

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 érzékkel, 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 betegség melletti vizsgálatok. Pap Ákos és munkatárainak érdeme az akkoriban modern pankreászfunkciós (lipidol, Lundh, stigmosan+morfin 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 pankreászkutatás 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 Zoltán 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:

- PAP A., VARRÓ V.: Intranasal cholecystokinin octapeptide in chronic pancreatitis. *Lancet* 2: 294. 1977.

- PAP A., BERGER Z., VARRÓ V.: Trophic effect of cholecystokinin-octapeptide in man – a new way in the treatment of chronic pancreatitis? *Digestion* 21: 163–8. 1981.
- NAGY I., PAP A., VARRÓ V.: Time-course of changes in pancreatic size and enzyme composition in rats during starvation. *Int. J. Pancreatol.* 5: 35–45. 1989.
- 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* 5: 60–4. 1990.

1991–2002 nemzetközi szerep, fiatalok kinevelése

Pap Ákos amerikai úttjáról 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 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 tevékenység. 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 folytatására 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 pankreászszekréció és regeneráció szabályozásának tanulmányozása mellett az akut pankreátitisz kialakulásának és lehetséges kivédésének felderítését célozták. A pankreászszekréció komplex neurohumorális szabályozásában a CCK-szerepének vizsgálata a specifikus receptor antagonisták megjelenésével vált lehetővé. A munkacsoport elsőként jellemezte ezek hatáserősségét pankreászszekréciós modellben altatott és éber patkányban. Sikerült azt is kimutatni, hogy a szomatosztatin és az octreotid pankreászszekréció csökkentő hatásában a CCK felszabadulás csökkentésén kívül a kolinerg rendszer gátlása is szerepet játszik. A vizsgálatok igazolták, hogy a galanin szekréciót csökkentő hatása az inzulinfelszabadulás gátlása révén jön létre. A fenti peptidhormonok szintézisét a SZOTE Orvosi Vegytani Intézet munkatársai végezték.

Az akut pankreátitisz patogenezisének kutatásában a munkacsoport számos figyelemre méltó eredeti megfigyeléssel gazdagította a szakirodalmat. A heveny pankreátitisz kialakulásának mechanizmusát tanulmányozva igazolták, hogy bizonyos experimentális pankreátitiszmodellekben a hasnyálmirigy-gyulladás súlyosságával arányos a gyulladásos citokin (TNF- α , IL-6, IL-1) felszabadulás és a szabadgyökös reakciók erőssége. A munkacsoport elsőként jellemezte az L-arginin-túladagolással előidézett experimentális pankreátitiszmodellben a kórlefolyás dinamikáját, a gyulladásos mediátorok és a szabadgyökök szerepét. Kiderült, hogy a citokinek szerepet játszanak a pankreátitisz távoli (vese, máj, agy) szervszövődményeinek kialakulásában is. Az octreotid, pentoxifillin, allopurinol és szteroid előkezeléssel végzett kísérletek azt igazolták, hogy az alkalmazásukkal mérsékelhető a kísérletes pankreátitisz 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 HSP60 és HSP72 indukciót kelt, ezzel védelmet nyújt a CCK kiváltotta pankreátitisz ellen. Fény derült arra is, hogy az L-arginin indukálta pankreátitisz korai fázisában a pankreászszekréció jelentősen fokozódik, miközben a fehérjetartalom csökken. Ez a korai hiperszekréció inzulinhiányos diabetesben jelentősen mérséklődik. A munkacsoport azt találta, hogy kis dózisu CCK-adagolással elősegíthető a pankreátitist követő regeneráció. A CCK trofikus hatása egyidejű inzulinhiányos diabetesben elmarad. A fenti vizsgálatokat 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 pankreatitisz 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 fehervérsejt-szcintigráfiával biztonságosan prognosztizálható az akut pankreatitisz 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 szekretinrel 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 pankreatitisz 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 pankreatitisz 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 inzulinfelszabadulás jön létre, amely a pankreászszekréció növekedését okozza. Ezek a hormonális változások octreotid-előkezeléssel kivédhetőek voltak.

Takács Tamás 1993-ban megvédte kandidátusi értekezését. Czakó László 1994-ben az University of Occupational and Environmental Health, Japan, School of Medicine egyetemén, 1998-ban a Tokiói Toranomón Kórházban volt alkalma elsajátítani a japán precizitással végzett endoszkópos vizsgálmódszereket, az endoszkópos nyálkahártyafestések, az endoszkópos ultrahang, az argon plazma kezelés és az endoszkópos mucossectomia módszereit. Ezen periódus végén Varga Gábor budapesti pankreáskutató segítségével Hegyi Péter a newcastle-i egyetem élettani intézetébe Wellcome Trust ösztöndíjas-ként távozott. Czakó László (1999), Hegyi Péter (2002) és Rakonczay Zoltán (2002) is megvédte PhD-dolgozatát.

Az időszak néhány fontosabb közleménye:

- 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.* 22: 193–200. 1997.

- CZAKÓ L., TAKÁCS T., VARGA I.S., TISZLAVICZ L., HAI D.Q., HEGYI P., MATKOVICS B., LONOVICS J.: Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 43: 1770–7. 1998.
- TAKÁCS T., CZAKÓ L., MORSCHL E., LÁSZLÓ F., TISZLAVICZ L., RAKONCZAY Z. JR., LONOVICS J.: The role of nitric oxide in edema formation in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 25: 277–82. 2002.
- 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.* 32: 1283–92. 2002.

2003–2007 új struktúra kialakítása, modern élettani laborok kiépítése

Ennek a periódusnak komoly lendületet adott a University of Newcastle-ból 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 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 a munkacsoporthoz, mely a kutatói munka színvonalas fejlődésének alapját jelentette. Fontos megemlíteni, hogy egy teljesen új, angolszász 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 reformként átalakította több pólusú, szabadelvű, teljesítményorientált rendszerre. 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.

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 gátlóutakat vizsgálták. Immunhisztokémia segítségével kimutatták, hogy a substance P (SP) megtalálható a kis ductuszok mellett levő, úgynevezett periduktális idegekben, a nagyobb idegek megnyúlt sejtjeiben, valamint a vérerek legkülső rétegében a tengerimalacpankréaszban. Először sikerült kimutatni, hogy a SP neurokinin receptoron keresztül jelentősen gátolja a pankréász bikarbonátszekrécióját, melynek jelentősége lehet az emésztést követő szekréciós nedvek termelésének leállításában. A protein kináz C (PKC) aktivációján keresztül létrejövő gátlóhatás főként a lumenális oldalon levő anioncserélő transzporteren keresztül valósul meg.

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

Az időszak néhány fontosabb közleménye:

- 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.* 34: 696–709. 2003.
- HEGYI P., RAKONCZAY Z. JR., GRAY M.A., ARGENT B.E.: Measurement of intracellular pH in pancreatic duct cells: a new method for calibrating the fluorescence data. *Pancreas* 28: 427–34. 2004.

- HEGYI P., RAKONCZAY Z. JR., TISZLAVICZ L., VARRÓ A., TÓTH A., RÁCZ G., VARGA G., GRAY M.A., ARGENT B.E.: Protein kinase C mediates the inhibitory effect of substance P on HCO₃- secretion from guinea pig pancreatic ducts. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 288: C1030–41. 2005.
- HEGYI P., RAKONCZAY Z. JR.: The inhibitory pathways of pancreatic ductal bicarbonate secretion. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 39: 25–30. 2007.

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 PhD-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 PhD- hallgató kezdte meg tudományos pályafutását a munkacsoportban. Egy liverpooli tanulmányutat követően, a védett PhD-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. Az amerikai egyetemekre való kijutásban az amerikai-magyar Rosztoczy Foundation posztgraduális ösztöndíjprogram nyújtott segítséget.

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 pályázatok és ösztöndíjak kapcsolódtak 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, Szentágothai 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 pankreátitiszben betöltött kórélettani szerepét *in vitro* és *in vivo* körülmények között. Az *in vitro* kísérleteik során a pankreátitiszben 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 HCO_3^- szekréciónak. A konjugált epesavaknak nem volt hatása a 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 vírushatás korai szakaszában a virulens vírus fokozta a pankreász vezetéksejtek HCO_3^- szekréciónak.

Az *in vivo* kísérletek során a munkacsoportnak először sikerült bizonyítani, hogy a Na^+/H^+ kicserélő szabályozó faktor-1 (NHERF-1) igen fontos szerepet játszik a cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor Cl^- csatorna (CFTR) apikális kihelyeződésében és stabilizálásában a duktális sejteken. Ezen keresztül befolyásolja a HCO_3^- és folyadékszekréciónak mértékét, aminek a csökkenése fontos lépés a súlyos akut hasnyálmirigy-gyulladás patomechanizmusában. Ez a felfedezés megnyithatja az utat a duktuszokra irányuló terápiás megközelítésre akut pankreátitiszben. A közlemény létrejöttében nagy szerepet vállalt a szegedi Farmakológiai és Farmakoterápiái, Mikrobiológiai, Sebészeti Műtéttani 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 pankreátitiszben, amely idővel tovább romlik.

A fenti *in vivo* és *in vitro* kísérletek egyértelműen bizonyítják a HCO_3^- szekréciónak kórélettani jelentőségét. A pankreátitisz kezdeti szakaszában, a pankreász vezetéksejtek fokozott szekréciónak próbálják a toxikus anyagokat kimosni a pankreászból. Ha ez a védőmechanizmus nem elégséges és a toxikus anyagok nagy koncentrációban érik el a sejteket, akkor egy szekréciónak stop alakul ki, ami jelentősen súlyosbíthatja a pankreátitisz lefolyását.

Fontos eredménye volt a munkacsoportnak a nagy áteresztőképességű Ca^{2+} -függő K^+ csatorna patofiziológiai szerepének felfedezése vezetéksejtekben, melyet a rangos Gut folyóiratban publikáltak. Kiderítették, hogy a pankreász dukális sejtjei apikálisan expresszálják ezt a csatornát, ami elengedhetetlen szerepet játszik a bikarbonát kiválasztásban. Ezen csatornák szelektív aktivációjával stimulálható a szekréció. Epekőbetegség esetén a pankreászba bejutó epesavak blokkolhatják a csatorna aktiválódását, ami végül megakadályozza 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 dózisú 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-kB 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 vacuolisatiója, 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-kB 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 arginázgátló felhasználásával igazoltak. Az arginázgátló előkezelés csökkentette az L-arginin indukálta akut pankreatitisz súlyosságát.

Számos egyéb érdekes felfedezésben is szerepet játszott a munkacsoport. Megállapították, hogy a pankreász dukális sejtek elektrolit- és folyadékszekréciónak károsodása az acinus sejtek sérüléséhez vezet. Ezen a mechanizmuson keresztül a CFTR mutációi növelik a pankreátitisz kialakulásának kockázatát. A munkacsoport kimutatta, hogy a toxikus anyagok kis koncentrációban stimulálóan hatnak a hasnyálmirigy dukális sejtjeire, nagy koncentrációban azonban gátolják ezek szekréciónját. Ezen felfedezésekkel támasztották alá azt a hipotézist, mely szerint az akut pankreátitisz 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 dukális védőmechanizmusokon felülkerekednek a stresszorok, beindul az akut pankreátitisz soklépcsős folyamata. A kutatási eredményekből kirajzolódni látszik egy lehetséges új terápiás irányzat. Ennek értelmében az acinus és dukális sejtekbe ATP mesterséges bejuttatásával legalább részben helyreállnának a sejtek fiziológiai funkciói, ami az akut pankreátitisz korai fázisában jelentős javulást hozhatna.

Kísérleteikkel sikerült megállapítani, hogy a tripszin az apikális CFTR gátlásával csökkenti a pankreász dukális sejtjeinek bikarbonát szekréciónját. Először írták le azt is, hogy a hasnyálmirigy duktusainak bikarbonát-szekréciónja kiemelkedően fontos a tripszinogén autoaktivációnjának megakadályozásában. Abban az esetben, ha a tripszin mégis megjelenne a duktusokban (ami az akut pankreátitisz 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 dukális transzportidejét, így fokozva a tripszinogén hasnyálmirigyen belüli autoaktivációnját. Ennek az örödi 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 pankreátitisz korai kezdetével. Ezen eredményeket a nagy presztízsű Nature Genetics közölte.

A munkacsoport nemcsak 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 Na^+/H^+ kicserélő (NHE) hozzájárul a humán gyomor miofibroblasztjainak migrációjához, és elengedhetetlenül fontos ezek proliferációjához. Leírtak több, az intracelluláris pH fenntartásához nélkülözhetetlen ionszoptornát 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 Ca^{2+} homeosztázisában, migrációjában és proliferációjában. A humán gasztrikus miofibroblasztok nagy részében ugyanis az extracelluláris Ca^{2+} és Na^+ koncentrációtól függő Ca^{2+} oszcilláció figyelhető meg, ami a NCX blokkolásával gátolható. Ezek az NCX inhibitorok blokkolják mind a myofibroblastok bazális, mind pedig az Insulinlike Growth Faktor-II stimulált osztódását és vándorlást. 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.

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 Munkacsoport (Hungarian Pancreatic Study Group – HPSG). A HPSG megalakulása óta több nemzetközi multicentrikus vizsgálatba is bekapcsolódott, melyekből rangos nemzetközi publikációk születtek. Megemlítendő továbbá, hogy megtervezték az első saját transzlációs multicentrikus tanulóanyagait is.

A munkacsoport vitathatatlanul nagy eredménye az Országos Pankreász Regiszter megalapítása, amely nemzetközi viszonylatban is élen jár. Olyan korszerű szemlélet terjesztését hivatott 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 kórlefolysukat 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 pankreatológiai konferenciák, amiket a munkacsoport Szegeden rendezett. 2009-ben a European Pancreatic Club (EPC) 41. találkozója és a United European Gastroenterology Federation (UEGF) Postgraduate Teaching Dayre került sor. 2011-ben megrendezésre került International Research Workshop on Acute Pancreatitis (IRWAP) konferencia, 2012-ben pedig a UEGF Basic Science Workshopja, 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 a 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:

- VENGLOVECZ V., RAKONCZAY Z. JR., OZSVÁRI B., TAKÁCS T., LONOVICS J., VARRÓ A., GRAY M.A., ARGENT B.E., HEGYI P.: Effects of bile acids on pancreatic ductal bicarbonate secretion in guinea pig. *Gut*. 57: 1102–12. 2008.

- RAKONCZAY Z. JR., HEGYI P., TAKÁCS T., MCCARROLL J., SALUJA A.K.: The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*. 57: 259–67. 2008.
- 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 M.A., ARGENT B.E., MAYERLE J., LERCH M.M., WITTMANN T., HEGYI P.: Trypsin reduces pancreatic ductal bicarbonate secretion by inhibiting CFTR Cl⁻ channels and luminal anion exchangers. *Gastroenterology* 141: 2228–2239.e6. 2011.
- PALLAGI P., BALLA Z., SINGH A.K., 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 M.A., GÁCSEER A., HEGYI P., SEIDLER U., RAKONCZAY Z. JR.: The role of pancreatic ductal secretion in protection against acute pancreatitis in mice. *Crit. Care Med*. 42: e177–88. 2014.

2005–2014 a klinikai pankreatológia és endoszkópia fejlődése

Czakó László tudományos érdeklődése a klinikai pancreatológia, az emésztőszervi és különösen a biliopankreatikus betegségek endoszkópiája felé fordult, és az intézetvezető támogatásával 2005-től önálló munkacsoportot alapított. Úttörő módon közreműködött a Japánban elsajátított endoszkópos technikák hazai bevezetésében, rutinszerű alkalmazásában, tapasztalatairól több közleményben számolt be. Az új vizsgálómódszerek széles körű elsajátítását segítette a szervezésével 2011 óta évente megrendezésre kerülő, külföldi szakértők bevonásával megtartott Endoszkópos Ultrahangos Training (2. ábra) és a 2013-ban megrendezett Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Vándorgyűlése. Kidolgozták az endoszkópos ultrahang licencképzés, továbbképzés, licencvizsga feltételrendszerét.

Klinikai vizsgálataik során kimutatták, hogy lapos gyomor polypusok esetén a felszíni mintavétel nem teljesen reprezentatív a teljes polypra vonatkozóan, s ezért nem ad biztos elkülönítési lehetőséget a malignus és benignus polypok között. A felszíni mintavétel benignus volta ellenére a polyp belseje rosszindulatú gócot tartalmazhat, még gyulladással eredet esetén is. Mindezek miatt minden 5 mm-nél nagyobb polypus egy darabban történő endoszkópos eltávolítása javasolt, mely lehetővé teszi a pontos szövettani diagnózis felállítását, s terápiás megoldás is egyben.

A hasnyálmirigy-gyulladást tanulmányozó klinikai vizsgálatainkban igazolták, hogy a magas vérszír szint következtében kialakult heveny pancreatitis esetén a szérum amiláz aktivitás az esetek jelentős részében nem vagy csak minimálisan emelkedett, mely nehézséget okoz a kórkép diagnózisában. A súlyos prognózis, a pankreász nekrozis, a szepszis és a komplikációk előfordulása gyakoribb volt, a kórházi ápolás ideje hosszabb volt a magas vérszír szint következtében kialakult heveny hasnyálmirigy-gyulladás esetén, mint az egyéb etiológiájú pankreatitisz során, ami a kórkép súlyosabb lefolyását mutatja.

A klinika hagyományait követve a betegellátás kapcsán tett megfigyeléseikre állatkísérletes vizsgálatok során igyekeztek magyarázatot találni. Kimutatták, hogy a zsírdús diétával kiváltott hiperlipidémia az enyhe hasnyálmirigy-gyulladás lefolyását nem befolyásolta, de az elhalással járó pankreatitisz hiperlipidémia esetén súlyosabb lefolyású volt. A pankreatitisz kialakulásában szerepet játszó gyulladással mediátorok közül a hiperlipidémia csökkentette az endogén gyökfogók és a konstitutív nitrogén-monoxid-szintáz aktivitását, indukálható nitrogén-monoxid-szintáz és NF- κ B aktivációt eredményez, és fokozta a peroxinitrit képződést a patkánypankreászban, amely változások felelősek lehetnek az elhalással járó heveny hasnyálmirigy-gyulladás hiperlipidémiában észlelt súlyosbodásáért.

A hasnyálmirigy enzimszékreció szabályozásának vizsgálata során humán vizsgálatokban igazolták, hogy az adott tesztétel intrajejunális bejuttatása stimulálja a pankreász enzimszékreciót. A pankreász enzimszékreció ezen „jejunális” fázisa kolinerg és peptiderg szabályozás alatt áll. Az intrajejunálisan adott tesztétel szignifikánsan alacsonyabb enzimszékreciót eredményez, mint a gyomorba bejuttatott. Ezért a kisebb mértékű és elhúzódó CCK-fel szabadulás a felelős.

Az utóbbi években a figyelem előterébe került és eddig magyar betegekben nem dokumentált kórkép, az autoimmun pankreatitisz magyarországi epidemiológiáját tanulmányozták. Multicentrikus vizsgálatokban igazolták, hogy az autoimmun pankreatitisz 2-es típusa gyakori a magyar betegek között, fiatalabb korban és nőknél gyakrabban jelentkezik, mint az 1-es típus, és gyakran társul gyulladással vastagbél betegséggel. A kórkép diagnózisában használatos specifikus marker az immunglobulin G4-gyel kapcsolatban megállapították, hogy a szérum IgG4 szisztémás autoimmun betegségekben emelkedett lehet, ez azonban autoimmun pankreatitiszre nem diagnosztikus. Szérum IgG4-meghatározás nem alkalmas az IgG4-asszociált betegség és más szisztémás autoimmun betegség egymástól való elkülönítésére.

Beszámoltak az autoimmun pankreatitisz kezelésében alkalmazott szteroid terápia során a pankreász morfológiájában és funkciójában is megnyilvánuló

gyógyulásról. Demonstrálták, hogy a szteroidra bekövetkező terápiás válasz kimagaslóan magas mind az 1-es, mind a 2-es típusú autoimmun pankreatitiszben. Szteroid elhagyásakor a relapszus gyakori az 1-es típusú autoimmun pankreatitisz esetén, különösen a proximális epeutak érintettségekor. A relapszus során típusosan a pankreatobiliáris rendszer érintett. A pankreászvezeték-kövesség nem gyakori, de gyakrabban jelentkezik olyan betegekben, akiknek legalább egyszer volt relapszusuk. A malignus daganatok előfordulása autoimmun pankreatitiszben ritka.

Multicentrikus vizsgálatban tanulmányozták idült hasnyálmirigy-gyulladás során alkalmazott enzimpótló kezelés hatékonyságát. Kimutatták, hogy az egyénre szabott pankreász enzimpótló kezelés nemcsak a zsírszékelés és a fájdalom mértékét csökkentette idült pankreatitiszes betegekben, hanem szignifikánsan javította a betegség számos egyéb tünetét és az életminőséget mind a kezeletlen, mind a korábban inadekvát enzimpótló kezelést kapó betegekben. Igazolták, hogy az European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ kérdőíve – két további kérdéssel kiegészítve – alkalmas, megbízható és hasznos módszer a krónikus pankreatitiszes betegek életminőségének tanulmányozásához. Randomizált, placebo kontrollált, kettős vak vizsgálatban kimutatták, hogy a nagy dózisú pancreatin készítmény hatásos és biztonságos a pankreász műtétet követően kialakult exokrin pankreászleltelenség kezelésében.

A tanulmányokban Magyarországról az Állami Egészségügyi Központ, a Szent Imre Kórház, a kecskeméti Megyei Kórház, az Országos Onkológiai Intézet, a Markusovszky Kórház gasztroenterológiai osztályai és a SOTE II. sz. Belgyógyászati Klinika vett részt.

Egyáltalán nem tanulmányozott területe a diabetológiának az idült hasnyálmirigy-gyulladás következtében kialakult cukorbetegség, mely kórkép nem elhanyagolható gyakoriságú. Vizsgálataikban megállapították, hogy az orális antidiabetikus kezelés pancreatogen diabetesben korán elégtelenné válik. Hosszú távon a legmegfelelőbb cukoranyagcsere-kontroll a napjában többször adott inzulinnal történő kezelés mellett érhető el, anélkül, hogy súlyosabb hipoglikémiától tartani kellene.

Multicentrikus, prospektív klinikai vizsgálataik vannak folyamatban, melyek az egyes diagnosztikus endoszkópos vizsgálatok hatékonyságát, illetve a pankreatogén diabetes kezelésének lehetőségeit kívánják vizsgálni.

A fent részletezett tudományos eredmények alapját képezték kettő, a klinikai munka mellett íródott PhD-nek (dr. Szalóki Tibor és dr. Terzin Viktória) és egy MTA doktori értekezésnek (dr. Czakó László, A pancreas gyulladással járó betegségei: a patomechanizmustól a terápiáig), mely utóbbi megvédésére 2014

őszén kerül sor. Több pályázat (Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok, Egészségügyi Tudományos Tanács) és ösztöndíj (Matsumae Foundation, Japanese Council for Medical Training, European Pancreatic Club, Posztdoktori Ösztöndíj, Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János és Békésy György ösztöndíjai, Szegedi Tudományegyetem Tehetségpont, Sófi, Dr. Szirmai Endre és Szent-Györgyi Albert ösztöndíjak) támogatta kutatómunkánkat.

Néhány fontosabb közlemény:

- SZALÓKI T., TÓTH V., TISZLAVICZ L., CZAKÓ L.: Flat gastric polyps: the results of forceps biopsy and of endoscopic mucosal resection, and the long-term follow-up. *Scand. J. Gastroenterol.* 41: 1105–9. 2006.
- CZAKÓ L., SZABOLCS A., VAJDA A., CSÁTI S., VENGLOVECZ V., RAKONCZAY Z. JR., HEGYI P., TISZLAVICZ L., CSONT T., PÓSA A., BERKÓ A., VARGA C., VARGA I.S., BOROS I., LONOVICS J.: Hyperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet aggravates necrotizing pancreatitis in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 572: 74–81. 2007.
- CZAKÓ L., HEGYI P., RAKONCZAY Z., WITTMANN T., OTSUKI M.: Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and its clinical relevance. *Pancreatology* 9: 351–9. 2009.
- CZAKÓ L., GYÖKERES T., TOPA L., SAHIN P., TAKÁCS T., DUBRAVCSIK ZS., SZEPESE A., PAP A., FÖLDESI I., TERZIN V., TISZLAVICZ L., WITTMANN T.: Autoimmune pancreatitis in Hungary. A Multicenter Nationwide Study. *Pancreatology* 11: 261–267. 2011.
- TERZIN V., TAKÁCS R., LENGYEL CS., VÁRKONYI T., WITTMANN T., PÁLINKÁS A., CZAKÓ L.: Improved glycemic control in pancreatic diabetes through intensive insulin therapy. *Pancreatology* 12: 100–103. 2012.