

CSABA GYÖRGY

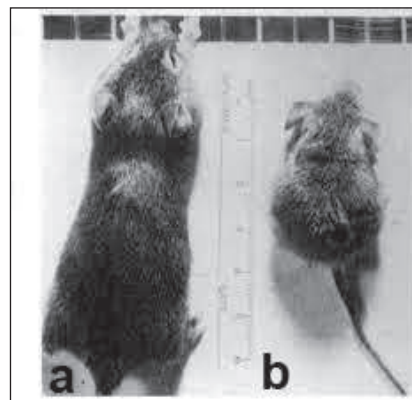
A timusz szerepe az öregedés és az élettartam szabályozásában

# A csecsemőmirigytől az öregmirigyig

Az emberi szervek és működésük felismerése az orvostudomány története folyamán mindig hosszú időt vett igénybe. Vannak azonban olyan szerveink is, melyek teljes feltérképezése a mai napig nem történt meg, bár fő funkciójuk már tisztázottnak látszik. Ilyen szervünk a szív fölött, a mellkasban elhelyezkedő, kakukkfű- (thymos) csokorhoz hasonló, két lebenyből álló *csecsemőmirigy*, amit már az ókorban is ismertek. Az ókori görögök szerint a lélek székhelye volt. Orvosi nevét (thymus, timusz) vagy a növényhez való hasonlósága miatt kapta, vagy azért, mert a thymos görögül lelket is jelent. *Galénosz*, a talán leghíresebb ókori görög orvos, a központi idegrendszer tisztán tartásában látta legfőbb szerepét, de e tévhite mellett reális, ma is érvényes megfigyelést tett a szerv korral változó méretéről. A lélek székhelyének hite évezrednél tovább is fennmaradt, még *Descartes*, a XVII. századi gondolkodó és természettudós is e hitnek terjesztője volt. A folytatás sem volt kevésbé félrevezető: *Vesalius*, a XVI. század leghíresebb anatómusa helykitöltő párnának tartotta, melynek funkciója a szív és a tüdő helyzetének stabilizálása. A XVIII. században a tüdő és a légzés szabályozóját látták benne, majd *Hewson* 1777-ben részben alátámasztotta Galénosz megfigyelését a szerv változó méretéről (a test méretéhez viszonyítva legnagyobb csecsemőkorban, majd fokozatosan sorvad), részben nyirokszervként jellemezte azt. Később állatokon tett megfigyeléseit nem vették figyelembe. A XIX. századot főleg a XVI. századi nézetek uralták, sőt elvetették azt is, hogy a szervnek egyáltalán lenne valamilyen funkciója, kivéve a hirtelen csecsemőhalált. Ezt ugyanis timuszasztnának, illetve az ún. status thymicolymphaticusnak tulajdonították, amit ugyan semmi sem bizonyított, a hit mégis tartósan fennmaradt, mint ahogy a nevek is, ámbár utóbbiak csak orvostörténeti érdekességként. Ugyancsak a XIX. században a szervet a belső elválasztású mirigyek közé sorolták (erre utal a cse-

csemőmirigy név is) anélkül, hogy hormonját vagy funkcióját ismerték volna.

Jelentős fordulat a XX. század közepén következett be. Ekkor *Jack Miller* angol kutató kiirtotta újszülött egegek timuszát, aminek eredményeként az egész immunrendszer összeomlott egy sorvadásos szindróma keretében [1], és a nyiroksejtek (limfociták) egyik – a későbbiekben T-sejteknek elnevezett – csoportja eltűnt a szervezetből (**1. ábra**). Ezzel bizonyítást nyert *Hewson* kategorizálása, miszerint a csecsemőmirigy nyirokszerv. Jelenlegi álláspontunk szerint a timusz központi nyirokszerv, melynek működésétől az egész immunrendszer tevékenysége függ. Ugyanekkor korszerű módszerekkel vizsgálni



**1. ábra.** Egészséges (a) és újszülöttkorban timuszirtott (wastinges, sorvadt) egér (b)

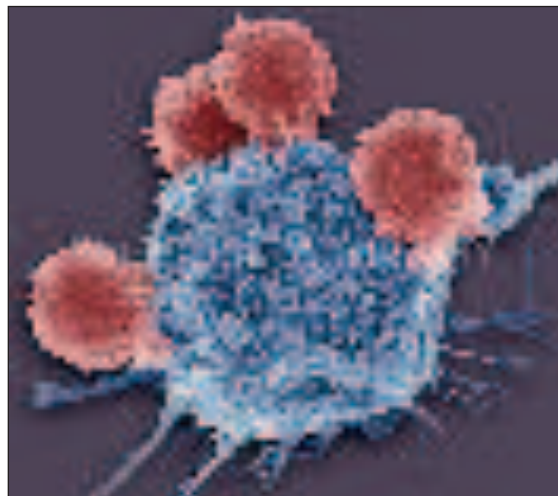
kezdtek belső elválasztású mirigy funkcióját is, és valóban kimutattak hormonokat, melyek elsősorban az immunitási funkciót befolyásolják. Kiderült, hogy a csecsemőmirigy két szervrendszerbe is besorolható, a nyirok- és az endokrin szervek közé egyaránt, és mint ilyen, az emberi szervezetben egyedülálló. Szerkezetében is mindkét rendszer jellegzetességeit mutatja: lebenyekre osztott két lebenyének kérgében vannak a limfociták tömegei, míg velőállománya a hormonképződés helye.

## Az immun-timusz

Az immunrendszer funkciója a saját és az idegen felismerése és elkülönítése, majd ennek alapján a szervezetben lévő idegen elpusztítása. Ez utóbbi lehet a szervezeten belül idegenné vált sejt vagy valamilyen fehérje éppúgy, mint a szervezetbe behatoló támadó (baktérium, vírus, parazita). A saját-idegen elkülönítésében és az utóbbi elpusztításában alapvető szerepet játszanak a nyiroksejtek (limfociták), melyek a csontvelőben keletkeznek. E még fejlődő sejtek egy csoportja a perifériás nyirokszervekbe kerül (nyirokcsomók, lép, bélrendszer), ezek alkotják a B-sejtek csoportját, melyek felismerik az idegent és a limfocitákból átalakuló plazmasejtek igyekeznek azt immunanyagokkal (antitestekkel) elpusztítani. Másik csoportjuk a timuszba jut és az itt elhelyezkedő dajkasejtekkel kerül kapcsolatba. Ezek a nagy sejtek felveszik a limfocita-előalakokat, egy-egy dajkasejt akár százat is, és mindazokat, amelyek a sajátot is idegenként ismernék fel, jelzéssel (markerrel) látják el őket, ami pusztulásukhoz vezet (negatív szelekció). Így pusztul el a timuszba jutott limfocita-előalakok 95%-a. A maradék adja azt a T-sejt populációt, amely már nem bántja a sajátot, de bántja az idegent és segíti is a B-sejtek idegenellenes tevékenységét (T-helper sejtek), illetve elnyomja azokat a T-sejteket, amelyek megúszva a dajkasejtek szelekciós tevékenységét, a sajátot támadnák meg (ez a szupresszor, szabályozó – Treg – sejtek funkciója). Mindebből következik, hogy ha a csecsemőmirigy jól működik, akkor az idegenfelismerő immunrendszer egészséges és erős, ha gyengén, vagy hibásan működik, fellép a saját sejtek, szövetek pusztítása, amit autoimmunitásnak nevezünk.

A kérdés természetesen az, hogy mi a saját és mi az idegen. Sajátnak azt tekintik a szervezet (az immunrendszer), ami már a születéskor jelen volt, tekintet nélkül arra, hogy ez valóban a szervezet integráns

része, vagy mesterségesen vittük be oda, és ezzel szemben az egész élet folyamán toleráns. Ezek a fehérjék megjelennek (prezentálódnak) a timuszban. Minden, ami a születéskor nem volt jelen, az idegen, tekintet nélkül arra, hogy a szerveze-



**2. ábra. A limfociták megtámadnak egy daganatsejtet. Nyúlványaikkal letapogatják, felismerik az idegen markert és igyekeznek elpusztítani azt**

ten belül keletkezett, vagy kívülről jut be a szervezetbe (ezért a felismerésért kapott Nobel-díjat *Medawar* 1960-ban) [2]. Ezt bizonyítja, hogy ha az inzulin génjét úgy ütik ki, hogy az általa kódolt fehérje a timuszban nem tud megjelenni, 1-es típusú (autoimmun) diabétesz fejlődik ki [3]. De ezért idegenek a rosszindulatú daganatok is és váltanak ki maguk ellen immunreakciót. Mivel egy olyan összetett szervezetben, mint az emberé, nagyon sok a mutáció, sok a markerei által idegennek minősülő sejt is, amelyekből mind daganat lehetne, de ezek túlnyomó részét az immunrendszer idejében felismeri és elpusztítja (2. ábra). Ami ezt a pusztulást elkerüli, abból lesz az, amit valóban daganatként diagnosztizálunk és elszenvedünk.

### Az endokrin timusz

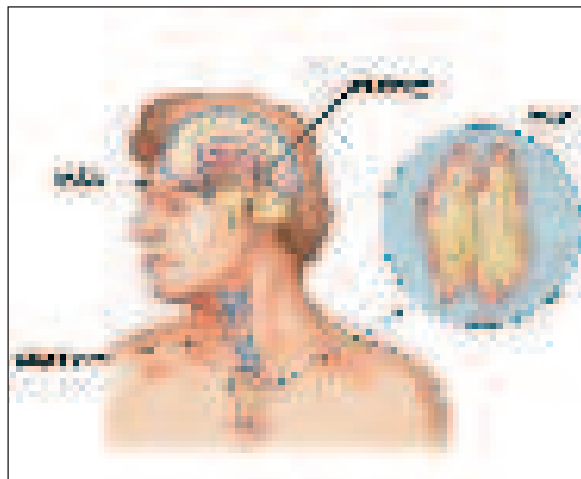
A timusz belső elválasztású mirigyként, hormontermelőként való tevékenysége korántsem tisztázott olyan mértékben, mint az immunitásban. Amikor központi immunszerv szerepe kiderült, elkezdtek vizsgálni azokat az általa termelt faktorokat, amelyek ezt a tevékenységet befolyásolják. Így számos hormonszerű molekulát izoláltak, de ezek közül csak négy állta ki az idők próbáját. Ma ez a négy az elismert timusz hormon, név szerint a timozin, timulin, timopoietin és

THF (timusz humorális faktor). Mindegyik polipeptid és különbségeik leginkább előállítási módjuknak köszönhető. Mindegyikük befolyásolja a T-limfociták érését, fejlődését, számát és hatását. Közös jellemzőjük, hogy a szervben belül hatnak, illetve a szerv által pozitíve szelektált sejteken, a periférián. Mivel e hormonoknak általános, illetve egyéb szerveken észlehető hatása minimális és kevésbé bizonyított, kérdéses, hogy mennyire lehet besorolni a hormonok más-ként jellemzett hálózatába. Bár vannak próbálkozások timusz hormonokkal történő fiatalításra, ezek még nem tekinthetők elfogadottaknak. Az biztos, hogy bár az immuntimusz kiegyensúlyozott működéséhez ezek a „hormonok” szükségesek, az egyéb endokrin szervekkel való kapcsolat hiánya és a célsejtek belterjes volta kérdésessé teheti a timusz hormon létezését. Az is hozzájárul ehhez, hogy legalább négy „hormon” léte-

zik hasonló hatással, de egyikről sem mondható, hogy az a timusz kizárólagos hormonja lenne. Ugyanakkor a timusz olyan hormonokat is termel, melyek más mirigyek specialitásai (például inzulin, hipofízis és pajzsmirigyhormonok, hisztamin stb.) és ezeket limfocitákkal szállítja a szervezet különböző helyeire [4]. Ennek ellenére vitatni lehet a szerv endokrin mirigy mivoltát, miközben nem kérdés, hogy az endokrin rendszer egyéb tagjai jelentősen befolyásolják a csecsemőmirigyeket. Ezek közül elsősorban a tobozmirigy érdemel említést, melynek újszülöttkori kiirtása ugyanazt a tünetegyüttest hozza létre, mint a timusz eltávolítása, tehát az immunrendszer összeomlását és sorvadásos (wasting) szindrómát [5,6]. A tobozmirigy felnőttkori kiirtása is a timusz gyors sorvadását váltja ki. A tobozmirigy tekinthető tehát a timusz elsőrendű és legfőbb szabályozójának, egyes kutatók a két mirigy funkcionális egységéről is beszélnek, azt is figyelembe véve egyrészt, hogy sorvadásuk is szinkronban

fut, és befolyásolja a szervezet öregeződését, másrészt, hogy a timusz is befolyásolja a tobozmirigy sorvadását [7]. A felsőbb szabályozást a tobozmirigy hormonja, a melatonin közvetíti, mely serkenti a timusz immuntevékenységét, illetve amely szintjének csökkenése a tobozmirigy sorvadásakor a timusz fokozott sorvadásával jár [8]. A másodlagos felsőbb szabályozó a hipofízis lehet, melynek növekedési hormonja pozitív módon befolyásolja a timuszt (3. ábra). Ezen túlmenően, a hipofízis által szabályozott mirigyek (elsősorban nemi) hormonjai a serdülőkorban felszaporodva jelentősen hozzájárulnak a timusz sorvadásához, tehát ellentétben a korábbiakkal, a timusz szempontjából negatív hatásúak.

Valószínűleg a csecsemőmirigy endokrin szervként való kezeléséhez az is hozzájárult, hogy az előbb olyan területéből fejlődik ki, amely belső elválasztású mirigyek telephelye. Így innen fejlődik a pajzsmirigy, amely az anyagcserét szabályozó tiroxin termelésért felelős, a mellékpajzsmirigyek, melyek parathormon-termelésével a kalcium vérben való szintjét növelik és a kalcium szintjét negatívan szabályozó, a pajzsmirigyben szétszórtan elhelyezke-

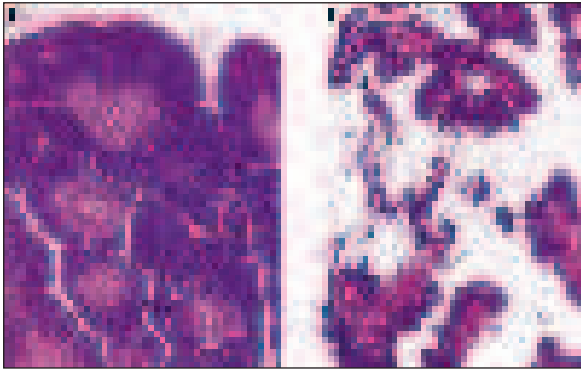


**3. ábra. A timusz és szabályozói**

dő, kalcitonint termelő C-sejtek. Tehát bármennyire is eltérő – legalábbis mai ismereteink szerint – a timusz endokrin működése a belső elválasztású rendszer többi tagjától, nagyjábólra jogos az endokrin rendszerbe való besorolás.

### A timusz fontossága

Az endokrin rendszer egyes tagjainak hormonjai alapvető szerepet játszanak a szervezet működésében. Ha a heréket eltávolítják, a hím nemtől függő működé-



4. ábra. Fialat (a) és öreg (b) timusz szöveti szerkezete. Az öreg timuszban megfogytak a funkcionális elemek és zsír rakodott le benne

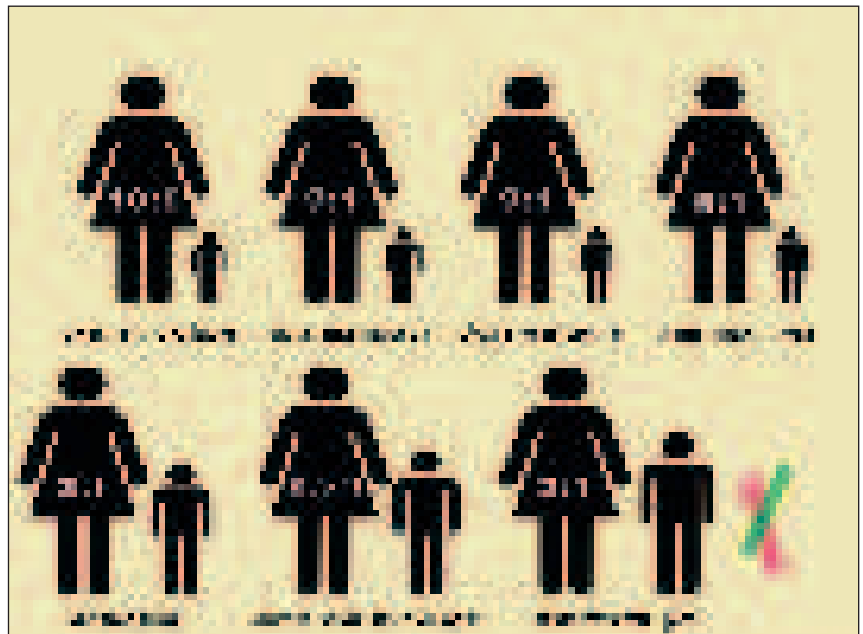
sek súlyosan károsodnak, ha a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteinek működése csökken, diabétesz lép fel, míg a pajzsmirigy túlműködése hipertireózishoz vezet, ami az anyagcsere fokozódásával, remegéssel, álmatlansággal jár – tehát mindegyiknek jellemző tünete van. Mai tudásunk szerint a timusz hormonjainak kiesése vagy túlermelése során nem vehető észre semmilyen endokrin tünet, és csak az immunitási funkció sérülése mérhető. Az endokrin funkció csökkenése tehát nem konkrét betegségben mutatkozik meg, hanem általános hatásban, amit nevezhetünk a szervezet fokozatos romlásának, azaz öregedésnek is.

Mint már láttuk, a timusz nagysága az életkortól függően változik. Míg kamaszkorig eléri a 37 grammos átlagos súlyt, később sorvadni kezd, és 70 éves korra már csak 6 gramm. Sorvadása (involúciója) már csecsemőkorban elkezdődik, de ilyenkor még elfedik a párhuzamosan futó fejlődési folyamatok, és csak a serdülőkorban válik feltűnővé. Ettől kezdve azonban erősen megfogyatkoznak a hám- és nyirokelemei és zsír rakodik le benne, ezzel együtt gyengül a sejtszelektációs tevékenysége is (4. ábra). Ebben a folyamatban az endokrin és immuntimusz károsodása párhuzamosan fut, az endokrin elemek fogyása (ezáltal a timuszhormonok mennyiségének csökkenése) ugyanis sújtja az immunkomponensek működését is. Miközben tehát gyengül az idegen elleni védelem, aközben előtérbe kerül az autoimmunitás, az autoreaktív immunsejtek fokozott megjelenése a negatív szelekció hibái miatt, ami koptatja a szervezet saját elemeit, illetve súlyosabb esetben autoimmun betegségek formájában jelenik meg [9,10]. Ilyen a mozgásszervi betegségek egy csoportja (reumás ízületi gyulladás), az 1. típusú diabétesz, a szárazsárgaság (Sjögren-szindróma), a bőrfarkas (lupus eritematosus) stb. A timusz sorvadásának kezdete, sebessége és mérté-

ke az átlagértéken belül egyéni, ugyanígy egyéni az általa kiváltott károsodások is. Ha azt mondjuk, hogy a szervezet fokozatos kopása lényegében egyenlő az öregedéssel, akkor a timusz az öregedés szabályozója is, az autoimmunitás gátlásával, illetve szabadon engedésével. Ebből a szempontból értékelve, a timusz sorvadása nem az öregedés részjelensége, hanem annak okozója és szabályozója. Az öregedésen belül lépnek fel

a degeneratív betegségek is, mint a „kopások” eredményei (artrózisok, koszorúér-károsodások és következményeik:

azonban ez fokozatosan lép fel, így a kopások is fokozatosan gyűlnek fel és érik el azt a szintet, ami az étellel már nem egyeztethető össze. Mivel ennek sebessége egyéni és nagymértékben befolyásolt olyan tényezők által, amelyek a timuszra is hatnak, az élettartam – bizonyos határok között – egyedi. Fel lehet tételezni, hogy van egy bizonyos genetikailag adott pontszám (átlagértékét tekintve ez a fajra jellemző maximális élettartam), amin belül ezt egyedileg növelni nem, de csökkenteni lehet, és a pontszám fogyása határozná meg az élettartamot. Amit mi pontszám-növelésnek hiszünk, az nem más, mint a károsító tényezők elkerülése: a nem-dohányzás, a nem-alkoholizálás, a fertőző betegségek hiánya, a stresszek csökkentése stb., ennek következtében a gének által meghatározott „pontszám” megkímélése.



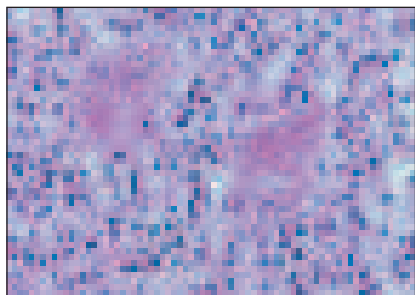
5. ábra. Nemi különbségek az autoimmun betegségek fellépésében. A nőket sokkal inkább sújtja, mint a férfiakat

a sztrók, illetve a szívinfarktus). Nemi különbségek is megfigyelhetők: nőknél például sokkal gyakoribb az autoimmun betegségek megjelenése, mint férfiakban (5. ábra), ami valószínűleg az autoreaktív sejtek és Treg-sejtek arányának nőknél az előbbi javára történő eltolódásának köszönhető.

A timusz az autoimmunitás szabályozásával nemcsak az öregedést, illetve annak sebességét tudhatja meghatározni, hanem az élettartamot is. Ha az autoimmun sejtek felszaporodása a negatív szelekció gyengesége vagy hibája, azaz a timusz fokozott sorvadása miatt hirtelen következnek be, az valószínűleg hirtelen halálhoz vezetne. Normális esetben

Bár a timusz tevékenysége kevésbé konkrét, mint a többi belső elválasztású mirigyé, és felnőttkori kiirtása sem jár zajos tünetekkel, éppen általános hatása miatt életfontos és nem nélkülözhető. Míg az immunitásban játszott szerepe nagyjából tisztázottnak látszik, endokrin funkciója még meglepetésekkel szolgálhat. Azt hinnénk, hogy az endokrin rendszer feltérképezése már a múlt században lezárult, ugyanakkor korunkban is egyre másra ismerik fel korábban meghatározott egyéb funkciójú sejtcsoportok endokrin működését és hormonjaik fontos hatásait. A timuszban, amellett hogy endokrin funkciójának csak az a része került ala-





6. ábra. Hassall-testek. 1846 óta ismerjük őket, de funkciójuk és jelentőségük mindmáig ismeretlen

pos vizsgálatra, ami az immuntimusz működésével kapcsolatos, vannak olyan régóta ismert képletek (az ún. Hassall-testek), melyek funkciója mindmáig tisztázatlan, ezért itt is meglepetések várhatók (6. ábra). Ugyanakkor az sem tisztázott, hogy az élettartam szabályozása kizárólag a timusztól függ-e, vagy egyéb szervek, sejtek is közreműködnek benne. A timusz rejtélyének kibogozása és szabályozó szerepének vizsgálata tehát folyamatosan tart [11]. Ezt mi sem jelzi jobban, mint hogy csak 2015-ben mintegy 1500 olyan tudományos cikk jelent meg, amely valamilyen módon a timusszal állt kapcsolatban.

## Irodalom

- [1] McIntire KR. et al. Pathogenesis of the post-neonatal thymectomy wasting syndrome. *Nature* 1964, 204, 151
- [2] Medawar PB. The Nobel lectures in immunology. The nobel prize for physiology or medicine, 1960. immunological tolerance. *Scand J Immunol* 1991, 33, 337
- [3] Greenen W. Thymus and type 1 diabetes: an update. *Diabetes Res Clin Pract* 2012, 98, 26.
- [4] Csaba G. Hormones in the immune system and their possible role. A critical review. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2014, 61, 241
- [5] Csaba G. et al. Wasting disease and tetany following neonatal pinealectomy. *Acta Med Acad Sci Hung* 1973, 29, 231
- [6] Csaba G. The pineal regulation of the immune system: 40 years since the discovery. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2013, 60, 77
- [7] Polyakova VO. et al. Functional unity of the thymus and pineal gland and study of the mechanism of aging. *Bull Exp Biol Med* 2011, 151, 627
- [8] Karasek, M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2004, 39, 1723
- [9] Grolleau-Julius A, et al. The role of epigenetics in aging and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immun* 2010, 39, 42

# A következő feladatot mindig az élet írja

Beszélgetés Marton L. Csaba agrármérnökkel

*Marton L. Csaba a Debreceni Agrártudományi Egyetem Mezőgazdaság-tudományi Karán szerzett agrármérnöki diplomát 1978-ban. Mezőgazdasági genetikus szakmérnöki oklevelét 1981-ben vehette át a Gödöllői Agrártudományi Egyetemen. 1992-től a mezőgazdasági tudományok kandidátusa, 2003-tól az Akadémia doktora. 2000-től a Debreceni Egyetem habilitált egyetemi tanára. 2004-től 2015-ig a Szent István Egyetem doktori és habilitációs tanácsának a tagja. A Szent István Egyetem Kihelyezett Növénytermesztési Tanszékének tanára, a Károly Róbert Főiskola Kihelyezett Tanszékének tanszékvezető tanára, és a Veszprémi Egyetem Georgikon Kara címzetes egyetemi tanára. 2007 és 2011 között a Magyar Növénynemésítő Egyesületének elnöke, 1996 óta az MTA Növénynemésítési Bizottságának tagja. 1988 óta az EUCARPIA tagja, ahol 2004–2015-ig hazánk nemzeti képviselője is. Tudományos pályáját Martonvásáron, a Magyar Tudományos Akadémia Mezőgazdasági Kutatóintézetében kezdte, ahol ma az intézet Kukoricanevelési Osztályának vezetője. Fő kutatási területe a kukorica biotikus és abiotikus stressz-tényezőkkel szembeni ellenálló képességének és alkalmazkodóképességének javítása. Kukoricanevelési kutatásainak eredménye a több mint 150 államilag minősített növényfajta, benne több mint 100 kukorica-hibrid nemese. Feltalálónként 68 szabadalmi oltalom alatt álló találmány létrehozója. A Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala ez év március 15-ei nemzeti ünnep alkalmából Jedlik Ányos-díjjal ismerte el a kukoricanevelési területén elért kimagasló eredményeit. Nem ez az első kitüntetés, amit feltalálói munkásságáért kapott, hiszen 2007-ben Akadémiai–Szabadalmi Nívódíjban, 2014-ben pedig Fleischmann Rudolf-díjban részesült.*

– Mi vonzotta a mezőgazdaság rögös, nehézségekkel teli pályájára? Gondolom, nem volt véletlen, hogy az agrármérnöki diploma megszerzése után elvégezte a mezőgazdasági genetikus szakmérnöki kurzust is!

– A tudatos, a véletlen és a szerencsés döntések egyenes fordultak elő pályaválasztásomban. Utólag más-más tényezőnek tulajdonítok nagyobb szerepet benne. Mindenesetre büszkén mondhatom, hogy apai ágon 500 évre visszamenőleg igazolni tudom a föld iránti elkötelezettségünket. A gimnáziumi évek alatt azonban még a matematika és a fizika vonzott, mind a kettő a tanulás nélküli tudásszerzés élményét adta nekem, köszönhetően kiváló tanárunknak, Matisz Piroskának. Így továbbtanulásra a Műegyetemen vagy az ELTE Természettudományi Karán a matematika-fizika szak tűnt számomra nyilvánvaló választásnak. Sok tényező eredőjeként aztán mégis a Debreceni Agrártudományi Egyetemre jelentkeztem.

A diploma védését követően pályáztam meg az MTA Mezőgazdasági Kutatóintézetében, Martonvásáron egy kutatói állást. Szerencsémre a Kukoricanevelési Osztályra kerültem, arra az osztályra, amelynek eredményei hazai és nemzetközi



**A föld iránti elkötelezettségünket apai ágon 500 évre visszamenőleg igazolni tudom**

hírnevet szereztek Martonvásárnak, ahol Papp Endre Európában elsőként állított elő beltenyészteses hibridkukoricát, s amely osztály munkássága döntően járult hozzá a hazai modern kukoricatermesztés tudományos igényű megalapozásához.