

## Szakmai részjelentés az OTKA által támogatott, 69172 azonosító számú „Az emésztőrendszeri peptikus fekély kialakulása” című kutatás előrehaladásáról

### 1., Protonpumpagátló kezelés: életfogytiglan?

A savfüggő kórképek kezelésének alapja a hatékony protonpumpagátló (PPI) szerek adása. Hosszú távú alkalmazásuk javallata a GERD fenntartó kezelése, a NSAID-kezelés / ASA-szedés mellett a gyomornyálkahártya védelme és a ritka Zollinger-Ellison-szindróma.

Különösen a tartós kezelés esetén hangsúlyozandó a PPI szerek biztonságossága: figyelembe véve az eddigi adatokat és a hosszú távú kezelésnél felmerülő egyes kórállapotokat a folyamatos PPI kezelés előtt érdemes néhány kérdést megfontolni. Szükséges-e a kezelés, s ha igen, milyen dózisban és meddig? Milyen társbetegségek állnak fenn, milyen egyéb gyógyszeres kezelésben részesül a beteg? A tünetek állandó újraértékelésével így egyénre szabott, biztonságos kezelést alkalmazhatunk.

(Magy Belorv Arch. 2010, 63 (6):413-8.)

### 2., A gastroparesis kórisméje és kezelése

A gyomorürülés összetett és összerendezett folyamat. Szabályozásában a nervus vagus efferens szára, a szimpatikus gerincvelői rostok, az enterális idegrendszer serkentő kolinerg és gátló nitriterg idegszállai, a mienterikus plexusban található és a gyomor "pacemaker"-ének tartott intersticiális Cajal-sejtek, valamint a gyomorfal simaizomzata együttesen vesznek részt.

A klinikai gyakorlatban gastroparesisen a gyomor olyan tartósan (legalább három hónapon át) fennálló motilitási zavarát értjük, ami leginkább a szilárd ételek fogyasztása utáni elhúzódnó ürülést jelent, miközben mechanikus akadály nem mutatható ki. Számos oka lehet; az esetek többsége idiopathiás, diabeteses, illetve posztoperatív gastroparesis.

A klinikai tünetek (hányinger, hányás, puffadás, korai teltségérzés, hasi fájdalom, testsúlycsökkenés, székrekedés) és a különböző alapbetegségek vethetik fel a gastroparesis lehetőségét. A gyomorürülés vizsgálatára több lehetőség áll rendelkezésre, jelenleg is a szcintigráfia a legjobb módszer.

A kezelés a folyadék-, az elektrolit- és a tápanyaghiány pótlására, a gastroparesis okának felismerésére és befolyásolására, a tünetek mérséklésére irányul. Ehhez gyógyszeres, endoszkópos, illetve végső esetben sebészi megoldás ismert. A kezelést a tünetek súlyosságához kell igazítani. Enyhe esetben étrendi módosítások próbálhatók ki. Szükség esetén kis dózisú antiemetikum vagy prokinetikum is javasolható. A mérsékelt stádiumban antiemetikum és prokinetikum rendszeres, együttes adása javasolható. A súlyos formában agresszívebb kezelés (intravénás folyadékpótlás és gyógyszerek, enterális vagy parenterális tápanyagpótlás) és endoszkópos vagy sebészi beavatkozás is szükséges lehet.

(Magy Belorv Arch. 2010, 63 (6):397-407.)

### 3., A Helicobacter pylori fertőzés molekuláris patogenezise: a bakteriális virulencia-faktorok szerepe

A Helicobacter pylori az egyik leggyakoribb humán patogén, amellyel a világ lakosságának mintegy 50%-a fertőzött. A fertőzés következményeként gyakran tünetmentes gastritis alakul ki, azonban a fertőzöttek körülbelül 10%-ánál gyomorbeli vagy duodenális fekélyek keletkeznek. A fertőzés klinikai kimenetele a bakteriális, a gazdaszervezetbeli és a környezeti tényezők kombinációjától függ. A gastritis, a fekély, illetve a daganat kifejlődése során számos sejtbeli és molekuláris változás követi egymást. A fertőzés, a gyomorsavval szembei ellenállóképesség, az adhézió, a citotoxicitás, a hámsejtek osztódásának változásai, a gyulladás, a regeneráció vagy eróziók, fekélyek és daganatok irányába történő patológias eltérések figyelhetők meg sejtszinten. Különböző bakteriális faktorok mint a az ureáz A, az AmiE, az AmiF a hidrogenáz és az argináz elősegítik a baktérium gyomorsavas környezetben való túlélését. A bakteriális flagellumok elengedhetetlenek a kórokozó hámfelületen való mozgásához. Az adhéziós faktorok mint a BabA, a SabA és az ureáz A segítségével a baktérium a hámfelülethez tud kötődni. A bakteriális VacA és CagA citotoxikus tényezők. A IV. típusú CagA szekréciós rendszer jutja be a hámsejtekbe ezeket a fehérjéket. A hámsejtek közötti sejt-sejt kapcsolatok felbontását követően, a baktérium átjuthat a gyomorfallal.

(Dig Dis. 2010, 28(4-5):604-8.)

### 4., Szérum kromogranin A szint változásának dinamikája protonpumpa-gátlók hatására

A kromogranin A (CgA) a neuroendokrin tumorok (NET) ismert jelzője. A hypergastrinaemia következtében kialakuló enterokromaffinszerű (ECL) sejtek hyperplasiája a CgA-szint növekedéséhez vezethet. Ismert, hogy a közép- vagy hosszú távú protonpumpa-gátló (PPI) kezelés hatására nő a szérum CgA-szintje. A szerzők célja a rövid távú, különböző dózisú PPI-kezelésnek és a kezelés megszakításának a szérum CgA- és gasztrinszinjétre kifejtett hatásának vizsgálata volt.

Három betegcsoportot vizsgáltak. Az 1. csoportba 17 Helicobacter pylori (H. pylori) pozitív és 22 H. pylori. negatív beteg került, akikben meghatározták a szérum CgA- és gasztrinszintjét. A 2. csoportba újonnan

felfedezett gastrooesophagealis refluxbetegségben (GERD) szenvedő betegeket választottak (n=54), akiknél PPI-kezelést kezdtek: az alkalmazott dózis alapján kis dózisú (n=11), átlagos dózisú (n=21) és nagy dózisú (n=22) alcsoportokat különítették el. A szérumban CgA és -gasztrin meghatározására vérvétel történt 10 órással étkezés követően a PPI-kezelés megkezdése előtt (0. nap), majd 5 nappal (5. nap), 10 nappal (10. nap) és 28 nappal (28. nap) a kezelés kezdete után. A 3. csoportba kerültek azok a GERD-betegek (n=42), akik legalább hat hónapos folyamatos, átlagos dózisú PPI-kezelésben részesültek. Vérvétel történt a szérumban CgA és -gasztrin meghatározására.

Tizenegy betegben a PPI-kezelés leállítható volt, tőlük 5 nappal a gyógyszerelhagyást követően ismét vért vettek. A *H. pylori* negatív és pozitív betegek szérumban CgA- és gasztrinszintje nem különbözött. A 2. csoportban, a kis dózisú PPI-kezelés során 5 nap után fokozatos, a lényegességi szintet meghaladó CgA-növekedést észleltek, végig a vizsgált időszakban ( $p=0,0017$ ), míg a gasztrinszint nem változott. Az átlagos dózisú alcsoportban hasonló, korai CgA-növekedést tapasztaltak, a gasztrinszint is szignifikánsan növekedett ( $p=0,0022$ ). A CgA- és gasztrinszint legkifejezettebb változását a nagy dózisú PPI alcsoportban észlelték (CgA 0. nap: 41,4, 5. nap: 145,0, 10. nap: 210,6, 28. nap: 243,7 ng/ml,  $p<0,0001$ ; gasztrin: 0. nap: 29,2, 5. nap: 46,2, 10. nap: 53,6, 28. nap: 63,9, pmol/l,  $p<0,0001$ ). A 3. csoportban mind a CgA-, mind a gasztrinszint növekedett a PPI-kezelés után.

Azokban a betegekben, akikben a gyógyszeres kezelés leállítható volt, 5 nappal később a CgA- és gasztrinszint a lényegességi szintet meghaladóan csökkent (CgA: 215,6 vs. 79,6, ng/ml,  $p=0,0066$ ; gasztrin: 79,6 vs. 30,9, pmol/l,  $p=0,047$ ). A szerzők arra következtetnek, hogy a *H. pylori* fertőzés nem befolyásolta a szérumban CgA- és gasztrinszintjét. A szérumban CgA már 5 napos PPI-kezelést követően is nő. A különböző PPI-molekulák között nincs különbség a szérumban CgA- és gasztrinszintjének a befolyásolásában. A hosszú távú PPI-kezelés mind a CgA-, mind a gasztrinszint növekedéséhez vezet, 5 napos gyógyszerelhagyás után azonban az értékek a lényegességi szintet meghaladóan csökkennek.

(Magy Berov Arch. 2010, 63(4):281-7., Digestion. 2011, 84:22-8.)

## 5., Eosinophil oesophagitis

Az eosinophil oesophagitis (EO) olyan, többnyire orális antigénmediált, idült, reverzibilis, eosinophil granulocyták okozta nyelőcsőgyulladás, amely dysphagiához, fokozódó nyelőcsőszűkülethez és falatelakadáshoz vezethet. A tünetek gyakran emlékeztetnek a gastrooesophagealis refluxbetegségre (GORB). A betegség főként a fiatal férfiakat érinti, gyakran társul atópiás kórképekkel és orális antigénnel szembeni érzékenységgel. Az EO kialakulásában szerepe van a környezeti (például: ételallergének) és genetikai tényezőknek (például: eotaxin-3) egyaránt. A megfelelő ételallergének kiküszöbölése, illetve gyulladáscsökkentő kezelés mellett a tünetek és a szövettani kép reverzibilisek. A remisszió fenntartására gyakran hosszán tartó kezelés szükséges. A panaszt okozó szűkületek ballonos tágítást igényelnek.

(Orv Hetil. 2010, 151(30):1225-31.)

## 6., A protonpumpa-gátlók farmakogenomikájának frissítése

A protonpumpa-gátlókat (PPI-k) széles körben alkalmazzák a gastrooesophagealis reflux és más fokozott gyomorsav-termeléssel járó betegségek kezelésében. A PPI-k elsősorban a CYP2C19 és a CYP3A4 izoenzimek közreműködésével metabolizálódnak; aktivitásukat exogén és endogén (farmakogenetikai) tényezők egyaránt befolyásolják. A CYP2C19 gén polimorfizmusai hatással vannak a PPI-k anyagcseréjére, nagy egyedi farmakokinetikai eltéréseket okozva. A CYP2C19-közvetített anyagcsere különbözőségei jelentős egyének közötti variabilitást eredményeznek a savcsökkentés, a gyógyszer-interakciós potenciál és a klinikai hatékonyság szempontjából. A PPI-k farmakokinetikai tulajdonságainak megértése, valamint a farmakogenomikai eltérések vizsgálata segítheti a PPI terápia optimalizálását és az egyénre szabott kezelés kialakítását, különösen a terápiára nem válaszoló refluxos vagy fekélyes betegek valamint sikertelen eradikáció esetén.

(Pharmacogenomics. 2011, 12(6): )

## 7., A *Helicobacter pylori* fertőzéssel nem összefüggő fekélyek nagy gyakorisága a gyomorban a veseátültetést követő évben

Annak ellenére, hogy a gyomor-bélrendszeri (gasztrointesztinális=GI) tünetek a szervátültetésen átesett betegekben nagyon gyakoriak, a vesetranszplantáltak endoszkópos vizsgálati eredményeiről kevés adat áll a rendelkezésünkre.

1994 és 2007 között 2135 veseátültetést végeztek. Ezen időszakban 672 gasztroszkópos vizsgálat történt 543 veseátültetésen átesett betegen. A betegek átlagéletkora 49,5 év volt, 56,9%-uk férfibeteg volt. A transzplantált páciensek immunszuppresszív kezelésként cyclosporine-mycophenolate-szteroid, cyclosporine-szteroid és tacrolimus-mycophenolate mofetil-szteroid kombinációkat kaptak. A betegek 98%-a savcsökkentő terápiában is részesült.

A klinikailag szignifikáns endoszkópos vizsgálati eredmények aránya 84%-nak adódott. Az esetek 46,7%-ában gyulladást, 24,7%-ában oesophagitist, 16,9%-ában fekélyt és 14,8%-ában eróziót mutattak ki

makroszkóposan. A fekélyek előfordulása a transzplantációt követő első 3 hónap során gyakoribban bizonyult ( $P=0,0014$ ), mint később; a fekélyek 45,7%-a az átültetést követő első évben jelentkezett. *Helicobacter pylori* fertőzést az esetek 20,9%-ában mutattak ki, kisebb arányban, mint az általános, illetve az urémiás populációban ( $P<0,0001$ ). A *H. pylori* fertőzés és a fekélyek jelenléte között nem tapasztaltunk összefüggést ( $P=0,28$ ). A szteroid lökésterápia nem mutatott összefüggést a nagyobb fekély-gyakorisággal ( $P=0,11$ ), míg a mycophenolate mofetil 1,8-szorosára növelte az eróziók kialakulásának valószínűségét.

A veseátültetésen átesett betegek 25%-ának volt szüksége felső endoszkópos vizsgálatra a transzplantációt követően; a „pozitív” esetek és a fekélyek gyakorisága az általános populációban jellemzőhöz képest nagyobbak bizonyultak ( $P<0,0001$ ). A leginkább kritikus időszak a transzplantációt követő első 3 hónap. A mycophenolate mofetil kezelés befolyásolta a GI komplikációkat, míg a *H. pylori* fertőzés és a fekélyek előfordulása között nem tapasztaltunk összefüggést a transzplantált populációban.

(*Nephrol Dial Transplant.* 2011, 26:727-32.)

## **8., Az NKX2-3 és az IRGM változatok összefüggnek az IBD-re való érzékenységgel a kelet-európai populációban**

A tanulmány során az immunitással összefüggő GTPáz család M tagja (IRGM) és az NKX2-3 gének és genotípusok változatait vizsgáltuk gyulladással járó bélbetegségben szenvedő kelet-európai betegekben.

A vizsgálatba 1707 magyar és cseh beteg (Crohn-beteg (CD):  $n=810$ , életkor:  $37,1\pm 12,6$  év, betegség fennállásának időtartama:  $10,7\pm 8,4$  év; colitis ulcerosában szenvedő (UC):  $n=428$ , életkor:  $43,7\pm 15,0$  év, betegség fennállásának időtartama:  $12,6\pm 9,9$  év) mellett 469 egészséges kontroll egyént vontunk be. Az IRGM rs13361189, a NKX2-3 rs10883365, valamint az ECM1 rs13294 polimorfizmusokat vizsgáltuk LightCycler allél diszkrimináció módszerrel. A klinikai fenotípusokat részletesen meghatároztuk.

Az NKX2-3 rs10883365 allélváltozat a CD ( $P = 0,009$ ; OR = 1,24; 95% CI = 1,06-1,48) és az UC ( $P = 0,001$ , OR = 1,36, 95% CI = 1,13-1,63) megnövekedett esélyével mutatott összefüggést, míg az IRGM allélvariáns jelenléte a CD-re való fokozott érzékenységet jelezte ( $P = 0,029$ , OR = 1,36, 95% CI = 1,03-1,79). A fentiekkel ellentétben az ECM1 rs13294 nem függött össze egyik betegséggel sem. Crohn-betegségben az IRGM allélváltozat összefüggést mutatott a kizárólagos vastagbél-érintettséggel ( $P = 0,02$ , OR = 1,62, 95% CI = 1,07-2,44), míg UC-ben az ECM1 allélváltozat a bőrmanifesztációkkal asszociálódott ( $P = 0,002$ , OR = 3,36, 95% CI = 1,48-7,63). Az vizsgált allélváltozatok nem jelzik előre sem a szteroid, sem az azathioprine rezisztenciát, sem pedig az infliximab terápia hatékonyságát és a sebészi beavatkozás szükségességét.

Az NKX2-3 és az IRGM IBD-re való hajlamot jelző lókuszok a kelet-európai populációban. A leírt genotípus-fenotípus összefüggések megerősítése céljából további tanulmányok szükségesek. (*World J Gastroenterol.* 2010, 16(41):5233-40.)

## **9., A csontsűrűség vizsgálata irritábilis bél szindrómában**

Korábbi közlemények szerint irritábilis bél szindrómában a bélnyálkahártyában citokintermelő T-sejtek és hízósejtek kismértékű gyulladást tartanak fenn. A TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  és IL-6 szintje magasabb irritábilis bél szindrómában, mint egészségesekben. Ezek a citokinek a RANK/RANKL/OPG rendszeren keresztül aktiválják az osteoclastokat és így serkentik a csontbontást, ahogy azt gyulladással járó bélbetegségben szenvedők esetében megfigyelték.

A szerzők azt vizsgálták, hogy az irritábilis bél szindrómás betegek csontsűrűsége közel-e a gyulladással járó bélbetegségben szenvedőkéhez, illetve eltér-e az egészséges populációtól. Azt találták, hogy a lumbális gerincen mérve nincs szignifikáns különbség az irritábilis bél szindrómások és a gyulladással járó bélbetegségben szenvedők csontsűrűség-értékei között, viszont a femorális értékek gyulladással járó bélbetegségben szignifikánsan kisebbek az irritábilis bél szindrómában mértéknél. Az egészséges kontrollcsoportnál mért értékek nem tértek el szignifikánsan az irritábilis bél szindrómásokétól.

(*Magy Belorv Arch.* 2010,63(6):443-8.)

## **10., Fokozott oszteopontin termelés és proliferációs/apoptotikus ráta a colorctális adenoma-dysplasia-carcinoma szekvencia előrehaladása során**

A vastagbélrák kialakulása jól jellemezhető a hámsejtek megváltozott proliferációs és apoptotikus tulajdonságaival, valamint az ép hámtól eltérő fehérjetermelésükkel. Ezeknek a fehérjéknek szerepük lehet a daganatok fejlődésében. Céllal tisztáztuk a hámréteg proliferáció/apoptózis arányának (proliferatív/apoptotikus ratio, PAR) az ADCS különböző stádiumaiban való meghatározását. További célunk volt a PAR összehasonlítása az oszteopontin (OPN) termelésével, amely a korábbi, mRNS szinten végzett vizsgálatunk alapján a tumor fejlődésében aktívan közreműködő fehérje.

Tanulmányunkban egészséges vastagbélből (13), adenomából (13) és vastagbélrákból (13) származó mintákat szöveti microarray (TMA) blokkba helyeztünk. Az osztódó sejtek azonosításához immunhisztokémiai vizsgálatot végeztünk (Ki67), míg a sejthalál (apoptózis) kimutatása TUNEL reakcióval történt. Az oszteopontin

kimutatását ugyancsak immunhisztokémiai vizsgálattal végeztük. A szövettani minták kiértékelése digitális mikroszkóppal történt, a statisztikai kiértékeléshez logisztikus regressziót és Fisher tesztet használtunk.

A PAR folyamatos növekedést mutatott az ADCS során. Vastagbélrákos mintákban a PAR lényegességi szintet meghaladóan ( $p < 0,001$ ) magasabb volt ( $8,84 \pm 7,01$ ), mint az adenoma ( $1,40 \pm 0,78$ ) és az egészséges mintákban ( $0,89 \pm 0,21$ ). Az oszteopontin termelés pozitív korrelációt mutatott az arány növekedésével. Egészséges mintákban gyenge, adenoma mintákban közepes mértékű citoplazmatikus OPN termelődést találtunk. Ezzel szemben a vastagbélrákos mintákra erős, diffúz citoplazmatikus festődés volt jellemző.

A PAR és OPN kifejeződés meghatározása segíthet a rákképződés különböző szövettani fázisainak azonosításában. Az emelkedett hámeredetű oszteopontin a stromában fokozhatja a fibroblaszt-myofibroblaszt átalakulást, amely megváltoztathatja az összejt mikrokoznyezetének sejtarányát, így visszahatva annak proliferációs tulajdonságaira.

(Pathol Oncol Res. 2010;16(4):541-5.)

### **11., Csökkent csontsűrűség mikroszkópos colitisben**

Egyes megfigyelések szerint a mikroszkópos colitis a gyulladós bélbetegségek csoportjába tartozik. A Crohn-betegséget gyakran kíséri csökkent csontsűrűség. A mikroszkópos colitisben szenvedő betegek csontanyagcseréjére vonatkozó adat nem található az irodalomban. A szerzők célja az volt, hogy a mikroszkópos colitisben szenvedők csontanyagcsere- jellemzőit vizsgálják és összehasonlítsák a gyulladós bélbetegségben szenvedők adataival.

A vizsgálatba 14 mikroszkópos colitisben szenvedő beteget és kontrollként 28-28, korban, nemben illesztett, egészséges személyt és Crohn-beteget vontak be. A csontsűrűséget kettős röntgennyalábos abszorpciometriás módszerrel határozták meg. A denzitometriát a lumbális 2-4. csigolyán, a radiuson és a bal combnyakon végezték el. A sérumból a csontfelépítés és -lebontás jelzőit (oszteokalcin, béta-crosslaps) immunoassay módszerrel mérték. Csökkent csontdenzitást találtak mikroszkópos colitisben és Crohn-betegségben a combnyakon, valamint mikroszkópos colitisben a radiuson is a kontrollcsoporttal szemben. Mindkét betegcsoportban hasonló mértékben volt emelkedett a csontlebontást jelző béta-crosslaps koncentrációja. A mikroszkópos colitisben szenvedő betegekben a Crohn-betegekhez hasonló mértékű csökkent csontsűrűséget és csontanyagcsere-változásokat mértek.

A vizsgálat igazolta, hogy a csökkent csontsűrűség a Crohn-betegségnek és a mikroszkópos colitisnek egyaránt sajátossága, ami felvetheti azt a gyanút, hogy a mikroszkópos colitis a gyulladós bélbetegségek tagja lenne.

(Magy Berorv Arch. 2010, 63(4):289-94.)

### **12., Az öregedés jelei az emésztőrendszerben**

Az öregedés jelei számos szervrendszerben, így az emésztőrendszerben is nyomon követhetők. Ezek a változások a szenzóriomot, a motilitást, a szekréciót, a metabolizmust egyaránt érintik; vizsgálatuk az utóbbi időben került a figyelem középpontjába. Makro-, illetve mikroszkópos vizsgálatuknak jelentőségét az is alátámasztja, hogy bizonyos betegségek, mint például a sporadikus vastagbélrák, időskorban sokkal gyakrabban fordulnak elő, mint fiatal felnőtt korban.

(Magy Belorv Arch. 2010, 63(1):19-24.)

### **13., A mátrix metalloproteináz 9 viselkedése limfocitás colitisben, kollagén colitisben és colitis ulcerosában**

A mátrix metalloproteinázok fontos szerepet játszanak az extracelluláris mátrix átépülésében. A mátrix metalloproteináz 9 (MMP9) szerepét feltételezik a colitis ulcerosában (UC) jelentkező hámkárosodásban. Ennek ellenére tudomásunk szerint nincsenek adatok az MMP9 mikroszkópikus colitisben való kifejeződéséről. Jelen tanulmány során az MMP9 fehérje-expressziós szinteket határoztuk meg limfocitás colitisben (LC), kollagén colitisben (CC) és UC-ben. MMP9 immunhisztokémiai festést végeztünk LC-s, CC-s, UC-s, aktív diverticulitises és inaktív diverticulosisos betegekből, valamint egészséges kontroll egyénektől származó, paraffinba ágyazott szövetmintákon. Az UC csoporton belül a gyulladás súlyossága szerinti alcsoportokat különböztettünk meg. Az immunhisztokémiai festést szemikvantitatív módon értékeltük ki. Ép és UC-s, független vastagbél-biopsziás mintákat génexpressziós elemzésnek vetettünk alá. A továbbiakban a szérumban MMP9 szintek is meghatározásra kerültek az UC és a kolonoszkópia során makroszkópos és mikroszkópos eltérést nem mutató kontroll csoport esetében. Az MMP9 nyálkahátyabeli kifejeződése szignifikánsan magasabb volt UC-ben ( $26,7 \pm 19,5\%$ ) az LC ( $6,6 \pm 9,3\%$ ), a CC ( $6,4 \pm 7,6\%$ ), az aktív diverticulitis ( $5,33 \pm 2,4\%$ ), az inaktív diverticulosis ( $5,0 \pm 2,2\%$ ) és a kontroll ( $6,3 \pm 2,6\%$ ) csoportokban tapsztalhoz viszonyítva ( $P < 0,001$ ). Az MMP9 expressziója LC-ben és CC-ben az ép mucosához hasonlónak bizonyult. Az MMP9 fehérje valamennyi UC gyulladós alcsoportban erősebben fejeződött ki, mint a kontroll csoportban (enyhe UC:  $11,0 \pm 2,8\%$ ; mérsékelt UC:  $23,9 \pm 3,7\%$ ; súlyos UC:  $52,6 \pm 3,9\%$ ; kontroll:  $6,3 \pm 2,6\%$ ;  $P < 0,005$ ). A génexpressziós microarray és az RT-PCR vizsgálatok szignifikánsan magasabb MMP9 mRNS expressziót igazoltak súlyos UC-ben az ép szövethez képest ( $P < 0,001$ ). A szérumban MMP9 szint UC-ben szignifikánsan magasabbnak bizonyult a kontroll csoportban

mérthez képest ( $P < 0,05$ ). Úgy tűnik, hogy az MMP9 nem játszik szerepet a gyulladási folyamatokban LC-ben és CC-ben. Ezzel ellentétben, az MMP9 fokozott nyálkahártyabeli kifejeződése összefügg a gyulladás súlyosságával UC-ben. Az emelkedett MMP9 szint szerepet játszhat az aktív UC-ben jelentkező hámkárosodásban.

(Pathol Oncol Res. 2011 nyomatásban)

#### **14., A nyiroksejt aggregátumok szerepe a csontvelői eredetű sejtek vándorlásában és hámirányú elköteleződésében**

A vastagbél gyulladást követő regenerációban multipotens csontvelői eredetű sejtek is részt vesznek. Ezek a sejtek a vastagbél hámrétegébe vándorolva hámsejt-szerű sejtekké alakulnak, vagy megtartják őssejt tulajdonságaikat, és osztódni kezdenek. Kísérletünk során megvizsgáltuk a nyiroksejt aggregátumok szerepét a csontvelői sejtek vándorlásában és korai elköteleződésében, egészséges és aspecifikus gyulladást mutató vastagbélben.

Férfi csontvelővel transzplantált nöbetegekből származó egészséges ( $n=5$ ) és aspecifikus gyulladást ( $n=5$ ) mutató vastagbél mintákat használtunk fel. Az ivari kromoszómákat fluoreszcens in situ hibridizációval jelöltük, majd archiváltuk a mintákat. Ezután eltávolítottuk a minta fedőlemezt, majd CD45 és cytokeratin kettős fluoreszcens festést alkalmaztunk. A Musashi-1+ csontvelő őssejt hámirányú elköteleződésének vizsgálatához CDX2 hámjelzőt alkalmaztunk, amelyet hagyományos immunperoxidáz módszerrel kettős fluoreszcens jelöléssel is kimutattunk. A mintákat ismételt szkeneltük, majd párhuzamosan, digitális mikroszkóp segítségével értékeltük.

A nyiroksejt aggregátumokat övező kripták hámrétegében szignifikánsan megemelkedett arányú CD45-, csontvelői eredetű sejtet találtunk (médian: 1,01) összehasonlítva az egészséges (médian: 0,0175) és a gyulladt területekkel (médian: 0,04). A kötőszöveti rétegben egyes őssejt tulajdonságú (Musashi-1+) sejtek CDX2 pozitivitást is mutattak, ami a hámirányú elköteleződésüket támasztja alá. A csontvelői eredetű (Y-kromoszóma+) stromális sejtek kis része CDX2 pozitivitást mutatott, a hámirányú elköteleződés jeleként.

A nyiroksejt aggregátumok közelében lévő kripták hámrétegben elhelyezkedő, csontvelői eredetű CD45-sejtek megnövekedett aránya arra utal, hogy a csontvelői eredetű sejtek részt vesznek a hámirányú regenerációjában, a nyiroksejt aggregátum pedig vándorlásuk köztes állomása lehet.

(J Clin Pathol. 2011 nyomatásban)

#### **15., 3g mesalazine granulátum hatékonyabb aktív colitis ulcerosa esetén a remisszió elérésében, mint 9mg budenoside**

A budenoside hatékony terápiás megoldás lehet enyhe és mérsékelt súlyosságú, aktív colitis ulcerosa kezelésében. Ennek a vizsgálatnak a célja, hogy bemutassa, hogy a napi egyszer, szájon át szedett, 9mg budenoside nem kevésbé hatékony a szintén napi egyszer szedett 3g mesalazine-hoz képest.

A 8 héten át tartó, randomizált, kettős vak, kettős placebó, multicentrikus vizsgálatba enyhe vagy mérsékelt aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeket vontunk be, akiknél a Klinikai Aktivitás Indexet (CAI)  $\geq 6$  és az Endoszkópos Index (EI)  $\geq 4$ . A betegek budenoside (3mg Budenofalk kapszula x3) vagy mesalazine (1000mg Salofalk x3) terápiában részesültek. A vizsgálat elsődleges végpontja a nyolcadik hétre elért klinikai remisszió volt (CAI  $\leq 4$ , a székletszámra és a végbélből származó vérzésre vonatkozó pontrendszer szerint „0” értékkel).

A vizsgálatba bevont 343 beteget véletlenszerűen két csoportba osztottuk (177 budenoside, 166 mesalazine). A budenoside-t szedő csoportban 15,3%-kal kevesebb beteg érte el az elsődleges végpontot a mesalazine-t szedő páciensekhez képest (70/177 [39,5%] vs. 91/166 [54,8%]) (95% CI [-25,7%, -4,8%];  $p=0,520$ ). A tünetek átlagosan a 14. (budenoside), illetve a 11. napon (mesalazine) kezdtek enyhülni (hazard ratio 1,19; 95% CI [0,94, 1,51]). Nyálkahártya-gyógyulás a budenosiddal kezelt betegnél 54/177 (30,5%), míg a mesalazinnal kezelt betegekénél 65/166 (39,2%) esetben volt megfigyelhető (különbség 8,6% (95% CI [-18,7%, 1,4%];  $p=0,093$ ). A nemkívánatos események aránya (budenoside 26,6%, mesalazine 25,3%) és a súlyos nemkívánatos események aránya (budenoside 1,7%, mesalazine 1,2%) hasonló volt a két csoportban.

A napjában egyszer alkalmazott 3g mesalazine granulátum hatékonyabb a napi egyszer szedett, 9mg budenoside kapszulához képest, az enyhe és mérsékelt aktív colitis ulcerosa remissziójának elérésében. Ugyanakkor meg kell jegyeznünk, hogy a budenoside-dal kezelt betegek 40%-ában a tünetek enyhülése igen gyorsan következett be.

(J Crohn's and Colitis. 2011, 5:129-38.)

#### **16., Hogyan kezeljük a gyulladási bélbetegeket – egy hazai felmérés eredményei**

A Crohn-betegség krónikus emésztőszervi gyulladási megbetegedés. Az előfordulási gyakoriság megnövekedése és új terápiás lehetőség, a biológiai kezelés megjelenése miatt a betegség kezelésének alapelvei jelentősen változtak az utóbbi időben. Vizsgálatunkban a szerzők kérdőíves módszerrel mérték fel a Crohn-betegség kezelésével kapcsolatos hazai szokásokat.

Az eredmények értékelésével megállapítható, hogy a már régóta ismert konzervatív kezelési lehetőségeket sem mindig használják ki. Magyarországon még mindig igen későn kerülnek biológiai kezelésre a Crohn-betegségben szenvedők még akkor is, ha a kedvezőtlen kórjelzés tényezők már a diagnózisukkor ismertek.

Úgy tűnik, hogy a beteg gondozás terén is számos teendő van még, az ezzel kapcsolatos házi orvosi-szakorvosi munkakapcsolaton is javítani kell.

(Magy Belorv Arch. 2011, 64 (2):105-11.)

### **17., A gyulladásszerű bélbetegségek nem-IBD colitis-től való perifériás vér alapú elkülönítése teljes genom szintű géneexpressziós profilozás segítségével**

Egy perifériás vért felhasználó molekuláris biológiai assay nagy mértékben hozzájárulhat a colitis ulcerosa (UC) és Crohn-betegség (CD) szűréséhez és diagnosztikájához. 12 UC-s (6/12), 9 CD-s (5/9), 6 nem IBD-s (6/0) és 11 egészséges (11/11) egyén bevonásával vér/biopsziás minták felhasználásával transzkripciós profil meghatározást végeztünk Affymetrix HGU133Plus2.0 microarray rendszeren. Microarray predikció elemzést, diszkriminancia elemzést és ROC analízist követően az eredményeinket valós idejű RT-PCR-rel és szöveti microarray rendszeren végzett immunhisztokémiai módszerekkel igazoltuk, részben független mintacsoport bevonásával (15 vérminta, 45 biopsziás minta).

Az IBD-s vérmintákat 13 differenciáló transzkriptum segítségével tudtuk elkülöníteni a nem IBD-s és egészséges mintáktól (100%-os specificitás és szenzitivitás mellett). Igazoltan 16 UC-specifikus és 4 CD-specifikus differenciáló transzkriptumot határoztunk meg vérben. 5 transzkriptum segítségével 100%-os szenzitivitás és specificitás mellett elkülönítettük az UC-s és CD-s vérmintákat. A vérben talált betegség-specifikus géneexpressziós eltérések egy részét vastagbél biopsziás mintákban is igazolni tudtuk.

Módszerünkkel az IBD alcsoportokat in vitro el lehet különíteni egyéb nem IBD-s gyulladásszerű állapotoktól (diverticulitis, infektív colitis, ischaemiás colitis). Bizonyos vérben talált géneexpressziós eltérések a gyulladásszerű vastagbélhámban is kimutathatóak.

(Dis Markers. 2011, 30(1):1-17.)

### **18., Az öregedés hatása a vastagbélhám-regenerációra**

Az idő előrehaladtával számos élettani és kóros változás következik be a vastagbélben, sejt és molekuláris szinten egyaránt, érintve egyrészt a gyulladásszerű folyamatokat, ami nyálkahártya károsodáshoz vezethet, másrészt a hám regeneratív képességét. Az öregedés során bekövetkező telomer rövidülés és megváltozott immunválasz krónikus gyulladás kialakulását okozhatja, ami a vastagbélhám károsodását idézi elő. Ugyanakkor a hám megújulási képessége is gyengébb, mint fiatal korban, amit a regenerációban szerepet játszó őssejtek működésének és vándorlási képességének átalakulása, a regenerációt szabályozó gének metilációs mintázatának megváltozása, növekedési faktorok által szabályozott jelutak öregedés során bekövetkező módosulásai magyarázhatnak. Ezen folyamatoknak az öregedéssel való pontos kapcsolata teljes egészében nem ismert, ugyanakkor nagy klinikai jelentősége lenne bizonyos betegségek megelőzésében és új terápiás lehetőségek kifejlesztésében. Ebben a közleményben összefoglaltuk az öregedés során bekövetkező mikroszkópos és molekuláris változásokat az emberi vastagbélben, valamint azok szerepét a megváltozott hámregenerációban.

(World J Gastroenterol. 2011, 17(25):2981-6.)

### **19., A csontvelői eredetű mesenchymális őssejtek szerepe a vastagbél hámrétegének gyógyulásában**

A csontvelői eredetű mesenchymális őssejtek részt vesznek a vastagbél nyálkahártyájának gyógyulásában. Ezeknek a multipotens sejteknek a kimutatására negatív (pl.: CD13, CD14, CD45, c-Kit, major histocompatibility complex /MHC class I és II), valamint pozitív (pl.: CD54 (ICAM1), CD133, CD146 (MCAM), CD166, Flk-1, Sca-1, Thy-1, stage-specific antigén I /SSEAI, Musashi-1 és HLA class I) jelzőket használunk. Ezek a sejtek segíthetik a bélrendszer nyálkahártyájának repopulációját azáltal, hogy stromális (pl.: myofibroblaszt) vagy hámsejt-szerű (Paneth-, hám-, kehely-, vagy enteroendokrin) sejté alakul. Ritkán, a csontvelői eredetű őssejtek megtartják szaporodó képességüket és utódsejteket hoznak létre. A regenerációs folyamatban résztvevő csontvelői eredetű őssejtek számát a gyulladás mértéke befolyásolja. Ezek a sejtek a gyulladásszerű területekből felszabaduló szabályozó molekulák révén, valószínűleg a nyiroksejt aggregátumokon keresztül a közeli kriptákhoz vándorolnak. Ebben a közleményben foglaltuk össze a naprakész információkat a csontvelői eredetű őssejtek gyógyulási folyamatokban betöltött szerepéről a vastagbélben és lehetséges klinikai felhasználásokról.

(Pathol Oncol Res. 2011, 17:11-6.)

## **20., A 9mg budesonide terápia legalább olyan hatékony, mint a 4,5g mesalamine enyhe és mérsékelt Crohn-betegség kezelésében**

Kevés tanulmány készült a budesonide és a mesalamine kezelés összehasonlítására enyhe és mérsékelt aktivitású Crohn-betegségben (CD). Jelen tanulmányban felmértük a két terápia hatékonyságát és biztonságosságát enyhén és mérsékeltén aktív CD-ben szenvedő páciensek kezelésében.

A 8 héten át tartó randomizált, kettős vak, kettős placebo, multicentrikus vizsgálatba 309 enyhe vagy mérsékelt aktivitású CD-ben szenvedő beteget vontunk be, akik orális budesonide (9 mg/nap napi egyszeri adagolásban vagy 3mg/nap napi 3-szori adagolásban) vagy Eudragit-L-bevont mesalamine (4,5 g/nap) terápiában részesültek.

Az elsődleges hatékonyság változó volt, az utolsó vizit során klinikai remissziót (definíció szerint a Crohn-betegség aktivitási indexe  $\leq 150$ ) a budesonide-dal kezelt betegek 69,5%-a (107 beteg a 154-ből) mutatott, míg a mesalamine terápiában részült betegek 62,1%-ánál (95 betegnél a 153-ból) sikerült klinikai remissziót elérni (eltérés, 7,4%; 95% konfidencia intervallum, -4,6% - 18,0%;  $P = 0,001$ ). A klinikai remissziós arány nem tért el lényegesen a kétféle budesonide kezelés esetén. A terápiás válasz, miszerint a CD aktivitási indexe  $\leq 150$  és/vagy  $\geq 70$  ( $\Delta 70$ ) vagy  $\geq 100$  ( $\Delta 100$ ) ponttal különbözött az alapállapotban tapasztalható képest az utolsó vizit alkalmával, nem tért el szignifikánsan sem a budesonide vs. mesalamine terápia esetében ( $\Delta 70$ ,  $P = 0,11$ ;  $\Delta 100$ ,  $P = 0,15$ ), sem a kétféle budesonide kezelés között ( $\Delta 70$ ,  $P = 0,38$ ;  $\Delta 100$ ,  $P = 0,78$ ). Más hatékonysági végpontok sem különböztek szignifikánsan a vizsgált csoportok között. Mellékhatások miatti terápia felfüggesztés a budesonide-dal kezelt betegek 3%-ánál, míg a mesalamine-nal kezelt betegek 5%-ánál történt. A kétféle budesonide terápia között szintén nem adódtak klinikailag releváns különbségek a mellékhatások tekintetében.

A napi 9mg budesonide terápia számszerűleg, de nem szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a Eudragit-L-bevont mesalamine (4,5 g/nap) kezeléshez képest enyhe és mérsékelt aktivitású CD-ben. A napi egyszeri 9mg budesonide terápia ugyanolyan hatásos, mint a sztenderd napi 3-szori adagolású.  
(Gastroenterology. 2011;140:425:34.)