

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr és Nemikórtani Klinika
(igazgató: Hunyadi János dr. egyetemi tanár), és Sejtherápia Klinikai Központ
(igazgató: Hunyadi János dr. egyetemi tanár) közleménye*

**Bőrgyógyászati és Nemikórtani Klinika, Debrecen
1992-2007**

**Sejtherápia Klinikai Központ, Debrecen
2003-2007**

**Department of Dermatology, Debrecen
1992-2007**

**Clinical Celltherapy-Center, Debrecen
2003-2007**

HUNYADI JÁNOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A közlemény röviden összefoglalja a Debreceni Bőrgyógyászati és Nemikórtani Klinikán létrejött változásokat az 1992-2007 közötti időszakra vonatkozóan. Kiemeli azokat a fejlesztéseket, amelyek megteremtik a modern, a kor színvonalának megfelelő betegellátás feltételeit, kiváló graduális és posztgraduális oktatási lehetőséget biztosítanak. Az újonnan készült kutató laboratóriumok (SCID laboratórium, szövettenyésztő laboratórium) megteremtik az alap kutatásokhoz kapcsolódó magas színvonalú kutatómunka feltételeit. Az 2003 óta működő Sejtherápiás Klinikai Központ számos területen (pl. neovaszkularizáció, immunológiai-, hematológiai betegségek, génterápia, agyi érelzáródás - stroke, gerincsérülés kezelése stb.) nyújt perspektivikus lehetőséget a kutatók számára. A gyógyszerminőségű (GMP) sejtherápiát megvalósító központ segítségével a legfrissebb kutatási eredmények az emberek számára rövid időn belül terápiás valósággá válhatnak.

Kulcsszavak:

**bőrbetegségek - gyógyítás - oktatás -
sejtherápia - történeti áttekintés**

SUMMARY

Changes regarding the Dermatological Clinic Debrecen in the period of 1992-2007 are summarized. Especially those are emphasized which created the conditions of modern patient care of high quality, permitted the well equipped conditions of outstanding research work and resulted to gradual and post gradual teaching of high level. The newly created research laboratories (SCID lab., tissue-culture lab.) offered excellent conditions to basic research connected with dermatology. The Clinical Cell-therapy Center functioning since 2003 provides new possibilities with high value in different fields (e.g. neovascularization, hematological- immunological disorders, gene therapy, cerebral hemorrhage, etc.) for adaptation of recent research results to therapeutic possibility in the shortest time for human beings.

Key words:

**skin disease - curing - teaching - cell therapy -
gene therapy - historical survey**

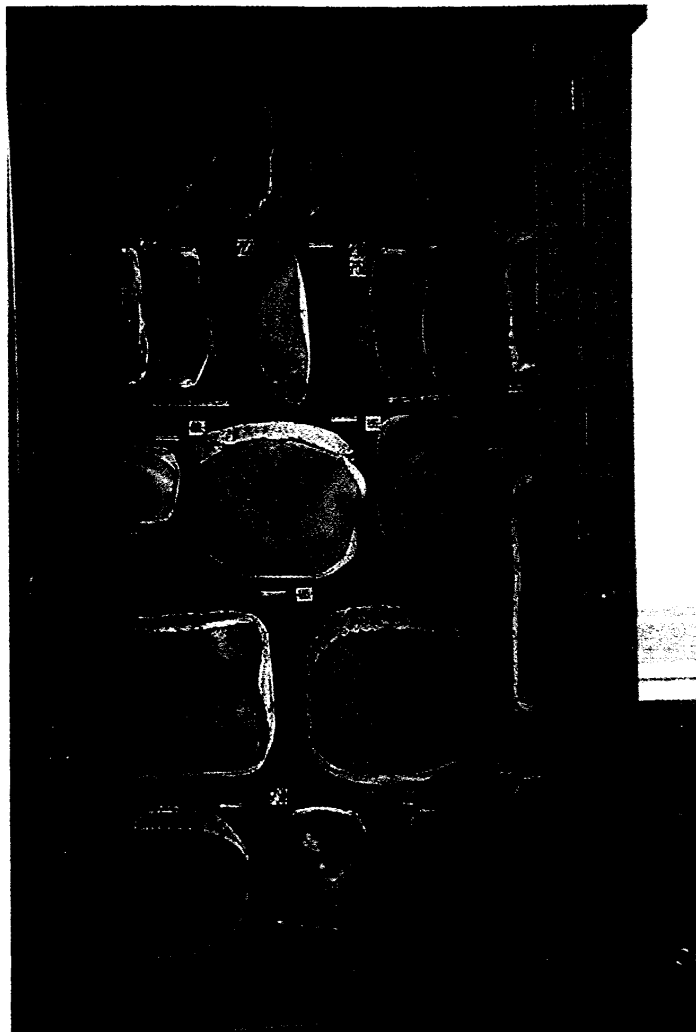
A Bőrgyógyászati Klinika 1921. májusában alakult, ebben az évben ünnepli fennállásának 86. évfordulóját. Az akkor még Tisza István nevét viselő Egyetem Bőr és Nemikórtani Klinikája Debrecen legszebb részén épült, szerkezeti kialakításában több neves professzor is élen járt. A kor minden követelményének megfelelő, jól felszerelt, európai színvonalú intézmény a tudomány, az oktatás és a gyógyítás kihívásaiban már akkoriban is élen járt (1, 2).

A Bőr és Nemikórtani Klinika igazgatói

Neuber Ede	1921-1938
Rávnai Tamás	1938-1940
Orsós János	1940-1944
Skutta Árpád	1944-1949
Szodoray Lajos	1949-1974
Nagy Endre	1974-1992
Hunyadi János	1992-2007

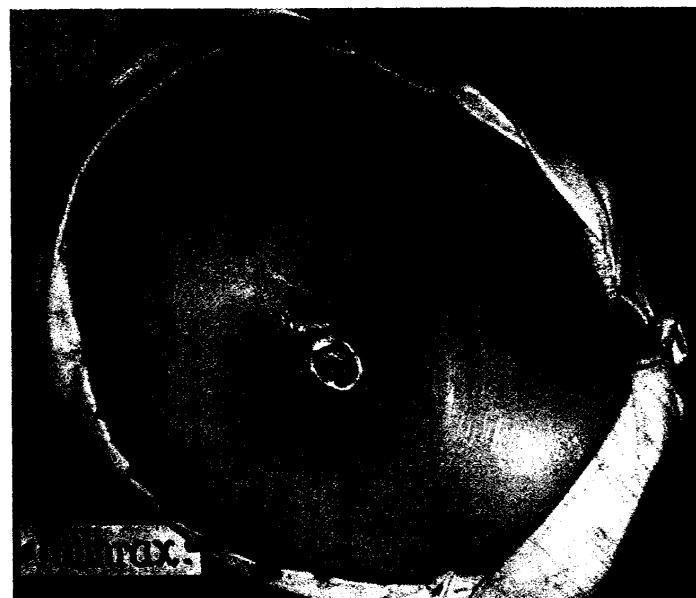
A DOTE Bőrgyógyászati Klinikájáról 1965-ben nyert egyetemi tanári kinevezést a SZOTE Bőrgyógyászati Klinikájára Prof. Dr. Simon Miklós. Tanítványa, Dr. Hunyadi János 1992-ben nyerte el a DOTE Bőrgyógyászati klinika igazgatói kinevezését, aki nagy gondot fordított a járó beteg ellátás korszerűsítésére. Fontosnak tartotta a betegellátás színvonalának javítását, a betegekkel való személyes kapcsolat fenntartását, melyet modern, tágas és jól felszerelt rendelőkben igyekezett megvalósítani. A megnövekedett betegszám, a szakrendelések specializálódása szintén szükségszerűvé tette a gondolat megvalósulását. A klinika rekonstrukciója során, a földszinten, az épület két különálló szárnyában komfortos szakambulanciák alakultak. Az épület keleti szárnyában kapott helyet az általános ambulancia mellett a kozmetológiai, az allergológiai és autoimmun, a mycologia, a melanoma-naevus és az STD szakrendelés, valamint az égés-utógondozás. Tágas folyosók és váróhelyiségek, öltözők és mosdóhelyiségek kialakítása tette komfortosabbá a betegek várakozását. Az ambuláns betegellátás hatékonyságát javította a központi betegfelvételi iroda kialakítása is.

A klinika esztétikai értékét növelték Vigh István festőművész 2001-ben klinikának adományozott „Aszály” és „Tavaszi fesztivál” című secco/faliképei és grafikái, melyek a keleti szárny és a földszinti folyosó ékes díszei (1. ábra). Az elmúlt évben EU pályázati pénzből a klinika akadály-mentesítése is megtörtént, így a fogyatékkal élők számára is megfelelőek a feltételek.



2. ábra

A tanteremben elhelyezett Mulage szekrény



3. ábra

Antrax



1. ábra

Tavaszi fesztivál secco egy részlete
Vigh István, 2001

Az elmúlt tizenöt év során lépésről lépésre haladva, a tradicionális értékeket megőrizve megtörtént a klinika modern viszonyoknak megfelelő felújítása. A háború előtt készült felbecsülhetetlen értékű Dr. Skutta Árpád által készített mulage gyűjteményt felújított szekrényekben helyezték el (2., 3. ábra). A több mint 800 darabos gyűjtemény ma is alkalmas a sokszor már nem létező,

vagy ritkán előforduló betegségek dokumentálására (3). A könyvtár az eredeti berendezést felhasználva, a felújított tanterem mellé került. Az épület nyugati szárnyában, a földszinti 25 ágyas kórterem és a földszinti kiskórterem helyére került a fotodermatológia, a psoriasis szak-

rendelés, a phlebológia, valamint a dermatochirurgiai és onkológiai szakellátás. Az átszervezés lehetővé tette, hogy négy osztály helyett 3 osztályon lássák el a fekvő betegeket. Az emeleti nagykorterm helyén, saját vizes blokkal rendelkező 2 és 3 ágyas kortermek készültek.

A tanterem felújítása, modern oktató eszközök használata biztosítja a magas színvonalú oktatás hátterét. A jól dokumentált, saját betegekről készült képekkel illusztrált előadások elkészítését nagymértékben elősegíti az állandóan bővülő, a betegek MEDSOL-ban lévő információit is tartalmazó diagyűjtemény. A kulcsszavak segítségével könnyen kereshető képek száma 28 990, a betegek száma, akikkel kapcsolatosan digitalizált fotódokumentációval rendelkezünk 4 536. A képek minden orvos számára elérhetők.

Hunyadi professzor a klinikán végzett kutató munka elősegítése céljából 1993-ban sejtenyészítő laboratóriumot hozott létre, majd 1994-ben PHARE - ACCORD pályázat elnyerésével súlyos kombinált immunhiányos egerek (SCID) elhelyezésére alkalmas állatházakat alakított ki (4. ábra). Az immunhiányos egérmodell egyik gyakran használt változatának lényege, hogy az egerekre ültetett humán bőr szolgál a kísérleti rendszer alapjául. A mód-



4. ábra

Súlyos immunhiányos egerek (SCID egér) tartására szolgáló steril fülke

szert Philadelphiában Dr. Juhász István dolgozta ki, aki a SCID labor létrejöttének egyben szellemi irányítója volt (4). Ezek az innovációk a klinika dolgozói számára széles körű kollaborációs lehetőségeket teremtettek és a későbbiek során nagymértékben növelték a sikeres pályázatírás esélyeit.

A Bőr és Nemikórtani Klinika építéskor a nemibetegek száma lényegesen magasabb volt, mint napjainkban. A betegszám változásán kívül e betegek elkülönített kezelése sem optimális. Ma az eredetileg nemibeteg ellátásra specializált céllal épített szárny ad helyet az egyetem egyik legmodernebb terápiás egységének a Sejtterápia Klinikai Központnak, amely 2003-ban került átadásra. A központ gyógyszerminőségű (GMP) sejteket előállítva lehetővé teszi, hogy a legújabb sejtbiológiai tudományos eredmények minél előbb a beteg emberek gyógyítására használhatóvá váljanak.

A klinika 15 év alatt végzett aktivitását jellemző adatok: 60 tudományos rendezvény szervezése. A klinikán dolgozók tudományos aktivitását a 15 év alatt publikált 337 tudományos közlemény (könyv, könyvfejezet, in extenso publikáció) jellemzi. A klinikán jelenleg dolgozó munkatársak scientometriai adatait az 1. táblázat tartalmazza.

NÉV	Szakvizsgák száma	In extenso publikáció száma	KUMULATÍV IF	CITÁCIÓS INDEX
Hunyadi János	2	266	143.362	858
Horkay Irén	2	104	62.826	263
Bégány Ágnes	1	37	16.08	81
Juhász István	3	46	92.408	318
Remenyik Éva	1	46	77.436	205
Szegedi Andrea	2	58	51.2	112
Simics Enikő	1	13	11.26	39
Szabó Éva	2	25	110.832	432
Emri Gabriella	2	13	13.064	20
Irinyi Beatrix	2	14	20.3	68
Eredei Irén	2	16	1.55	–
Péter Zoltán	1	5	–	–
Gál Mónika	1	6	4.89	19
Gáspár Krisztián	1	5	2.256	–
Sápi Mónika	1	3	–	–

1. táblázat

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr és Nemikórtani Klinika dolgozóinak scientometriai adatai

Az 1921 óta működő Bőrgyógyászati Klinika 1992–2007 között a kor színvonalának megfelelően megújult, továbbfejlődött, a tradícióknak megfelelően a dermatológia széles körű műveléséhez nyújt lehetőséget. A klinikán rendelkezésre álló feltételek megteremtik az alapkutatásokhoz kapcsolódó magas színvonalú kutatómunka feltételeit, mely nélkül sem a dinamikusan fejlődő betegellátás, sem a magas színvonalú modern ismeretanyagot nyújtó oktatás nem képzelhető el.

Sejtterápia Klinikai Központ

Az utóbbi évtizedek kutatásai lényegesen kibővítették az őssejtekkel kapcsolatos ismereteinket. Így lehetővé vált, hogy a csontvelőből, vagy a perifériás vérből ismert tulajdonsággal rendelkező (pl. őssejt, dendritikus prekursor, dendritikus sejt, stb.) sejteket izoláljunk terápiás céllal.

A Bőrgyógyászati Klinika épületében működő Sejtterápia Klinikai Központ 2003-ban jött létre. A központ feladataként fogalmazódott meg a személyre szóló sejtterápia megvalósítása. A kezelés lényeges eleme, hogy a betegől vért vesznek, amelyből speciális eljárással nagy tisztaságú, életképes sejtpopulációt készítenek azzal a céllal, hogy a szeparált sejteket ugyanazon betegbe terápiás céllal juttassák vissza.

A központ létrejöttét a DEOEC Immunológiai, valamint a Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében Prof. Rajnavölgyi Éva és Prof. Fésűs László munkacsoportjai által elért tudományos eredmények alapozták meg (5, 6). A Sejtterápia Klinikai Központ kapacitása a szolgáltatás dinamikus bővítését és széles körű kollaborációs munka kialakítását teszi lehetővé. A Prof. Dr. Hunyadi János által vezetett központ elsődleges célkitűzése, hogy a sejtbiológia területén észlelt robbanásszerű ismeretanyag bővülés a mindennapi gyakorlat részévé válhasson, az új ismeretek a legkisebb idővesztéssel kezelési eljárásokká váljanak.

A Sejtterápia Klinikai Központban előállított életképes sejtek készítése gyógyszerkészítési előírásoknak megfelelően (GMP) történik. A központ speciális eszközei segítségével lehetőség nyílik a kívánt tulajdonságú sejtpopuláció készítésére, úgy hogy a sejtek életképessége megmarad és az izolált sejtek csak kis számban tartalmazzák a nem kívánt sejteket. A sejtek tulajdonságai laboratóriumi körülmények között megfelelő sejt-kommunikációs fehérjék (citokinek) segítségével a kívánt célnak megfelelően alakíthatók. Az így nyert sejtek folyékony nitrogénben hosszú ideig fagyaszttva tárolhatók, majd a kívánt időben életképesen használhatók.

A leukémiás betegek gyógyítására vonatkozó törekvések több évtizedes múlttal rendelkeznek. Ilyenkor őssejteket használnak a gyógyításhoz, úgy hogy a sejtszeparálást követően végzik el a kórosan működő csontvelő elpusztítását, majd ezt követően visszaadják a betegbe az életképesen megőrzött őssejtjeit, amelyek képesek az elpusztított csontvelő pótlására, az immunrendszer ismételt felépítésére. A kezelésnél a betegség természetétől függően saját, vagy idegen őssejteket használnak.

A fenti elveket alapján évtizedek óta végeznek különböző típusú sejtterápiás beavatkozásokat. A Sejtterápiás Klinikai Központban alkalmazott GMP feltétel rendszer (a gyógyszer minőség megkövetelése) azonban legtöbb helyen nem elvárás. A sejtterápia hatékonysága egyes betegségek (hematológiai kórképek) vonatkozásában egyértelműen bizonyított. A hematológiai betegségben szenvedők őssejt terápiáját a DEOEC II. sz. Belgyógyászati Klinikán kialakított modem, a szigorú előírásoknak megfelelő transzplantációs részlegen, Prof. Dr. Udvardi Miklós vezetésével végzik.

A sejtterápia alkalmazási lehetősége széles skálán nyújt új lehetőséget. Az elmúlt néhány év során, a 2003-tól kezdődően az immunrendszer újraképzés, az ér-újraképzés (neovascularizáció) és a tumor terápia irányába szélesítettük ki az indikációs területeket. Ellenőrzött körülmények között, a jó klinikai gyakorlat (GCP – good clinical practice) szigorú előírási és erkölcsi normáit betartva végzett vizsgálatokkal a következő eredményeket kaptuk:

1. Szívinfarktust követően a koszorúerekbe őssejteket juttatva az infarktus által károsított szívterületen a kamrafunkció mérhetően javult (7). A vizsgálat címe: „Safety - tolerability pilot study and test of the efficacy of autologous stem cell therapy for the improvement of PCI and stent implantation in the subacute phase of myocardial infarction”. A vizsgálatot végző intézet: DEOEC Kardiológiai Klinika, Prof. Dr. Édes István.

2. A súlyos perifériás vaszkuláris elégtelenségben szenvedő betegeknél (arteriosclerosis obliteransban vagy Burger kórban szenvedők) a beadott saját őssejtek a keringést olyan mértékben javították, hogy a betegeknél a nyugalmi fájdalom megszűnt, a fájdalommentes sétálási távolság jelentősen megnőtt. Vizsgálati eredményeink szerint a csontvelői eredetű őssejt-transzplantáció alkalmazása biztonságos, a súlyos – előrehaladott állapotú betegeknél (Fontaine stage III ill. Rutherford stage 4-5) a kezelés hatékony. A vizsgálat címe: „Safety study of using bone marrow stem cells to stimulate the development of new blood vessels in patients with severe peripheral vascular disease”. A vizsgálatot végző intézet: DEOEC II.sz Belgyógyászati Klinika, Prof. Dr. Boda Zoltán.

3. Vizsgálati eredményeink szerint visszafordíthatatlan autoimmun betegségben szenvedő egyéneknél is hatékonyan alkalmazható az autolog CD34+ őssejt terápia. Vizsgálat címe: „Autologous CD34+ cell transplantation of patients suffering from refractory autoimmune diseases”. A vizsgálatot végző intézet: DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika, Prof. Dr. Zeher Margit.

A dendritikus sejtek (dendritic cells, DCs) központi immunregulációs szerepéről, eredetéről, éréséről, az érés kapcsán bekövetkező sejt felszíni és intracelluláris változásokról számos külföldi (8, 9) és hazai összefoglaló (10, 11) jelent meg. Az elmúlt évtized intenzív laboratóriumi és klinikai vizsgálatai lehetővé tették, hogy a dendritikus sejt-alapú immunterápia ma már a klinikai immunológia és az onkológia lehetséges (szupportív) terápiás arzenáljához tartozzon.

A DC alapú immunizálási eljárások során a dendritikus sejtek immunválaszt befolyásoló hatását *in vitro* körülmények között célzottan módosítják és ezáltal kísérik meg a kóros immunfolyamatokat helyes irányba befolyásolni.

Colorectalis carcinómában szenvedő betegek kezelése során megállapítottuk, hogy a dendritikus alapú sejtterápia alkalmazása biztonságos. A kezelés során a tumorról szemben laboratóriumi vizsgálatokkal és klinikailag egyaránt mérhető specifikus immunreakció alakult ki. A kezelés tumor ellenes hatékonyságára vonatkozóan a kis esetszám miatt nem vonhatunk le következtetést, bár a tumor lizátummal kezelt DC sejtekkel végzett kezelés haté-

konyabbnak tűnik a carcino-embriónális antigénnel (CEA) kezelt sejtekénél. A vizsgálat címe: „Safety and tolerability pilot study of vaccination with autologous dendritic cells loaded with oncolysate or carcinoembriónic antigen of Dukes B2, C colorectal cancer patients”. A vizsgálatot végző intézet: DEOEC Onkológiai Tanszék, Prof. Dr. Szántó János.

A Sejtterápiás Klinikai Központ számos területen (pl. génterápia, agyi érelzáródás, gerincsérülés kezelése stb.) nyújt perspektivikus kilátást. Segítségével a legfrissebb kutatási eredmények rövid időn belül a betegek számára felhasználható terápiás lehetőségé válhatnak.

IRODALOM

1. Mészáros Cs.: A Bőrklinika története. *Bőrgyógy Vener Szle* (1998) 74, 55.
2. Juhász I.: The history of the Hungarian Dermatological Society. In: *Millennium Dermatologicum: European Handbook of Dermatological Societies*. Prague Academy Publishers, Prague, (2002) 67-70.
3. Mészáros Cs., Kósa Á., Hunyadi J.: *Dermatologie und Moulagen*. *Derm Praktis Dermatol* (1998) 49-50.
4. Juhász I., Murphy G. F., J., Herlyn M., Albelda S. M.: Regulation of extracellular matrix proteins and integrin cell substratum adhesion receptors on epithelium during cutaneous human wound healing in vivo. *Am J Pathol* (1993) 143, 528-537.
5. Gogolak P., Rethi B., Hajas G., Rajnavölgyi E.: Targeting dendritic cells for priming cellular immune responses. *J Mol Recognit.* (2003) 16, 299-317.
6. Fésűs L., Piacentini M.: Transglutaminase 2: an enigmatic enzyme with diverse functions. *Trends Biochem Sci.* (2002) 27, 534-9.
7. Balogh L., Czuriga I., Hunyadi J., Galuska L., Kristóf E., Édes I.: Effects of autologous bone marrow derived CD34+ stem cells on the left ventricular function following myocardial infarction. *Orv Hetil* (2007) 148(6), 243-9.
8. Fay J. W., Palucka A. K., Paczesny S., Dhodapkar M., Johnston D. A., Burkeholder S., Ueno H., Banchereau J.: Long-term outcomes in patients with metastatic melanoma vaccinated with melanoma peptide-pulsed CD34(+) progenitor-derived dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother.* (2006) 55, 1209-18.
9. Merad M., Fong L., Bogenberger J., Engleman E. G.: Differentiation of myeloid dendritic cells into CD8alpha-positive dendritic cells in vivo. *Blood.* (2000) Sep 1, 96 (5), 865-72.
10. Galamb O., Molnár B., Sipos F., Tulassay Z.: A humán szöveti (felnőtt) őssejtek kutatása és klinikai alkalmazási lehetőségei. *Orv. Hetil.* (2003) Nov 16, 144 (46), 263-70.
11. Hunyadi J., Szabó I.: A daganatkezelés dendritikus sejt-alapú immunterápiájának elmélete. *Bőrgyógy Ven Szle* (2006) 82, 61-66.