

Munkánk során célul tűztük ki az akut pankreatitisz kialakulásában szerepet játszó két kulcsfontosságú patogenetikai faktor, az epesavak és a tripszin hatásának vizsgálatát a pankreász vezeték sejtek bikarbonát szekréciójára.

I. Szakmai eredmények

Eredményeink azt mutatták, hogy az apikális oldal felől adott kis dózisu (0,1 mM) nem konjugált kenodeoxikólsav (CDC) stimulálja Cl⁻/HCO₃⁻ cserélő (CBE) működését, míg nem befolyásolja a Na⁺/HCO₃⁻ kotranszporter (NBC) és a Na⁺/H⁺ cserélő (NHE) aktivitását. A nagy dózisu (1 mM) CDC mind az apikális mind pedig a bazális oldal felől adva gátolta a sav/bázis transzporterek működését. Ezzel ellentétben a konjugált glikokenodeoxikólsavnak (GCDC) nem volt hatása a transzporterek aktivitására. A következő lépésben azt vizsgáltuk, hogy az epesavak hatásukat milyen intracelluláris szignalizációs úton keresztül fejtik ki. Mind a CDC, mind pedig a GCDC intracelluláris kalcium ion emelkedést váltott ki a pankreász vezeték sejtekben. Ez az emelkedés IP₃ receptor illetve PLC inhibitorral blokkolható volt. Az extracelluláris Ca²⁺ ion kivonása viszont nem befolyásolta. Az apikális oldal felől adott kis dózisu CDC stimuláló hatása a Ca²⁺ szignál gátlásával kivédhető volt. (Gut 2008;57(8):1102-12). 1 mM CDC jelentős mitokondrium károsodást idézett elő, emellett irreverzibilisen csökkentette az ATP szintet, mely az oxidatív és a glikolitikus metabolizmus gátlásából adódott össze. CCCP (oxidatív energiatermelés gátlása) és DOG/IAA (glikolízis gátlása) együttes adása szignifikánsan gátolta a bikarbonát szekréciót, hasonlóan a CDC hatásához. Ezek az adatok alátámasztják, hogy az ATP deplécio a sav/bázis transzporterek gátlásában kulcsfontosságú. (Gut; 2010 in print)

Vizsgálataink azt mutatták, hogy az apikálisan adott tripszin, vagy PAR2 aktiváló peptid (AP) emeli a PDEC (pH)_i szintjét, mely a bikarbonát szekréció gátlásából adódhat és PAR2 antagonistával kivédhető. Emellett mind a tripszin, mind a PAR2-AP dózisfüggően emeli a [Ca²⁺]_i-t, mely BAPTA-val gátolható.

A luminális Cl⁻ elvonás nem volt hatással az alkalinizáló hatásra. Ez alapján lehetséges célpontként felmerült a CFTR klorid csatorna. CFTR-172 inhibitor szignifikánsan csökkentette az alkalinizáló hatást. Valószínűsíthető, hogy a tripszin bikarbonát szekréciót gátló hatásának hátterében a luminális CFTR-ra kifejtett gátló hatás állhat.

II. Publikációk

A projekt időtartama alatt összesen 5 nemzetközi folyóiratcikk született. A cikkek összesített IF száma: **28,424**. Ezek közül 2 közlemény a GUT nevű folyóiratban (IF: 9,766) jelent meg.

III. Fokozatszerzések

A projektből a négy év alatt két Ph.D. disszertáció született:

- Dr. Venglovecz Viktória: (summa cum laude)
- Dr. Ózsvári Béla: The role of tripsyn and bile acids in acute and chronic pancreatitis. (summa cum laude)

Ezek mellett egy MTA doktori értekezés is beadásra került

- Dr. Hegyi Péter: A pankreász duktuszok élettani és kórélettani jelentősége

IV. Nemzetközi elismerés

Munkánk nemzetközi elismeréseként az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinika rendezhette meg az Európai Hasnyálmirigy Társaság 2009. évi konferenciáját.

V. Egyéb pályázatok, melyek a projekt eredményeire épülnek

Jelen projekt eredményei alapján a pályázatban szereplő kutatók számos hazai és nemzetközi pályázatot tudtak elnyerni:

- 1) Pályázat kiírója: **OTKA**
Név: Dr. Hegyi Péter
Pályázat címe: A pankreász vezeték sejtek bikarbonát szekréciójának kórélettana.
Pályázat típusa: NNF 78851
Éve: 2009-2011 Elnyert összeg: 29,853 eFt
- 2) Pályázat kiírója: **MTA**
Név: Dr. Hegyi Péter
Pályázat címe: Az epesavak és a tripszin hatása a pankreász duktális sejtekre.
Pályázat típusa: Bolyai ösztöndíj (második alkalommal) BO/00334/08/5
Éve: 2008-2011 Elnyert összeg: 4,500 eFt
- 3) Pályázat kiírója: **Royal Society - MTA**
Név: Dr. Lonovics János – Dr. Hegyi Péter – Dr. Mike Gray
Pályázat címe: The effects of bile acids on pancreatic ductal epithelium.
Pályázat típusa: International Joint Project
Éve: 2006-2008 Elnyert összeg: 12,000 GBP + 1,200 eFt
- 4) Pályázat kiírója: **DFG - MTA**
Név: Dr. Rakonczay Zoltán – Prof. Ursula Seidler
Pályázat címe: Expression and function of SLC26 transporters in the pancreatic ducts of mice.
Pályázat típusa: International Joint Project
Éve: 2008-2011 Elnyert összeg: 18,400 EUR + 2,664 eFt
- 5) Pályázat kiírója: **European Pancreatic Club**
Név: Dr. Lonovics János – Dr. Hegyi Péter
Pályázat címe: The effects of trypsin on the CFTR Cl⁻ channel in pancreatic ductal epithelial cells.
Pályázat típusa: International Travelling Research Project
Éve: 2009 Elnyert összeg: 3,000 EUR
- 6) Pályázat kiírója: **OTKA**
Név: Dr. Rakonczay Zoltán
Pályázat címe: H⁺ és HCO₃⁻ transzporterek szabályozása humán pancreas ductus sejtekben.
Pályázat típusa: PF63951
Éve: 2006-2009. Elnyert összeg: 12.627 eFt

7) Pályázat kiírója: **OTKA**
Név: Dr. Venglovecz Viktória
Pályázat címe: A pankreász vezetéksejtek szerepe az akut pankreatitisz patogenezisében.
Pályázat típusa: PD-78087
Éve: 2009-2012. Elnyert összeg: 14 324 eFt