

# A szegedi pankreatológia története

## 1973-1990 MEGALAKULÁS, FEJLESZTÉS

**Varró Vince** 1973. január 1-jén lett az I. sz. Belgyógyászati Klinika igazgatója. Kezdetektől fogva célja volt a gasztroenterológia minden szakterületének magas szinten való művelése. Tanszékvezetői tevékenysége elején megbízta **Pap Ákost**, a hasnyálmirigy-kutatás megszervezésére, beindítására, aki nagy erővel fogott neki a munkacsoport kialakításának. A különleges kutatói érzéssel, óriási energiával és fanatikus szorgalommal felruházott Pap Ákos néhány év alatt a fiatalok számára rendkívül vonzó, termékeny tudományos műhelyt hozott létre, amelynek működése hosszú időre meghatározta a hazai pankreatológia arculatát. Munkacsoportjában **Berger Zoltán, Hajnal Ferenc, Nagy István, Boros László és Takács Tamás** mellett több diákkörös hallgató is dolgozott. Egymást inspirálva folytak az állatkísérletek és a betegágy melletti vizsgálatok. Pap Ákos és munkatárainak érdeme az akkoriban modern pankreászfunkciós (lipidol, Lundh, stigmosan+morfín stb.) próbák hazai bevezetése, az idült hasnyálmirigy-gyulladásban és a pankreász regenerációjában részt vevő patofiziológiai tényezők feltárása, a kolecisztokinin (CCK) és a szójadiéta hasnyálmirigyre kifejtett hatásának megvilágítása. E munkacsoport esetében is működött Varró Vince „francia kapcsolata”: előbb Pap Ákos (1978-79), majd Berger Zoltán (1983-84, 1987-89) végül Takács Tamás (1990-91) volt hosszabb tanulmányúton a pankreáskutatás egyik európai fellegvárában, Henri Sarles professzor marseilles-i intézetében. A műtéti beavatkozásra szoruló betegek operációját a Semmelweis Egyetem szegediekkel gyümölcsözően együttműködő sebészei végezték. A munkacsoport-vezető 1981-ben, Berger 1988-ban védte meg kandidátusi értekezését. Pap Ákos 1989-90-ben Rochesterben, a Mayo Klinikán dolgozott. Varró Vince 1991-ben, miután egyedülálló példamutatással 18 éven át vezette az I. sz. Belklinikát, nyugállományba vonult. Helyét Lonovics János vette át, akinek vezetése alatt a klinika tudományos tevékenysége változatlanul sokrétű maradt.

### **Az időszak néhány fontosabb közleménye:**

1. Pap A, Varró V. Intranasal cholecystokinin octapeptide in chronic pancreatitis. *Lancet* 1977;2:294.
2. Pap A, Berger Z, Varró V. Trophic effect of cholecystokinin-octapeptide in man - a new way in the treatment of chronic pancreatitis? *Digestion* 1981;21:163-8.
3. Nagy I, Pap A, Varró V. Time-course of changes in pancreatic size and enzyme composition in rats during starvation. *Int J Pancreatol* 1989;5:35-45.
4. Takács T, Nagy I, Pap A, Varró V. The effect of CR 1409, a potent CCK receptor antagonist, on basal and stimulated pancreatic secretion in rat. *Pancreas* 1990;5:60-4.

## 1991-2002 NEMZETKÖZI SZEREP, FIATALOK KINEVELÉSE

Pap Ákos amerikai útjáról a Szent Imre kórház II. sz. Belgyógyászati Osztályára tért vissza, ahol az osztály vezető főorvosává vált. Nagyívű orvoskutatói életútjának következő állomása az akadémiai doktori értekezés megvédése volt (A pancreas regenerációjának jelentősége a krónikus pancreatitis kifejlődése és progressziója

során, 1991). Budapesti kórházi működése nem járt együtt a tudományos és publikációs szorgalmának visszaesésével. Berger Zoltán követte Pap Ákost és helyetteseként a Szent Imre kórházban dolgozott. A nemzetközi porondon is élenjáró, Pap által megteremtett szegedi pankreázműhely alkotóerejének és hírnevének fenntartása **Takács Tamás, Hajnal Ferenc** és munkatárainak feladatává vált.

Az állatkísérletes alap kutatás jellegű vizsgálatok Hetényi Géza igazgatói működése óta erősségei a klinikának. Ez a Varró-klinikán alkalmazott elvek szerint (a betegellátás kapcsán felmerülő kérdések kutatása *in vivo* és *in vitro* állatkísérletes vizsgálatokon) töretlenül folytatódott, mellette azonban egyre jobban kiteljesedett a betegágyhoz közvetlenül kapcsolódó klinikai kutatás. A klinikai vizsgálatok előretörésében fontos szerepet játszott a nemzetközi gyógyszeripar által kezdeményezett és támogatott, *evidence-based* vizsgálatokon alapuló klinikofarmakológiai tevékenységnek. Ebbe a klinika korán bekapcsolódott és néhány év alatt hazai és nemzetközi elismertségű kutatóhellyé vált.

Takács Tamás és Hajnal Ferenc folytatta Pap Ákos aktív munkásságát. A munkacsoporthoz ebben az időszakban csatlakozott Czakó László, Hegyi Péter és Rakonczay Zoltán is. Hajnal Ferenc amerikai tanulmányútját követően 1991-ben megvédte kandidátusi disszertációját. A 90-es évek elején megújult, PhD hallgatókkal és diákkörös tagokkal egyre bővülő csoport határozott törekvése a kísérletes és klinikai vizsgálatok folytatása és továbbfejlesztésére irányult. Az egyre összetettebb metodikai feladatok, a pankreász sokrétű képző és funkcionális vizsgálatai a kooperációs partnerek számának jelentős növekedéséhez vezettek.

Az experimentális vizsgálatok a pankreákszsekréción és regeneráció szabályozásának tanulmányozása mellett az akut pankreatitisz kialakulásának és lehetséges kivédésének felderítését célozták. A pankreákszsekréción komplex neurohumorális szabályozásában a CCK szerepének vizsgálata a specifikus receptor antagonisták megjelenésével vált lehetővé. A munkacsoport elsőként jellemezte ezek hatáserősségét pankreákszsekrécións modellben altatott és éber patkányban. Sikertült azt is kimutatni, hogy a szomatosztatin és az octreotid pankreákszsekréción csökkentő hatásában a CCK felszabadulás csökkentésén kívül a kolinerg rendszer gátlása is szerepet játszik. A vizsgálatok igazolták, hogy a galanin szekreciónt csökkentő hatása az inzulin felszabadulás gátlása révén jön létre. A fenti peptidhormonok szintézisét a SZOTE Orvosi Vegytani Intézet munkatársai végezték.

Az akut pankreatitisz patogenezisének kutatásában a munkacsoport számos figyelemre méltó eredeti megfigyeléssel gazdagította a szakirodalmat. A heveny pankreatitisz kialakulásának mechanizmusát tanulmányozva igazolták, hogy bizonyos experimentális pankreatitisz modellekben a hasnyálmirigy-gyulladás súlyosságával arányos a gyulladásos citokin (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1) felszabadulás és a szabadgyökös reakciók erőssége. A munkacsoport elsőként jellemezte az L-arginin túladagolással előidézett experimentális pankreatitisz modellben a kórlefolyás dinamikáját, a gyulladásos mediátorok és a szabadgyökök szerepét. Kiderült, hogy a citokinek szerepet játszanak a pankreatitisz távoli (vese, máj, agy) szervszövődményeinek kialakulásában is. Az octreotid, pentoxifillin, allopurinol és szteroid előkezeléssel végzett kísérletek azt igazolták, hogy az alkalmazásukkal mérsékelhető a kísérletes pankreatitisz laboratóriumi és szövettani súlyossága. Fontos megfigyelés volt, hogy akut hasnyálmirigy-gyulladás során a hősokkfehérjék (HSPk) az intracelluláris védekező mechanizmus fontos elemét alkotják. A munkacsoport elsőként igazolta, hogy a BRX-220 kezelés a HSP60 és HSP72

indukciót kelt, ezzel védelmet nyújt a CCK kiváltotta pankreáitisz ellen. Fény derült arra is, hogy az L-arginin indukálta pankreáitisz korai fázisában a pankreászszekréció jelentősen fokozódik, miközben a fehérjetartalom csökken. Ez a korai hiperszekréció inzulinhiányos diabetesben jelentősen mérséklődik. A munkacsoport azt találta, hogy kis dózisú CCK-adagolással elősegíthető a pankreáitiszt követő regeneráció. A CCK trofikus hatása egyidejű inzulinhiányos diabetesben elmarad. A fenti vizsgálatok az SZTE Sebészeti Klinika, a Mikrobiológiai Intézet, a Genetikai és Molekuláris Biológiai Tanszék és a Patológiai Intézet munkatársainak együttműködésével végezték.

A klinikai vizsgálatok során az akut pankreáitisz lefolyásának lehetséges prognosztizálása, a diagnosztika kérdései, az új képalkotó vizsgálatok szerepének értékelése, valamint az új terápiás lehetőségek kidolgozása és gyakorlati alkalmazása áll a munkacsoport figyelmének előterében. A gyakorlati betegellátás számára fontosnak bizonyult a felismerés, hogy a procalcitonin szérumszint alapján elkülöníthető egymástól a fertőzött és a steril pankreásznekrózis. Sikerült bizonyítani azt is, hogy fehérvérsejt-szcintigráfiával biztonságosan prognosztizálható az akut pankreáitisz várható lefolyása. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a pozitronemissziós tomográfiás (PET) vizsgálat alkalmas a jóindulatú és malignus gócos pankreászbetegségek elkülönítésére. Kiderült az is, hogy a szekretinnel érzékenyített MRCP a pankreász vezetékrendszerének ábrázolása mellett a funkció jellemzésére is alkalmas. Az ÁOK Nukleáris Medicina Intézet, a Nemzetközi Egészségügyi Központ, a Debreceni PET centrum és a korábban már említett intézetek együttműködése nélkülözhetetlen volt e vizsgálatok elvégzésében.

A biliáris pankreáitisz prevenciója végett a munkacsoport kidolgozta az epeúti kövek direkt oldószeres kezelésének módszerét. A kétfázisú, többkomponensű oldószerkeverék alkalmas mind a koleszterin, mind a kevert és bilirubin kövek *in vitro* és *in vivo* oldására. A heveny pankreáitisz kezelésében az enterális táplálás bevezetése jelentette a legfontosabb előrelépést. Kiderült, hogy a jejunális táplálás kedvező hatású, annak ellenére, hogy alkalmazása során jelentős CCK-, gasztrin- és inzulin-fel szabadulás jön létre, amely a pankreászszekréció növekedését okozza. Ezek a hormonális változások octreotid-előkezeléssel kivédhetők voltak.

Takács Tamás 1993-ban megvédte kandidátusi értekezését. Czakó László 1994-ben az University of Occupational and Environmental Health, Japan, School of Medicine egyetemen, 1998-ban a Tokiói Toranomon Kórházban volt alkalma elsajátítani a japán precizitással végzett endoszkópos vizsgálómódszereket, az endoszkópos nyálkahártya festések, az endoszkópos ultrahang, az argon plazma kezelés és az endoszkópos mucossectomia módszereit. Ezen periódus végén Varga Gábor budapesti pankreász kutató segítségével Hegyi Péter a newcastle-i egyetem élettani intézetébe Wellcome Trust ösztöndíjasként távozott. Czakó László (1999), Hegyi Péter (2002) és Rakonczay Zoltán (2002) is megvédte Ph.D. dolgozatát.

#### **Az időszak néhány fontosabb közleménye:**

1. Hegyi P, Takács T, Jármay K, Nagy I, Czakó L, Lonovics J. Spontaneous and cholecystokinin-octapeptide-promoted regeneration of the pancreas following L-arginine-induced pancreatitis in rat. *Int J Pancreatol* 1997;22:193-200.
2. Czakó L, Takács T, Varga IS, Tiszlavicz L, Hai DQ, Hegyi P, Matkovics B, Lonovics J. Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1770-7.

3. Takács T, Czakó L, Morschl E, László F, Tizslavicz L, Rakonczay Z Jr, Lonovics J. The role of nitric oxide in edema formation in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 2002;25:277-82.
4. Rakonczay Z Jr, Iványi B, Varga I, Boros I, Jednákovits A, Németh I, Lonovics J, Takács T. Nontoxic heat shock protein coinducer BRX-220 protects against acute pancreatitis in rats. *Free Radic Biol Med* 2002;32:1283-92.

## **2003-2007 ÚJ STRUKTÚRA KIALAKÍTÁSA, MODERN ÉLETTANI LABOROK KIÉPÍTÉSE**

Ennek a periódusnak komoly lendületet adott a University of Newcastle-ből hazatért **Hegyi Péter** által elnyert Wellcome Trust Initiative Research Development Award, mely segítségével megkezdődhetett egy modern élettani labor kialakítása. A molekuláris biológiai laboratórium megalapítása is ebben az időszakban történt, ami **Rakonczay Zoltán** nevéhez fűződik, aki szintén egy Wellcome Trust ösztöndíjat követően Newcastle-ből hazatért. A munkacsoport tevékenységének elismerését jelzi, hogy **Takács Tamás** Széchenyi professzori ösztöndíjban részesült, majd 2003-ban az MTA doktori fokozatot szerzett. Ezen időszak alatt a csoport többi tagja is számos pályázatot és ösztöndíjat nyert meg, így például Bolyai János és OTKA posztdoktori ösztöndíjakat. Több PhD hallgató is csatlakozott munkacsoportához, mely a kutatói munka színvonalas fejlődésének alapját jelentette. Fontos megemlíteni, hogy egy teljesen új, angol-szász struktúrában kezdte meg a munkacsoport a működését. Az elmúlt évszázad egypólusú vezetői, poroszos piramis struktúráját Lonovics János támogatásával Takács Tamás, Hegyi Péter és Rakonczay Zoltán reformerként átalakította több pólusú, szabadelvű, teljesítmény orientált rendszerré. Mivel mindenki számára biztosított volt az önállóság ez megháromszorozta a munkacsoport aktivitását, teljesítményét. Főnök-beosztotti viszony helyett munkatársi-kollaborációs kapcsolat alakult ki beosztástól függetlenül. Takács Tamás: **Szabolcs Annamária, Letoha Tamás**, Hegyi Péter: **Venglovecz Viktória és Ózsvári Béla**, míg Rakonczay Zoltán: **Ignáth Imre és Biczó György** munkáját kezdte irányítani. Az 1. ábra egy 2013. év végi csoportképet mutat be.

A munkacsoport fejlődése látványos volt, melyre a külföldi tudományos közösség is felfigyelt. 2005-ben az Európai Pankréász Társaság az akkor 33 éves Hegyi Pétert választotta a társaság 2009. évi elnökének.

Az angliai (The Wellcome Trust) és magyar (GVOP, Országos Tudományos Kutatási Alap - OTKA) pályázati forrásból felépített és működtetett laboratóriumban első lépésben a munkacsoport kidolgozott egy korszerű új módszert, mellyel a korábbiakhoz képest lényegesen pontosabban lehet meghatározni a sejtek intracelluláris pH-ját. Ezt követően a pankréász vezetéksejtek neurohumorális szabályozása közül a gátló utakat vizsgálták. Immunhisztokémia segítségével kimutatták, hogy a substance p (SP) megtalálható a kis duktuszok mellett levő, úgynevezett periduktális idegekben, a nagyobb idegek megnyúlt sejtjeiben, valamint a vérerek legkülső rétegében a tengerimalac pankréaszban. Először sikerült kimutatni, hogy a SP neurokinin receptoron keresztül jelentősen gátolja a pankréász bikarbonát szekrécióját, melynek jelenősége lehet az emésztést követő szekréciós nedvek termelésének leállításában. A protein kináz C (PKC) aktivációján keresztül

létrejövő gátló hatás főként a lumenoldalon levő anion cserélő transzporteren keresztül valósul meg.

Kísérleteink igazolták, hogy az L-arginin-indukálta akut pankreátitiszben aktiválódik a nukleáris faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) transzkripciófaktor. A NF- $\kappa$ B aktiváció gátlása az antioxidáns és gyulladásgátló PDTC, illetve a metilprednizolon előkezeléssel jótékony hatású volt L-arginin-indukálta akut pankreátitiszben. Vizsgálataink szerint a metilprednizolon előkezelés nem befolyásolta a pancreaticus NF- $\kappa$ B DNS kötődését CCK-indukálta akut pankreátitiszben, de csökkentette a gyulladáshoz való választ és ezen keresztül a betegség kialakulását. A metilprednizolon jótékony hatását valószínűleg a NF- $\kappa$ B DNS-kötődése után fejti ki.

#### **Az időszak néhány fontosabb közleménye:**

1. Rakonczay Z Jr, Jármay K, Kaszaki J, Mándi Y, Duda E, Hegyi P, Boros I, Lonovics J, Takács T. NF-kappaB activation is detrimental in arginine-induced acute pancreatitis. *Free Radic Biol Med* 2003;34:696-709.
2. Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Gray MA, Argent BE. Measurement of intracellular pH in pancreatic duct cells: a new method for calibrating the fluorescence data. *Pancreas* 2004;28:427-34.
3. Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Tiszlavicz L, Varró A, Tóth A, Rácz G, Varga G, Gray MA, Argent BE. Protein kinase C mediates the inhibitory effect of substance P on HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion from guinea pig pancreatic ducts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288:C1030-41.
4. Hegyi P, Rakonczay Z Jr. The inhibitory pathways of pancreatic ductal bicarbonate secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:25-30.

#### **2007-2014 NEMZETKÖZI VEZETŐ SZEREP KIALAKÍTÁSA, FIATALOK CSATLAKOZÁSA, TRANSZLÁCIÓS MEDICINA ELINDÍTÁSA**

Lonovics Jánost 2007-ben Wittmann Tibor váltotta az intézetvezetői székben, aki elődjéhez hasonlóan teljes önállóságot biztosított a munkacsoport számára és minden kezdeményezésüket támogatta. Ebben az időszakban két MTA doktori értekezés (2011-ben **Hegyi Péter**, 2013-ban **Rakonczay Zoltán**), több, mint 10 Ph.D. védés (2008-ban Szabolcs Annamária, Ózsvári Béla és **Venglovecz Viktória**, 2010-ben Biczó György és Farkas Klaudia, 2011-ben Ignáth Imre, 2013-ban Pallagi Petra, Czepán Mátyás, Geisz Andrea és Schnúr Andrea, 2014-ben Judák Linda) történt. E mellett számos TDK és Ph.D. hallgató kezdte meg tudományos pályafutását a munkacsoportban. Egy liverpooli tanulmányutat követően, a védett Ph.D. hallgatók közül a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet munkatársaként Venglovecz Viktória is csatlakozott a témavezetők közé.

A gyümölcsöző nemzetközi együttműködéseknek köszönhetően rendkívül sok külföldi tanulmányút valósulhatott meg. Hallgatók jutottak ki az angliai newcastle-i, liverpooli és manchesteri, illetve a bostoni, a rochesteri, a montreali, a UCSD, a UCLA, a harvardi és heidelbergi egyetemekre.

A tudományos sikerek egyre több nemzetközi és hazai pályázat és ösztöndíj elnyerését tették lehetővé. A csoportot a European Pancreatic Club, a DFG – MTA, a Royal Society – MTA és a Wellcome Trust is támogatta, némelyik több alkalommal. Ezek mellé olyan számos fontos hazai pályázat és ösztöndíj kapcsolódott be, mint az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA), a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal (NKTH) és a Gazdasági Minisztérium által meghirdetett

pályázatok, továbbá Posztdoktori Ösztöndíj, Bolyai János ösztöndíj, Szentágotthai János Tapasztalt Kutatói Ösztöndíj. A legjelentősebb anyagi támogatásban megnyilvánuló elismerésre 2014-ben került sor, ekkor nyerte el ugyanis Hegyi Péter az MTA „Lendület” pályázatát, mely 2014-től minkenképpen új alapokra helyezi a munkacsoport fejlődését.

Ezen időszakban, a korábbi élettani megfigyelésekre alapozva megvizsgálták a pankreász vezetéksejtek pankreáitiszben betöltött kórélettani szerepét *in vitro* és *in vivo* körülmények között. Az *in vitro* kísérleteik során a pankreáitiszben szerepet játszó etiológiai faktorok közül az epesavak [nem konjugált kenodezoxikólsav (KDK) és a konjugált glikokenodezoxikólsav (GKDK)], illetve a vírusok pankreász vezetéksejtekre gyakorolt hatását vizsgálták. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a nem konjugált epesavak kis dózisban (0,1 mM) stimulálják, nagy dózisban (1 mM) pedig gátolják a pankreász vezetéksejtek  $\text{HCO}_3^-$  szekréciónak. A konjugált epesavaknak nem volt hatása a  $\text{HCO}_3^-$  szekréciónak. Az epesavak dózisfüggően emelték a  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ -t. Fontos megemlíteni, hogy a KDK mind az oxidatív, mind a glikolitikus ATP képződést gátolta pankreász duktális epitél sejtekben. A kis dózisú KDK (szekréciónak stimuláló) hatásában a  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  emelkedésnek, míg a nagy dózisú KDK (szekréciónak gátló) hatásában az  $[\text{ATP}]_i$  csökkenésnek volt kulcsfontosságú szerepe. Hasonlóan a kis dózisú epesavak hatásához, a pseudorabies vírusfertőzés korai szakaszában a virulens vírus fokozta a pankreász vezetéksejtek  $\text{HCO}_3^-$  szekréciónak.

Az *in vivo* kísérletek során a munkacsoportnak először sikerült bizonyítania, hogy a  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  kicserélő szabályozó faktor-1 (NHERF-1) igen fontos szerepet játszik a cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor  $\text{Cl}^-$  csatorna (CFTR) apikális kihelyeződésében és stabilizálásában a duktális sejteken. Ezen keresztül befolyásolja a  $\text{HCO}_3^-$  és folyadékszekeráció mértékét, aminek a csökkenése fontos lépés a súlyos akut hasnyálmirigy-gyulladás pathomechanizmusában. Ez a felfedezés megnyithatja az utat a duktuszokra irányuló terápiás megközelítésre akut pankreáitiszben. A közlemény létrejöttében nagy szerepet vállalt a szegedi Farmakológiai és Farmakoterápiái, Mikrobiológiai, Sebészeti Műtáttani és Patológiai, valamint a budapesti Orvosvegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai intézetek, illetve a Medizinische Hochschule Hannover, a bostoni Tufts Medical Center Sebészeti Osztálya és a University of Newcastle. Klinikai kísérletekben először sikerült kimutatni, a kifejezett intraduktális acidózist akut biliáris pankreáitiszben, amely idővel tovább romlik.

A fenti *in vivo* és *in vitro* kísérletek egyértelműen bizonyítják a  $\text{HCO}_3^-$  szekréciónak kórélettani jelentőségét. A pankreáitisz kezdeti szakaszában, a pankreász vezetéksejtek fokozott szekréciónak próbálják a toxikus anyagokat kimosni a pankreászból. Ha ez a védő mechanizmus nem elégséges és a toxikus anyagok nagy koncentrációban érik el a sejteket, akkor egy szekréciónak stop alakul ki, ami jelentősen súlyosbíthatja a pankreáitisz lefolyását.

Fontos eredménye volt a munkacsoportnak a nagy áteresztőképességű  $\text{Ca}^{2+}$ -függő  $\text{K}^+$  csatorna patofiziológiai szerepének felfedezése vezetéksejtekben, melyet a rangos Gut folyóiratban publikáltak. Kiderítették, hogy a pankreász duktális sejteji apikálisan expresszálják ezt a csatornát, ami elengedhetetlen szerepet játszik a bikarbonát kiválasztásban. Ezen csatornák szelektív aktivációjával stimulálható a szekréciónak. Epeköbetegség esetén a pankreászból bejutó epesavak blokkolhatják a csatorna aktiválódását, ami végül megalapozza a hasnyálmirigy-gyulladás

kialakulását. A kutatásban részt vett a szegedi Farmakológiai és Farmakoterápiai, valamint a Patológiai Intézet és a newcastle-i sejt és molekuláris tudományos intézet.

A laboratórium új akut pankreatitisz modellek kifejlesztésében is részt vett. Elsőként jellemezték az L-ornitin-, illetve az L-lizin-indukálta súlyos nekrotizáló akut pankreatitiszmodellt patkányban. A nagy dózisu bázikus aminosavak intraperitonealis injekciójával kiváltott pankreatitisz nem invazív, könnyen kivitelezhető és jól reprodukálható. A bázikus aminosavakkal kiváltott akut pankreatitiszben kimutatták a betegségre jellemző főbb elváltozásokat: a tripszinogén- és NF- $\kappa$ B aktivációt, a citokin szintézist, a HSP expressziót, az oxidatív stresszt és a laborparaméterek változását. A patológiai vizsgálat szintén igazolta az akut pankreatitisz jellegzetes szövettani eltéréseit (pl. interstitialis ödéma, gyulladásos sejtek beszűrődése és acinussejtek vacuolisatioja, nekrozisa, apoptosisa). Kimutatták, hogy az L-lizin kezelés a pankreász acináris mitokondriumok szelektív és korai funkcionális és morfológiai károsodását okozza. A mitokondriális károsodás megelőzte a pankreatikus tripszinogén- és NF- $\kappa$ B aktivációját. A számos hazai kollaboráció mellett a munkacsoport ezeket a komoly eredményeket a Los Angeles-i Veterans Affairs and University of California Los Angeles-szel együtt érte el.

Kimutatták, hogy a pankreatikus spermidin/spermin N-1 acetil transzferáz aktiváció és a következményes spermidin katabolizmus (más pankreatitiszmodellekhez hasonlóan) az L-ornitin- és az L-lizin-indukálta akut pankreatitiszben is kialakul. Ezek az elváltozások azonban relatíve késői események, ráadásul a stabil poliamin analóg metilspermidin adminisztráció sem elő-, sem utókezelésben nem volt hatásos az L-ornitin-indukálta pankreatitisz kivédésére/súlyosságának csökkentésére. Megállapították, hogy az L-arginines pankreatitisz kezdeti időszakában (2. h) a szérum ornitin koncentráció nagyobb mértékben emelkedett az argininhez képest. Kísérleteik felvetették az argináz szerepét az L-arginin metabolizmusában, melyet egy irreverzibilis argináz-gátló felhasználásával igazoltak. Az argináz gátló előkezelés csökkentette az L-arginin-indukálta akut pankreatitisz súlyosságát.

Számos egyéb érdekes felfedezésben is szerepet játszott a munkacsoport. Megállapították, hogy a pankreász duktális sejtek elektrolit és folyadék szekréciójának károsodása az acinus sejtek sérüléséhez vezet. Ezen a mechanizmuson keresztül a CFTR mutációi növelik a pankreatitisz kialakulásának kockázatát. A munkacsoport kimutatta, hogy a toxikus anyagok kis koncentrációban stimulálóan hatnak a hasnyálmirigy duktális sejtjeire, nagy koncentrációban azonban gátolják ezek szekrécióját. Ezen felfedezésekkel támasztották alá azt a hipotézist, mely szerint az akut pankreatitisz kialakulásában döntő fontosságú a nem megfelelő folyadék és bikarbonát kiválasztás, mely védő hatású olyan stresszek alkalmával, mint az epekő beékelődése vagy az alkohol abúzus. Amikor a pankreászt stressz éri, működésbe lépnek ezek a protektív mechanizmusok annak érdekében, hogy kimossák az esetleges toxikus ágenst vagy az idő előtt aktiválódó emésztőenzimeket, valamint, hogy csökkentsék az intraluminális pH-t és visszaállítsák az acinus sejtek megfelelő membrántranszportját. Ha ezeken a duktális védőmechanizmusokon felülkerekednek a stresszorok, beindul az akut pankreatitisz soklépcsős folyamata. A kutatási eredményekből kirajzolódni látszik egy lehetséges új terápiás irányzat. Ennek értelmében az acinus és duktális sejtekbe ATP mesterséges bejuttatásával legalább részben helyreállnának a sejtek fiziológias funkciói, ami az akut pankreatitisz korai fázisában jelentős javulást hozhatna.

Kísérleteikkel sikerült megállapítani, hogy a tripszin az apikális CFTR gátlásával csökkenti a pankreasz duktális sejtjeinek bikarbonát szekrécióját. Először írták le azt is, hogy a hasnyálmirigy duktuszainak bikarbonát szekréciója kiemelkedően fontos a tripszinogén autoaktivációjának megakadályozásában. Abban az esetben, ha a tripszin mégis megjelenne a duktuszokban (ami az akut pankreáitisz egyik legjellegzetesebb eseménye), a CFTR csatorna gátlódik, más ioncsatornákkal együtt tovább csökkentve ezzel a szekretált bikarbonát mennyiségét. Ez pedig az intraluminális pH csökkenéséhez vezet, valamint megnöveli a zimogének duktális transzportidejét, így fokozva a tripszinogén hasnyálmirigyen belüli autoaktivációját. Ennek az ördögi körnek köszönhetően pedig az események sora végül gyulladás kialakulásába torkollik. A csoport munkáját a Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézet, a bostoni molekuláris és sejtbiológiai, a newcastle-i sejt és molekuláris tudományos intézet, illetve a németországi Greifswald orvosi egyeteme segítette.

A munkacsoport részt vett olyan nagy horderejű projektekben is, amelyben bizonyítást nyert, hogy karboxypeptidáz A1 különböző variánsai kapcsolatba hozhatók a krónikus pankreáitisz korai kezdetével. Ezen eredményeket a nagy presztízsű Nature Genetics közölte le.

A munkacsoport nem csak a pankreász kutatás területén, hanem más gasztrointesztinális sejtek vonatkozásában is maradandót alkotott. Kiterjedt vizsgálatokat végeztek a humán colon epitelsejtek iontranszportereinek karakterizálásában ép és kóros körülmények között. Kimutatták továbbá, hogy a  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  kicserélő (NHE) hozzájárul a humán gyomor miofibroblasztjainak migrációjához és elengedhetetlenül fontos ezek proliferációjához. Leírtak több az intracelluláris pH fenntartásához nélkülözhetetlen ioncsatornát a miofibroblasztokon, hozzájárulva ezzel a gyomor proliferatív megbetegedéseinek megértéséhez. Bebizonyították, hogy a  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  cserélő (NCX) döntő fontosságú szerepet tölt be a humán gyomor miofibroblasztok  $\text{Ca}^{2+}$  homeosztázisában, migrációjában és proliferációjában. A humán gasztrikus miofibroblastok nagy részében ugyanis az extracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$  és  $\text{Na}^+$  koncentrációtól függő  $\text{Ca}^{2+}$  oszcilláció figyelhető meg, ami a NCX blokkolásával gátlható. Ezek az NCX inhibitorok blokkolják mind a myelofibroblastok bazális, mind pedig az Insulinlike Growth Faktor-II stimulált osztódását és vándorlálást. Az eredmények fontossága abban rejlik, hogy NCX gátlókkal talán emberben is kivédhetőek lennének bizonyos hiperproliferációval járó gyomorbetegségek. A tanulmányok létrejöttében fontos szerep jutott a szegedi Sebészeti, Bőrgyógyászati, Farmakológiai és Farmakoterápiái, Patológiai, valamint a Debreceni Élettani intézeteknek; kollaborációs partnerek voltak még a rochesteri Farmakológiai és Élettani, és nem utolsósorban a liverpooli Élettani Intézetek voltak.

Nagy megtiszteltetést és egyben felelősséget is jelentett a munkacsoportnak, amikor Hegyi Pétert megválasztották az Európai Hasnyálmirigy Társaság (EPC) vezetőjének (főtitkár). Ez egyben azzal is járt, hogy 2012 és 2017 között Szegedre költözött az EPC központja. Manapság komoly szintű klinikai munkák csak multicentrikusan képzelhetőek el, ezért 2011-ben Hegyi Péter kezdeményezésére megalakult a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoportot (Hungarian Pancreatic Study Group – HPSG). A HPSG megalakulása óta több nemzetközi multicentrikus vizsgálatba is bekapcsolódott, melyekből rangos nemzetközi publikációk születtek. Megemlítenéd továbbá, hogy megtervezték az első saját transzlációs multicentrikus tanulmányaikat is.



A munkacsoport vitathatatlanul nagy eredménye az Országos Pankreász Regiszter (OPR) megalapítása, amely nemzetközi viszonylatban is élen jár. Olyan korszerű szemlélet terjesztését hívatott elősegíteni, amely elengedhetetlen a kutatás és a klinikum szoros összekapcsolásához. A hasnyálmirigy betegségek kialakulásának és lehetséges kezelési módszereinek megismeréséhez lényeges minél több ilyen kórban szenvedő beteg kórtörténetét feltérképezni, kezelésüket egységesíteni és kórlefolyásukat végigkövetni, ezeket az adatokat pedig minél több szakembernek hozzáférhetővé tenni. Ezeket a különösen fontos integratív feladatokat látja el az Országos Pankreász Regiszter, melybe a megalakulás óta 16 intézményt és több mint 1000 beteget vontak be.

A munkacsoport kiemelkedő elismertségét fémjelzi, hogy az elmúlt 5 évben számos rangos hazai és nemzetközi konferencia megszervezését bonyolította le. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) 2012-től évente megrendezi nemzetközi konferenciáját, ahol a hasonló külföldi regiszterekkel dolgozó szakemberek és a HPSG tagjai magas színvonalon cserélhetik ki tapasztalataikat. Több száz hazai és külföldi orvost/kutatót vonzottak a városba azok a gasztroenterológiai és pankreológiai konferenciák, amik a munkacsoport által Szegeden kerültek megrendezésre. 2009-ben a European Pancreatic Club (EPC) 41. találkozója és a United European Gastroenterology Federation (UEGF) Postgraduate Teaching Day-re került sor. 2011-ben megrendezésre került International Research Workshop on Acute Pancreatitis (IRWAP) konferencia, 2012-ben pedig a UEGF Basic Science Workshop-ja, amelyek ismét remek lehetőséget biztosítottak a hazai és nemzetközi kutatás integrációjára. A munkacsoport 2012-ben nagy fába vágta a fejszét, amikor elhatározták, hogy a magyar tudomány jövőjének és színvonalának biztosítása érdekében a kutatásra nyitott, tehetséges, középiskolás és egyetemista fiatalokat, az őket tanító elkötelezett oktatókat és a hazai és nemzetközi tudományos élet jelentős alakjait összekapcsolják egyetlen sokrétű program keretében. Ennek az együttműködésnek volt az első állomása, Szent-Györgyi Albert Nobel-díjának 75. évfordulója alkalmából tartott konferencia, ahol 9 Nobel-díjas tudós látogatott el szegedi középiskolákba, valamint a diákok is lehetőséget kaptak, hogy nagy közönség előtt előadásaikban bemutassák eddigi tudományos munkájukat. Ehhez a sorozathoz kapcsolódtak további jelentős események, mint a tehetséges diákok és Nobel-díjasok második és harmadik találkozója, 2013-ban és 2014-ben, 3 Nobel-díjas részvételével. A 2013-as Szent-Györgyi Ifjak, Diákok és Mentorok Találkozója pedig lehetőséget nyújtott a fiatalok számára, hogy a különböző kutatólaboratóriumokat meglátogathassák munka közben. A munkacsoport a jövőben hagyományt szeretne teremteni ebből az együttműködésből a tehetséges fiatalok példaértékű felkarolására.

#### **Az időszak néhány fontosabb közleménye:**

1. Venglovecz V, Rakonczay Z Jr, Ozsvári B, Takács T, Lonovics J, Varró A, Gray MA, Argent BE, Hegyi P. Effects of bile acids on pancreatic ductal bicarbonate secretion in guinea pig. Gut 2008;57:1102-12.
2. Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Takács T, McCarroll J, Saluja AK. The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. Gut 2008;57:259-67.
3. Pallagi P, Venglovecz V, Rakonczay Z Jr, Borka K, Korompay A, Ózsvári B, Judák L, Sahin-Tóth M, Geisz A, Schnúr A, Maléth J, Takács T, Gray MA, Argent BE, Mayerle J, Lerch MM, Wittmann T, Hegyi P. Trypsin reduces pancreatic ductal

bicarbonate secretion by inhibiting CFTR Cl<sup>-</sup> channels and luminal anion exchangers. *Gastroenterology* 2011;141:2228-2239.e6.

4. Pallagi P, Balla Z, Singh AK, Dósa S, Iványi B, Kukor Z, Tóth A, Riederer B, Liu Y, Engelhardt R, Jármay K, Szabó A, Janovszky A, Perides G, Venglovecz V, Maléth J, Wittmann T, Takács T, Gray MA, Gácsér A, Hegyi P, Seidler U, Rakonczay Z Jr. The role of pancreatic ductal secretion in protection against acute pancreatitis in mice. *Crit Care Med* 2014;42:e177-88.