

Az antimikrobiális peptidek és a mintázatfelismerő receptorok szerepe a bélrendszer homeosztázisának fenntartásában

LAPIS KÁROLY DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

A bélrendszer nyálkahártya-integritását összetett és jól szabályozott mechanikai, biokémiai és immunológiai mechanizmusok tartják fenn. A védekezésben első vonalat jelentenek a bélnyálkahártya specializált (Paneth-sejtek) és nem specializált hámsejtjei által termelt különböző antimikrobiális peptidek (AMP), amelyek összefüggő biofilmréteget képeznek a nyálkahártya felszínén. Az AMP-k egyrészt baktériumok, gombák, vírusok és protozoák elleni aktivitással, másrészt immunmodulátor hatással rendelkeznek. A következő védelmi vonal a sajáttól az idegen mikrobákat megkülönböztető mintázatfelismerő receptorok (pattern recognition receptor, PRR), amelyek a patogének konzerváltan megőrzött antigénmintázatait ismerik fel, és génexpressziós stimuláláson keresztül antimikrobiális és gyulladásos aktivitásokat mozgósítanak. Közleményünkben összefoglaljuk a fenti mechanizmusok kutatásainak legújabb eredményeit.

Kulcsszavak: bélrendszer, nyálkahártya, antimikrobiális peptid (AMP), mintázatfelismerő receptor (PRR)

Role of antimicrobial peptides (AMP) and pattern recognition receptors (PRR) in the intestinal mucosa homeostasis

Homeostasis and integrity of bowel mucosa is assured by well controlled mechanical, biochemical and immunological mechanisms. First line of defense is presented by the antimicrobial peptides (AMP), which form a continuous layer on the bowel surface, produced by intestinal specific (Paneth) and non-specific epithelial cells. AMPs have a significant antimicrobial, antifungal and antiviral, as well as immunomodulatory effects. Next line of defense is the pattern recognition receptors (PRR), which allows identifying conservative molecular patterns of different pathogens, and starts antimicrobial and inflammatory mechanisms through gene-expression induction. We review the most recent knowledge and studies concerning these mechanisms.

Keywords: bowel system, mucosa, antimicrobial peptides (AMP), pattern recognition receptors (PRR)

(Beérkezett: 2009. szeptember 7.; elfogadva: 2009. szeptember 28.)

Rövidítések

AMP = (antimicrobial peptides) antimikrobiális peptid; PAMP = (pathogen associated molecular pattern) patogénasszociált molekuláris mintázat; PRR = (pattern recognition receptor) mintázatfelismerő receptor; SLPI = szekréciós leukocita proteázinhibitor; sPLA2 = szekretoros foszfolipáz-A2; TLR = toll-like receptor

Korábban az *Orvosi Hetilap* hasábjain két összefoglaló közleményben tekintettük át az antimikrobiális kis fehérjék (antimicrobial peptides, AMP) jellegzetességeit, élet-tani és kórélettani szerepüket [1, 2]. E gazdavédő

peptidek termelődésében és funkcióiban észlelt zavarok egyes betegségek patogenezisében is fontos szerepet játszhatnak [3, 4]. Jelen közleményben áttekintjük, hogy a kis peptidek rendszerét hogyan egészítik ki más barrier mechanizmusok, fenntartva az intestinalis nyálkahártya integritását és homeosztázisát.

A környezetből az étkezéssel és sok más módon folyamatosan kerülnek be mikrobák, köztük patogén mikrobák is az emésztőrendszerbe, a belek pedig otthonul szolgálnak a különböző, nagyságukban és összetételükben dinamikus változásban lévő mikrobakolóniák szá-

mára [4]. A beleket fiziológiásan kolonizáló mikrobaközösség, a commensialis mikrobaflóra tagjai egészséges egyedekben nem patogének, sőt, kifejezetten hasznosak a gazdaszervezet számára [5]. Szerepük van a tápanyag hasznosításában, a bélnyálkahártya hámsejtjei érésének, differenciálódásának előmozdításában, valamint a veleszületett immunrendszer folyamatos informálásában. Ugyanakkor a commensialis és patogén mikrobák inváziójával szemben folyamatos és hatékony védekezés zajlik a belekben. Beleink összességében baktériumok és baktériumtermékek (endo- és exotoxinok, sejtfalfragmentumok) valóságos tárházát képezik, amelyek hatékony védekezés nélkül a mesenterialis nyirokcsomókba és a véráramba juthatnának. Ezt akadályozza meg az erős és összetett védővonalat képző intestinalis nyálkahártya [6, 7, 8]. A védővonal fizikai megtestesülését a nyálkahártya hámsejtjei és azokat egymáshoz kapcsoló sejtkapcsoló struktúrák (tight junctions) képezik, amelyet a nyálkahártya hámsejtjeinek felszínét borító komplex összetételű nyákréteg (glycocalix) tovább erősít [9].

A nyálkahártya hámsejtjei és a glycocalix azonban nem csak mechanikus védelmet képeznek, hanem a sejtekben expresszálódnak a mintázatfelismerő (pattern recognition receptors, PPR) receptorok is. E receptorok a patogének széles körében konzerváltan megőrzött molekuláris (lipid-, protein-, nukleotid-) mintázatokot ismernek fel (pathogen associated molecular patterns, PAMP) [10]. Ezen mintázatok a receptorok révén stimulálják az intracelluláris jelátviteli utakat, génexpressziókat váltanak ki, és így antimikrobiális és gyulladáso-kat mozgósítanak.

A bélnyálkahártya hámsejtjeiben a mintázatfelismerő receptorok két nagy családja, a toll-like receptorok (TLR), ezen belül a TLR-2, TLR-4, valamint a NOD receptorok (NOD-1 és NOD-2) vannak jelen. Előbbiek főként a sejtfelszínen és az endoszómákban expresszálódnak és a mikrobák nyálkahártyán való kitapadása esetén aktiválódnak, utóbbiak intracellulárisan (az endoszómákban és a citoplazmában) vannak jelen. Az intestinalis nyálkahártya egyszerre számos különböző mikrobával s ennek megfelelően sokféle PAMP-pal kerül érintkezésbe, de az intestinalis nyálkahártya is számos PRR-t expresszál, amelyek extra- és intracellulárisan érzékelik a mikrobiális komponenseket [11].

A bélnyálkahártya hámsejtjei PRR receptoraik révén gyorsan felismerik nemcsak a patogéneket, de a kitapadást, inváziót kezdő commensialis mikrobákat is, és ellenük még nem teljesen ismert jelátviteli utakon a fenyegettséggel arányos válaszreakciókat indítanak be. Ennek részeként különböző hatásspektrumú antimikrobiális peptidok fokozott termelése kezdődik, amelyek azután, mivel mikrobaölő sajátágaik mellett sok más biológiai hatással, például immunmoduláló hatással is rendelkeznek, szükség esetén a természetes immunvédekezés egyéb elemeit is mozgósítják, és az adaptív immunválaszreakciót is indukálják [12, 13].

A nyálkahártya hámsejtjei folyamatosan termelnek antimikrobiális peptidokat (AMP), amelyek biofilmréteget képezve befedik a nyálkahártya felszínét. Ily módon az epithelialis sejtek és az azok felszínét borító nyákréteg nemcsak mechanikai, hanem kémiai barriert is képez mind a commensialis, mind a patogén mikrobák inváziójával szemben [4, 11]. Mivel a nyálkahártyahámsejtek által termelt peptidok jelentős része e nyákrétegben foglal helyet, így az rendszerint hatékonyan megakadályozza, hogy a lumenális baktériumok a hámsejtekkel érintkezésbe kerüljenek [14]. Egészséges emberben ezért a hámfelszín rendszerint baktériummentes [15].

Ha a mikrobák ezen a biofilm jellegű nyákrétegen (glycocalix) mégis átjutnak, a nyálkahártya hámsejtjei által képzett fizikai barrierral és azok mintázatfelismerő receptorai által mozgósított védekezési válaszreakcióval találják szemben magukat [4, 9]. A válaszreakció első lépése a konstitutív módon nem expresszált, különböző hatásspektrumú antimikrobiális peptidok termelésének beindítása és/vagy a konstitutív módon is expresszált AMP-k termelődésének fokozása, azaz a bélnyálkahártya kémiai-biokémiai barrierjének megerősítése.

A belek antimikrobiális arzenálja több peptid- és proteincsaládot foglal magába. Ilyenek a defensinek, cathelicidinek, C-type lektinek stb. Emlősökben a defensinek a predomináns AMP-k [11, 16]. A vékonybél Lieberkühn-cryptáiban a nyálkahártya hámsejtjei szomszédságában elhelyezkedő Paneth-sejtek az AMP-k fő forrásai, de a nyálkahártya nem specializált hámsejtjei, az enterocyták is termelnek különböző hatásspektrumú AMP-eket, főként β -defensiniket és cathelicidineket. A Paneth-sejtek által termelt antimikrobiális kis peptidok egyik legfontosabb tagja a HD-5. Ennek béllumenbeli állandó koncentrációját 50–250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ között becsülik, termelődése pedig fokozott mikrobiális behatásra nagymértékben fokozódik [17]. A vékonybél cryptáiban az α -defensinek szintje jóval fölülte van az e peptidokra vonatkozóan megállapított minimális mikrobicid koncentrációnak [18, 19].

A Paneth-sejtek által jelentős mennyiségben termelt alfa-defensinek (HD-5, HD-6) Gram-pozitív és -negatív baktériumok, gombák, vírusok és protozoák elleni aktivitással rendelkeznek, és egyidejűleg szolgálják a crypták mélyén található őssejtek és a gazda patogén mikrobákkal szemben való védelmét [20]. Emellett a commensialis mikrobaflóra nagyságára és összetételére is meghatározó befolyást gyakorolnak [8, 21, 22, 23]. A Paneth-sejtek ezen alfa-defensiniken kívül több más antimikrobiális hatású anyagot, enzimet is termelnek: lizozim, szekretoros foszfolipáz-A2(sPLA-2), szekreciós leukocytaproteáz-inhibitor (SLPI), hepatocarcinoma-intestine-pancreas asszociált protein (HIP), regenerating gén III. (Reg-III.) és angiogén-4 (Ang-4), amelyek mind Gram-pozitív, mind Gram-negatív baktériumok ellen széles spektrumú antimikrobiális aktivitással rendelkeznek [7, 16, 24, 25].

Antimikrobiális peptideket a bélben azonban nemcsak a Paneth-sejtek, hanem a nyálkahártya többi hámsejtje is termel: béta-defensineket és cathelicidineket. Emberben a belekben eddig három különböző béta-defensint identifikáltak [11, 26]. Közülük a HBD-1 konstitutív módon expresszálódik a vékonybél és colon epithelialis sejtjeiben, a HBD-2 és HBD-3 expressziója pedig mikrobiális termékek és citokinek, IL-1 és TNF hatására indukálódik [11, 26, 27, 28, 29]. A HBD-1 és HBD-2 főként Gram-negatív, míg a HBD-3 inkább Gram-pozitív baktériumok ellen hatékonyabb.

Paneth-sejtek kis számban és elszórtan a vastagbélben is találhatóak, de a HD-5 és HD-6 vastagbélbeli expressziója gyenge. Az alfa-defensineknek a vastagbélbeli antimikrobiális védekezésben csekély szerepük van. Ezzel szemben a béta-defensinek expressziója igen kifejezett a vastagbélben. A HBD-1 konstitutív módon expresszál, a HBD-2 és HBD-3 termelése viszont indukálódhat bélbetegségekben [28, 30]. Elmondható tehát, hogy bár a colon kevés Paneth-sejtet tartalmaz, a szerv mégis védve van endogén antibiotikumok keveréke által; ezek az LL-37, HNP 1-3, HBD-1, HBD-2, sPLA-2, SLPI, ubiucidin és lizozim [7, 31]. Ez magyarázhatja, hogy egészséges embereknél miért nem lép fel colitis, holott a colonnyálkahártya sokkal nagyobb mennyiségű commensialis mikrobát tartalmaz és potenciálisan patogéneknek is inkább ki van téve, mint a nagyszámú Paneth-sejtet tartalmazó ilealis nyálkahártya.

Az LL-37 cathelicidin a humán gastrointestinalis traktusban ugyancsak konstitutív módon expresszál. Szintje legmagasabb az epithelialis sejtek felszínén és a colonnyálkahártya felszínhez közeli cryptáiban. A nyálkahártyafelszínen 2 µg/ml koncentrációban van jelen, de proinflammatorikus mediátorok, infekció és gyulladás hatására termelődése fokozódik [32, 33]. Az antimikrobiálispeptid-termelés mértéke a bélben több szinten, sokoldalúan és szigorúan kontrolált; a bakteriális kihívásokra adott válasz transzkripció szinten történő regulációja mellett, a megtermelt propeptidek proteolitikus processzálása során, valamint a vékonybélben a Paneth-sejtek degranulációjának bakteriális regulációja révén.

Újabb vizsgálatok szerint ugyanakkor a bélben bizonyos mértékű tolerancia is észlelhető a védelmi mechanizmusokban, amely csökkent válaszreakció-készséget jelent az ártalmatlan luminális commensialis mikrobákkal és termékekkel szemben [12]. Patogének távollétében ugyanis a fokozottabb válaszreakció káros, és a bélnyálkahártyára pusztító hatású lenne. Számos olyan molekuláris immunmechanizmust is leírtak, amelyek a TLR-receptorok modulálása révén biztosítják az epithelialis sejtek részéről ezt az immuntoleranciát. Az antimikrobiális peptidek tehát gyulladásos reakció kiváltása nélkül képesek biztosítani egészséges egyénben a commensialis mikroflóra és a bélnyálkahártya homeosztázisát [34, 35]. Újabb vizsgálatok feltárták, hogy e kis peptidek – antimikrobiális aktivitásuk mellett – számos egyéb biológiai aktivitással is rendelkeznek [2, 3, 33, 36], minde-

nekelőtt hatnak a gazda immunsejtjeire, a bélnyálkahártyában is jelen lévő intraepithelialis lymphocytákra és a bélhámsejtekkel nyúlványaik révén érintkező antigénprezentáló (APC) sejtekre, valamint a macrophagokra és dendritikus sejtekre is [11, 37, 38]. E peptidek így módon különböző immunmodulátor aktivitást is kifejtenek, beleértve a T-lymphocyták, dendritikus sejtek, neutrofilek, mononukleáris sejtek mozgása funkciójának szabályozását is [7, 39]. Így módon fontos szerepet játszanak a fertőző ágensek elleni veleszületett és adaptív immunválasz-reakciókban [11, 33, 40, 41, 42]. Emellett mitogénként hatnak az epithelialis sejtekre és fibroblastokra [7, 43, 44].

Összefoglalásként tehát megállapíthatjuk, hogy fiziológiai körülmények között az intestinalis nyálkahártyai barrier integritását összetett és jól szabályozott mechanikai, biokémiai és immunológiai mechanizmusok tartják fenn [9, 11]. Bármilyen szabályozási hiba bélgyulladás kialakulásához vezethet [45]. Azon immunmechanizmusok azonban, amelyek révén a belek nagy mennyiségű és igen különböző mikrobákat tartalmazhatnak anélkül, hogy a gazdát károsítanák, még ma sem tekinthetők teljesen tisztázottnak.

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet fejezem ki dr. Osztoivits János kolléga úrnak a kézirat szerkesztésében nyújtott rendkívül értékes, önzetlen segítségéért.

Irodalom

- [1] *Lapis K.*: Az antimikrobiális (gazdavédő) kis peptidek élettani és kórtani jelentősége. *Orv. Hetil.*, 2008, *149*, 2419–2424.
- [2] *Lapis K.*: Egyes human gazdavédő kis peptidek jellegzetességei. *Orv. Hetil.*, 2009, *150*, 109–119.
- [3] *Zasloff, M.*: Antimicrobial peptides in health and disease. *N. Engl. J. Med.*, 2002, *147*, 1199–1200.
- [4] *Agerberth, B., Guömundsson, G. H.*: Host antimicrobial defense peptides in human disease. In: *Antimicrobial peptides and human disease*. Ed.: Shafer, W. M. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2006, 67–90.
- [5] *Bachhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L. és mtsai*: Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 2005, *307*, 1915–1920.
- [6] *Baumgart, D. C., Dignass, A. U.*: Intestinal barrier function. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2003, *19*, 578–582.
- [7] *Shi, J.*: Defensins and Paneth cells in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007, *13*, 1284–1292.
- [8] *Bevins, C. L.*: The Paneth cells and the innate immune response. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2004, *20*, 572–580.
- [9] *Bruewer, N., Samarin, S., Nusrat, A.*: Inflammatory bowel disease and the apical junctional complex. *ANN NY Acad. Sci.*, 2006, *1072*, 242–252.
- [10] *Rasmussen, S. B., Reinert, L. S., Paludan, S. R.*: Innate recognition of intracellular pathogens: detection and activation of the first line of defense. *APMIS*, 2009, *117*, 323–337.
- [11] *Menzel, K., Rogler, G.*: Defective barrier – therapeutic implications? In: *Intestinal Disorders (FALK SYPOSIUM 164)*. Eds: Tulassay, Z. et al.) Springer and Falk Foundation, 2009. 57–70.
- [12] *Cario, E.*: Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. *Gut*, 2005, *54*, 1182–1193.

- [13] Mukherjee, S., Vaishnava, S., Hooper, L. V.: Multi-layered regulation of intestinal antimicrobial defense. *Cell Mol. Life Sci.*, 2008, 65, 3019–3027.
- [14] Meyer-Hoffert, U., Honef, M. W., Normark, B. H. és mtsai: Secreted enteric antimicrobial activity localises to the mucus surface layer. *Gut*, 2008, 57, 764–771.
- [15] Swidsinski, A., Loening-Baucke, V., Theissig, F. és mtsai: Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. *Gut*, 2007, 56, 343–350.
- [16] Ganz, T.: Microbiology: Gut defence. *Nature*, 2003, 422, 478–479.
- [17] de Leeuw, E., Burks, S. R., Li, X. és mtsai: Structure-dependent functional properties of Human Defensin 5. *FEBS Lett.*, 2007, 581, 515–520.
- [18] Quellet, A. J.: Defensin mediated innate immunity in the small intestine. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2004, 18, 405–419.
- [19] Quellet, A. J.: Paneth cell α -defensin synthesis and function. In: *Antimicrobial peptides and human disease*. Ed.: Shafer, W. M. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2006, 1–25.
- [20] Webkamp, J., Stange, E. F.: Paneth cells and the innate immune response. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2006, 22, 644–650.
- [21] Bevins, C. L.: Paneth cell defensins: key effector molecules of innate immunity. *Biochem. Soc. Trans.*, 2006, 34, 263–266.
- [22] Bevins, C. L.: Events at the host-microbial interface of the gastrointestinal tract. V. Paneth cell alpha-defensins in intestinal host defense. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2005, 289, G173–176.
- [23] Ayabe, T., Satchell, D. P., Wilson, C. L. és mtsai: Secretion of microbial α -defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nature Immunology*, 2000, 1, 113–118.
- [24] Webkamp, J., Chu, H., Shen, B. és mtsai: Paneth cell antimicrobial peptides: topographical distribution and quantification in human gastrointestinal tissues. *FEBS Lett.*, 2006, 580, 5344–5350.
- [25] Porter, E. M., Bewins, C. L., Gosh, D. és mtsai: The multifaceted Paneth cell. *Cell Mol. Life Sci.*, 2002, 59, 156–170.
- [26] Webkamp, J., Schmid, M., Fellermann, K. és mtsai: Defensin deficiency, intestinal microbes, and the clinical phenotypes of Crohn's disease. *J. Leukocyte Biol.*, 2005, 77, 460–465.
- [27] Webkamp, J., Fellermann, K., Stange, E. F.: Human defensins in Crohn disease. *Chem. Immunol. Allergy*, 2005, 86, 42–54.
- [28] Webkamp, J., Fellermann, K., Herrlinger, K. R. és mtsai: Human beta-defensin 2 but not beta-defensin 1 is expressed preferentially in colonic mucosa of inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2002, 14, 745–752.
- [29] Webkamp, J., Salzman, N. H., Porter, E. és mtsai: Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, 18129–18134.
- [30] Gersemann, M., Webkamp, J., Fellermann, K. és mtsai: Crohn's disease – defect in innate defence. *World. J. Gastroenterol.*, 2008, 14, 5499–5503.
- [31] Tollin, M., Bergman, P., Sternberg, T. és mtsai: Antimicrobial peptides in the first line defence of human colon mucosa. *Peptides*, 2003, 24, 523–530.
- [32] Scott, M. G., Davidson, D. J., Gold, M. R. és mtsai: The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J. Immunol.*, 2002, 169, 3883–3891.
- [33] Bowdish Dawn, M. E., Davidson, D. J., Scott, M. G. és mtsai: Immunomodulatory activities of small host defense peptides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49, 1727–1732.
- [34] Canny, G., Swidsinski, A., McCormick, B. A.: Interactions of intestinal epithelial cells with bacteria and immune cells: methods to characterize microflora and functional consequences. *Methods Mol. Biol.*, 2006, 341, 17–35.
- [35] Salzman, N. H., Underwood, M. A., Bevins, C. L.: Paneth cells, defensins and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin. Immunol.*, 2007, 19, 70–83.
- [36] Webkamp, J., Fellermann, K., Herrlinger, K. R. és mtsai: Mechanisms of disease: defensins in gastrointestinal diseases. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 2005, 2, 406–415.
- [37] Hunyady, B., Mezey, E., Palkovits, M.: Gastrointestinal immunology: cell types in the lamina propria – a morphological review. *Acta Physiol. Hung.*, 2000, 67, 305–328.
- [38] Shanahan, F.: Intestinal lymphoepithelial communication. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999, 473, 1–9.
- [39] Yang, D., Chertov, O., Bykovskaia, S. N. és mtsai: Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science*, 1999, 286, 525–528.
- [40] Yamaguchi, N., Isomoto, H., Mukae, H. és mtsai: Concentrations of alpha- and beta-defensins in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Res.*, 2009, 58, 192–197.
- [41] Lai, Y., Gallo, R. L.: AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends in Immunology*, 2009, 30, 131–141.
- [42] Hollox, E. J., Armour, J. A.: Directional and balancing selection in human beta-defensins. *BMC Evolutionary Biology*, 2008, 8, 113.
- [43] Murphy, C. J., Foster, B. A., Mannis, M. J. és mtsai: Defensins are mitogenic for epithelial cells and fibroblasts. *J. Cell Physiol.*, 1993, 155, 408–413.
- [44] Oppenheim, J. J., Biragyn, A., Kwak, L. W. és mtsai: Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2003, 62, ii17–ii21.
- [45] Cario, E., Podolsky, D. K.: The innate immune system as a therapeutic target in inflammatory bowel diseases. In: *Intestinal Disorders (FALK SYPOSIUM 164)*. Eds: Tulassay, Z. et al. Springer and Falk Foundation, 2009, 71–76.

(Lapis Károly dr.,
Budapest, Üllői út 26., 1085
e-mail: klapis@korkb1.sote.hu)

„A sebész valamennyi foglalatosság közül a legistenibbnek kötelezi el magát:
csoda nélkül gyógyítani és szavak nélkül csodát tenni.”

(Johann Wolfgang Goethe)