

Pécsi Tudományegyetem Idegtudományi Centrum és
Szentágotthai János Kutatóközpont PhD és TDK konferencia
2015. november 5-6.

Előadás kivonatok

Támogatók:
TÁMOP 4.1.1.C 13/1/KONV-2014-0001
Pécsi Akadémiai Bizottság, Neurobiológiai
Munkabizottság

Tartalomjegyzék

Berecz Hajnalka: Minor fizikális anomáliák és dermatoglífiái jelek affektív zavarokban.....	3
Bíró Brigitta: Érezz, amit akarsz!? A kognitív újraértékelés valencia-specifitásának vizsgálata: fMRI kutatás.....	4
Buchholz, Markus: The role of TrkA and p75NTR receptors in the regulation of apoptosis of PC12 cells caused by nitric oxide	5
Dr. Budai Anna: A random pont sztereotesztek értékelése a klinikai gyakorlatban	6
Czétány Péter: A hypophysis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) hatása a sejt túlélésre humán bélsejteken	7
Czigler András: Adaptív küszöbkereső algoritmusok alkalmazása visus és kontrasztküszöb meghatározásában....	8
Csurgyók Roland, Clara Munz, Bali Zsolt, Bruszt Nóra, Szántó Brigitta, Hernádi István: A PHA543613 és a memantin hatásának vizsgálata szkopolaminnal létrehozott demencia modellben patkányokban	9
Dr. Farkas József: PACAP heterozygous mice in the three hit theory model of depression	10
Gaszler Péter: A DAAM formin és sapkafehérje hatásai az axonális filopódiumok dinamikájára	11
Horváth Gábor: A keresztezett és keresztezetlen binokuláris diszparitással rendelkező küklipszi ingerekre mért reakcióidők különböző kontrasztérzékenységgű feldolgozó mechanizmusok léte utalnak	12
Horváth Szabina: TRPA1 szerepének vizsgálata imiquimod-indukálta psoriasiform bőrgyulladásban.....	13
Ivic, Ivan: Alternation in vasomotor responses of PACAP deficient mice	14
Juhász Petra: Sztereotesztek hatékonysága a tompalátás szűrésében-klinikai vizsgálatok	15
Kisander Zsolt: Számítógépes látás alkalmazhatósága a szövettani minták vizsgálatában	16
Kovács Anna: A hypophysis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) előfordulásának és hatásának vizsgálata hím egerek reprodukciós rendszerében.....	17
Kovács Márton: Nem-motoros tünetek előfordulása magyarországi Parkinson-kóros betegeknél	18
Környei Bálint Soma: Követéses szuszceptibilitás súlyozott mágneses rezonancia képalkotás (SWI MRI) vizsgálatok koponyasérülésben: a léziók dinamikájának feltárása	19
Lőrincz Katalin Nóra: Multimodális preoperatív epilepszia kivizsgálás gyakorlati alkalmazása	20
Madarász Tamás: Az IIRSp53 fehérje szerepe a membrán nanocsövek kialakulásában.....	21
Nagy Szilvia Anett: Fehérállományi diffúziós eltérések temporális lebeny epilepsiában – az életkori kezdet hatásai	22

Oláh Vilmos, Trunk Attila, Inkeller Judit, Hernádi István: A motorosexpektancia transzlációs magatartásfarmakológiai vizsgálatapszichomotorosvigilanciatesztben főemlős modellen	23
Petrovics Dóra: Az öregedés hatása a citokin-, kemokin szintek változására PACAP KO és HETEROZIGOTA nőstény egerekben.....	24
Dr. Scheich Bálint: A szomatosztatin 4 receptor szerepe krónikus variábilis stresszre adott viselkedési és neuroendokrin válaszokban, egérmodellben	25
Stefanov Antónia: A PAC1 receptor izoformák (Hip, Hop1) expressziójának szabályozása a patkány retina posztnatális fejlődése során	26
Szabó Zsófia Eszter: Hogyan befolyásolja a prenatális dohányzás a koraszülött retinopathiát?	27
Dr. Tényi Dalma: Az insula patofiziológiai szerepe Dosztojevszkij neurológiai és pszichiátriai betegségeiben	28
Váczy Alexandra: Az endogén PACAP szerepe endotoxin indukálta gyulladásos folyamatokban.....	29
Vass Réka Anna: Csecsemőtáplálás – mit tartalmaz még az anyatej ?	30
Vértés Vivien: Az emelkedett nátriuretikus peptid szint meghatározói COPD-s betegekben.....	31

Berecz Hajnalka: Minor fizikális anomáliák és dermatoglífiái jellegek affektív zavarokban

PTE Klinikai Idegtudományi Doktori Iskola

Témavezető: Prof.dr. Tényi Tamás

A minor fizikális anomáliák (MPA) olyan enyhe, klinikailag és kozmetikailag nem jelentős morfogenetikai hibák, melyek az embrionális fejlődés első és/vagy második trimesztere során alakulnak ki. A bőrlécek az embrionális élet 3-4. hónapjától kezdődően alakulnak ki az ujjbegyeken, a tenyéren és a talpon. Végleges formájukat a 6-7. hónapban érik el, ettől kezdve a dermatoglífiái jellegek milyensége már nem, csak a bőrlécek vastagsága és a rajzolat nagysága változik. Az embrionális fejlődés során a kültakaró és a központi idegrendszer egyaránt a külső csíralemezből alakul ki, így a minor anomáliák halmozott jelenléte, valamint a dermatoglífiái jellegek eltérései utalhatnak a központi idegrendszer fejlődésének zavarára.

Összefoglaló tanulmányunk célja az MPA-k gyakoriságára és a bőrlécrendszer affektív zavarokban megfigyelhető jellegzetességeire vonatkozó szakirodalom áttekintése. 42 publikáció eredményeinek összevetésével ellentmondásos kép bontakozik ki a neurodevelopmentális háttér affektív zavarokban játszott szerepének tekintetében. Saját kutatásunk során bipoláris I vagy bipoláris II zavarral diagnosztizált, illetve pozitív családi anamnézisű unipoláris major depressziós betegeknél tervezzük a minor fizikális anomáliák előfordulásának vizsgálatát.

PTE BTK Pszichológiai Intézet

Témavezető: Dr. Deák Anita

Az átkeretezés egy kognitív érzelemszabályozó stratégia, amely az affektív válaszok kialakulását változtatja meg azáltal, hogy egy helyzet szubjektív jelentését újraértékeli, újraértelmezi. Jelen vizsgálat célja az átkeretezés (mint érzelemszabályozási folyamat) során szerepet játszó agyi korrelátumok feltérképezése az ingerek valencia-értékének (kellemességének) függvényében. Funkcionális mágneses képalkotó eljárással (fMRI) rögzítettük a vizsgálati személyek (17 férfi és 21 nő) központi idegrendszerének aktivációját. Vizuális ingerként IAPS (International Affective Picture System) képeket alkalmaztunk: ugyanazt az ingert két eltérő címmel, mely eltérő érzelmi atmoszférát teremtett. A vizsgálati személyek feladata az átkeretezés volt, vagyis a képek által sugallt szituációk elképzelése, az adott címeknek megfelelően. Jelen kutatásban számos, az átkeretezés folyamatával kapcsolatba hozható, agyi régió aktiválódott, többek között a mediális prefrontális kéreg (mPFC) és az anterior cinguláris kéreg (ACC). Továbbá jelentős kéregalatti struktúrákat is megemlíthetünk, úgy mint a thalamus, valamint a nucleus caudatus régiója.

PTE ÁOK Orvosi Biológiai Intézet

Témavezető: dr. Bátor Judit

The PC12 rat pheochromocytoma cell line is a model system to investigate neuronal differentiation and apoptosis. The PC12-nnr5 cell line is a derivative of PC12 cells lacking TrkA neuronal growth factor (NGF) receptor. TrkA binds NGF with high affinity, while p75 neurotrophin receptor (p75NTR) binds NGF and other neurotrophins with low affinity. p75NTR modulates the effects of TrkA. It also may act as a death receptor.

Nitric oxide (NO) plays a role in the inter- and intracellular signal transduction events of cells as a second messenger. In larger concentrations it promotes cell death, mainly apoptosis. To mimic the effect of NO we used sodium nitroprusside (SNP) as a NO donor. As nnr5 cells were found to be more sensitive to the toxic effects of SNP, we tried to explore the signal transduction background of this difference. Lack of the TrkA protein resulted in stronger activation of the intrinsic (mitochondrial) apoptotic pathway in nnr5 cells than in wild-type PC12 cells, indicated by the activation of stress kinases, induction of p53 protein, and cleavage of caspase 9 and 3. Taken together, the absence of TrkA sensitizes the cells to the cytotoxic effect of SNP.

PTE ÁOK Élettani Intézet

Témavezető: Dr. Jandó Gábor

2010 óta végzünk szemészeti szűréseket óvodákban, azonban a kiszűrt és szemészetre beutalt gyermekek megjelenési aránya alacsony volt, ezért új stratégiát dolgoztunk ki. A PTE Szemészeti Klinikán vizsgáljuk a szemészeti diagnózissal rendelkező gyermekeket, és elemezzük a dinamikus random pont sztereoteszt (DRDS-E) hatékonyságát. 2014-ben kezdtük meg vizsgálatunkat a szemészeti klinikán. A gyermekszemészeti szakrendelésen megjelent egészséges és tompalátó, illetve egyéb szembetegséggel rendelkező gyermekeket mi is teszteltük protokollunk alapján. A tableten végzett visus- és DRDS-E-vizsgálatot Lang-, cover- és cornea tesztek egészítették ki. Az adatok elemzése során a gyermekeket 8 csoportba osztottuk diagnózisuk (amblyop, egészséges, egyéb szembetegség), illetve az alapján, hogy átmentek vagy megbuktak a DRDS-E-n. Eddig összesen 81, 3 és 13 év közötti gyermeket vizsgáltunk az ambulancián. A vizsgálatba bevett gyermekek eredményeiből egyértelműen látszik, hogy az amblyopnak diagnosztizált gyermekek 100%-a megbukott a DRDS-E-n is, illetve a sine morbo esetek 69%-a átment a teszten.

Összességében módszerünk szenzitivitása 90.4%, specificitása pedig 70.1%. Úgy tűnik, egy megfelelő protokoll keretében a DRDS-E hasznos és érzékeny módszer lehet a tompalátás illetve a potenciálisan tompalátáshoz vezető szembetegségek detektálásában. További céljaink között szerepel minél több gyermek bevonása a vizsgálatba, illetve egy részletes szűrőprotokoll kidolgozása.

PTE ÁOK Anatómiai Intézet

Témavezető: Dr. Horváth-Opper Gabriella

A hypophysis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) birka hypothalamusból izolált neuropeptid. Nagy mennyiségben megtalálható a központi és perifériás idegrendszerben, de jelenléte különböző nem-neuronális szövetekben is kimutatható. Sejtvédő hatása számos kísérleti modellben igazolódott. Kevés információ áll rendelkezésünkre a PACAP bélsejtekben kifejtett hatásaira vonatkozóan. Kísérleteink során vizsgáltuk a neuropeptid hatását a sejttúlélésre és a sejtek hosszú távú túlélését jellemző kolóniaképző képességére. Vizsgálataink első felében oxidatív stressznek kitett INT 407 bélsejtekben vizsgáltuk a PACAP1-38 sejttúlélésre kifejtett hatását kolorimetrikus MTT teszt segítségével. Továbbá klonogén assay segítségével vizsgáltuk a PACAP hatását az irradiationak kitett bélsejtek kolóniaképzésére. Vizsgálataink alapján az exogén alkalmazott PACAP-kezelés szignifikáns mértékben csökkentette a H₂O₂-kezelés sejttúlélést csökkentő hatását. A sejtek klonogenitásának vizsgálatakor viszont egy kolóniaképző képességet csökkentő hatást figyeltünk meg különböző sugárdózisok (0,5Gy, 1Gy, 2Gy, 3Gy, 4Gy) esetén.

Eredményeinket összegezve, a PACAP bélsejtekben eltérő hatással rendelkezik különböző károsító hatások alkalmazásakor. További terveink között szerepel a fenti hatások molekuláris hátterének vizsgálata, illetve egyéb, eltérő hatásmechanizmusú toxikus hatás alkalmazása mellett vizsgálni a neuropeptid hatását.

PTE ÁOK Élettani Intézet, Humán Elektrofiziológiai Kutatócsoport

Témavezető: Dr. Budai Anna, Dr. Jandó Gábor

A pszichofizikai vizsgálatokban gyakori probléma az észlelés (látás, hallás, stb.) küszöbének meghatározása. Ez általában egy hosszadalmas és időigényes folyamat. Léteznek különböző matematikai módszerek az idő rövidítésére és a küszöbérték pontosabb becslésére. Laborunkban 2013 óta aktívan folynak vizsgálatok, melyekben szükség van a visus és a kontrasztküszöb precíz közelítésére. Első vizsgálatunkban egy Android operációs rendszerre fejlesztett amblyopia szűrőrendszerbe implementáltuk a Best-PEST (Parameter Estimation by Sequential Testing) algoritmust, amely a látásélesség mérést segíti. Második vizsgálatunkban az UML (Updated Maximum-Likelihood procedure) algoritmust használtuk fel kontrasztküszöb kereséshez a már meglévő pszichofizikai vizsgálatokat vezérlő szoftverbe építve. A visusvizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy a hagyományos és az adaptív módszerekkel hasonló eredményeket kapunk, de az adaptív algoritmust alkalmazva pontosabban lehet meghatározni a látásélességet. A kontrasztküszöb keresést az UML szintén hatékonyabbá tette, és nemcsak a küszöb közelítését teszi lehetővé, hanem a pszichometria függvény egyéb paramétereire is képes becslést adni. Az adaptív küszöbkereső algoritmusok viszonylag kevés adat alapján is jól közelítik a pszichometria függvény inflexiós pontját, becslést adnak annak alakjára is, valamint nemcsak előre definiált diszkrét értékeket, hanem a függvény alapján számított legvalószínűbb folytonos értékeket kapjuk eredményül. Ezért alkalmazásukat érdemes minden pszichofizikai mérésnél megfontolni.

PTE, Szentágothai János Kutatóközpont, Magatartásélettani kutatócsoport

Témavezető: Dr. Hernádi István

Napjainkban számos kutatás foglalkozik a különböző neurokognitív zavarok vizsgálatával, modellezésével illetve a kezelési stratégiák kidolgozásával. A tanulmányok jelentős részét képezik a különböző farmakológiai kezelések, melyek célja, olyan kognitív teljesítményt növelő vegyületeket vizsgálata, melyek segítségével eredményesen kezelhetők a memóriazavarok.

Vizsgálatainkban két ilyen vegyület kombinált hatását vizsgáltuk szkopolamin indukálta patkány demencia modellben. A vizsgálatokat tizenegy felnőtt hím Wistar patkányon végeztük. Az állatok rövidtávú (munka)memóriáját a T-labirintus tesztben a spontán alternációs magatartással mértük. Az állatoknál az átmeneti memóriaromlás előidézésére a muszkarinos receptor antagonistá szkopolamint használtuk (0,5 mg/ttkg). A teljesítményromlás visszafordítására, az NMDA receptor antagonistá memantint először önmagában alkalmaztuk (0,3; 1,0; és 3,0mg/ttkg), majd az $\alpha 7$ -nAChR agonista PHA543613-mal (0,3mg/ttkg) kombináltuk. A kombinált alkalmazás során mindkét vegyületet az előző kísérletekben mért szubeffektív dózisokban használtuk. A memantin – önmagában történő alkalmazás során – 1,0 mg/ttkg-os dózisban javította az állatok teljesítményét a szkopolaminnal kiváltott tranziens amnézia modellben. A kombinált alkalmazás során sem a PHA543613, sem a memantin egyedüli alkalmazása nem volt hatással az állatok teljesítményére, a kombinált alkalmazásuk viszont visszafordította a szkopolamin amnesztikus hatását. A fenti eredmények alapján feltételezzük, hogy az $\alpha 7$ -nAChR agonisták és NMDA-antagonisták pontencírozhatják egymás kognitív teljesítménynövelő hatását. A vizsgált vegyületek kombinált alkalmazása lehetőséget nyithat az egyes hatóanyagok dózisának csökkentésére.

További kísérleteinkben célul tűzzük ki a fenti, szuperadditív hatás neurofiziológiai hátterének vizsgálatát is.

The three hit theory is an accepted concept: genetic predisposition, epigenetic factors and stress together cause depression. Mice lacking pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) show depression-like behavior. The role of extra-hypothalamic corticotropin releasing factor (CRF) in the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) is not well understood. The CRF peptide family member urocortin1 (Ucn1) is neglected in stress research, however it activates CRF2 receptors with higher affinity than CRF. Ucn1 is expressed primarily in the central projecting Edinger-Westphal nucleus (cpEW). Our first aim was to set up and validate a mouse model for studying depression at behavioral level. Second, we also planned to examine functional-morphological changes in the BNST-CRF and cpEW-Ucn1 neurons. Offspring of PACAP heterozygous mice (genetic factor) were subjected to severe maternal deprivation (epigenetic factor) vs. controls. Half of male adult offspring was exposed to chronic variable mild stress (environmental stress) for two weeks, while other half remained unstressed. Knockout mice subjected to maternal deprivation and stress showed low survival rate suggesting severe maladaptation. In forced swim test, our heterozygous mice showed increased immobility time upon stress with maternal deprivation history, which was supported by increased adrenal weights in these mice. The highest CRF cell count and specific signal density accompanied by increased FosB expression in the oval nucleus of BNST was found in mice with three risk factors. In contrast, cpEW-Ucn1 neurons in heterozygous mice show blunted activity upon stress.

Our adrenal weight data prove that the stress model was effective. Increased BNST-CRF and decreased cpEW-Ucn1 neuronal activity may explain the observed depression-like phenotype in PACAP heterozygous mice carrying all three risk factors. We conclude that PACAP heterozygous mice in our model could be reliable tools to study major depression.

PTE ÁOK Biofizikai Intézet, Aktin dinamikai kutatócsoport

Témavezető: Vig Andrea Teréz, Dr. Bugyi Beáta

Az idegsejtek axonvégződésén történő filopódium-képzésnél az aktin sejtváz alapvető fontosságú. Ezen filopódiumokat alkotó aktin filamentumok képződése aktin monomerek polimerizációja során történik, melynek kezdeti, nukleációs szakaszában 2-3 monomer szerelődik össze. Az ezt követő elongáció során további monomerek épülnek be, növelve a filamentumok hosszát. Az axonális filopódiumok kialakulásának térbeli és időbeli szabályozásában számos aktin-kötő fehérje játszik meghatározó szerepet. *Drosophila* modellekben tett megfigyelések szerint, az axonvégi filopódium-képződést a DAAM (Dishevelled Associated Activator of Morphogenesis) formin és a sapkafehérje ellentétesen befolyásolja, azonban a háttérben álló molekuláris mechanizmusok nem pontosan ismertek. A forminok multidomén szerkezetű aktin-kötő fehérjék, az aktinnal való kölcsönhatásban alapvető fontosságú az FH1-FH2 (Formin Homológ) doménjük. A forminok processzív módon képesek elősegíteni az elongációt. A sapkafehérje, ezzel ellentétben, a filamentum végekhez való kötődésével gátolja ezt a folyamatot. Vizsgálatainkban arra kerestük a választ, hogy a DAAM és a sapkafehérje együttesen hogyan befolyásolják az aktin dinamikáját. Ennek érdekében egyedi aktin filamentumok képződését vizsgáltuk teljes belső visszaverődésen alapuló mikroszkópos eszközzel. Méréseink feltárták, hogy a DAAM FH1-FH2 régiója képes leszorítani a sapkafehérjét a filamentumok végéről, az FH2 doménben létrehozott I732A mutáció hatására azonban a DAAM elveszíti e funkcióját.

Eredményeink lehetséges magyarázatot adhatnak a filopódium-képződés szabályozására az idegsejtekben a sapkafehérje és a DAAM között tapasztalt kölcsönhatások tekintetében.

PTE ÁOK Élettani Intézet

Témavezető: Dr. Jandó Gábor

Pszichofizikai vizsgálatok, a keresztezett (közeli) és keresztezetlen (távoli) binokuláris diszparitást feldolgozó folyamatok között jelentős eltérést mutattak ki. Jelen vizsgálat célja, keresztezett és keresztezetlen diszparitásokkal rendelkező küklopszi ingerek agyi feldolgozási sebességének vizsgálata egyszerű reakcióidő méréssel és kontraszt küszöb meghatározással. A vizsgálat folyamán, fiatal felnőttek számára keresztezett és keresztezetlen sakktábla mintát tartalmazó dinamikus random pont sztereogramokat (DRDS) jelenítettünk megkerültek megjelenítésre. A diszparitás értékek reakcióidő mérés esetén 3,65'-116,8', míg kontraszt küszöb meghatározás esetén 1,825'-233,6' közötti változtak. Reakcióidőt 90%-os és 10%-os kontraszt szinteken regisztráltunk, küszöb meghatározáshoz 12 kontraszt szintet alkalmazó Maximum Likelihood (ML) algoritmust használtunk. Adataink az mutatják, hogy a kontrasztnak és a diszparitásnak szignifikáns hatása van a feldolgozás sebességére. A közeli diszparitással rendelkező binokuláris ingerek feldolgozási sebessége, a diszparitás mértékének függvényében „U” alakot mutat, a minimum értékek 7,3' és 29,18' között mutatkoznak. A távoli diszparitásokkal rendelkező ingerek esetében az „U” alak nem kifejezett, habár a közeli és távoli diszparitáshoz tartozó kontraszt küszöbök tendenciája hasonló.

Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a közeli és távoli diszparitással rendelkező ingereket eltérő kontrasztérzékenységgel rendelkező rendszer dolgozza fel.

PTE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

Témavezető: Dr. Gyulai Rolland és Dr. Kemény Ágnes

Horváth Szabina²; Kemény Ágnes^{1,4,5}; Komlódi Rita¹; Gyömörei Csaba³; Bölcskei Kata^{1,4}; Pintér Erika^{1,4}; Gyulai Rolland² Pécsi Tudományegyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet¹; Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika²; Pathológiai Klinika³; Orvosi Biológiai Intézet⁴, Szentágotthai János Kutatóközpont⁵

Az imiquimod (IMQ) egy nukleotid-szerű kismolekula, mely az immunrendszer egyes sejtjeit, a bőrben főleg a plazmacitoid dendritikus sejteket és a Langerhans sejteket, az endoszómák membránjában található toll-like 7 és 8 (TLR7, 8) molekulákon keresztül aktiválja. Az imiquimodot sikerrel alkalmazták psoriasis-szerű bőrgyulladás modellezésére állatkísérletekben. A Tranziens Receptor Potenciál Ankyrin 1 (TRPA1) a bőrben lévő keratinocytákon, fibroblasztokon, melanocytákon és primer szenzoros neuronokon expresszálandó kationcsatorna. A receptor aktivációja szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban, így célunk a TRPA1 szerepének vizsgálata imiquimod-indukálta psoriasiform bőrgyulladásban. A kísérleteket C57BL/6, TRPA1 WT és KO egereken végeztük. Az állatok hátbőrén psoriasiform dermatitist váltottunk ki 5% IMQ krém 5 napon keresztül alkalmazásával (kontrollként vaselint alkalmaztunk). A gyulladás során kialakuló ödémát mikrométerrel mértük, a kezelt területek vérátáramlásának nyomon követésére lézer doppler módszert alkalmaztunk. A kísérlet során levett bőrmintákból szövettani vizsgálatot végeztünk, valamint meghatározzuk a gyulladásos folyamatokban szerepet játszó egyes citokinek koncentrációját. A kísérlet 2. napjától 40-60 %-os szignifikáns duzzadás volt megfigyelhető az IMQ kezelt területen a kontrollhoz képest. A TRPA1 receptor hiánya szignifikáns mértékben növelte ezt a kísérlet 3. és 4. napján. A vérátáramlás vizsgálata során szignifikáns különbséget nem tudtunk kimutatni a TRPA1 WT és KO egerek között. Az imiquimod-indukálta bőrgyulladás szövettani képe a TRPA1 WT és KO egérben egyértelműen mutatta a pikkelysömör jeleit (parakeratózis, hiperkeratózis, akantózis, Munro mikroabszcesszus), amely nagymértékben hasonlít a humán betegség szövettani képéhez.

Sikerült kimutatnunk a TRPA1 receptor védő szerepét a pszoriázis-szerű bőrgyulladás során kialakuló ödémában. Munkánkat támogatta: Nemzeti Agykutató Program KTIA_Nap_13-1-2013-0001 PTE ÁOK-KA-2015/11

Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) is a neuropeptide with diverse functions. Among others, PACAP is well known for its vasodilator activity. It acts through G protein coupled receptors: PAC1 and VPAC1 and 2. The vasomotor activity of PACAP has been described in various vessels, but it has not yet been investigated in PACAP deficient mice. In present study we aimed to investigate vasomotor effects of PACAP1-38 and 1-27 in wild type and PACAP deficient mice. Methods: Carotid and femoral arteries were isolated from 2-month-old male PACAP WT (n=6) and KO (n=6) mice. Vasomotor responses were measured with an isometric myograph in response to KCl, PACAP1-38, PACAP1-27, VIP, PAC1 and VPAC1/2 selective agonist were used. Results: Contraction of CA and FA to KCl was significantly higher in KO mice compared to WT mice. PACAP1-38 caused significantly smaller relaxation in CA and FA of PACAP-KO mice compared to that of WT mice. PACAP1-27 elicited significantly greater relaxation in CA and FA of KO mice compared to WT mice. VIP induced similar relaxations in CA and FA of both WT and KO mice. The relaxation were elicited by PAC1 and VPAC2 agonist. Conclusions: In the absence of PACAP, alternative receptorial pathways seem to be responsible for the mediation of the PACAP/VIP-induced vasorelaxation.

PTE ÁOK Élettani Intézet, Humán Elektrofiziológiai kutatócsoport

Témavezető: Dr. Jandó Gábor, Dr. Nemes Vanda, Dr. Budai Anna

A gyermekkori tompalátás hatékonyabb szűrése érdekében 2014 decembere óta végzünk vizsgálatokat a PTE Szemészeti Klinikájának gyermekszemészeti szakrendelésén. A magyar klinikai gyakorlatban leggyakrabban használt Lang sztereoteszt, az egyéb forgalomban lévő sztereotesztek nagy részéhez hasonlóan nem elég hatékony az amblyopia korai felismerésében. Laborunk célja egy új, szenzitívebb és specifikusabb, szűrésre is alkalmas teszt kifejlesztése. A dinamikus random pont sztereogram-E (DRDS-E) egy ígéretes megoldásnak tűnik. Vizsgálatainkat táblagép segítségével végeztük. Protokollunk magába foglalja a Lang tesztet, a cornea és cover teszteket, a visus vizsgálatát és a DRDS-E vizsgálatot. Eddigi eredményeink 81, 3-13 éves korosztályú gyermek feldolgozott adataiból származnak. Elmondhatjuk, hogy az amblyop diagnózisú gyermekeket a DRDS-E teszt 100%-ban, míg a Lang sztereoteszt csupán 50%-ban szűrte ki. A DRSD-E-n egyéb, a térlátást befolyásoló szemészeti rendellenességgel is buktak meg gyermekek, azonban ezek potenciálisan amblyopiához vezető állapotok, így a megfelelő és időben elkezdett terápia elengedhetetlen ezekben az esetekben is. A legtöbb gyermek, aki átment a DRDS-E teszten látta a Lang tesztet is, részletes összehasonlítást a megbukott gyermekek eredményei között végeztünk. A DRDS szenzitivitása 90,4%, specificitása pedig 70,1%, míg a Lang teszt szenzitivitása 34,8%, specificitása 94,7%. Az eddigi biztató eredmények tükrében célunk a vizsgálat folytatása és a leghatékonyabb protokoll kidolgozása.

PTE ÁOK Magatartástudományi Intézet

Témavezető: Dr. Karádi Kázmér, Dr. Ábrahám Hajnalka

Napjainkban a digitális képalkotási és képfeldolgozási módszereknek az egyik legintenzívebb felhasználója a modern orvostudomány. Jelen fejlesztésünk során olyan képfeldolgozási módszereken dolgozunk, amelyek segítik a különféle szövettani minták számítógépes vizsgálatát. Elsődleges célunk a mintákról készült képeken a sejtek automatikus detektálása és morfológiai jellemzése. Anyagok és módszerek A fejlesztés kezdetén használt képek, epilepsziás betegek agykérgének fehérállományából származó, a neuronokban expresszált NeuN fehérje kimutatására irányuló, indirekt immunhisztokémiai eljárással készített mintákról készültek. Módszereinket azonban kiterjesztettük fluoreszcens jelölésű mintákra is. A matematikailag megfogalmazott képfeldolgozási módszereink C++ programozási nyelven kerülnek implementálásra, az OpenCV számítógépes látást és az OpenCL nagy teljesítményű számítást támogató nyílt-forrású ingyenes keretrendszerekre építve. Eredmények Fejlesztett módszerünk három lépésben látja el a feladatot. Első lépésben a mintákról készült digitális képek minőségbeli javítása történik, adaptív zaj és hibacsökkentési eljárásokkal, melyek közt központi szerepet tölt be egy kétdimenziós Wiener-típusú szűrő. Ezután egy objektumméret-szenzitív szűrés segítségével kiemeljük a sejtek mérettartományba eső objektumokat, míg minden más objektum, beleértve a háttérrel is, elnyomást szenved. Végül gépi tanulási és klaszterezési eljárásokkal szétválogatjuk a kiemelt objektumokat, szín és morfológiai jellemzők alapján.

Előzetes eredményeink szerint ezzel a módszerrel végrehajtott kvantifikáció és a kézi módszerrel végzett sejtszámolás során nyert adatok, gyakorlatilag egyeznek, a különbség 10%-os hibahatáron belül van.

PTE ÁOK Anatómiai Intézet, Lendület PACAP Munkacsoport

Témavezető: Prof.Dr.Reglődi Dóra, Dr.Kiss Péter

A PACAP a szervezetben második legnagyobb mennyiségben a herében van jelen. Fertilitásban betöltött szerepe sokszínű. Munkacsoportunk korábban vizsgálta a PACAP előfordulását egészséges önkéntesektől és nemzőképtelen férfiaktól származó sperma mintákban, azonban a PACAP jelenléte legtöbb esetben tömegspektrométerrel nem volt igazolható. A PACAP knockout (KO) egerek fertilitása rosszabb, mint a PACAP vad típusú egyedeké. Ennek okát keresve célul tűztük ki PACAP KO, vad típusú és heterozigóta egerek spermiumainak motilitási- és morfológiai vizsgálatát, illetve a vér-heré gát egyes strukturális fehérjéinek tanulmányozását. Vad, homozigóta és heterozigóta PACAP KO egerek spermiumait (n=9-18/csoport) analizáltuk CASA (Computer Aided Sperm Analysis) rendszerrel. Motilitást tekintve nem találtunk szignifikáns elérést a csoportok között. A morfológiát vizsgálva kimutattuk, hogy a vad típusú egerekhez képest a PACAP KO egerek spermiumai közül kevesebb normál felépítésű, ezzel szemben több a törött fejű, illetve proximális plazmacseppel rendelkező. A proximális plazmacsepp feltevések szerint a zona pellucidához való kötődés zavara miatt okoz csökkent nemzőképeséget. A vér-heré gát lamina basalisának vizsgálata során azt találtuk, hogy PACAP KO állatokban a IV-es típusú kollagén fehérjeexpressziója csökken, míg a IX-es típusú és a cystatin9-é kompenzatórikusan nő.

Összefoglalva, eredményeink azt mutatják, hogy a PACAP génhiányos egerek csökkent fertilitásában szerepet játszhatnak a spermium PACAP hiányában megfigyelt morfológiai és fehérjeexpressziós mintázatban fellépő zavarok.

A Parkinson-kór (PK) nem-motoros tünetei (Non-motor symptoms, NMS) az egészséggel kapcsolatos életminőséget legalább olyan mértékben képesek befolyásolni, mint a motoros tünetek. Magyarországi adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre a NMS előfordulására vonatkozóan. Célkitűzések: Nagy betegszámú keresztmetszeti vizsgálat elvégzése a NMS tünetek előfordulási gyakoriságára és súlyosságára vonatkozóan. Módszertan: A Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán kezelt 621 PK-s beteg vizsgálata magyar nyelven validált skálák segítségével. Eredmények: A 621 beteg közül 361 volt férfi, az átlag életkor 66,9 év volt (SD: 9,2 év). 194 beteg szenvedett tremor-domináns PK-ban. A vizsgált populáció 37%-a (n=234) motoros fluktuációja, melynek átlagos hossza 6,5 (SD:4,2) év volt. Hoehn-Yahr skála szerinti eloszlás az alábbi volt (HYS I: 29, 4.7%; HYS II: 315, 50.7%; HYS III: 164, 26.4%; HYS IV: 94, 15.1%; HYS V: 19, 3.1%). 454 beteg részesült levodopa kezelésben, 223 beteg COMT-gátló kezelésben, 320 beteg dopaminagonista kezelésben, 128 beteg MAO-B gátló kezelésben. A vizsgálat populációban 146-an részesültek dopaminagonista, levodopa és COMT-gátló kombinációban. 98 beteg mély agyi stimulátor beültetésén esett át. A vizsgált NMS tünetek előfordulási gyakorisága az alábbi volt: Kognitív teljesítményromlás: 25,2%, hallucinációk és érzéksalódások: 7,4%, depresszió: 75,0% (ebből klinikailag jelentős fokú: 38,6%), szorongás: 80,3% (ebből klinikailag jelentős fokú: 36,3%), apátia 20,1%, dopamin-diszregulációs szindróma: 8,9%, alvászavar: 69,2% (ebből klinikailag jelentős fokú: 47,4%), nappali aluszékonyság: 53,3% (ebből klinikailag jelentős fokú: 6,0%), fájdalom: 71,3% (ebből klinikailag jelentős fokú: 42,3%), vizelési zavar: 68,4% (ebből klinikailag jelentős fokú: 40,2%), székrekedés: 50,5% (ebből klinikailag jelentős fokú: 23,4%), felálláskor jelentkező megszédülés: 66,5% (ebből klinikailag jelentős fokú: 9,4%) és fatigue: 87,7% (ebből klinikailag jelentős fokú: 53,9%). Szexuális problémák a férfiaknál sokkal gyakrabban jelentkeztek mint a nőknél (31,6% vs. 18.1%, $p<0,001$). 78 férfi és 52 nőbetegnél észleltünk impulzus-kontroll zavart. A vizsgált öt tünetcsoport közül csak kettő esetében lehetett nemi különbségeket kimutatni: hiperszexualitás csak férfiak esetében fordult elő (18/361), míg a kényszeres vásárlás nőknél közel háromszor gyakrabban fordult elő (48/260 vs. 23/361, $p<0,001$)

Következtetések: A magyar PK populációban a nemzetközi átlaghoz képest gyakrabban fordulnak elő bizonyos nem motoros tünetek. Ezen jelenség háttere további kutatásokkal tisztázható.

PTE KK Idegsebészeti Klinika

Témavezető: Dr. Tóth Arnold, Dr. Schwarcz Attila

A szuszeptibilitás súlyozott képalkotás (SWI) a ma ismert legérzékenyebb képalkotó módszer a koponyasérülések következtében kialakuló diffúz axonkárosodáshoz (DAI) társuló mikroszkopikus vérzések kimutatására. A léziók számának, térfogatának, elhelyezkedésének megítélése segíti a DAI súlyossága és a prognózis megbecslését. A léziók időbeli viselkedésének vizsgálatához rövid és hosszú távú követéses SWI vizsgálatot indítottunk. Beválogatási kritériumaink a súlyos, középsúlyos vagy enyhe koponyasérülés diagnózisa, egyéb neurológiai, pszichiátriai betegség, és rendszeres gyógyszer szedés hiánya. 6 alany akut követése és másik 9 alany hosszú távú követése volt kivitelezhető. Minden alkalommal nagyfelbontású T1 súlyozott és SWI felvételek készültek. Alanyonként, a különböző időpontokból származó képek lineáris regisztrációját hajtottuk végre az FSL nevű software segítségével. A léziók képi koordinátáit és méretét rögzítettük, megjelenésüket, eltűnésüket, méretük változásait vizsgáltuk. Akut-subakut periódusban megfigyeléseink, a csoportosan elhelyezkeő léziók "összeolvadása" össztérfogat emelkedéssel, a különálló léziók térfogat növekedése, míg bizonyos léziók változatlanok maradtak. Új léziók nem jelentek meg. Hosszú távú követés: A léziók minden alanyban megfigyelhető, években mérhető perzisztenciája.

Vizsgálatunk felhívja a figyelmet arra, hogy a mikroszkopikus vérzések kialakulása nem feltétlenül pillanatszerű, az akut időszakban progressziót mutathat. Ez alapján a SWI megítéléséhez fontos figyelembe venni a trauma óta eltelt időt. A progresszió jelenléte, mértéke összefügghet a beteg állapotával, prognózisával, ez további kutatások szükségességét veti fel.

PTE KK – Neurológiai Klinika

Témavezető: Dr. Gyimesi Csilla

Az epilepsziával élők esetén az antiepileptikumok csak a betegek kétharmadában hoznak tartós rohammentességet. A rohamok potenciálisan súlyos egészségkárosodással járhatnak a balesetveszély miatt, továbbá a gyakori generalizált tónusos-klónusos rohamok jelentik a hirtelen epilepsziás halál fő kockázatát. Antiepileptikum rezisztens fokális epilepsziás betegek bizonyos csoportjaiban igazoltan jobb eredményű az epilepszia sebészeti kezelése. Célunk a multimodális epilepszia sebészeti kivizsgálás gyakorlati alkalmazásának összefoglaló ismertetése a PTE Idegsebészeti klinikán műtéttel kezelt, megelőzően a Neurológiai klinikán kivizsgált antiepileptikum rezisztens betegek klinikai anyaga alapján, a beavatkozás utáni állapot követésével. Vizsgálatunkhoz felhasználtuk a PTE Idegsebészeti Klinikán 2006-14 között sebészi beavatkozáson átesett és megelőzően a Neurológiai Klinikán farmakorezisztens epilepszia miatt kivizsgált betegek klinikai anyagát. Tanulmányoztuk a multimodális preoperatív kivizsgálás lépéseit (anamnézis, videó-EEG monitorozás, koponya MR). Megvizsgáltuk a műtéten átesett betegek követési adatait, a rohamállapot jellemzésével Rezektív epilepszia sebészeti megoldás 54 beteg esetén történt. Tartósan rohammentessé 80%-uk vált, míg jelentősen csökkent a rohamszáma a betegek 11%-ának. Neurostimulációs eljárás 15 beteg esetén (mélyagyi stimuláció (DBS) 7, vagus ideg stimuláció (VNS) 8) történt. Jelentősen csökkent a rohamszám a DBS kapcsán a betegek 86%-ában, míg VNS esetén 25%-ban. Tartós rohammentesség DBS alkalmazásakor 14%-ban alakult ki.

Eredményeink alapján a PTE Kooperatív epilepszia centrumában multimodális, interdiszciplináris preoperatív epilepszia kivizsgáláson és 2006-14 között sebészi beavatkozáson átesett betegek postoperatív követési eredményei a nemzetközi adatokhoz hasonlóak.

A sejtek közötti kapcsolat a felszínükön megjelenő sejtnyúlványok (lamellipódiumok, filopódiumok) közreműködésével valósul meg. Annak ellenére, hogy ezen struktúrák változatos formában jelenhetnek meg, létrejöttükben hasonló molekuláris mechanizmusok valósulnak meg. A soksejtű élőlényekben a közvetlen sejt-sejt kommunikáció is alapvető fontosságú. Sokáig úgy gondolták, hogy a sejtek közötti információ átadása a szoros réskapcsolatok és a különböző szinaptikus utak révén valósulhat meg. A membrán nanocsövek 2004-ben történt felfedezésével a sejtek közötti kommunikáció és anyagtranszport új formáját ismerhettük meg. Ezek a vékony membrán kitüremkedések fizikailag is összekötnek két sejtet. Részt vesznek a jelátvitelben (kalcium szignál), sejtorganellumok (pl. mitokondrium), különböző fehérjék, prionok, lipidek, vezikulák, a DNS és az RNS szállításában. Szerepet játszanak egyes patogének hatékony továbbterjedésében. A membrán nanocsövek kialakulásának egyik feltételezett módja szerint azok filopódium-szerű nyúlványokból fejlődnek ki. Mivel az idegsejtekben nagy mennyiségben megjelenő inzulin receptor szubsztrát fehérje (IRSp53) elősegíti a filopódiumok kialakulását, mikroszkópai eljárásokkal megvizsgáltuk az IRSp53 fehérje nanocsövek kialakulására és morfológiájára gyakorolt hatását sejtkultúrákon. Adatainkat összevetettük a filopódiumok vizsgálatakor korábban kapott eredményekkel. Tanulmányoztuk a latrunkulin hatását már kialakult filopódiumokra és nanocsövekre IRSp53 túlexpresszálas hiányában, illetve amellet.

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy bár a nanocsövek több tekintetben mutatnak hasonlóságot a filopódiumokkal, kialakulásuk alapvető mechanizmusaiban eltérnek azoktól.

PTE ÁOK, MTA-PTE A stressz neurobiológiája kutatócsoport, Pécsi Diagnosztikai Központ

Témavezető: Prof. Dr. Bogner Péter

Bevezetés Temporális lebeny epilepszia (TLE) életkori kezdete hatással lehet az agy funkcionális fejlődésére és akár a lézió kialakulási helyének prediktora is lehet. Annak ellenére, hogy az életkori kezdet hatást gyakorolhat az agyszövetre, limitált adat áll rendelkezésre a fehérállományi diffúziós változások és az epileptogenezis életkori megjelenése között. Anyag és módszer A hemispheriális, lobális és traktus alapú fehérállományi szegmentáció után, látszólagos diffúziós koefficiens (ADC) értékeket számoltunk 22 (11 korai, 11 késői kezdetű) TLE betegből és 22 korban és nemből illesztett kontroll alanyból melyek képadatát egy 3T MRI készülékből gyűjtöttük. Az adatok statisztikai analíziséhez párosítatlan t-próbát és multilineáris regressziót alkalmaztunk. Eredmények Adataink alapján a betegek fehérállományi területein magasabb ADC értékek láthatók összehasonlítva a kontroll csoporttal ($p < 0.01$). A teljes betegcsoportban mért ADC értékek negatívan korreláltak a betegség életkori kezdetével ($p < 0.05$), mely a korai kezdetű betegcsoport eltéréseinek következménye. Ezen diffúziós eltérések nem voltak megfigyelhetők a késői kezdetű betegek csoportjában, azonban pozitív korreláció mutatkozott ($p < 0.05$) az ADC értékek és a komplex parciális rohamok között. Konklúzió Ez a diffúziós eltérés összefüggésbe hozhatók myelin vesztéssel, gliózissal melyet a korai betegségkezdete és az emelkedett parciális rohamszám potencírozhat. A korai kezdetű csoportban a betegség kezdete említhető a fehérállományi változások fő okának, míg a késői kezdetű alanyoknál egy másodlagos hatásként beszélhetünk róla, ami fehérállományi diffúziós eltéréseket produkál.

PTE TTK Kísérletes Állattani és Neurobiológiai Tanszék, és Grastyán Endre Transzlációs Kutatóközpont

Témavezető: Dr. Hernádi István

A humán gyakorlatban a fenntartott figyelem, a fenntartott éberségvizsgálatára és a fáradtságból fakadó figyelemhiány tesztelésére reakcióidő mérésén alapuló pszichomotorosvigilancia tesztet (PVT) alkalmazzák. Továbbá a PVT alkalmas lehet a korai neurokognitív zavarok érzékeny kimutatására is. A tesztben a vizsgálati személyeknek meghatározott időközönként megjelenő vizuális ingerekre kell válaszolniuk. Acélingerek között eltelt idő függvényében a válasz reakcióidejének trendszerű csökkenése figyelhető meg (expektancia hatás). Az expektancia Alzheimer-kórban (AK) kimutathatóan romlik, ami a betegség jellegzetes magatartási markere lehet. Kísérleteinkkel vizsgálni kívántuk, hogy 1) az egészséges humán populációnál megfigyelhető expektancia hatás kimutatható-e rhesus majmokban; 2) az AK-ban érintetthumán populációban tapasztalható expektancia csökkenés kimutatható-e az AK akut farmakológiai modelljén (szkopolamin indukált tranziens amnézia) rhesus majmokban; 3) a szkopolamin hatását ellensúlyozza-e az acetilkolin-észteráz gátló donepezil alkalmazása. Eredményeink alapján a rhesus majmok az emberhez nagyon hasonlóan reagálnak, ami hosszabb várakozási idők esetében gyorsabb reakcióidőben nyilvánul meg. Szkopolamin-kezelés hatására a reakcióidő növekedését és az expektancia hatás elmaradását tapasztaltuk. A donepezil-kezelés a reakcióidőt szignifikánsan javította, azonban az expektancia-hatást nem hozta vissza. A farmakológiai kezelések bizonyították, hogy a PVT paradigma az AKállatkísérletes modelljében alkalmas a gyógyszerfejlesztésben történő további felhasználásra. A PVT paradigma segítségével a különböző támadáspontú kognitív teljesítménycsökkentők (a reakcióidőre és relatív teljesítményre kifejtett hatásuk mellett) az expektanciára gyakorolt hatásuk alapján is vizsgálhatók lehetnek, így a magatartási vizsgálatok transzlációs hatékonysága növelhető.

PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Analitikai Biokémia Tanszék

Témavezető: Dr. Takátsy Anikó, Dr. Márk László

A hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) anti-inflammatorikus és anti-apoptotikus hatásáról számos tanulmány készült. Kísérletünk célja, hogy összehasonlítsuk a PACAP KO , heterozigóta és vad típusú öreg (1,5 éves) nőstény egerek által expresszáldó citokinek és kemokinek eltérését. A citokin array elemzés elvégzéséhez minden csoport esetében vese és máj mintákat vizsgáltunk. Eredményeink alapján azt tapasztaltuk, hogy vad, heterozigóta és PACAP KO egerek adott szövetmintáiban expresszáldó citokinek összetétele tekintetében nincs különbség. Azonban megfigyelhető expressziós eltérés a három csoport között.

PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Témavezető: Prof. Dr. Helyes Zsuzsanna, Dr. Gaszner Balázs

A szomatosztatin 4 receptor (sst4) számos, a stresszreakcióban fontos szerepet játszó agyi struktúrában megtalálható és fontos szerepet játszik az akut stresszhelyzetek szabályozásában. Jelen vizsgálatban a receptor krónikus stresszel szembeni érzékenységben játszott szerepét vizsgáltuk. Kísérleteinkben hím, Sstr4 génhiányos (Sstr4^{-/-}) és vad típusú (Sstr4^{+/+}) egereket használtunk, amelyekben a krónikus variábilis stresszre (KVS) adott viselkedéses és neuroendokrin válaszok, ill. az agyi FosB (krónikus neuronális aktivációs marker) expresszió eltéréseit vizsgáltuk. Sstr4^{+/+} állatokban a KVS egyetlen kimutatható hatása az sötét-világos doboz tesztben a világos dobozfélben töltött idő enyhe megnövekedése volt, ami az Sstr4^{-/-} állatokban elmaradt. A génhiányos egerekben a tail suspension tesztben mutatott immobilitás a krónikus stressz hatására jelentősen megnőtt, míg forced swim tesztben a vad típusúakhoz képest szignifikánsan nagyobb kezdeti immobilitás csökkent. A relatív mellékvese súly mindkét stressznek kitett csoportban jelentősen megnőtt, de a génhiányosokban nagyobb mértékben, míg a relatív csecsemőmirigy súly csökkent. A bazális plazma kortikoszteron koncentráció Sstr4^{-/-} egerekben nagyobbnak bizonyult, de a KVS nem befolyásolta. Sstr4^{-/-} állatokban a centrális és bazolaterális amigdalában a FosB expresszió szignifikánsan megnövekedett, míg vad típusúakban nem változott.

Eredményeink az sst4 receptor fontos szerepét bizonyítják a krónikus stressz hatására kialakuló viselkedéses és neuroendokrin válaszokban.

Támogatás: Nemzeti Agykutató Program B KTIA_NAP_13-2014-0022 (MTA-PTE NAP B, Krónikus Fájdalom Kutatócsoport, azonosítószám: 888819).

PTE TTK Biológiai Intézet, Kísérletes Állattani és Neurobiológiai Tanszék, Retina kutatócsoport

Témavezető: Dr. Dénes Viktória

A hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP), pleiotróp hormonként számos élettani folyamatot szabályoz receptorain keresztül. PAC1 receptorának hat izoformája ismert, melyek embrionális expressziója arra utal, hogy a PACAP a retina ontogenezisében is szerepet vállal. Az izoformák expressziós mintázata azt jelzi, hogy a retina posztnatális fejlődése során a PAC1 izoformák kifejeződése komplex reguláció alatt áll. Jelen dolgozatban célul tűztük ki, hogy fényt derítsünk az izoformák kifejeződését szabályozó mechanizmusokra. A kísérletekben normál körülmények között nevelkedett, 24 órás fény-, vagy sötét adaptált Wistar patkányok retináját vizsgáltuk, P5 kortól P10 korig. A totál és miRNS extrakciót követően reverz transzkripciót végeztük. A Hip és Hop1 receptorok mRNS és miRNS szintjét real-time PCR segítségével állapítottuk meg. Az expressziós különbségek kalkulációjához a deltadeltaCt módszert alkalmaztuk. Statisztikáinkhoz egy-utas ANOVA-t használtunk Post-Hoc Dunnett teszttel. Eredményeink alapján azonosítottunk két miRNS szekvenciát, melyek normál fejlődési körülmények között szabályozhatják a Hip és Hop1 mRNS mennyiségét a patkány retinában. Kimutattuk, hogy a Hip/Hop1 mRNS expressziót a fényinger és annak hiánya is nagymértékben befolyásolja bizonyos fejlődési állapotokban, azonban ebben a regulációban a vizsgált miRNS-ek nem vesznek részt. A mRNS szintek emelkedése ebben az esetben a transzkripció serkentésén vagy splicing reguláción keresztül valósulhat meg, melyben parakrin regulátorként a dopamin és melatonin is szerepet kaphat.

A terhesség alatti dohányzás bizonyítottan károsító hatással bír a születendő magzat neurológiai és szomatikus fejlődésére. A koraszülött retinopathia multifaktoriális, vazoproliferatív kórkép, melynek incidenciája emelkedik a születési súly és kor csökkenésével. Az irodalomban ellentmondásos adatok szerepelnek a terhesség alatti dohányzás és a koraszülött retinopathia kapcsolatáról, valamint állatkísérletes vizsgálat sem áll rendelkezésre. Célunk ezért egy olyan állatmodell kidolgozása volt, melyben a prenatális dohányzást mint a koraszülött retinopathia egyik lehetséges rizikófaktorát vizsgálni tudtuk. Modellünkben Sprague-Dawley patkányokat naponta 2x40 percre dohányfüst-expozíciónak tettünk ki a megtermékenyítéstől a szülésig., melyhez zárt rendszerű dohányoztató készüléket használtunk. Az újszülött állatokat az 50/10 OIR modellnek megfelelően alternáló (hyper-, és hypoxiás) közegbe helyeztük a 0.-14. életnapig. Ezt szobalevegőn töltött öt nap követte, mely alatt funkcionális elektroretinográfiás vizsgálatot hajtottunk végre. A ideghártyák feldolgozása a 19.-21. napon történt, a mintákat isolectinnel festettük, fluoreszcens mikroszkóppal vizsgáltuk, majd digitalizáltuk. Az így kapott feldolgozott retinákon képszerkesztő program segítségével határoztuk meg az avascularis területek arányát. A kapott eredményeket t-próba segítségével értékeltük.

Eredményeink azt mutatták, hogy a terhesség alatti dohányzás szignifikánsan ($p < 0,05$) növelte a patkány retinák avascularis területeinek kiterjedését, összhangban a retinopathia súlyosságával. Ezt szövettani és funkcionális vizsgálatainkkal is alátámasztottuk. Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy az intrauterin dohányfüst-expozíció potenciális rizikótényező és súlyosbító körülmény a koraszülött retinopathia kialakulásában.

PTE ÁOK Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola

Témavezető: Prof. Dr. Janszky József

Az orvos patobiográfusok számára nagy kihívást és egyben lehetőséget is jelent a híres egyéniségek betegségének újraelemzése a korszerű neurobiológiai eredmények tükrében. Dosztojevszkij neurológiai és pszichiátriai betegségének retrospektív diagnózisa különösen izgalmas területnek bizonyul. Az orosz író köztudottan epilepsziában szenvedett, azonban a kóros játékszenvedély, mely egész felnőttkorában jellemző problémaként volt jelen, kevésbé ismert életrajzi tény. Habár az író epilepsziás betegségére vonatkozó retrospektív diagnózis kérdése komoly tudományos viták témáját képezte neves epileptológus kutatók között, az újabb neurobiológiai adatok az insularis cortex diszfunkciójának hipotézisét valószínűsítik Dosztojevszkij ritka, extatikus rohamokkal színezett epilepszia betegségének a hátterében. Ezt a hipotézist tovább erősíti a kóros játékszenvedély hátterében álló, funkcionális képalkotással és lézió-kontroll kutatásokkal a közelmúltban alátámasztott insularis diszfunkció ténye. Dosztojevszkij neurológiai (epilepszia) és pszichiátriai (kóros játékszenvedély) betegségeit vizsgálva arra a következtetésre juthatunk, hogy e két betegség útja keresztezi egymást a háttérben álló patológiát tekintve.

Előadásomban röviden bemutatom a két betegség patomechanizmusára vonatkozó kutatócsoportunk által kidolgozott teóriát, amely szerint nemcsak az epilepsziás extatikus rohamok, de az író kóros játékszenvedély betegsége is az insularis kéreghez köthető predikciós hiba – predikciós hibakódolás rendszer diszfunkciójának a következménye.

PTE ÁOK, Anatómiai Intézet

Témavezető: Prof. Dr. Reglődi Dóra

A hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) neuroprotektív és antiinflammatorikus hatásáról számos tanulmány készült. Korábbi adataink alapján feltételezzük, hogy a PACAP KO egerek endotoxin-indukálta fertőzés hatására nagyobb fokú gyulladással reagálnak, mint vad típusú társaik. Kísérletünk célja, hogy összehasonlítsuk a PACAP KO és vad típusú egerek retináinak i.p. LPS (12 mg/kg) kezelés hatására expresszálandó citokinek eltérését, valamint a folyamat alatt kialakuló esetleges funkcionális (elektroretinográfia) változásait. Az elektroretinográfia vizsgálatainkat valamint a citokinarray analízisünket az LPS fertőzéstől számított 24h elteltével hajtottuk végre. Eredményeink alapján azt tapasztaltuk, hogy kontroll körülmények között a vad típusú, illetve a PACAP KO egerek retinájában expresszálandó citokinek tekintetében nincs különbség. Azonban akut gyulladás hatására a fertőzést követően több fehérje esetén volt megfigyelhető expressziós eltérés a két kezelt csoport között. Az LPS kezelt PACAP KO egerekben a G-CSF, az IL-1 α , az IP-10, a JE, a KC és a MIP-1 α szintje szignifikánsan emelkedett. Az elektroretinográfia vizsgálatnál az LPS kezelt KO állatokban gyulladás alatt az 'a' hullám komponens csökkent, míg a 'b' hullám komponens esetében változás nem volt megfigyelhető. Vizsgálataink alapján elmondhatjuk, hogy az endogén PACAP fontos védő szerepet játszhat a retinális akut gyulladásos folyamatokban.

Támogatók: OTKAK104984, KTIA_NAP_13-1-2013-0001, MTA-PTE Lendület Program, Arimura Foundation, TAMOP-4.1.1.C-13/1/KONV-2014-0001, TAMOP-4.2.2.B-15/KONV-2015-0011, TAMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001, „National Excellence Program”, the Janos Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences, SROP-4.2.2/B-10/1-2010-0029 Supporting Scientific Training of Talented Youth at the University of Pecs

PTE ÁOK, Anatómiai Intézet

Témavezető: Dr. Tamás Andrea

Munkacsoportunk több éve foglalkozik a hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid(PACAP) laktációban betöltött szerepének vizsgálatával. Az emberi anyatejben számos más bioaktív vegyület is megtalálható, amelyek szintén fontosak lehetnek az újszülött immunkompetenciájának kialakulásában, mint a makrofág migráció inhibitor faktor (MIF) és egyéb kemokinek, proteinek (Fractalkine, MIP-1B, Eotaxin, MDC, RANTES, EGF, MCP-1, GRO, Flt-3L, CD40).

Jelen kísérletünkben 6 hónapon keresztül követtük a faktorok változását az emberi anyatej vizes és zsíros fázisában. Az anyatej összetételét számos külső tényező befolyásolja, így az újszülött neme is, ezért azt is vizsgáltuk, hogy van-e különbség a lány és fiú újszülöttek mintái között. Vizsgálataink során a szoptatás első hat hónapjában 5ml anyatejet gyűjtöttünk havonta. A mintákat centrifugálással vizes és lipid fázisra bontottuk. A lipid fázist szonikáltuk, majd ultracentrifugálással abból egy zsíros és egy vizes frakciót nyertünk. A minták MIF tartalmát ELISA-kit segítségével, a bioaktív faktorokat Luminex-módszerrel mértük. A zsírtalanított tejminták PACAP mennyiségét radioimmunoassay módszerrel vizsgáltuk. A rendelkezésünkre álló irodalmi adatok alapján méréseink során elsőként tudtuk kimutatni ezen bioaktív faktorokat a tejminták mindhárom fázisában, ahol mindegyik faktor esetében szignifikánsan magasabb koncentrációt mértünk a vizes fázisban. Szintén elsőként végeztünk hosszú távú 6 hónapos követést, amely során elsődleges méréseink nem találtak szignifikáns változást az egyes faktorok szintjében a vizsgált periódus alatt, azonban egyes kemokinek mennyisége emelkedő tendenciát mutat (pl.:MIF,CD40,Fractalkine). Az újszülöttek neme alapján szignifikáns eltérést eddig nem tudtunk detektálni.

Jövőbeni célunk ezen bioaktív faktorok laktációban kifejtett hatásának feltérképezése további klinikai és molekuláris biológiai vizsgálatok segítségével.

PTE KK – Szívgyógyászati Klinika

Témavezető: Dr. Faludi Réka

A B-típusú nátriuretikus peptid(NT-proBNP) szintje gyakran emelkedett COPD-s betegekben. A súlyosan emelkedett érték a systolés bal kamra(LV) elégtelenség jele lehet. Munkánk célja annak vizsgálata volt, hogy egy megtartott ejekciós frakciójú COPD-s csoportban mely tényezők befolyásolják az NT-proBNP szintet.

Betegek, módszerek: 65 fő, GOLD II.-IV.stádiumban lévő beteget vizsgáltunk (61±9 év,36 férfi). A pitvarfibrilláció, LV EF<45% és a bal szívfél szignifikáns vitiumai kizárási kritériumként szerepeltek. A standard echokardiográfiás mérések mellett a jobb kamra(RV) funkció megítélésére TAPSE és RVFAC került meghatározásra. Bal és jobb pitvari areát mértünk, testfelszínre normalizáltuk(LAa és RAa index). A mitrális és tricuspidalis beáramlási görbe paraméterei(E, A)mellett szöveti Doppler segítségével systolés(s), kora-(e')és késő-(a')diastolés myocardialis longitudinális sebességeket mértünk a mitrális és tricuspidalis anuluson. Mindkét szívfélben kiszámítottuk az E/A,E/e' és az e'/a' arányt.

Eredmények: Az NT-proBNP értéke 212±373pg/ml volt. Az lnNTproBNP szignifikáns korrelációt mutatott a mitrális (r=0,535; p=0,000) és tricuspidális insufficiencia fokával (r=0,619; p=0,000), a RV nyomással (r=0,443; p=0,018), a LV töltőnyomást jellemző E/e' paraméterekkel (laterális: r=0,335; p=0,008; septális: r=0,428; p=0,001), mindkét pitvar méretével (LAa index: r=0,463; p= 0,000; RAa index: r=0,386; p=0,002) és a RV bazális átmérőjével (r=0,390; p=0,002). Többszörös lineáris regressziós analízis alapján a lnNT-proBNP szint független prediktorai a septális E/e' és a TI foka voltak (r=0,754; p=0,000; F=16,468). Nem volt összefüggés a lnNT-proBNP érték és a kamrák systolés funkcióját jellemző paraméterek között.

Következtetések: COPD-ben a bal és a jobb szívfél diastolés funkciója gyakran károsodott és ez nagymértékben hozzájárul az NT-proBNP szint emelkedéséhez.