban akkor mutatkozik meg, amikor a szöveti harmónia megbomlik.

A genetikai program alapján felépülő egészséges szervezetben rend van, amit azonban külső és belső zavaró tényezők megbonthatnak. Ilyenkor lépnek működésbe az immunsejtek, melyek közül a B- és T-limfociták felismerik az idegen, vagy idegenné vált sejteket és azokat igyekeznek elpusztítani, majd a makrofágok közreműködésével eltávolítani. Ezeknek a sejteknek receptoraik vannak a saját és idegen elkülönítésére, melyekkel a hízó-

sejt nem rendelkezik, így e folyamatokban nem is vesz részt. Ugyanakkor felismeri azt, ha a szövetek együttélésében változások következtek be és ez vonzza őket [7]. A bomlás következtében megjelenő faktorok hatására felgyülemlenek a szöveti diszharmonia környezetében, aktiválódnak (5. ábra) és megpróbálják helyreállítani (remodellálni) azt. Ismert fegyvertárukról elmondható, hogy talán leggazdagabb a sejt világban, így bőven rendelkezésre állnak a folyamat végrehajtására. Nincs még egy sejt, amely úgy tudna bontóenzimeket, gyulladáskeltőt, véralvadásgátlót, növekedés fokozó és gátló anyagok sokaságát, nagyhatású hormonokat előállítani és kibocsátani, ugyanakkor mindezeket a tetthelyre szállítani, mint a hízósejt. Jelfogói (receptorai) révén üzeneteket tud felvenni a termelési és kibocsátási funkciók indítására vagy zárására. Éppen ez a széles tevékenységi paletta teszi szinte lehetetlenné annak felismerését, hogy mi ebből a szervezet számára igazán lényeges, és hogy a tevékenységek indítása és zárása miként van összehangolva.

Figyelembe véve az elmondottakat a hízósejt kétarcúságáról, harmóniaörző szerepe csak úgy képzelhető el, ha fel-



5. ábra. Nyugvó és aktivált hízósejt. Az utóbbi fellazult és nyúlványokat bocsát ki, szemcséinek egy része kiürült

tételezzük, hogy sem nem serkentő, sem nem gátló, hanem szabályozó. Képes felismerni a harmónia felbomlásának történéseit és adott funkcióját ehhez adaptálja, nagy hatású anyagait ennek megfelelően termeli és bocsátja ki. Miközben azonban a lokális jelenségeket észleli és korrigálja, nem képes felmérni a jelenség össz-szervezeti hatásait, melyek éppen ezért lehetnek ezen a szinten károsak is. Ezért segíti – legalábbis kezdetben – a daganatok burjánzását és engedi meg a metasztázis képződését.

A hízósejt megjelenése mintegy 500 millió évvel ezelőtt történt, őse a chordátákban (gerinchúrosok) már jelen van. Itt a szöveti harmónia felbomlása már helyreállítandó problémát jelentett, a rosszindulatú daganat azonban nem. Éppen ezért valószínűleg az emlősök hízósejtje sem tartja a daganatot veszélyesnek, csak egyszerű diszharmonianak.

Ezért segíti sejtjeinek osztozását és a beereződést. A jelenség hasonló – fordított előjellel – ahhoz, mint amikor az immunrendszer kilöki az idegenből származó átültetett szövetet (xeno-transzplantátumot), mert idegenként ismeri fel, holott annak bennmaradása a szervezet szempontjából hasznos lenne.

Mivel a hízósejt tömegesen jelenik meg a szöveti harmónia megbomlásának helyszínén, célsejtje lehetne gyógyszeres beavatkozásoknak is. Már mintegy 50 évvel ezelőtt javasoltak olyan daganatellenes gyógyszerek előállítását, melyek a hízósejtekben, illetve környezetében halmozódnak fel. A heparinhoz, vagy az Ehrlich által is használt anilinfestékekhez kötött sejtpusztító anyagok valóban csökkentették a daganatok növekedését állatkísérletekben [8,9], mivel a hízósejtek daganatsegítő működését gátolták, illetve a citosztatikumokat a daganatok környezetében halmozták fel. Most ez az idea, azaz a hízósejtek specifikusan felismerő „varázslövedék” megtalálása reneszánszát éli és reményekre jogosít fel [10].

Az Ehrlich módszerével különlegesen festődő sejt tehát 100 évvel felismerőjének halála után is rejtélyek tömegével szolgál, csak azt tudjuk hol, mikor és miért működik, de nem tudjuk hogyan (6. ábra). Nem tudjuk pontos magyarázatát adni a folyamatokban való egyaránt serkentő és gátló szerepének, és nem kaptunk még választ az egymással ellentétes hatású anyagai működésének összefüggéseire. Csak azt látjuk, hogy mindenkor megjelenik, amikor a szöveti harmóniával valami probléma van, de erre való konkrét hatása még csak meg sem jósolható.

Irodalom

- [1]. Ehrlich, P.: Beitrage zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Thesis, Universität, Leipzig, 1878
- [2]. Csaba, G., et al.: Genesis and function of mast cells. Mast cell and plasmacyte reaction to induced, homologous and heterologous tumors. Br.J.Cancer 15, 327, 1961
- [3]. Theoharides, T. C., Conti, P.: Mast cells: the Jekyll and Hyde of tumor growth. Trends Immunol 5, 235, 2004



6. ábra. A 2014-es hízósejttel foglalkozó világtudományos kongresszus meghívója. Mivel folyamatosan új funkciói válnak ismertté, egyetlen sejtről is érdemes világtudományos kongresszust rendezni

- [4]. Csaba, G., et al.: Some new data concerning the biology of tumors. The effects of heparin and its components on tumor growth. Br J Cancer 14, 362, 1960
- [5]. Oskeritzian, C.A.: Mast cells and wound healing. Adv Wound Care 1, 23, 2012
- [6]. Woidacki, K., et al. Mast cells as novel mediators of reproductive processes. Front Immunol 14,29, 2013
- [7]. Halova, I., et al.: Mast cell chemotaxis – chemoattractants and signaling pathways. Front immunol 25, 119, 2012
- [8]. Csaba, G., et al.: Some new data concerning the biology of tumors. The effects of heparin inhibitors on tumor growth. Br J Cancer 15,367, 1960
- [9]. Csaba, G., et al.: On the effect of tumor-inhibiting agents bound to inactivated heparin on tissue cultures. Neoplasma 11, 345, 1964
- [10]. Groot-Kormelink, T., et al: Mast cells as target in cancer therapy. Curr Pharm Des 15,1868, 2009

FELHÍVÁS

A tavalyi évben 408 448 Ft felajánlást kapott a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat, melyet az ismeretterjesztés népszerűsítésére fordítottunk. Köszönjük az Ön múlt évi felajánlását!

A Kiadó

Kérjük, adója 1%-ával idén is támogassa a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat Ismeretterjesztő tevékenységét.

Tudományos Ismeretterjesztő Társulat

Adószám: 19002457-2-42