

A reumatológiai kutatás LEGO kockái

Szekanecz Zoltán

reumatológus, egyetemi tanár, Debreceni Egyetem

Bevezetés

Nagy örömmel és megalapozottsággal vettem át az MTA DAB Pro Scientia érmét. Szívből köszönöm az MTA Debreceni Akadémiai Bizottság elnökségének, hogy méltónak talált e kiemelkedő díjra.

Egész eddigi szakmai munkásságomat a reumatológiának, a betegellátásnak, a reumatológiai kutatásnak és az oktatásnak szenteltem. Számos meghatározó mesterre, munkatársra, barátra, eseményre emlékszem. Emellett azonban szerepek a családommal programokon részt venni, utazni, kulturális eseményekre járni, és – talán meglepő módon, öreg fejjel – LEGO-zni is. Úgy gondolom, ahogy LEGO-zás közben a végső építmény lassan, fokozatosan tárul a szemünk elé, egy szakmai, tudományos életút ugyanígy, kockákból, mint alkotóelemekből épül fel.

Küldetésem – munkatársaimmal együtt

Tanszékünk, a Debreceni Egyetem ÁOK Reumatológiai Tanszék mottója, és egyben ars poeticája: „XXI. századi betegellátás, kutatás és oktatás szimbiózisa a betegekért.” (1. kép)



1. kép: Mottónk és ars poeticánk

Ez a hármas követelmény, melyet mestereimtől tanultam, végig kísérte magam és munkatársaim pályafutását. Ma a betegeket nem „csak” kezeljük, hanem – ellentétben az évtizedekkel ezelőtti lehetőségeinkhez –, lehetőség nyílik a remisszió, ritkán a teljes gyógyulás elérésére, a funkció és munkaképesség visszaszerzésére, az életminőség javítására, akár a teljes élet visszaszerzésére. Akár előre meg is jósolhatjuk az általunk kezelt betegségek kimenetelét, azt, hogy az egyre hatékonyabb gyógyszereink kiben hogyan fognak hatni.

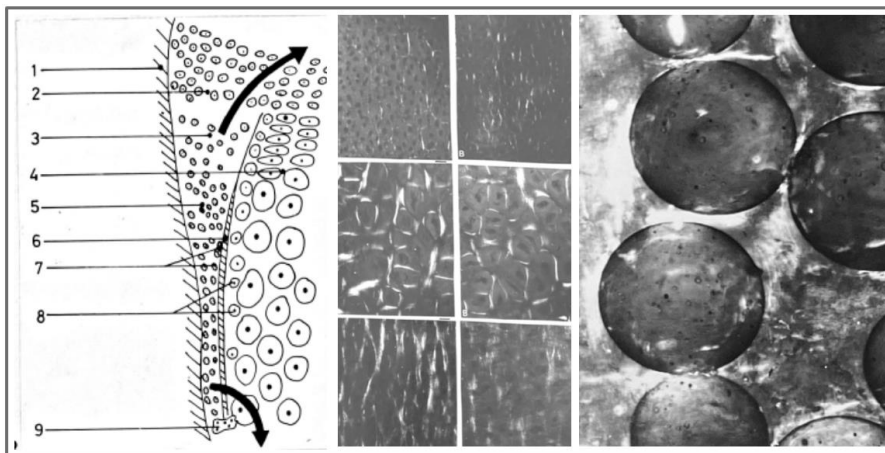
Diákkörös évek

Szerencsésnek mondhatom magam. Kiváló mestereim voltak (2. kép), és már egyetemi diákkörösként, Módis László professzor (2. kép) irányítása mellett, a porc kutatással foglalkoztam. Azaz, már az egyetemi évek alatt közel kerültem a mozgásszervekhez, azok kutatásához.



2. kép. Mestereim: Szegedi Gyula, Módis László, Alisa E. Koch, Yehuda Shoenfeld és Ann Ager

Harmadévtől kezdve 3 évet ténykedtem az akkori DOTE Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézetében, ahol a kutatás mellett demonstrátor is voltam. Csirke-embrió végtagtelepben, a Hungarikumnak számító polarizációs mikroszkópos technikával vizsgáltuk a porc kötőszövetének szerveződését. Kollagén gélekkel modelleztük a kötőszövetet, és üvegyöngyökkel a porcsejteket (3. kép).

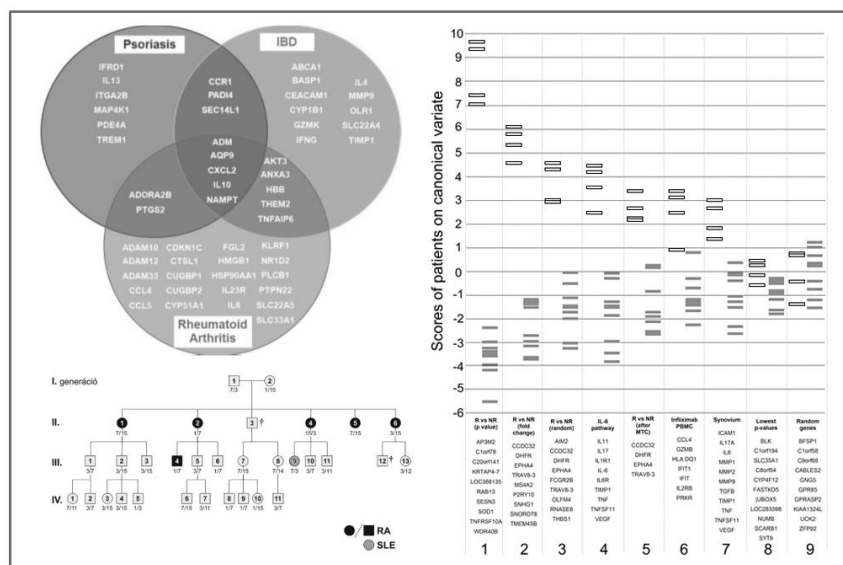


3. kép. Diákköri kutatás: az embrionális porc szerveződése, polarizációs mikroszkópos vizsgálata és kollagén géllal való modellezése

Ötödéven, párhuzamosan, későbbi munkahelyemen, a III. sz. Belgyógyászati Klinikán is TDK-zni kezdtem, ahol Szegedi Gyula professzor úr (2. kép) és Dr.

A rheumatoid arthritis kialakulása

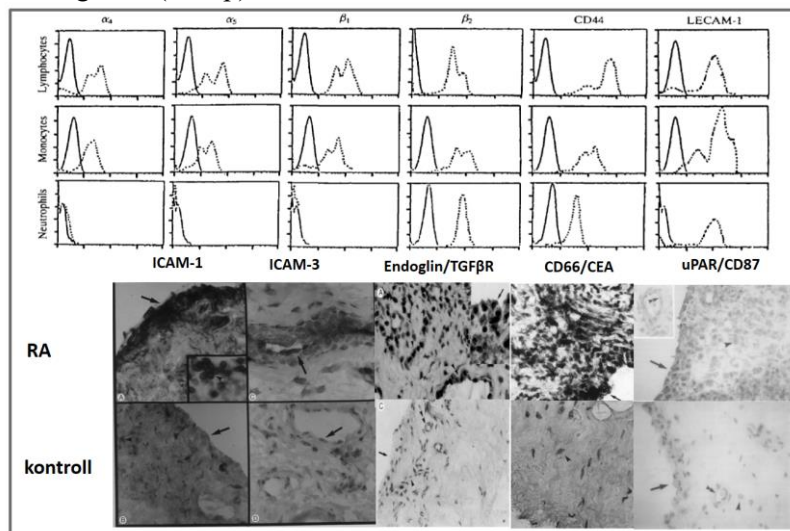
A diploma megszerzését követően, 1988-ban kerültem a III. sz. Belklinikára, ahol először TMB ösztöndíjasként, majd szakorvosjelöltként dolgoztam. A betegellátás mellett már ekkor bekapcsolódtam a hallgatók magyar és angol nyelvű oktatásába, és elkezdtük a reumás sokizületi gyulladás (reumatoid arthritis; RA) patogenezisének kutatását. Ez a betegség a mai napig a kutatómunkám középpontjában áll. Új adatokat szolgáltatunk az RA genetikai és genomikai hátteréről, a környezeti tényezőkről (dohányzás, alkoholfogyasztás, D-vitamin) és az autoantitestek, elsődlegesen az anticitrullinált fehérje antitest (ACPA) szerepéről. Több közlemény formájában mutattuk be eredményeinket, többek között a *HLADRB1*, *IL23R*, *PTPN22* gének szerepéről, az RA, pikkelysömörös és gyulladásos bélbetegségek patogenezisében szerepet játszó közös és egyedi „gyulladásos” gének jelentőségéről és a gyógyszerek hatásával összefüggő farmakogenomikáról (4. kép). Utóbbi esetben olyan géneket kerestünk, melyek esetleg előre jelezhetik, hogy egy adott gyógyszer RA-ban hatni fog-e vagy sem. Az ORFI-val kollaborációban bemutattuk több RA-s és SLE-s (lupuszos) beteget tartalmazó család genetikáját is (4. kép).



4. kép. Genetikai és genomikai kutatások:
gyulladásos gének, családfa-genetika és farmakogenomika

Az autoimmunitás tekintetében az anticiklikus citrullinált peptid (CCP) 2. (CCP2) és 3. (CCP3) generációs módszereit és az anti-mutált citrullinált vimentint (MCV), valamint ezek genetikai meghatározottságát is vizsgáltuk. Hazai betegeinken, elsőként, összekapcsoltuk a három tényezőt (genetika, környezet, autoimmunitás). Ezek a munkák részben jelenleg is folynak.

Időközben lehetőségem nyílt néhány külföldi tanulmányútra is, melyek során az RA patogenezisének korai folyamatait (gyulladásos sejtek letapadása [adhéziója] és az ízületi belhártya [szinovium] szövetébe történő bevándorlása, a sejtek iránt kemotaxist kifejtő gyulladásos fehérjék [kemokinek] szerepe) kutattuk (5. kép). 1990-ben fél évet a Manchesteri Egyetem Immunológiai Intézetében, illetve 1992–1993-ban 20, majd 1996-ban újabb 3 hónapot a chicagói Northwestern Egyetem Reumatológiai Intézetében töltöttem vendégkutatóként. Manchesterben Ann Ager professzor asszony vezetése mellett több, a sejtadhézióban részt vevő integrinnek a fehérvérsejtek körforgásában és vándorlásában betöltött szerepét vizsgáltuk (5. kép).



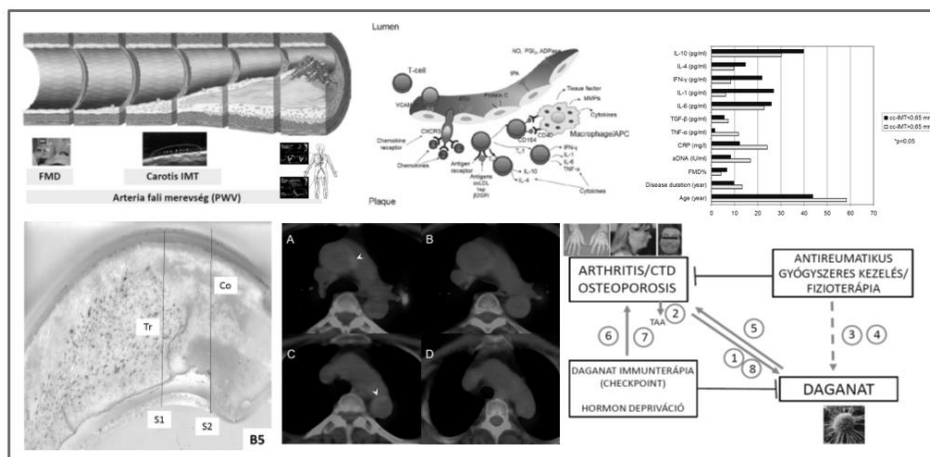
5. kép. Adhéziós homing receptorok expressziója immunsejteken (Manchester, felső kép); adhéziós molekulák az RA és kontroll synoviumban (Chicago, alsó kép)

Chicagóban Alisa Koch professzor asszony irányításával a kemokinek, adhéziós molekulák és a szinoviumban zajló új ér képződés (angiogenezis) számos aspektusát kutattuk RA-ban és más autoimmun gyulladásos betegségekben (5. kép). A kutatások transzlációs jellegét mutatta, hogy Angliában integrin peptidokkal, az Egyesült Államokban pedig kemokin ellenes antitestekkel végeztünk, állatmodellekben kezdeti, a gyógyszeres kezelésre vonatkozó vizsgálatokat. Az 1995-ben megvédett kandidátusi, és a 2001-ben elkészült MTA doktori értekezéseim is nagyrészt ebben a témában születtek. A külföldi tanulmányutak

nemcsak a tudományos előmenetel és a fokozatszerzés érdekében voltak fontosak, hanem a nyelvtudás fejlesztése mellett, a nemzetközi tudományos körforgásba való bekerülés, a kollaborációs kapcsolatok kiépítése szempontjából is. Sok kedves barátot is szereztem. Alisa Koch professzor asszonyt pedig a Debreceni Egyetem díszdoktorrá avatta.

Az arthritisek társbetegségei és a célzott terápia hatásai

A Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karán 2001-ben jött létre az első Reumatológiai Tanszék, melynek vezetőjévé válhattam, és vagyok ma is. Ettől kezdve indult meg a „csapatépítés”, és körülvéve szakmailag és emberileg is kiváló munkatársakkal, megkezdhetjük az önálló tudományos, oktatási és klinikai munkát. A reumatológiai betegek érdekeit végig szem előtt tartva, a gondozott beteganyag kiváló lehetőséget nyújtott nemzetközi színvonalú alkalmazott kutatások folytatására. Mint szoktuk mondani, „a reumatológiai betegek, mint a mosónők, korán halnak” és sorsukat nemcsak ízületi, hanem társbetegségeik is meghatározzák. Még Szegedi professzor úr útmutatásai szerint kezdtük el, később folytattuk az RA-hoz és más gyulladásos kórképekhez társuló felgyorsult érlemeztesedés (ateroszklerózis) és megnövekedett szív-érrendszeri (kardiovaszkuláris) rizikó (kardio-reumatológia), a csonttritkulás (oszteoporózis) és csonttörés fokozott veszélye, valamint a gyulladásos kórképekhez társuló másodlagos daganatok (onkoreumatológia) kérdésköre. Ezeket az állapotokat munkatársaimmal RA-ban és más autoimmun kórképekben is vizsgáltuk (6. kép).



6. kép. Az arthritisek társbetegségei. Ultrahangos vascularis mérések; a gyulladásos atherosclerosis patogenezeise; gyulladásos faktorok összefüggései a carotis atherosclerosisissal; lézer-alapú geológiai mérés csonton; 13F-FDG-PET/CT vizsgálat az aortafal gyulladásának igazolására; az onkoreumatológia összefüggései

A kardiovaszkuláris társbetegségek területén Szegedi professzor úr mellett Yehuda Shoenfeld professzorral (Tel-Aviv) alakítottunk ki szoros tudományos együttműködést. (Később Shoenfeld professzor is egyetemünk díszdoktora lett.) A felgyorsult gyulladásos ateroszklerózis kialakulásában a hagyományos, klasszikus rizikótényezők (pl. elhízás, dohányzás, vérzsírok, cukorbetegség) mellett elsősorban az általánosult gyulladás kóroki szerepe emelhető ki. Számos gyulladásos fehérje szerepét vizsgáltuk a kóros vaszkuláris funkció kialakulásában. Kimutattuk, hogy RA-ban és más autoimmun reumatológiai betegségekben a klinikai szív-érrendszeri események jelentkezése előtt kóros érműködés, a nyaki erek fokozott ateroszklerózisa, és emelkedett artériafali merevség alakul ki. A célzott terápiák (pl. biológiai szerek) kedvező hatását mutattuk ki az érrendszer kórélettani elváltozásaira. Részben saját eredményeinknek is köszönhető, hogy a gyulladás, az artritiszek, mint rizikófaktorok bekerültek a hazai Kardiovaszkuláris Konszenzus ajánlásba is (6. kép).

A csont tekintetében, több hazai és nemzetközi kutatóval együttműködve, a gyulladásos csontvesztés mechanizmusait vizsgáltuk. Igazoltuk, hogy az RA kezelésére alkalmazott célzott gyógyszerek mérséklék az oszteoporózis mértékét. Geofizikusokkal együttműködve lézeralapú geológiai technikákat alkalmaztunk arra, hogy a kőzetekhez hasonlóan, a csontszerkezetet és a csont ásványianyagtartalmát elemezzük (6. kép).

Sikerült összekapcsolnunk az ateroszklerózist az oszteoporózissal. Ennek keretében artritiszes betegcsoportban párhuzamosan vizsgáltuk a kardiovaszkuláris betegség és gyulladásos csontvesztés mechanizmusait, biomarkereit, valamint a célzott terápia közös hatásait. Megmutattuk, hogy a PET-CT alkalmas az artériák és a csont-ízület együttes vizsgálatára (6. kép).

Az onkoreumatológia területén pedig, elsősorban húgommal, Szekanecz Éva onkológussal együttműködve, vizsgáltuk az artritiszekhez másodlagosan társuló daganatok, ezen belül a rák és a vérképzőszervi daganatok kialakulását. Ha a gyulladás tartósan áll fenn és nem kezeljük megfelelően, megnőhet a daganatok kialakulásának rizikója. Gondozott betegeinken epidemiológiai adatokat nyertünk. Vizsgáltuk a gyulladásos kórképekben is emelkedett laboratóriumi daganat-marker-szinteket is (6. kép).

Társadalmi funkciók

Nagy örömmre szolgál, hogy több évtizede szolgálhatom az MTA DAB-ot. Először 2006–2008 között az Immunológiai Munkabizottság alelnöke voltam. 2011-ben választottak az MTA DAB orvostudományi alelnökévé, amely tisztségemet 2017-ig láttam el. 2008-ban DAB Plakettel, 2017-ben pedig DAB kitüntető oklevéllel jutalmaztak. Azóta is aktívan részt veszek a DAB munkájában, így ebbe a sorba illik a most elnyert Pro Scientia érem.

2012-től 8 éven át voltam a Magyar Reumatológusok Egyesülete (MRE) elnöke. Megtisztelő élmény volt az Elnökségekkel, a Vezetőségekkel és minden kedves tagtárssal együtt dolgozni, vándorgyűléseket, pályázatokat szervezni. Ugyancsak örömmel tevékenykedem az MRE Észak-Kelet Magyarországi szekciójában. 2019-ben jelent meg a Reumatológia kézikönyv Nagy György professzor és magam szerkesztésében. Büszke vagyok rá, hogy az Immunológiai Szemle főszerkesztője, valamint Magyar Reumatológia, az Arthritis Research Therapy, a Joint Bone Spine, az Autoimmunity Reviews, a Reumatologia (Varsó) és a Reumatizmus (Zágráb) szerkesztőbizottsági tagja lehetek.

Hatalmas nemzetközi elismerés, hogy az MRE elnökségének és vezetőségének felterjesztésére, 2019–2021 közt a European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), azaz az európai reumatológiai szervezet főtitkára lehettem, és 2021-ben a szervezet alelnöknek választott. Több hazai vezető reumatológussal karöltve tevékenykedünk az EULAR bizottságaiban és a szakmai ajánlásokat megfogalmazó kutatócsoportokban.

További barangolások – a LEGO puzzle további darabjai

Imádok kongresszusokat, továbbképzéseket szervezni. MRE elnökként nagy szeretettel vettem részt a vándorgyűlések szervezésében, de emellett számos hazai (Debreceni Reumatológiai Oktatási Program [DROP] – eddig 9 alkalom volt, jövőre lesz a jubileumi 10. DROP –, valamint a Magyar Osteoporosis Társaság és a Magyar Immunológiai Társaság kongresszusai) és nemzetközi konferencia (EULAR, American College of Rheumatology, Autoimmunity), továbbképzés tudományos és/vagy szervezőbizottságában vettem részt a reumatológia terén és azon kívül is (pl. COVID-19). De ugyancsak nagy odaadással szervezem az osztálytalálkozóinkat, családi összejöveteleinket, sőt rock-koncerteket is.

Számomra fontos az esztétika és az emlékek, művészeti tárgyak gyűjtése. Nagy öröömre szolgált, amikor a Tanszék részére, a betegek és munkatársak örömeire, közszemlére tettük Róth Miksa szecessziós ablakait, a Tanszék bejáratát jelző, egy betegünk által készített tűzzománcot, vagy egy, az épület előtt elhelyezett szökőkutat (7. kép).



7. kép. Róth Miksa szecessziós ablakok a Tanszék folyosóján; tűzzománc felirat; szökőkút; Bükkszentkereszt; bükkszentkereszti tanszéki kirándulás; Balatonkenese

Családommal imádunk utazni. Így lehetőségünk nyílik arra, hogy a hazai és nemzetközi szakmai konferenciák után („apa már megint távol van...”) együtt is bebarangoljuk Magyarországot, Európát, és esetenként más földrészek zugait (8. kép).



8. kép. Az utazásainkat megjelenítő térkép

Imádjuk Balatonkenesét és Bükkszentkeresztet (7. kép). A zene és a színház is a mindenünk. Én ugyan sajnos semmilyen hangszeren nem játszom, de gyakran járunk rock koncertekre (ahol az első sorokban „csápolunk”) és klasszikus hangversenyekre is. És a sport, elsősorban a foci, a kosárlabda és a tenisz szeretete sem áll messze tőlem.

És ha már beszámolómat a LEGO kockákkal kezdem, azzal is fejezem be. Nálunk, más társasjátékok mellett, a LEGO-zás, elsősorban nevezetes épületek, járművek összerakása soha nem múló szereteten alapuló családi program, melybe még, huszoneves gyermekeink is bekapcsolódnak (9. kép).



9. kép. LEGO építmények

A LEGO számomra nemcsak örömteli kikapcsolódás, hanem a kis epizódokból álló, végül teljessé váló életpálya jelképe is.



10. kép. A Családbarát Kórházi Osztály kitüntető címet 2020-ban nyertük el

Köszönöm családomnak, Családbarát osztályunk munkatársainak (10. kép), mestereimnek, minden támogató barátnak és kollégának az elmúlt évtizedeket és ezt a nagy kitüntetést!