

A kutatási eredmények részletezése

A kísérletes akut pancreatitis kutatása során folytattuk a korábbi években megkezdett témáinkat, a gyulladás mechanizmusának vizsgálatát, a gyulladásos mediátorok szintézisének szabályozását végző intracelluláris folyamatok elemzését. Ugyancsak

1. Az akut pancreatitis súlyos elhalással, távoli szervégtelenséggel járó formáinak kialakulásában a gyulladásos mediátorok nagy számban vesznek részt. A folyamat szignalizációjában központi szerepet játszó transzkripciós faktorok között a **nukleáris faktor kappaB (NF-kappaB)** az egyik kulcsmolekula. Szerepe elsősorban a gyulladásos mediátorok szintézisét szabályozó gének regulációjában van, így felelős a betegség kialakulásáért és progressziójáért egyaránt. Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy akut pancreatitisben az NF-kappaB aktivációja nemcsak a pancreasban, hanem a távoli szervekben (tüdő, máj, monocyták, endothel sejtek) egyaránt megfigyelhető (Rakonczay Z., Hegyi P., Takács T., McCarroll J., Saluja A.: The role of NF-kB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. **Gut** **57**; 259-267, 2008. IF: 9,002)
2. Arginin nagy dóziséval kiváltott kísérletes pancreatitisben igazoltuk, hogy az NF-kappaB aktiváció és a gyulladásos mediátorok szintézise glukokortikoidok adásával mérsékelhető. Ez a hatás glukokortikoid antagonistával (RU38486) kivédhető volt. A gyulladás során a **migráció gátló faktor (MIF)** termelés szteroid antagonist hatására jelentősen fokozódott. Úgy látszik, hogy a szteroid dependens folyamatok fontos szerepet játszanak a pancreatitis során észlelhető gyulladásos mediátorok szintézisének szabályozásában. (Paszt A., Eder K., Szabolcs A., Tiszlavitz L., Lázár G., Duda E., Takács T., Lázár G.: The effect of glucocorticoid agonist and antagonist on the pathogenesis of L-arginine-induced acute pancreatitis in rat. **Pancreas** **36**: 369-376, 2008. IF: 2,337)
3. Az akut pancreatitis késői szövődményeinek kialakulásában felmerült a **high mobility group box protein 1 (HMGB1)**, és **szolubilis receptorának (sRAGE)** patogenetikai szerepe. A súlyos akut pancreatitis betegek ELISA

technikával meghatározott plazma HMGB1 és sRAGE szintje jelentősen magasabb volt a kontrollok értékénél, és szoros korrelációt mutatott a kórkép súlyosságával. Vizsgálataink alapján elképzelhető, hogy a fenti cytokin ill. receptorának rutin meghatározása a betegség prognosztikus markerként a klinikumban is használható lehet. (Kocsis Á.K., Szabolcs A., Hofner P., Takács T., Farkas Gy., Mándi Y.: Plasma Concentrations of High Mobility Group Box Protein 1 (HMGB1), sRAGE and Circulating DNA in Patients with Acute Pancreatitis. **Pancreatology 2009** (accepted for publication).

4. Az akut pancreatitis biliáris típusának kialakulásában vizsgáltuk az **epesavak és a bikarbonát** szekréció szerepét. Izolált tengerimalac pancreas ductus sejteken végzett *in vitro* kísérletes vizsgálataink igazolták, hogy a chenodeoxykólsav kis dózisa stimulálja, nagy dózisa azonban jelentősen gátolja a ductusok bikarbonát szekrécióját. Feltételezzük, hogy a fenti mechanizmus a pancreatitis során a pancreasvezetékbe jutó epe elleni védekező mechanizmus részét képezi. (Venglovecz V., Rakonczay Z. Jr., Ozsvári B., Takács T., Lonovics J., Varró V., Gray M.A., Argent B.E., Hegyi P.: Effects of bile acids on pancreatic ductal bicarbonate secretion in guinea pig. **Gut 2008 57:1102-12. IF: 9,002**)
5. Ismeretes, hogy bázikus aminosavak nagy dózisaival kísérletes pancreatitis indukálható. Vizsgálataink során azt találtuk, hogy az arginin metabolitjai (citrullin, nitrogén monoxid, ornitin) közül csak az ornitin képes akut pancreatitis kiváltására. Az **ornitin** dóziszfüggő módon súlyos nekrozissal járó akut pancreatitist vált ki. Eredményeink alapján egy új, jól reprodukálható és könnyen kivitelezhető pancreatitis modell került be a nemzetközi tudományos gyakorlatba. (Rakonczay Z. Jr. Hegyi P., Dósa S., Iványi B., Jármay K., Biczó G., Hracskó Z., Varga I.S., Karg E., Kaszaki J., Varró A., Lonovics J., Boros I., Gukovsky I., Gukovskaya A.S., Pandol S.J., Takács T: A new severe acute necrotizing pancreatitis model induced by L-ornitine in rats. **Crit Care Med. 36: 2117-2127, 2008. IF: 6,283.** Takács T., Szabolcs A., Biczó G., Hegyi P., Rakonczay Z. A kísérletes akut pancreatitismodellek klinikai relevanciája. **Orv. Hetil. 149 (42): 1981-1986, 2008).**

6. Korábbi vizsgálatainkban kimutattuk, hogy a **proteosoma gátló** hatással rendelkező vegyületek kísérletes acut pancreatitisben terápiás hatással rendelkeznek. Vizsgálataink folytatása során a **bortezomid** hatását elemezve kísérletes pancreatitisben megállapítottuk, hogy a szer proteosoma gátló hatása mellett hősokkfehérje (HSP) indukciós hatással is rendelkezik. A bortezomid experimentális pancreatitisben észlelt kedvező hatásában mindkét fenti tényezőnek fontos szerepe van. A bortezomid alkalmazása humán pancreatitis esetén is ígéretes lehet. (Szabolcs A., Biczó Gy., Rakonczay Z., Tiszlavicz L., Halm G., Wittmann T., Takács T.: Simultaneously proteosome inhibition and heat shock protein induction by bortezomib is beneficial in experimental pancreatitis. **Eur J Pharmacol 2009** (in press).

7. Korábbi gyakorlatunknak megfelelően folytattuk a pancreas gyulladással kapcsolatos betegségeinek klinikai vizsgálatát. A betegséggel kapcsolatos diagnosztikus és terápiás elvek hazai helyzetéről és változásairól kapott megfigyeléseinket időről-időre a nyilvánosság elé tártuk (Takács T., Szabolcs A., Rakonczay Z., Hegyi P., Farkas G.: Az acut pancreatitis diagnosztikus és terápiás elveinek változása a klinikai gyakorlatban. Egy regionális belgyógyászati és sebészeti centrum adatainak epidemiológiai analízise. **Orv. Hetil. 149: 645-654, 2008.** Takács T.: A krónikus pancreatitis diagnosztikus lehetőségei. **Magyar Orvos, 5: 42-46, 2008).**