

Opponensi vélemény

Dr. Hegyi Péter „A pankreász vezetéksejtek élettani és kórélettani jelentősége” c. MTA doktori értekezéséről.

A hasnyálmirigy gyulladásos megbetegedései nagy népegészségügyi problémát képviselnek, a világon egyre nő az incidenciájuk és prevalenciájuk, ugyanakkor az idült pancreatitisek egyben a pancreasdaganatok kockázati tényezőit is jelenthetik. A pancreatitisek prevenciója, korrekt diagnosztikája és hatékony kezelése által remélhető csak javulás a morbiditási és mortalitási mutatókban. Minden olyan kutatás, amely hozzájárul az említett kórfolyamatok természetének jobb megismeréséhez, alapvető tényezője lehet az e téren várható haladásnak. A Hegyi Péter dr. doktori értekezésében szereplő tanulmányok, a hasnyálmirigy duktális sejtek élettani és kórélettani jelentőségével kapcsolatos kutatások is jól szolgálják ezeket a célokat. Azon túlmenően, hogy a munka betekintést nyújt a pancreas fiziológiájába és patofiziológiájába, a terápia szempontjából új potenciális lehetőségekre is utal.

Az értekezés 8 fő fejezetben 139 oldal szöveges részt tartalmaz, 50 kitűnő ábrával, 3 táblázattal. A 9. részben 26 oldalon 191 irodalmi hivatkozás található.

Az 1. fejezetben „**Rövid összefoglalás**” cím alatt az értekezés absztraktja olvasható, és a dolgozat alapját képező, valamint a Ph.D fokozat megszerzését követően publikált egyéb közlemények (8+33 dolgozat) jegyzéke és a scientometriai adatok. A Jelölt összesített impaktfaktora 147.082, a független idézetek száma 483.

A 2. rész a „**Bevezetés, irodalmi áttekintés**” 22 oldal terjedelmű. Ebben először a pancreas vezetéksejtek élettani jellemzőit, a bikarbonát szekréció szabályozását, a sav-bázis transzporterek és az intracellularis pH fontosságát tárgyalja, majd a pancreatitis patomechanizmusával, az acinus sejtek és a ductusok szerepével, valamint a hasnyálmirigy gyulladás fő etiológiai tényezőivel foglalkozik.

Csak az utolsó két évtizedben tisztázódott, hogy a pancreas vezetéksejtek nemcsak mechanikus vázat képeznek az acinussejtek számára, hanem felelősek a pancreasnedv bikarbonátban gazdag folyadékszekréciójáért is, amely kimossa az emésztőnedvet a duktális rendszerből és a duodenumban semlegesíti a gyomornedv savas pH-ját. Hegyi dr. munkái e folyamatok megvilágítását szolgálták.

A 3. fejezetben egy oldalon foglalja össze a munka **célkitűzéseit**. Az intracellularis pH időbeli pontos követésére kifejlesztett új módszer, korszerű adatanalízis alkalmazásával a pancreas vezetéksejtek élettani és kórélettani szerepét kívánta tanulmányozni, különös tekintettel a substance P (SP), az epesavak és a vírusfertőzés hatásaira.

Az „**Anyag és módszer**” címet viselő 4. fejezetben (10 oldal) korrekt leírását adja a pancreas ductussejtek izolálásával, mikroperfúziójával, az intracellularis pH, Ca^{++} és ATP, a duktális sejtek bikarbonát szekréciójának meghatározásával, az immunhisztokémiai és elektronmikroszkópos vizsgálatokkal, valamint a pancreas kísérletes vírusfertőzésével (Pseudorabies vírus) kapcsolatos eljárásoknak.

Az 5. fejezet a kutatás **Eredményeit** 66 oldalon mutatja be. A Jelöltnek az intracellularis pH meghatározására szolgáló új kalibrációs technikája pontosabbnak bizonyult a korábbi módszereknél, és alkalmasabb a kisebb intracellularis pH különbség változások detektálására. Elsőként lokalizálta tengerimalac pancreasban az epithel sejtekhez közel eső periduktális idegekben a gátló *substance P* (SP) neurotranszmittert. Igazolta, hogy a SP gátolta a secretin-stimulált bikarbonát és a Cl^- -függő szekréciót a duktális sejtekben, gátolta az apicalis SLC26A6 anioncselélő transzportot, de nem volt hatással az acidosisból történő regenerációra. A SP neurokinin receptoron keresztül és protein kináz C (PKC) aktiváció révén fejti ki a szekréciót gátló hatást, amit Ca^{++} sejtbe való beáramlása követ.

A 6. fejezetben két oldalon 22 pontban foglalja össze a **következtetéseket és új megállapításokat**.

A 7. „**Megbeszélés**” c. részben 20 oldalon diszkutálja az eredményeket. A bikarbonát szekréció pontos meghatározásához szükséges pH analízis metodika korszerűsítésével nagy pontossággal tudta meghatározni a transzporter aktivitást. Módszere nemzetközileg elfogadottá vált, több munkacsoport átvette az eljárást. Igazolta, hogy a SP kulcsszerepet játszik a dukális bikarbonát és folyadék szekréció szabályozásában, és fontos az emésztést követő szekréciós nedv termelés leállításában. Kimutatta a nem konjugált chenodeoxycholsav (CDC) szekréciót stimuláló hatását, és adatai szerint ebben az SLC26A6 anioncserélő transzporternek van jelentősége. Az epesavak koncentráció függő Ca^{++} emelkedést váltanak ki a dukális sejtekben. Ugyanakkor a basolateralis membrán felől nagy dózisban adott CDC károsítja az epithelsejtek membrán integritását és a mitochondriumokat, csökkenti az ATP szintet, gátolja a szekréciót. A serkentő hatás tehát intracellularis calcium szignálon, a gátlás az ATP csökkenése útján következik be. A konjugált epesavakkal szemben a dukális sejtek sokkal ellenállóbbak.

Az *epesavas kísérletek* alapján arra következtet, hogy az epeuti kövességhez társuló biliaris pancreatitis kezdeti szakában az epesavak hatására fellépő fokozott bikarbonát és folyadék szekréció a toxikus epesavak emésztőnedvek kimosását szolgálja. Ha nem elégséges ez a mechanizmus, és tovább nő az epesavak koncentrációja, a dukális sejtek nagy mértékben károsodnak, a szekréciós mechanizmusok gátlódnak, szekréciós stop és a kórfolyamat súlyosbodása következik be. A *virusfertőzőes kísérleti modellje* szerint a herpes vírusokhoz sorolható Pseudorabies virus (PRV) virulens BDG törzse az infekció korai szakában fokozza a bikarbonát és folyadék szekréciót, ami védekező mechanizmusként fogható fel az invazív patogéennel szemben.

A 8. fejezetben a Jelölt két oldalon röviden a **jelenlegi kísérleteiről és jövőbeni terveiről** tesz említést. A tripszinnel kapcsolatos vizsgálatai arra utalnak, hogy a tripszin a proteáz-aktiválta receptoron keresztül (PAR) csökkenti a CFTR (cisztás fibrosis transzmembran konduktancia regulátor) aktivitást és gátolja a bikarbonát szekréciót. A CFTR csatorna gátlása szerepet játszhat a recidiváló pancreatitisekben, míg ugyanennek a ennek a stimulálása terápiás lehetőségként vetődhet fel. Hasonlóképp a dukális sejtek ATP koncentrációjának a helyreállítása is kedvező lehet a toxikus Ca^{++} szignálok és a következményes sejtkárosodások elkerülésében.

Az opponens szerint a Jelölt legfontosabb új eredményének tekinthető:

1. az eredeti, korszerű pH kalibrációs metodika kifejlesztése
2. annak bizonyítása, hogy a tengeri malac pancreasban lokalizált SP neurokinin receptoron keresztül fejt ki bikarbonát szekréciót szabályozó hatását és ez PKC aktiváción át érvényesül.
3. igazolta, hogy a luminaliasan alkalmazott kis dózis nem-konjugált epesavak stimulálják a dukális sejtek bikarbonát és folyadék szekrécióját, nagy dózisban azonban gátolják a szekréciót, mitochondrium toxikusak, csökkentik az intracellularis ATP szintézist
4. kimutatta, hogy a konjugált epesavak nem toxikusak, nem befolyásolják a szekréciót és csak reverzibilisen csökkentik a cellularis ATP-szintet.
5. kísérletes modellt fejlesztett ki annak igazolására, hogy a pancreas virulens herpes vírus (Pseudorabies virus BDG törzs) fertőzése stimulálja a dukális sejtek szekréciós aktivitását.

Kérdések:

1. Mi a véleménye arról, hogy alkoholos eredetű májbetegségben nem gyakori a pancreatitis és ez fordítva is igaz lenne, vagyis nem jellemző alkohol hatására a két szerv együttes megbetegedése?

2. Mi lehet a feltételezett mechanizmus a hypertrigliceridaemiához társuló, sokszor igen súlyos lefolyású akut pancreatitisben?

3. Gyakorlatában milyen gyakorisággal észlelt vírus eredetű pancreatitist, főleg milyen etiológiával és milyen klinikai jellemző vonásokkal?

Vannak-e adatok hepatitis C vírus (HCV) okozta pancreatitise? Ez azért lehet érdekes, mert újabban előtérbe került a HCV infekció és a metabolikus szindróma, illetve a diabetes mellitus kapcsolata?

4. Autoimmun pancreatitisben milyen patogenetikai folyamatok vezethetnek gyulladásához, és mi a Jelölt klinikai tapasztalata ezen a téren az incidenciát, a súlyosságot, illetve kimentelt illetően?

5. Az epesavaknak a pancreatitisben játszott kulcsszerepe alapján feltételezhető-e a cytoprotektív, choleretikus és membranstabilizáló sajátosságú hydrophil ursodeoxicholsav kedvező terápiás hatása súlyos biliaris pancreatitisben?

6. Konkrétan ismertek-e olyan molekulák vagy gyógyszerek, amelyek képesek lennének aktiválni a CFTR Cl-csatornát, illetve amelyek támogatnák a duktális sejtek ATP-tartalmának helyreállítását pancreatitises betegekben?

Összefoglalva

Az értekezés témaválasztása indokolt, tartalmi és formai kivitelezése példaszerű. A munka gondosan tervezett, magas szintű kutatások adatait tartalmazza, számos eredeti megfigyeléssel. A módszerek modernnek, alkalmasak a feltett kérdések megválaszolására. A részletesen ismertett eredményeket kitűnően dokumentálta, levont levont következtetései megalapozottak. A hivatkozások jegyzéke jól tükrözi a Jelölt széleskörű tájékozottságát a téma irodalmában.

Megállapításai sok ismerettel gazdagították tudásunkat a pancreas duktális sejteinek élettanáról és patofiziológiájáról, új eredményei jelentősen gyarapították a tudományszakot, hozzájárultak a tudomány továbbfejlődéséhez.

Mindez indokoltá teszi a Jelölt kérelmét az MTA doktori cím elnyerésére.

Javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását, a disszertáció elfogadását és Hegyi Péter dr. számára az MTA doktora cím odaítélését.

Pécs, 2011. január 7.

Pár Alajos
MTA doktora