

XXIV.
KORÁNYI FRIGYES
TUDOMÁNYOS FÓRUM

2019. március 21-22.

ABSZTRAKTFÜZET



Korányi Frigyes Szakkollégium
Semmelweis Egyetem

Szerkesztette:
Antal Dóra

Borítóterv:
Kovács Fanni, Antal Dóra

Nyomdai kivitelezés: Korrekt Nyomda Kft.

„A természet nagy elvekre épül. A természet nem épít külön elveket egy fának, egy bokornak, egy virágnak, egy embernek. Minden egy közös nagy alapelvre épül, úgyhogy végeredményben mindegy, hogy mit tanulmányozunk, ha elég értelmesek vagyunk ahhoz, hogy az élet alapelveit, szerkezetét megértsük.”

Szent-Györgyi Albert

Semmelweis Egyetem

„Az orvos-, egészségtudományi és gyógyszerészképzés
tudományos műhelyeinek fejlesztése” című,

EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 azonosítószerű projekt



Támogatók:

Korányi Frigyes Szakkollégium
Alapítvány az Orvosi Szakkollégistákért

Semmelweis Egyetem Baráti Köre

Richter Gedeon Nyrt.

Egis Gyógyszergyár Zrt.

Magyar Immunológiai Társaság

Amerikai Magyar Orvosszövetség

EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 projekt

Clarion Grafikai Stúdió

**A Tudományos Fórum házigazdája a
Semmelweis Egyetem
Korányi Frigyes Szakkollégiuma.**

Főszervező:

Antal Dóra

Igazgató:

Dr. Godó Ferenc

**A XXIV. Korányi Frigyes
Tudományos Fórum pártfogói:**

Fővédnök:

Prof. Dr. Merkely Béla

rektor, klinikaigazgató
egyetemi tanár, az MTA doktora
Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
Semmelweis Egyetem

Védnök:

Prof. Dr. Horváth Ildikó

egészségügyi államtitkár
egyetemi tanár, az MTA doktora
Országos Korányi Tbc és Pulmonológia Intézet
Semmelweis Egyetem

Köszöntés

Tisztelt Előadók, Bizottsági Tagok és Résztevők!

Idén már huszonnegyedik alkalommal kerül megrendezésre a Korányi Frigyes Tudományos Fórum, jövő ilyenkor már egy negyedszázad lesz a hátunk mögött. A konferencia megálmodása óta célunk, hogy a hallgatók ne egyszerűen megmérettessenek, hanem mindenki élményekkel, tapasztalatokkal gazdagodjon, érdeklődő, nyitott légkörben prezentálhassa saját munkáját. Évről évre igyekszünk valami újat nyújtani, bővíteni az esemény adta lehetőségek körét, hogy minél több impulzus érje a jelentkezőket segítve ezzel tudásuk és látókörük szélesítését.

Tavaly kísérleti jelleggel négy szekcióban újfajta prezentációs formát próbáltunk ki. A visszajelzések kedvező volta arra sarkallt minket, hogy idén minden szekcióban interaktív poszterdiszkussziót hirdessünk meg. Úgy gondoljuk, hogy a munka ilyen módon történő bemutatása során jobban meg lehet ítélni a hallgató tudását, felkészültségét, kiviláglik, hogy mélységeiben is jártas-e az illető a témában, valamint változatosabb kommunikációs helyzeteket teremt a magyarázattól kezdve az érvelésen át a dialógusig. Reméljük, hogy Önöknek is kedvére lesz az interaktív poszterdiszkusszió!

Ezen felül – főképp a véletlennek köszönhetően – idén a szekciók között meghívott előadókat hallgathatnak majd a résztvevők. Véleményem szerint ezek az előadások tökéletesen beleillenek a Fórum koncepciójába, hiszen arra törekszünk, hogy változatos programot állítsunk össze, minél nagyobb legyen a felkínált tapasztalatszerzési lehetőségek tárháza. Idén március 21-én Barabási Albert-László látogat el hozzánk, aki „A Képlet: Mit tudunk a tudományos pályáról az adatok alapján?” címmel tart előadást. Pénteken pedig Dr. Zalatnai Attila tisztel meg minket „Művészetek egy patológus szemével” című előadásával.

Idén is lesz borkóstoló a tavalyi sikeren felbuzdulva, továbbá ebben az évben is megrendezésre kerül a RECOOP-FKSD International Student Conference, melynek helyszíne ezúttal Pozsony lesz április 10. és 14. között. Reméljük, hogy ez a rendezvény szintén sikeres lesz!

A Fórumot a hagyományokhoz híven Dr. Godó Ferenc igazgatóúr vezetésével a Korányi Frigyes Szakkollégium tagjai rendezik, így engedjék meg, hogy mindannyiunk nevében köszöntsem Önöket, és kívánjak sok sikert, szép élményeket, tartalmasan eltöltött perceket! Isten hozta Önöket nálunk!



Antal Dóra
főszervező, orvostanhallgató

2019. MÁRCIUS 21., CSÜTÖRTÖK

KLUBHELYISÉG		I. EMELETITÁRSALGÓ	II. EMELETITÁRSALGÓ
8 ⁰⁰ -8 ³⁰	Megnyitó		
8 ³⁰ -9 ⁰⁰			
9 ⁰⁰ -9 ³⁰			
9 ³⁰ -10 ⁰⁰	Molekuláris onkológia, jelátvitel és szubcelluláris folyamatok (9.30-12.00)	Csecsemő- és gyermekkori megbetegedések, neonatológia (9.30-12.00)	Klinikai kardiológia és pulmonológia (9.30-12.15)
10 ⁰⁰ -10 ³⁰			
10 ³⁰ -11 ⁰⁰			
11 ⁰⁰ -11 ³⁰			
11 ³⁰ -12 ⁰⁰			
12 ⁰⁰ -12 ³⁰			
12 ³⁰ -13 ⁰⁰	Dr. Barabási Albert-László előadása (12.45-13.30)		
13 ⁰⁰ -13 ³⁰			
13 ³⁰ -14 ⁰⁰	Délelőtti szekciók Eredményhirdetése		
14 ⁰⁰ -14 ³⁰	Operatív medicina (14.00-16.15)	Transzlációs medicina (14.00-16.15)	Kísérletes és klinikai immunológia, mikrobiológia, genetika (14.00-16.30)
14 ³⁰ -15 ⁰⁰			
15 ⁰⁰ -15 ³⁰			
15 ³⁰ -16 ⁰⁰			
16 ⁰⁰ -16 ³⁰			
16 ³⁰ -17 ⁰⁰	Délutáni szekciók eredményhirdetése (kb. 16.45-től)		
17 ⁰⁰ -18 ⁰⁰			
18 ³⁰ -21 ⁰⁰	Borest (18.30-kb. 21 óráig)		

Ebéd
(udvar)

2019. MÁRCIUS 22., PÉNTEK				
	KLUBHELYISÉG	I. EMELETITÁRSALGÓ	II. EMELETITÁRSALGÓ	
8 ⁰⁰ -8 ³⁰				
8 ³⁰ -9 ⁰⁰				
9 ⁰⁰ -9 ³⁰				
9 ³⁰ -10 ⁰⁰	Belgyógyászat, konzervatív orvostudomány (9.30-12.00)	Gyógyszerfejlesztés, biometodika, biológiai modellek, future medicine (9.30-12.15)	Neurodegeneratív betegségek, ideg- és viselkedéstudományok (9.30-12.15)	
10 ⁰⁰ -10 ³⁰				
10 ³⁰ -11 ⁰⁰				
11 ⁰⁰ -11 ³⁰				
11 ³⁰ -12 ⁰⁰				
12 ⁰⁰ -12 ³⁰				
12 ³⁰ -13 ⁰⁰	Dr. Zalatnai Attila előadása (12.45-13.30)			
13 ⁰⁰ -13 ³⁰				
13 ³⁰ -14 ⁰⁰	Délelőtti szekciók Eredményhirdetése			
14 ⁰⁰ -14 ³⁰	Képzalkotó eljárások és nukleáris di- agnosztika (14.00-16.30)	Kísérletes kardiológia és angiológia (14.00-16.45)	Klinikai onkológia és onkodiagnosztika (14.00-16.15)	
14 ³⁰ -15 ⁰⁰				
15 ⁰⁰ -15 ³⁰				
15 ³⁰ -16 ⁰⁰				
16 ⁰⁰ -16 ³⁰				
16 ³⁰ -17 ⁰⁰	Délutáni szekciók eredményhirdetése (kb. 16.45-től)			

PROGRAM

Nyitóünnepség

Időpont: 2018. március 21. (csütörtök) 8⁰⁰ – 9⁰⁰

Beszédet mond:

Prof. Dr. Merkely Béla, rektor
Köszöntő, megnyitás

Prof. Dr. Horváth Ildikó, egészségügyi államtitkár
Köszöntő

Előadást tart:

Prof. Dr. Katona István
„Az agy, a vihar és a füves cigi” címmel

Meghívott előadók

Barabási Albert-László(03.21. 12.45-13.30.)
„A Képlet: Mit tudunk a tudományos pályáról az adatok alapján?”

Dr. Zalatnai Attila(03.22. 12.45-13.30.)
„Művészetek egy patológus szemével”

Borest

Időpont: 2019. március 21. (csütörtök) 18³⁰-tól

Az estét vezető borász:

Bozzai Zsófia

borszakértő, szőlész-borász szaktanácsadó
főszerkesztő, Bor és Piac magazin

Az esten részt vevő tanárok:

Dr. Sebestyén Anna, tudományos főmunkatárs

Dr. Fésűs Luca, PhD-hallgató

Dr. Pós Zoltán, egyetemi docens

Dr. Szanda Gergő, egyetemi adjunktus

Szekciók jegyzéke

Molekuláris onkológia, jelátvitel és szubcelluláris folyamatok	15
Csecsemő- és gyermekkori megbetegedések, neonatológia	29
Klinikai kardiológia és pulmonológia	43
Transzlációs medicina és diagnosztika	59
Operatív medicina	73
Kísérletes és klinikai immunológia, mikrobiológia, genetika	85
Belgyógyászat, konzervatív orvostudomány	99
Neurodegeneratív megbetegedések, ideg- és viselkedéstudományok	111
Gyógyszerfejlesztés, biometodika, biológiai modellek, future medicine	125
Képalkotás és nukleáris diagnosztika, radiológia	139
Kísérletes kardiológia és angiológia	153
Klinikai onkológia és onkodiagnosztika	167



Molekuláris onkológia, jelátvitel és szubcelluláris folyamatok

A szekció időpontja:

2019. március 21. 9³⁰ – 12⁰⁰

A BÍRÁLÓBIZOTTSÁG TAGJAI

Dr. Ivanics Tamás

egyetemi docens

Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Semmelweis Egyetem

Dr. Horváth Eszter Mária

egyetemi adjunktus

Élettani Intézet, Semmelweis Egyetem

Dr. Sebestyén Anna

tudományos főmunkatárs

I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem

A SZEKCIÓ ELŐADÁSI RENDJE

Időszak	Előadó	Előadás címe
9 ³⁰ –9 ³³	Végh András <i>SE ÁOK VI.</i>	G-quadruplexek stabilitása és kölcsönhatásai: új targetek a molekuláris onkológiában
9 ³³ –9 ³⁶	Bui Dávid <i>SE GYTK IV.</i>	A 2-oxobutanoát hatása a mitokondriális szubsztrát-szintű foszforilációra
9 ³⁶ –9 ³⁹	Kerkovits Nóra <i>SE ÁOK VI.</i>	A C3a komplementfehérje vazóaktív hatása és az azt közvetítő jelátviteli mechanizmusok
9 ³⁹ –9 ⁴²	Mászi Anikó <i>SE GYTK V.</i>	A γ -aminovajsav metabolizmusa izolált mitokondriumokban és központi idegrendszeri tumorsejtekben
9 ⁴² –9 ⁴⁵	Horváth Viktória <i>SE ÁOK IV.</i>	A kannabinoid 1-es típusú receptor (CB1R) működésének és expressziós szintjének összefüggése
9 ⁴⁵ –9 ⁴⁸	Nagy Simon Péter <i>SE ÁOK IV.</i>	Az oszteoklasztok fejlődésének nyomon követése egy új fluoreszcens mikroszkópiás módszer segítségével
9 ⁴⁸ –9 ⁵¹	Zakariás Sára <i>SE ÁOK V.</i>	A szukcinát-dehidrogenáz enzim gátlásának biokémiai és sejtbiológiai hatásai
9 ⁵¹ –9 ⁵⁴	Gyetvai Zsófia <i>ELTE TTK III.</i>	Az Ykt6 fehérje szerepe a krinofágiában
9 ⁵⁴ –9 ⁵⁷	Schulc Klára <i>SE ÁOK III.</i>	A pozitív és negatív kapcsolatok szerepe különböző rákos hálózatokban
9 ⁵⁷ –10 ⁰⁰	Homoki Orsolya <i>PTE ÁOK IV.</i>	Olaparib kezelés hatására bekövetkező molekuláris biológiai változások HeLa sejtvonalon
10 ⁰⁰ –10 ³⁰	Kötetlen posztermegtekintés	
10 ³⁰ –12 ⁰⁰	Diszkusszió a poszterekknél	



G-quadruplexek stabilitása és kölcsönhatásaik: új targetek a molekuláris onkológiában

Végh András

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, VI.

Kulcsszavak: G-quadruplex; génexpresszió

A genommal kapcsolatos ismereteink az utóbbi évtizedekben rohamosan bővülnek. Ma már jóval többet tudunk a DNS molekuláról, mint amikor Watson és Crick leírta annak szerkezetét. Azóta tudjuk, hogy a Watson-Crick-féle hidrogénhidak helyett úgynevezett Hoogsteen-féle hidrogénkötések is létrejönnek, melyek négytagú planáris gyűrűbe szervezik a guaninokat, így létrehozva a G-quadruplexnek keresztelt szerkezetét. Ezen struktúrákat először a telomér régiókban, majd onkogének promotereiben írták le, mely felveti a daganatok képződésében és működésében betöltött szerepüket. Emellett megállapítást nyert szerepük egyes neurodegeneratív betegségek, immunológiai folyamatok, valamint virális- és protozoon-fertőzések patogenezisében. Ezen szekvenciák orvosi biológiai jelentősége megkérdőjelezhetetlen.

Méréseinket eleinte egy tizenöt bázisból álló egyszálú DNS-en, a „thrombin binding aptamer”-en (TBA) végeztük, amely a trombin véralvadási faktort köti. Ezután vizsgáltuk a humán telomér (hTel) stabilitását és kölcsönhatásait, majd munkánkat egy onkogén-promoter szekvencia (c-myc) használatával folytattuk.

A G-quadruplexeket (TBA) kezdetben infravörös (IR) spektroszkópiával vizsgáltuk, majd fluoreszcens jelzéssel ellátott molekulák (TBA, hTel) alkalmazásával a G-quadruplex kialakulását ill. annak stabilizáló ligandumokhoz való kötődését FRET (Förster típusú energiatranszfer) segítségével detektáltuk.

A quadruplex-fehérje kölcsönhatás IR vizsgálatára sikeresen egy in vitro modellt fejlesztettünk ki a TBA segítségével; emellett a G-quadruplex szerkezet kialakulását, nem nukleotid molekulákhoz való kötődését tanulmányoztuk fizikai és kémiai változók függvényében. A quadruplex szerkezet stabilizálása fontos cél a különböző daganatterápiás alkalmazások szempontjából. A hTel és a c-myc szekvenciákat stabilizáló TMPyP4 ill. BRACO19 molekulákat vizsgáltuk; megállapítottuk, hogy kötődnek, és meghatároztuk a kötés paramétereit. Célunk olyan in vitro modellek kidolgozása, melyek segítségével a klinikai relevanciával bíró G-quadruplex-fehérje kölcsönhatások könnyen vizsgálhatók lehetnek, így az adott betegségek molekuláris háttere és a célzott kezelés kifejlesztése egyszerűbbé válhat.

Témavezető:

Prof. Dr. Smeller László, *egyetemi tanár*, SE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP-18-2

Etikai engedély: -



A 2-oxobutanoát hatása a mitokondriális szubsztrátszintű foszforilációra

Bui Dávid

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, IV.

Kulcsszavak: mitokondrium; szukcinát-KoA ligázok; alfa-ketovajsav

Számos daganatos sejt jellemzője, hogy oxigénszegény környezetben, vagy a mitokondriális elektrontranszportlánc károsodása mellett is nagymértékű életképességet mutat. Ilyen körülmények között viszont az ATP-szintáz, reverzibilitása miatt a mitokondrium a citoplazmatikus ATP fogyasztójává válhat. Ennek megelőzéséhez szükséges egy alternatív mitokondriális ATP-forrás, ezt nevezzük mitokondriális szubsztrátszintű foszforilációnak. Kutatócsoportunk eredményei szerint az egyik ilyen forrást a szukcinát:KoA ligáz (más néven szukcinil-KoA szintáz) direkt ATP-t (vagy GTP-t) eredményező reakciója jelenti. Azonban ez a reakció reverzibilis, így iránya befolyásolható. Ezen megfontolások alapján olyan endogén metabolikus utakat kerestünk, melyek hátrányosan befolyásolhatják a szukcinát:KoA ligáz általi ATP termelést és ezáltal ilyen sejtek energetikai állapotát. A 2-oxobutánsav lebontása egy ilyen lehetőséget jelent.

Kísérleteinket egészséges, vad típusú egerek szerveiből izolált mitokondriumokon végeztük. A membránpotenciál változását szafarin kationos fluoreszcens festék segítségével követtük nyomon. A szubsztrátszintű foszforiláció vizsgálatára a kutatócsoportunk által kifejlesztett kísérleti protokollt használtuk. Ez az adenin nukleotid transzlokáz mediálta reverzibilis transzport membránpotenciálra gyakorolt hatását vizsgálja rotenon inhibíció jelenlétében.

Kísérleteinkben először igazoltuk a 2-oxobutanoát mérsékelt polarizáló hatását, mely gátlható szelektív inhibitorokkal. A mitokondriális szubsztrátszintű foszforilációt NADH-t szolgáltató szubsztrátok jelenlétében vizsgálva dóziszfüggő csökkenést tapasztaltunk 2-oxobutanoát hatására. Tehát annak ellenére, hogy a 2-oxobutanoát szukcinil-KoA-vá metabolizálódik, mivel az átalakulása egy ATP-felhasználó lépést foglal magában, így összességében a mitokondriális szubsztrátszintű foszforilációt csökkenti. Következtetésként kijelenthetjük, hogy a 2-oxobutanoát hasznos lehet a mitokondriális szubsztrátszintű foszforiláció és így a bioenergetikai utak modulálásában.

Témavezető:

Dr. Chinopoulos Christos, *egyetemi docens*, SE Orvosi Biokémiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: FIKP-61822-64888-EATV; NKFIH KH129567

Etikai engedély: -



A C3a komplementfehérje vazóaktív hatása és az azt közvetítő jelátviteli mechanizmusok

Kerkovits Nóra

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: komplement; vazoreguláció; prosztanoid

Bevezetés. Korábbi kísérleteinkben kimutattuk, hogy a komplement rendszer lektin útjának fontos proteáz komponense, a mannóz-kötő lektin asszociált szerint-proteáz 1 (MASP-1) endothelium és nitrogén-monoxid-függő, specifikusan a PAR2 receptor által közvetített vazorelaxációt okoz. Jelen kísérleteinkben arra kerestük a választ, hogy a komplement rendszer más fehérjei is bírnak-e specifikus receptorhoz köthető akut vazóaktív hatással. Méréseinkben a szervezetben legnagyobb mennyiségben előforduló komplementfehérje, a C3 aktivált formájának (C3a) érhatásait vizsgáltuk.

Módszerek. Felnőtt hím C57/Bl6 vad típusú (WT), ciklooxygenáz 1-deficiens (COX1 KO) és tromboxán prosztanoid receptor-deficiens (TP KO) egerek thoracalis aorta szegmentjeit vizsgáltuk izometriás körülmények között miográfon. Az érválaszokat a 124 mM K⁺ indukálta kontrakcióra normalizáltuk. A C3a hatásának vizsgálatára a C3a (63-77) agonista peptidet, valamint a C3a receptor specifikus gátlószerét, az SB290157-et használtuk.

Eredmények. Vad típusú egerek erein a C3a (63-77) peptid jelentős kontrakciót okozott (33±5%), mely hatás endothelirtásra nem változott (37±7%). A C3a fragmentet COX1 KO állatok érszegmentjein alkalmazva a WT erekhez képest szignifikánsan kisebb kontrakciót mérünk (10±2%). Hasonló csökkenést figyeltünk meg a C3a (63-77) -t TP KO egerekből származó ereknek beadva (4±1%). A C3a receptor antagonistával előkezelt intakt endotheliumú WT erek csökkent választ mutattak.

Következtetések. Kísérleteinkben a C3a (63-77) komplement peptid vazokonstriktációt okozott. Ez a hatás nem csökkent endothelium hiányában sem. Az érhatás csökkenése volt azonban megfigyelhető ciklooxygenáz 1 deficiencia mellett, valamint a C3a (63-77) kiváltotta vazokonstriktor válasz csökkenéséhez vezetett a tromboxán receptor hiánya is. A C3a receptor gátlásával lecsökkent a C3a (63-77) érhatása. Eredményeink szerint a komplement fragmens peptidok endotheliumtól független vazokonstriktációt okoznak. Mivel a hatás a COX1 és/vagy a TP hiányában hasonló módon csökkent, a folyamat hátterében egy prosztanoid konstriktor mediátor felszabadulásának szerepe valószínűsíthető.

Témavezető:

Prof. Dr. Benyó Zoltán, *egyetemi tanár*, SE Klinikai Kísérleti Kutató Intézet
dr. Ruisanchez Éva, *egyetemi adjunktus*, SE Klinikai Kísérleti Kutató Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP-18-2-I-SE-12, STIA-M-17, valamint NKFIH OTKA K-101775, K-115623, K-125174 és NVKP_16-1-2016-0042

Etikai engedély: Pest Megyei Kormányhivatal Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Igazgatósága, 2014.12.14., PEI/001/2706-13/2014



A γ -aminovajsav metabolizmusa izolált mitokondriumokban és központi idegrendszeri tumorsejtekben

Mászi Anikó

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, V.

Kulcsszavak: GABA; mitokondrium; metabolizmus; oxigénfogyasztás; központi idegrendszeri tumorsejt

A γ -aminovajsav (GABA) a központi idegrendszer legfőbb gátló neurotranszmittere. A GABA a GABA-shunt-on keresztül metabolizálódik, többnyire gliasejtekben. Metabolizmusa során szukcinát-szemialdehid, majd szukcinát keletkezik. Kutatócsoportunk a GABA hatását vizsgálta agyi mitokondriumok, mikroglia és központi idegrendszeri tumorsejtek metabolizmusára. Kísérleteinkhez a mitokondriumokat tengerimalac agykéregből izoláltuk, az oxigénfogyasztást Clark-elektóddal mértük. A sejtes vizsgálatokat BV-2 mikroglia, illetve U251 glioblasztoma sejteken végeztük. A sejtek oxigénfogyasztását, illetve az extracelluláris médium pH változását, melyből a glikolízis intenzitására, illetve az oxidatív dekarboxilezésre következtethetünk, Seahorse műszerrel követtük nyomon. A GABA-t egyedüli szubsztrátként alkalmazva a mitokondriális oxigénfogyasztásban nem tapasztaltunk jelentős változást. Azonban kombinációban α -ketoglutaráttal az oxidáció nagymértékben fokozódott.

A BV-2 mikroglia sejtek GABA metabolizmusát artificális cerebroszpinális folyadékban vizsgáltuk. A GABA önmagában jól oxidálódott és más ismert központi idegrendszeri szubsztráttal (glukóz, piruvát, acetát) kombinálva tovább fokozta az oxidációt, illetve szétkapcsolószert jelenlétében a maximális respirációt. Egyedül a glutamin mellett nem tapasztaltunk jelentős változást. A GABA U251 glioblasztoma sejteken is jelentősen fokozta az oxigénfogyasztást, és hasonlóan a BV-2 mikroglia sejtekhez glutamin után adva a GABA-t, nem tapasztaltunk szignifikáns növekedést.

Eredményeink rámutattak, hogy a GABA fontos szerepet tölt be az agyi metabolizmusban, tápanyagként való felhasználása a központi idegrendszeri tumorsejtekben intenzív és befolyásoló farmakológiai célpont lehet a daganatos betegségek kezelésében.

Témavezető:

Prof. Dr. Tretter László, *intézetigazgató, egyetemi tanár*, SE Orvosi Biokémia Intézet
Dr. Sváb Gergely, *Phd hallgató*, SE Orvosi Biokémia Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



A kannabinoid 1-es típusú receptor (CB1R) működésének és expressziós szintjének összefüggése

Horváth Viktória

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: Cannabinoid Receptor Cb1; Leptin; Plazmid; Protein Biosynthesis

Az endokannabinoidok élettani funkciói közül kiemelt jelentőségű táplálékfelvételt fokozó, orexigén hatásuk. A szervezet egyik legjelentősebb anorexigén hormonja, a leptin csökkenti az endokannabinoidok mennyiségét a hypothalamusban, s ezáltal is táplálékfelvételt gátló hatású. Nem tudni azonban, hogy a leptin a kannabinoidok hatásait közvetítő CB1R jelátvitelét is módosítja-e. Ezért a CB1R-ről induló jelátvitel leptin-érzékenységet rekombináns leptin-és CB1 receptort kifejező általános sejtélettani modellsejteken terveztük vizsgálni. A CB1R-t kódoló plazmiddal való transzfekció azonban jelentősen gátolta a leptin receptor expresszióját, megakadályozva ezzel a kérdés vizsgálatát. Célunk ezért a CB1R kifejeződésének (receptormennyiség/sejt) mérséklése volt, amennyiben lehetséges a transzfektált sejtek arányának (CB1R-pozitív sejtek/teljes sejtszám) állandósága mellett. Először a CB1R plazmid DNS-mennyiségének hatását vizsgáltuk: HEK sejtekben a DNS-mennyiség csökkentése a fluoreszcens CB1R-t kifejező sejtek arányának koncentrációfüggő csökkenését eredményezte, de az egy sejtre jutó receptormennyiség nem változott. A CB1R cytomegalovirus (CMV) promóterét ezért a gyengébb transzkripció-s aktivitású HHV-timidin-kináz (TK) promóterre cseréltük. A promóter cseréje a CB1R expresszióját hozzávetőlegesen 2 nagyságrenddel csökkentette a CMV-CB1R-hoz képest, ennek ellenére a CB1R agonistával kiváltott jelátviteli válasz (Erk foszforiláció) összemérhető volt a TK-és CMV promóteres CB1R esetében. Összességében tehát elmondható, hogy több különböző plazmiddal történő transzfekció esetén bekövetkezhet az egyik fehérje expressziójának jelentős csökkenése. A fokozottan kifejeződő rekombináns receptor problémát jelenthet a sejt endogén jelátviteli kapacitásának telítése miatt is, ezért megfontolandó lehet egy gyengébb promóter használata.

Témavezető:

Dr. Szanda Gergő, *adjunktus*, SE Élettani Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: NKFI-6/FK-124038

Etikai engedély: -



Az oszteoklasztok fejlődésének nyomon követése egy új fluoreszcens mikroszkópiás módszer segítségével

Nagy Simon Péter

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: oszteoklaszt; Syk

Az emberi szervezetben egyedülálló módon csontbontásra képes oszteoklasztok mieloid előalakokból először RANKL hatására preoszteoklasztokká fejlődnek (biokémiai érés), majd sejtfúzió révén többmagvú óriássejtekkel alakulnak. Ezen fejlődési folyamat során megnő az oszteoklaszt-specifikus gének expressziója (pl. katepszin K), mely változásokat egy riporter rendszer beállításával szeretnénk volna követni és vizsgálni a Syk tirozin-kináz szerepét a folyamatban.

Kísérleteinkhez a Cre rekombinááz hatására pirosból zöld fluoreszcenciába váltó mutációt hordozó mTmG és a katepszin K gén promotere által hajtott Cre rekombinááz expresszázó CtskCre egerek keresztezésével egy új egértörzset (CtskCre mTmG) hoztunk létre. A CtskCre mTmG és kontroll (mTmG) állatokból csontvelői sejteket izoláltunk, majd azokat M-CSF jelenlétében (makrofág irányba), vagy M-CSF és RANKL jelenlétében (oszteoklaszt irányba) tenyésztettük. A fluoreszcens fehérjék megjelenését fluoreszcens mikroszkópiával és Western blot módszer segítségével detektáltuk. A Syk gátlásához az R406 gátlószert használtuk. Az mTmG genotípusú csontvelői sejteket M-CSF és RANKL, vagy a CtskCre mTmG sejteket csak M-CSF jelenlétében tenyésztve a rendszerünkre alapállapotban jellemző piros fluoreszcencia volt detektálható a kultúrákban. Ezzel ellentétben a CtskCre mTmG genotípusú csontvelői sejteket M-CSF és RANKL jelenlétében oszteoklaszt irányba tenyésztve, zöld fluoreszcenciát mutató sejtek is megjelentek a sejt kultúrákban, amelyek jelentős része sokmagvú morfológiával rendelkezett. Western blot módszerrel kimutattuk, hogy a CtskCre mTmG kultúrákban M-CSF és RANKL együttes adására megjelent az eGFP fehérje, míg az mTmG kultúrákban vagy a CtskCre mTmG sejteket kizárólag M-CSF jelenlétében tenyésztve csak a piros fluoreszcens fehérje (tdTomato) volt jelen. Gátlószeres vizsgálatainkban az R406 dóziszfüggő módon gátolta a zöld fluoreszcencia megjelenését. Összefoglalva eredményeinket megállapíthatjuk, hogy sikerült beállítanunk egy új fluoreszcens mikroszkópián alapuló riporter rendszert, amely képes az oszteoklasztok biokémiai érésének nyomon követésére, valamint kimutattuk a Syk szerepét ebben a folyamatban. Az általunk beállított rendszer további gátlószerek és génmódosítások hatásának a vizsgálatát teszi lehetővé a jövőben.

Témavezető:

Prof. Dr. Mócsai Attila, *professzor/egyetemi tanár*, SE Élettan Intézet
Dr. Győri Dávid, *adjunktus*, SE Élettan Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: MTA Lendület program

Etikai engedély: Pest Megyei Kormányhivatal Élelmiszerlánc-biztonsági, Földhivatali, Növény- és Talajvédelmi, Erdészeti Főosztály, 2017.12.14., PE/EA/1967-7/2017



A szukcinát-dehidrogenáz enzim gátlásának biokémiai és sejtbio- lógiai hatásai

Zakariás Sára

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: szukcinát dehidrogenáz; citrát ciklus; pheochromocytoma

Háttér: Pheochromocytomák és paragangliomák 10%-a a szukcinát-dehidrogenáz enzim (SDH) egy alegységében bekövetkezett csírasejtes mutációja miatt alakul ki. Ennek következtében az enzim aktivitása lecsökken vagy megszűnik. Ez az oxidatív foszforilációra és a citrát-körre is hatással van, de a pontos patomechanizmus, mely a tumor kialakulásához vezet, még nem ismert.

Célkitűzés: Modellezni az SDH enzim gátlását itakonát gátlószerrel és megvizsgálni a kezelés hatását a sejtek metabolikus aktivitására és viabilitására.

Módszerek: A sejtek metabolikus aktivitásának változását 24, illetve 48 órával az SDH enzimet gátló itakonát kezelést követően HeLa illetve PC12 sejtekben folyadékkromatográfia-tömeg-spektrometria segítségével vizsgáltuk. A sejtek intracelluláris metabolit (szukcinát, fumarát, malát, glutamát, alfa-ketoglutarát, laktát, aszpartát) koncentrációit mértük, melyeket a sejtek DNS koncentrációjára normalizáltuk. A kezelést követően AlamarBlue assay-vel elemeztük a sejtek viabilitását.

Eredmények: Itakonát kezelés hatására a sejtek intracelluláris szukcinát/fumarát aránya szignifikánsan nőtt a nem kezelt sejtekhez képest (HeLa sejtek esetén 24 óra után 96-szoros, 48 óra után 240-szeres; PC12 sejtek esetén 24 óra után 50-szeres, 48 óra után 5,5-szörös emelkedés). A kétféle sejtvonalban azonban eltérő változásokat tapasztaltunk a metabolit koncentrációkban: az intracelluláris glutamát szint csökkent PC12 sejtvonalban 24 és 48 órával az itakonát kezelés után, míg HeLa sejtek esetén 48 óra után szignifikáns glutamát szint emelkedést tapasztaltunk. Az intracelluláris laktát szint PC12 sejtek esetében nem változott, míg HeLa sejtekben a laktát szint növekedését tapasztaltuk. Az itakonát kezelés HeLa sejtek viabilitását rontotta, de a PC12 sejtekét javította.

Következtetés: Az emelkedett szukcinát/fumarát arány alapján arra következtethetünk, hogy az itakonát kezelés egy hatékony SDH gátlószer, ami modellezheti az SDHx mutációk következtében kialakuló fenotípust. Az eltérő metabolit profilok és a rendszerek életképességében tapasztalt különbségek arra utalnak, hogy a különböző sejtípusok eltérő módon adaptálódnak a citrát-ciklus károsodásához és a chromaffin sejtek túlélése összhangban van az SDH mutációkhoz társult paragangliomák fenotípusával.

Témavezető:

dr. Sarkadi Balázs, *PhD hallgató*, SE Laboratóriumi Medicina Intézet
Dr. Patócs Attila, *egyetemi docens*, SE Laboratóriumi Medicina Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Lendület Program, OTKA K125231

Etikai engedély: ETT-TUKEB 4457/2012/EKU



Az Ykt6 fehérje szerepe a krinofágiában

Gyetvai Zsófia

Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Természettudományi kar, III.

Kulcsszavak: krinofágia; autofágia; SNARE; lizoszóma

Az Ykt6 egy eukarióta szervezetekben általánosan előforduló SNARE fehérje, melynek fontos szerepe van a legtöbb sejten belül zajló vezikulafúziós folyamatban. Közreműködése bizonyított többek között az ER és Golgi közti útvonal működésében, valamint laborunk korábbi eredményei alapján az autofágiában is. Kíváncsiak voltunk, hogy ennek egy speciális típusában, a krinofágiában is jelen van-e ez a fehérje. A krinofágia szekréciót végző sejtekre jellemző autofág folyamat, mely során az előregedett vagy feleslegessé vált váladék granulomok lizoszómákkal egyesülve degradálódnak, ezáltal részt vesz a mirigysejtek homeosztázisának fenntartásában. Abnormális működése közreműködhet a II-es típusú diabétesz, valamint az akut hasnyálmirigygyulladás kialakulásában. A makroautofágiára felállított modell szerint az Ykt6 a fúzióhoz szükséges, 4 SNARE motívum által alkotott végleges komplexnek nem tagja, azonban részt vesz a folyamatban szereplő faktorok toborzásában. Munkám során azt vizsgáltam, hogy ez a modell igaz-e a krinofágiára is. Az in vivo kísérleteket *Drosophila* lárvális nyálmirigyén végeztem fluoreszcens mikroszkópiával. Speciális transzgenikus muslicarendszereket alkalmazva megállapítottam, hogy a fehérje csendesítése esetén a krinofágia sérül. Az Ykt6 lokalizációját előzetes immuncitokémiai vizsgálatok alapján a lizoszómákon feltételezem. In vitro interakciós esszé segítségével pedig tisztáztam a krinofágiában résztvevő SNARE-ek közti kölcsönhatásokat.

Témavezető:

Dr. Glatz Gábor, *tudományos munkatárs,*
ELTE Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszék

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



A pozitív és negatív kapcsolatok szerepe különböző rákos hálózatokban

Schulc Klára

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, III.

Kovács Borbála

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: rák, hálózatok, jelátviteli hálózat, pozitív-negatív kapcsolatok, rák kialakulása

A rákos hálózatok feltérképezése az utóbbi időben fontos kutatási területté fejlődött, eredményei pótolhatatlanok a betegség megismerésében. Ezzel ellentétben viszont a pozitív és negatív kapcsolatok közötti különbségek felderítésére eddig jóval kevesebb hangsúlyt fektettek. Ezért is volt célunk a rák különböző állapotokban különböző rákos hálózatokon megvizsgálni a pozitív és negatív szignálok közötti eltéréseket, így is jobban megértve a betegség kialakulásának folyamatát.

Az elemzéshez a Turbine startup munkatársai révén 150 páciens biopsziás mintájából nyert GEO génexpressziós adatokból kapott élsúlyokkal számoltunk, és ezt illesztettük öt, az irodalomból jól ismert rákos jelátviteli hálózatra. A Human Cancer Signaling Network, az EMT-hálózat, az akut promyelocytás és a nagy granuláris limfocitás leukémia hálózata és a Fumia-Martins-féle hálózat is a rák jelátvitelének legfontosabb mozzanatait kívánja leírni. A hálózatok közötti hasonlóságok és jól jellemzik a betegség általános jellemzőit, míg a különbségek rávilágítanak a lényeges részletekre.

Eredményeink alapján a legnagyobb különbség az élsúlyok eloszlásában több szempontból is a normál és az adenoma állapot között van, ebben az átmenetben az élsúlyok összege minden kapcsolattípusban jellemzően megugrik, míg a normál és a carcinoma állapot között alig találunk szignifikáns különbséget. A legnagyobb különbség általánosságban a pozitív kapcsolatok megoszlásában van, így azt feltételezzük, hogy ezek a típusú kapcsolatok bírnak a legnagyobb jelentőséggel a carcinogenezis során, arányuk folyamatosan emelkedik a három állapot között. Jellemzően nagy különbséget találtunk a semleges és a serkentő vagy gátló kapcsolatok között, a semleges kapcsolatok élsúlya általánosságban sokkal nagyobbban bizonyult mindhárom állapotban, mint pozitív vagy negatív társaié. Eredményeink és azok értelmezése fontos támasz lehet mind a pozitív és negatív jelek egyensúlyának és szerepének, mind a rák kialakulásának további vizsgálatához. Terveink közé tartoznak további, rákos és nem rákos hálózatokon, illetve más típusú szövetek expressziós adataival végzett elemzések. A módszer fontos eltéréseket tárhat fel különböző sejttípusok és azok különböző állapotai között, ezzel is hozzájárulva a jelátvitel jobb megértéséhez.

Témavezető:

Prof. Csermely Péter, *egyetemi tanár*

SE Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Olaparib kezelés hatására bekövetkező molekuláris biológiai változások HeLa sejtvonalon

Homoki Orsolya

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kremzner Noémi

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: PARP gátlószer; Olaparib; irradiatio; Akt; JNK

Háttér: A poli(ADP-ribóz)polimeráz (PARP) enzim a maggal rendelkező sejtek számos folyamatában rész vesz, többek között a programozott sejthalál és a DNS repair is említhető. A sugárkezelés évente 3,5 millió embert érint és főként a tüdő-, agy- és méhnyakrák kezelésében használatos eljárás. Az Olaparib a metasztatikus emlő- és prosztatarák kezelésében alkalmazott PARP gátló gyógyszer, mely növeli az emlő- és petefészekrák sejtvonalak sugárérzékenységét a JNK és Akt útvonalak expressziójának csökkentésén keresztül. Jelen vizsgálatban méhnyakrák sejteken vizsgáltuk pro- és antiapoptotikus útvonalak elemeit Olaparib kezelést és besugárzást követően.

Módszerek: Először a sejtek életképességét tanulmányoztuk 2Gy besugárzás és Olaparib kezelés után, valamint a kombinált kezelés hatását különböző koncentrációkban (10uM; 7,5uM, 5uM, 1uM) MTT tesztel 24, 48 72 óra elteltével. Ezután "Human Phospho-Kinase Antibody Array Kit" segítségével detektáltuk a pro-és antiapoptotikus faktorok expresszióját (Akt, JNK, GSK és RSK elemei). A későbbiekben ezeknek a faktoroknak az expresszióját Western blot technikával is megvizsgáltuk.

Eredmények: A sejtvonalak életképességében bekövetkező szignifikáns ($p < 0,05$) csökkenést detektáltunk 10uM, 7,5uM, 5uM Olaparib kezelést követően MTT tesztel mind a három vizsgálati idő eltelte után. A legjelentősebb változásokat 72 órás kezelés után rögzítettük, ezért a későbbiekben ezt az időt alkalmaztuk az előkezelésnél. Az Akt1/2/3 expressziója szignifikánsan csökkent a besugárzás, az Olaparib kezelés és kombinált kezelés hatására. Hasonlóan a c-JUN, JNK1/2/3, RSK és GSK expressziója is csökkent 2Gy irradiáció, PARP-gátló és ezek kombinációjának hatására. Ezen eredményeket a Western blot vizsgálataink is alátámasztották.

Következtetés: Az Olaparib kezelés csökkentette a JNK1/2/3, Akt1/2/3, RSK, és GSK expresszióját, ezek a faktorok különböző onkológiai gyógyszerfejlesztések célpontjai. Az eredményeink alapján az Olaparib növelte az irradiáció hatékonyságát cervix carcinoma sejtvonalakon.

Témavezető:

Dr. Kovács Krisztina, *egyetemi docens*, PTE Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet
Dr. Vass Réka, *PhD hallgató*, PTE Anatómia Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP-18-3-I. és ÚNKP-17-3-II.

Etikai engedély: -



Csecsemő- és gyermekkori megbetegedések, neonatólógia

A szekció időpontja:

2019. március 21. 9³⁰ – 12⁰⁰

A BÍRÁLÓBIZOTTSÁG TAGJAI

Prof. Dr. Tulassay Tivadar

az MTA rendes tagja, rector emeritus, professor emeritus
I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

Prof. Dr. Szabó Attila

egyetemi tanár, klinikaigazgató, klinkai rektorhelyettes
I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

Prof. Dr. Kovács Gábor

egyetemi tanár, klinikaigazgató
II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

A SZEKCIÓ ELŐADÁSI RENDJE

Idősáv	Előadó	Előadás címe
9 ³⁰ –9 ³³	Herczeg Vivien <i>SE ÁOK VI.</i>	A gluténmentes diéta hatása a gyermekkori 1-es típusú diabetes mellitus remissziójára
9 ³³ –9 ³⁶	Dohos Dóra <i>SE ÁOK VI.</i>	Testösszetétel, fizikai aktivitás és életminőség fél éves követése az újonnan diagnosztizált gyulladásos bélbeteg gyermekekben
9 ³⁶ –9 ³⁹	Kiss Anna Aranka <i>PTE ÁOK IV.</i>	Hormonok vizsgálata az anyatejben
9 ³⁹ –9 ⁴²	Matányi Marianna <i>SE ÁOK I.</i>	Corpus callosum hiánnyal rendelkező gyermekek reakcióidejének vizsgálata egy új szűrő eljárás segítségével
9 ⁴² –9 ⁴⁵	Balogh Dóra Csenge <i>SE ÁOK IV.</i>	Hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás újszülöttek aEEG vizsgálatának predikciós értéke
9 ⁴⁵ –9 ⁴⁸	Kiss Dorottya Judit <i>SE ÁOK IV.</i>	Gyermeekkori rhabdomyosarcomák mTOR és metabolikus aktivitásának klinikai jelentősége
9 ⁴⁸ –9 ⁵¹	Tóth Ilona <i>SE ETK II.</i>	A just Physio kidding szoftver alkalmazása a gyermekrehabilitációban
9 ⁵¹ –9 ⁵⁴	Kovács Mónika <i>PTE ÁOK VI.</i>	Gyermeekkori absence epilepsziák. Valóban olyan jó a prognózis?
9 ⁵⁴ –9 ⁵⁷	Seszták Veronika <i>SE ÁOK V.</i>	Befolyásolja-e a fejlődésneurológiai kimenetelt a hydrocortison terápia asphyxiás újszülöttekben?
9 ⁵⁷ –10 ²⁰	Kötetlen posztermegtekintés	
10 ²⁰ –12 ⁰⁰	Diszkusszió a posztereknél	



A gluténmentes diéta hatása a gyermekkori 1-es típusú diabetes mellitus remissziójára

Herczeg Vivien

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI. évfolyam

Kulcsszavak: fertőzés1-es típusú diabetes mellitus; coeliakia; gluténmentes diéta

Bevezetés: Számos tanulmány vizsgálta az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) és a coeliakia (CD) közötti összefüggést, valamint a glutén lehetséges szerepét a T1DM patomechanizmusában. Több kísérletes és klinikai adat látszik alátámasztani azt a megfigyelést, hogy a gluténmentes diéta (GFD) lassíthatja a T1DM progresszióját. Célkitűzés: Vizsgálatunkkal azt kívántuk felmérni, hogy a remissziós fázisban emelkedő inzulin igényre hatással van-e a T1DM diagnózisa idején megkezdett GFD, összehasonlítva a később diagnosztizált vagy GFD-t nem tartó CD betegekkal.

Módszerek: Az I.sz. Bókay Gyermekklinika Diabétesz Osztályán T1DM és CD miatt gondozott betegeket vontunk be retrospektív vizsgálatunkba (29 lány, 14 fiú, életkor a diabétesz diagnózisakor: $6,94 \pm 3,99$ év). A kutatásban három olyan beteg adatait is felhasználtuk, akik CD diagnózis nélkül tartottak GFD-t. Vizsgálatunkban 2 csoportot hasonlítottunk össze: 1.) a GFD-t a diabétesz diagnózisakor megkezdő (GFD+, $n=23$) és 2.) a GFD-t később (a CD diagnózisakor) kezdő, illetve GFD-t nem tartó CD-s gyermekeket (az anamnézis, illetve a szöveti transz-glutamináz IgA marker alapján) (GFD-, $n=20$). A T1DM diagnózisát követő 3 évben értékeltük a testtömeg kg-ra vonatkoztatott inzulinigény változását, illetve a két vizsgálati csoport inzulinigénye közötti különbséget fél évenként. Az adatok elemzését parametrikus statisztikai próbákkal és ismételt mérések varianciaanalízissel végeztük.

Eredmények: Az idő előrehaladtával a GFD+ csoport átlagos $\pm$ SD inzulinigénye $0,38 \pm 0,20$ -ról $0,70 \pm 0,14$ E/kg-ra, a GFD- csoportban $0,42 \pm 0,11$ -ről $0,68 \pm 0,18$ E/kg-ra emelkedik (mindkét csoportban $p < 0,0001$). Az inzulinigény emelkedése a GFD+ csoportban 2 év, a GFD- csoportban már 1 év után szignifikáns. Parametrikus statisztikai próbák a T1DM diagnózisa után 1 és 1,5 évvel szignifikáns különbséget mutattak a GFD+ és GFD- csoport inzulinigényében (1 év-nél $0,41 \pm 0,21$ E/kg vs. $0,63 \pm 0,20$ E/kg, $p=0,004$); 1,5 évnél $0,49 \pm 0,19$ E/kg vs. $0,65 \pm 0,21$ E/kg, $p=0,026$).

Következtetések: Eredményeink további megerősítő adatokkal szolgálnak ahhoz a megfigyeléshez, hogy a GFD lassítja a frissen diagnosztizált T1DM progresszióját. A remissziós fázis megnyújtásának klinikai jelentősége lehet a tartós anyagcsere egyensúly és a T1DM szövőd-ményeinek jelentkezése szempontjából.

Témavezető:

Dr. Tóth-Heyn Péter, egyetemi docens, SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Anyagi források: -

Etikai engedély: -



Testösszetétel, fizikai aktivitás és életminőség fél éves követése az újonnan diagnosztizált gyulladásos bélbeteg gyermekekben

Dohos Dóra

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: IBD, FFM, IMPACT-III, PAQ

Gyermekekori gyulladásos bélbetegségben a tápanyag bevitel és szükséglet közötti diszkrepancia testösszetétel és életminőség változást, csökkent fizikai aktivitást okoz. Célunk a gyermekek követése a testösszetétel paramétereik: zsírmassza (fat free mass, FFM) és zsíros testtömeg (body fat mass, BFM); fizikai aktivitásuk (Physical activity, PA) és életminőségük (Quality of Life, QoL) elemzése. A gyermekek (n=42, átlagéletkor: 13,9±2) 2 csoportra oszlottak: újonnan diagnosztizált Crohn betegek (newly diagnosed Crohn's disease, nCD, n=22) és újonnan diagnosztizált colitis ulcerosus betegek (newly diagnosed ulcerative colitis, nUC, n=20). 3 mérést végeztünk a diagnózis felállításakor (M0), 2 hónappal (M2) és 6 hónappal (M6) az első mérést követően. A testösszetételt bioimpedanciával (InBody720) mértük. Eredményeinket ANOVA, kétmintás T próbával; a kérdőívek eredményeit Friedman teszttel és Wilcoxon próbával, az IBM®, SPSS® 22, Chicago, IL programmal elemeztük. A betegek testösszetételét, egy általunk mért normál populáció alapján (n=307, átlagéletkor: 14,28±2,1), LMS módszerrel létrehozott Z-score rendszer alapján értékeltük.

nCD és nUC csoportokban 2-2 alcsoportunk volt. Akiknek diagnóziskor aktivitási indexük enyhe aktivitást mutatott PCDAI<30, nCD remisszió (nCDrem; n=9) és PUCAI<35, nUC remisszió (nUCrem; n=5) és magas aktivitást mutatottak PCDAI>30, nCD aktív (nCDakt n=15), PUCAI>35 nUC aktív (nUCakt; n=13). Fél év alatt nCDrem csoportban növekedett az FFM Z-score (M6 vs. M0: p=0,47), a QoL (M6 vs. M0: p=0,18) és a PA értéke (M2 vs. M0: p=0,018). nCDakt csoportban ezek a paraméterek nem változtak. nUCDrem és nUCakt csoportokban FFM Z-score nőtt (M6 vs. M0: p=0,046; M6 vs. M2: p=0,024). nUCakt csoportban az életminőség nőtt (M2 vs. M0: p=0,12 és M6 vs. M0: p=0,043): a béltünetek megélése csökkent (M2 vs. M0: p=0,018; M6 vs. M0: p=0,043), nőtt az érzelmi funkció (M6 vs. M0: p=0,043) és a szociális élet minősége (M6 vs. M0: p=0,043). Az nCDrem betegek a diagnózist követő fél évben a testösszetétel, QoL és PA értékei pozitívan változnak, az nCDakt betegeké nem. Az nUC betegek esetében ez a különbség nem különült el ilyen élesen, itt mindkét alcsoportban tapasztaltunk FFM Z-score növekedést. A nUCakt betegek életminősége, szociális funkcióik pozitívan változtak.

Témavezető:

Prof. Dr. Veres Gábor, *egyetemi tanár*,
Debreceni Egyetem, ÁOK, KK, Gyermekgyógyászati Intézet-Klinika;
Dr. Boros Kriszta Katinka, *Phd hallgató*, SE I. sz Gyermekgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



Hormonok vizsgálata az anyatejben

Kiss Anna Aranka

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Takács Tímea

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: anyatej; thyroxin; TSH; inzulin; anyatejes táplálás

Célkitűzés:

Születés után az anyatejes táplálás az egyetlen hormonális kapcsolat az anya és újszülöttje között. A WHO ajánlása szerint a kizárólagos anyatejes táplálás időtartama a születés után fél év. Az anyatej nem csupán a nutritív anyagok forrása, de a fejlődéshez nélkülözhetetlen hormonokat is tartalmaz. A pajzsmirigy stimuláló hormon (TSH), valamint a pajzsmirigy által termelt thyroxin (T_4) az energia metabolismus irányításában, agyterületek fejlődésében is részt vesznek. Az inzulin legfontosabb feladata a vércukorszint szabályozása. Ezek a hormonok hozzájárulnak számos a korai fejlődésben nélkülözhetetlen faktor termelődéséhez. Munkánk célja az volt, hogy megvizsgáljuk ezen sokoldalú hormonok mennyiségét az anyatejben a kizárólagos anyatejes táplálás időszaka alatt.

Módszer:

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 9 érett újszülött édesanyját vontunk be vizsgálatunkba. Havonta egy alkalommal vettünk anyatejmintát napközbeni szoptatásból a szoptatás első 6 hónapja során. A thyroxin szintet szilárd fázisú kompetitív kemilumineszcenciás immuno esszé, míg a TSH szintet szilárd fázisú immuniluminometriás esszé használatával, ARCHITECT i system segítségével mértük a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetében.

Eredmények:

A szoptatás első 6 hónapja során a TSH szintje az első hónapban ($0,031 \pm 0,004 \text{ mU/l}$) szignifikánsan magasabb ($p=0,036$) mennyiségben van jelen az anyatejben a második és hatodik hónap közti periódushoz képest ($0,021 \pm 0,002 \text{ mU/l}$). Méréseink alapján az anyatej thyroxin szintje a szoptatás első hat hónapjában közel azonos koncentrációértékeket mutatott ($1,432 \pm 0,085 \text{ pmol/l}$). Az anyatej inzulinszintjében időbeli változásokat nem találtunk. Vizsgáltuk az anyatej összfehérje tartalmát is, mely a szoptatás első hónapjában ($12,28 \pm 1,19 \text{ g/l}$) szignifikánsan ($p < 0,0001$) magasabb volt, mint a későbbiekben ($8,29 \pm 0,28 \text{ g/l}$).

Következtetés:

Vizsgálataink alapján az anyatejben megtalálható a TSH, a thyroxin és az inzulin. Az összfehérje koncentráció a TSH koncentrációval párhuzamosan csökken a szoptatási előrehaladtával, míg a thyroxin és az inzulin szintek változatlanok a vizsgált időszak során.

Témavezető:

Prof. Dr. Ertl Tibor, *egyetemi tanár*, PTE Szülészeti Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3-I. kód-számú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

Etikai engedély: PTE RIKEB 7271 - PTE 2018.



Corpus callosum hiánnyal rendelkező gyermekek reakcióidejének vizsgálata egy új szűrő eljárás segítségével

Matányi Marianna

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, I.

Kulcsszavak: corpus callosum agenesia, fejlődési rendellenesség, viselkedési problémák, szocioemocionális deficit

A köznevelésbe kerülő gyermekek egy részének különleges nevelési igénye abból fakad, hogy a két agyfélteke közti kommunikáció nem megfelelő gyorsasággal jön létre. Ennek oka számos idegrendszeri fejlődési zavar lehet. A vizsgálatok célja a corpus callosummal kapcsolatos és az azon kívüli különböző ingerület-utak reflexideje közti összefüggések kutatása. Fontos olyan módszer létrehozása, amely lehetővé tenné a corpus callosum hiánnyal élők reakcióidejének megállapítását, segítve ezzel a megnyúlt reakcióidejű gyermekek korai szűrését és fejlesztését. A Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Baross utcai Részlegében régóta követik a corpus callosum hiányos gyermekek fejlődését. A prospektív vizsgálatok az általános neurológiai utánvizsgálatok részeként és célzott pszichológiai vizsgálatokkal kiegészítve történnek. Jelen kutatás az eddigiekhez kapcsolódva fontos kiegészítője lehet a corpus callosum fejlődési zavarával élők speciális fejlődésének megértéséhez és célzott fejlesztéséhez. A módszer alapgondolata az agyféltekék külön és közös vizsgálata reflexmérés segítségével. A perifériás látótérbe érkező szenzoros inger az egyik, ellentétes agyféltekében kelt érzetet, amelyre kétféle mozgási válasz reakcióidejét mérjük. A fényfelvillanáshoz képest azonos oldalon lévő kézzel adott válasz esetében csak az egyik agyféltekét, ellentétes kézzel történő válasz esetén mindkét agyfélteket érinti a reflexív. Azokban az esetekben, ahol a két agyfélteke közös működése során jelentősen lassabb reflexidőket kapunk, a két agyfélteke kommunikációjának gátoltságára következtethetünk. Az adatok statisztikus kiértékelésével az agy két féltekéjének működésében észlelt eltérések alapján különböző rendellenességek valószínűségére következtethetünk. Mostanáig elkészült egy speciális mérőeszköz, melyhez fejlesztett software által megbízhatóan és gyorsan lehet statisztikus mennyiségű mérési eredményt kapni.

A módszer költséghatékony összeállítása és egyszerű kezelése lehetővé tenné, hogy akár minden kisgyermeken elvégezzenek egy szűrőtesztet. Ez lehetőségek nyújtana a felzárkózásra azok számára is, akiknél kevésbé feltűnően jelentkező tünetek miatt későn vagy egyáltalán nem kezdenék el a kezelést vagy fejlesztést, elkerülve hátrányos helyzetbe kerülésüket.

Témavezető:

Dr. Beke Anna, *egyetemi docens*,
Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Emberi Erőforrások Minisztériuma UT-2017-0012; Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP-18-5

Etikai engedély: -



Hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás újszülöttek aEEG vizsgálatának predikciós értéke

Balogh Dóra Csenge

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Tarjányi Eszter

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: asphyxia; hypoxiás-ischaemiás encephalopathia; aEEG; predikció; hypothermiás kezelés

Háttér: A perinatális asphyxia és a következményeként kialakult hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) a mai napig az egyik legfőbb oka a perinatális mortalitásnak és az egész életre szóló neurológiai szövődmények kialakulásának. A perinatális szakban a késői kimenetel előrejelzésére jelenleg nem állnak rendelkezésre megbízható pontrendszerek.

Célkitűzés: A HIE-s újszülöttek fejlődésneurológiai kimenetelére irányuló predikciós modell felállítása, illetve az amplitúdó-integrált elektroencephalográfiás (aEEG) felvétel szerepének vizsgálata a predikcióban. Módszerek: Retrospektív kohorsz vizsgálatunkat a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Perinatális Intenzív Centrumában végeztük, 2012 és 2017 között született, HIE miatt hypothermiás kezelésben részesült 106 gyermek bevonásával. Logisztikus regressziós modellezést, ROC (Receiver Operating Characteristic) analízist alkalmaztunk. Kimenetelként a kétéves kori Bayley Scales of Infant Development II. (BSID-II) fejlődésneurológiai vizsgálatot használtuk, amely alapján 85 pont felett jó, ezalatt, vagy halál esetén rossz kimenetelt állapítottunk meg. Prediktorként aEEG paramétereket vizsgáltunk. Értékeljük az első 84 életóránban regisztrált aEEG felvételeket 6 óránként, összesen 14 időintervallumban, 1-től 5-ig terjedő skálán pontozva. Rögzítettük az esetleges görcsaktivitás megjelenésének idejét és időtartamát, figyelembe vettük az anticonvulsiv kezelés, valamint a szedáció aEEG-re gyakorolt hatását. Eredmények: Betegeink átlagosan a $39 \pm 1,5$ gesztációs hétre, 3292 ± 523 g testtömeggel születtek. Az első vérgázvizsgálat pH: $6,97 \pm 0,21$, bázishiány $16,95 \pm 6,5$ mmol/l, laktát $13,95 \pm 4,5$ mmol/l értékeket jelzett. A BSID-II vizsgálat átlagosan $29,2 \pm 7,9$ hónaposan történt, 50 betegnél jó és 56 betegnél rossz kimenetelt észleltünk. Előzetes eredményeink alapján az aEEG átlagpontszám ($p=0.002$) szignifikánsan jelezte a kimenetelt. A modell diszkriminációs képességének a mértéke aEEG átlagpontszám esetén volt a legmagasabb, AUC (area under curve) 0,827.

Következtetés: A hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás újszülöttek későbbi fizikális és mentális fejlődésének előrejelzésében kiemelt szerepe van az aEEG monitorizálásának. A részletes aEEG elemzés során nyert pontszám magas predikciós erővel bír.

Témavezető:

Dr. Méder Ünőke, *PhD-hallgató*, SE I. Számú Gyermekgyógyászati Klinika

Dr. Jermendy Ágnes, *egyetemi tanársegéd*, SE I. Számú Gyermekgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: ETT-TUKEB, 2016.02.23., 11790-2/2016/EKU



Gyermeekkori rhabdomyosarcomák mTOR és metabolikus aktivitásának klinikai jelentősége

Kiss Dorottya Judit

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: gyermeekkori rhabdomyosarcoma; RMS; IHC; mTOR inhibitor kezelés

Bevezetés

Hazánkban évente mintegy 250 új rosszindulatú gyermeekkori daganat kerül felismerésre, melyek 6,5%-a lágyrésztumor, köztük a leggyakoribb rhabdomyosarcoma. A kezelt rhabdomyosarcomás betegek progressziómentes túlélése közel 50%, de az előrehaladott stádiumban felismert betegségek hosszabb túlélési esélye mindössze 30%. A magas kockázatú, relabáló esetekben a kezelési eredmények javítása érdekében új, hatékony terápiás célpontokra van szükség. Vizsgálataink során a jelenleg már egyedileg engedélyeztethető mTOR inhibitorok célpontját, az mTORC1 és C2 komplexek aktivitását, és egyéb metabolikus folyamatokkal összefüggő fehérjék mennyiségét hasonlítottuk össze a betegek klinikai és terápiás jellemzőivel.

Betegek és módszer

A 2007-2017 között regisztrált betegek klinikai adatait dolgoztuk fel, összegyűjtöttük az ország gyermekonkológiai központjaiból a biopsziás és tumorrezekciós mintákat. Az mTORC1 és C2 aktivitást (p-mTOR, p-S6, p-AKT, Rictor), és tejsavas glikolízist (LDHA), valamint a glutamin hasznosítást (GLS) jellemző fehérjék mennyiségét is vizsgáltuk in situ. TMA metszeteken értékeltük a reakciókat, majd a H-score értékek és a klinikai adatok statisztikai összefüggéseit vizsgáltuk. Követtük a jelenleg is kezelés alatt álló betegeinket, illetve figyelemmel kísértük egy, az mTOR gátlóval kezelt betegünk terápiás válaszát, és a kezelés mellékhatásait.

Eredmények

Azt találtuk, hogy a rhabdomyosarcoma sejtekre jellemző az mTOR aktivitás (p-mTOR), de a C1 komplex aktivitás helyett az mTORC2 komplexre jellemző fehérjeexpressziós mintázat (alacsony p-S6, magas Rictor expresszió) jellemző a betegek közel 75%-ában. Az mTORC2 komplex aktivitásával párhuzamosan pedig jelentős glutamináz és LDHA expresszió is megfigyelhető, ami -a sejtek tejsavas glikolízise mellett- a bioszintetikus igények egy részének potenciális glutamin felhasználására utalnak.

Következtetés

A hosszabbtávú követéses vizsgálatok és az mTOR gátló kezelésekben részesülő betegek terápiás eredményeit előbbiek függvényében érdemes értékelni, az újgenerációs – C1 és C2 gátló kezelések lehetőségét érdemes megfontolni. Ugyanakkor a glutamin hasznosításra és glikolízisre utaló adataink -az mTOR gátlók mellett- felvetik más metabolikus gátlószer-kezelések jövőbeli terápiás alkalmazhatóságát is.

Témavezető:

Dr. Csóka Monika, *egyetemi docens*, SE II. sz. Gyermekklinika

Dr. Sebestyén Anna, *tudományos főmunkatárs*,

SE I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: SE RKEB 99/2018. (SE Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásügyi Bizottság; Kiadva:

2018. július 27.)



A just Physio kidding szoftver alkalmazása a gyermekrehabilitációban

Tóth Ilona

Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi kar, II.

Kulcsszavak: virtuális valóság; gyermek rehabilitáció; felső végtag rehabilitáció

Bevezetés: A just Physio kidding (jPk) egy portugál mérnöki kutatócsoport által fejlesztett virtuális valóság (VR) alapú szoftver. A játék a speciális szükségletű gyermekek kezelését és rehabilitációját hivatott színesebbé, izgalmasabbá tenni azon túl, hogy az eszköz a mozgásterjedelem mérésére, valamint a páciens állapotának nyomon követésére is alkalmas. Jelen tanulmány célja a jPk szoftver jelenlegi verziójának tesztelése a célcsoporton, tehát a speciális szükségletű gyermekeken. További célkitűzés célfeladatok definiálása a funkcionális károsodás, illetve a megfigyelések tükrében.

Anyag és módszer: Kutatásunkban 4 és 24 év közötti speciális szükségletű gyermekeket, fiatalokat vizsgálunk. A vizsgálatban résztvevők összesen 10 alkalommal a szokásos fizioterápia keretén belül 10-10 percet játszanak a jPk-val. A felső végtagi funkciók a Quality of Upper Extremity Skills Test-tel, a poszturális kontroll és a statikus egyensúly a Seated Postural Control Measure méréssel kerülnek felmérésre a vizsgálat elején és végén. Minden foglalkozásról tevékenység naplót és videó felvételt készítünk, melyek alapján a gyermekek motivációját, hangulatát és a kompenzatorikus mozgásokat vizsgáljuk. A játékban elért eredményeket a jPk program rögzíti.

Eredmények: Legnagyobb mértékű javulás a plexus brachialis sérült, valamint a hemiparetikus gyermekek felsővégtagi funkcióiban várható. Javulást várunk a poszturális kontrollban és a statikus egyensúlyban is. A játék hatékonyabb motivációt nyújt az ép kognitív képességű gyermekek számára. A leggyakoribb kompenzatorikus mozgás a törzs flexió és laterál flexió.

Következtetés: A jPk leghatékonyabban plexus brachialis sérült, illetve hemiparetikus gyermekek körében alkalmazható felsővégtagi mozgásterjedelem és izomerő növelés céljából, valamint Neglect-szindróma kezelésére. A játék alkalmas ülő- és álló egyensúly fejlesztésre, a mozgások disszociálására. A játék nehezen alkalmazható látás- illetve középsúlyos/súlyos értelmisérsérgyermek körében. Jövőbeli célunk e hiányosságok pótlása, a szoftver további fejlesztése.

Témavezető:

Máhli Zsuzsanna, *tanársegéd*

SE Alkalmazott Egészségtudományi Intézet, Fizioterápiai Tanszék

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-2-I kód-számú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

Etikai engedély: -



Gyermeekkori absence epilepsziák. Valóban olyan jó a prognózis?

Kovács Mónika

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: gyermekkori absence epilepszia, antiepileptikum, prognózis, EEG, relapszus

Bevezetés: Az 5-7 éves korban kezdődő gyermekkori absence epilepszia az egyik leggyakoribb idiopathiás generalizált epilepszia szindróma. Sokáig benignus epilepsziának tartották, mert antiepileptikum adásával a betegek többnyire rohammentessé tehetők, bár egyre több adat van arról, hogy relapszus vagy egyéb rohamok is társulhatnak a szindrómához. **Célkitűzés:** Választ találni arra a kérdésre, hogy valójában olyan jó-e a gyermekkori absence epilepszia prognózisa?

Betegek, módszerek: A PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika Neurológiai Osztályán gyermekkori absence epilepsziával diagnosztizált 57 gyermek adatait dolgoztuk fel. Vizsgáltuk a rohamok kezdetének életkori időpontját, a rohamok és a kezelés megkezdése között eltelt időt, részletesen elemeztük az EEG felvételeken a típusos 3 c/s túske-hullám minta előfordulását, az alkalmazott antiepileptikumok hatékonyságát, a relapszusok gyakoriságát. **Eredmények:** A gyermekek életkora a betegség kezdetekor átlagosan 7,7 (1-16) év volt. Az absence rohamok kezdete és a kórisme felállítása között átlagosan 4,9 (0,5-26) hónap telt el. Az elsőként választott antiepileptikum a betegek 52,6 %-ban eredményezett rohammentességet. 27/57 gyermeknél kellett újabb antiepileptikum kezelést választani, 16 esetben újabb monoterápia, 11 esetben pedig biterápia mellett döntött a kezelőorvos. A betegek 33,3%-ánál volt szükség harmadikként választott antiepileptikumra. A gyógyult csoportban az absence epilepsziára oly jellemző 3 c/s túske-hullám rohamok időtartamának aránya kb. 1,5-szer volt hosszabb, mint a nem gyógyult csoportban. **Következtetések:** A gyermekkori absence epilepszia nem feltétlenül nevezhető benignus epilepszia szindrómának, hiszen 1/ az elsőként választott terápiára a gyermekek alig több mint fele (30/57) lett rohammentes, 2/ a 3 évnél régebben diagnosztizált betegek csupán 45 %-a (20/44) gyógyult meg. Prognózist jelző faktor lehet a 3c/s rohamok aránya az EEG felvételen.

Témavezető:

Dr. Hollódy Katalin, *egyetemi docens, tanszékvezető,*
PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika

Dr. Nagy Eszter, *PhD hallgató,* PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: 2018.03.13. PTE/26499/2018, PTE KK Gyermekklinika



Befolyásolja-e a fejlődésneurológiai kimenetelt a hydrocortison terápia asphyxiás újszülöttekben?

Seszták Veronika

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Cs.Tóth Tímea

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: hidrokortizon; aszfixia; hipotenzió

Az asphyxiás újszülöttek 72 órás hypothermiás kezelése során gyakran alakul ki terápia refrakter hypotensio. A tünetek hátterében sok esetben relatív hypadrenia áll, amely hydrocortison adását indikálja. A szteroid szupplementáció újszülöttkorban ellentmondásos, bizonyos betegeknél a neurológiai fejlődést kedvezőtlenül befolyásolhatja. Asphyxiás újszülöttekben, mint az idegrendszeri érintettség miatt sérülékeny betegpopulációban, a klinikumban alkalmazott hydrocortison hosszútávú hatásait még nem vizsgálták. Célul tűztük ki a két éves kori fejlődésneurológiai kimenetel összehasonlítását hydrocortison terápiában részesült (HC csoport) ill. nem részesült (kontroll csoport) asphyxiás betegeink körében. Retrospektív, eset-kontroll vizsgálatunkba 2005 és 2017 között született 194 asphyxiás, az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán hypothermiával kezelt újszülöttet vontuk be. Vizsgáltuk a szülészobán rögzített, neurológiai állapot súlyosságát jelző Thompson pontszám és a hydrocortison terápia összefüggését. Fejlődésneurológiai utánkövetésre a 2 éves kori Bayley-II vizsgálatot használtuk, amely szerint a mentális (MDI) és pszichomotoros (PDI) skálán 70 pontszám felett jó, ez alatti pontszám esetén bármely skálán rossz kimenetelt lehet megállapítani. A HC és kontroll csoport szülészobai paraméterei (Apgar, kiindulási vérgáz) nem különböztek. A Thompson pontszám összesen 91 újszülöttnél volt elérhető, ez alapján nem volt különbség a neurológia állapot súlyosságában szülészobán a két csoport között ($p=0,940$). A Bayley-II fejlődésneurológiai vizsgálat átlagosan 26 ± 7 hónapos korban történt. Az átlagos MDI 96 (konfidencia határ 88-104) pont, PDI 96 (konfidencia határ 87-107) pont volt. A 194 asphyxiás újszülött közül 77 részesült hydrocortison terápiában (40%), átlagos serum kortizol szintjük medián $2,63 \mu\text{g/dl}$ [$1,61$; $4,68$] volt. A HC csoportban jó kimenetelt 56/77 betegnél (73%), a kontroll csoportban 91/117 betegnél (78%) állapítottunk meg, tehát a kimenetel tekintetében nem volt különbség a két csoport között ($p=0,422$). Eredményeink szerint a hydrocortison terápia alkalmazása hypotensív, relatív hypadreniás, asphyxiás betegeknél nem befolyásolja a 2 éves kori fejlődésneurológiai kimenetelt. A rövid idejű hydrocortison pótlás az inotróp szerekkel szemben oki terápia lehet.

Témavezető:

Dr. Kovács Kata, *rezidens orvos*, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Dr. Jermendy Ágnes, *adjunktus*, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Magyar Tudományos Akadémia Prémium Posztdoktori Ösztöndíj (Jermendy Ágnes)

Etikai engedély: ETT-TUKEB 11790-2/2016/EKU



Jegyzetek



Klinikai kardiológia és pulmonológia

A szekció időpontja:

2019. március 21. 9³⁰ – 12¹⁵

A BÍRÁLÓBIZOTTSÁG TAGJAI

Prof. Dr. Merkely Béla

az MTA doktora, egyetmünk rektora, egyetemi tanár, klinikaigazgató
Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

Prof. Dr. Losonczy György

az MTA doktora, egyetemi tanár
Pulmonológiai Klinika, Semmelweis Egyetem

Dr. Maurovich-Horvat Pál

egyetemi adjunktus
Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
Semmelweis Egyetem

A SEKCIÓ ELŐADÁSI RENDJE

Idősáv	Előadó	Előadás címe
9 ³⁰ –9 ³³	Kulcsár Flóra SE ÁOK IV.	Nemi Különbségek a Kardiális Reszinkronizációs Terápiára adott válaszkészségben és hosszú távú klinikai kimenetelben
9 ³³ –9 ³⁶	Gyarmati Bendegúz SE ÁOK IV.	Pulmonális véna izoláción átesett szívelégtelen betegek túlélését és hospitalizációját meghatározó tényezők retrospektív vizsgálata
9 ³⁶ –9 ³⁹	Balogi Bernadett SE ÁOK V.	Kontakterőt érzékelő katéterek pitvarfibrilláció abláció sikerességére gyakorolt hatása
9 ³⁹ –9 ⁴²	Párkányi Anna SE ÁOK V.	SepsRISK score: Pilot vizsgálat eredendően kardiogén sokk miatt kezelt betegpopuláció szeptikus hajlamának előrejelzésére
9 ⁴² –9 ⁴⁵	Nagy Tamás SE ÁOK IV.	Idiopátiás tüdőfibrózis és egyidejű daganat hatása a terápiás lehetőségekre és a túlélésre
9 ⁴⁵ –9 ⁴⁸	Furák Ádám SE ÁOK IV.	Non-compact cardiomyopathiás felnőtt betegek első prospektív vizsgálata MR feature tracking segítségével
9 ⁴⁸ –9 ⁵¹	Mérges Gergely SE ÁOK IV.	Transoesophagealis ultrahanggal detektált bal pitvari trombus incidenciája és rizikófaktorai ablációra előjegyzett pitvarfibrilláló
9 ⁵¹ –9 ⁵⁴	Vigh Nikolett SE ÁOK V.	Intrakardiális és a hagyományos transzvéna VVI pacemaker beültetést követő szövődmények előfordulásának hosszú távú utánkövetéses vizsgálata
9 ⁵⁴ –9 ⁵⁷	Südi András SE ÁOK VI.	Keringő osteopontin és clusterin asztmában és asztmás terhességben
9 ⁵⁷ –10 ⁰⁰	Horváth Márton SE ÁOK VI.	Non-compact cardiomyopathiás betegek miokardiális mechanikájának jellemzése 3D echocardiographia segítségével - első tapasztalatok
10 ⁰⁰ –10 ⁰³	Szabó-Madácsi Edvárd SE ÁOK V.	Strukturális szívbetegség talaján kialakult kamrai tachycardia miatt abláción átesett betegek ösztimulálását és reablációját meghatározó tényezők
10 ⁰³ –10 ²⁵	Kötetlen posztermegtekintés	
10 ²⁵ –12 ¹⁵	Diszkusszió a posztterekenél	



Nemi Különbségek a Kardiális Reszinkronizációs Terápiára adott válaszkészségben és hosszú távú klinikai kimenetelben

Kulcsár Flóra

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, IV.

Kulcsszavak: szívelégtelenség; kardiális reszinkronizációs terápia; független prediktorok; nemi különbségek

Háttér Jóllehet, a jelenlegi ajánlások megfogalmazzák a nők kedvezőbb válaszkészségét a kardiális reszinkronizációs terápiára (CRT), kevés adat áll rendelkezésre a hosszú távú klinikai kimenetel és az azt befolyásoló paraméterek tekintetében. Cél A CRT implantáción átesett betegek hosszú távú össz-mortalitásának és prediktorainak vizsgálata nemek szerint. Módszerek Nagy elemszámú, egy centrumos vizsgálatunkban nemek szerint elemeztük a CRT implantáción átesett betegek hosszú távú klinikai kimenetelét. Elsődleges végpontnak az össz-mortalitást tekintettük, amit Kaplan-Meier és Cox regressziós analízissel vizsgáltunk. Ezen felül mesterséges intelligencia, ún. Machine-learning (Kullbach-Leibler divergencia alapú klaszterezés) segítségével elemeztük a független mortalitási prediktorokat a rövid-, közép- és hosszú-távú kimenetel tekintetében nemek szerint. Eredmények Klinikánkon 2043 CRT implantáción átesett beteget regisztráltunk 2000 és 2017 között, 606 (25%) nőt és 1797 (75%) férfit. A 4.0 éves medián követési idő alatt 1218 (51%) beteg halt meg, és érte el a primer végpontot a teljes betegpopulációból, köztük 239 nő (39%) és 979 férfi (54%). A nők esetében az össz-mortalitás rizikója szignifikánsan alacsonyabb volt ($HR=0.61$, $95\%CI: 0.54-0.69$, $p<0.001$), ami a komorbiditások figyelembe vétele után is fennállt. Mesterséges intelligencia segítségével meghatároztuk az egy-, három-, és ötéves mortalitási prediktorokat, amik közül az életkor, a kreatinin- és az urea szintek kiemelkedőek voltak a korai halálozási prediktorok közül mindkét csoportban, míg az idő előrehaladtával az életkor vált a vesefunkciós paramétereknél is meghatározóbb tényezővé a vizsgált betegek körében. Nemek szerinti bontásban nők esetében a testtömeg és a húgysavszint relevánsabbnak bizonyult, mint férfiaknál. Következtetések A női nem független mortalitási prediktornak tekinthető a CRT implantáción átesett betegek körében. Machine learning technikával vizsgálva a korai- és késői mortalitási prediktorokat nemek szerint, az életkor, a vesefunkciós paraméterek, a húgysavszint és a testtömeg releváns változók lehetnek.

Témavezető:

Dr. Kosztin Annamária, *adjunktus*, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
Prof. Merkely Béla, *egyetemi tanár*, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



Pulmonális véna izoláción átesett szívelégtelen betegek túlélését és hospitalizációját meghatározó tényezők retrospektív vizsgálata

Gyarmati Bendegúz

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Szabó-Madácsi Edvárd

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: szívelégtelenség; pitvarfibrilláció; pulmonális-véna-izoláció

Bevezetés

A CASTLE-AF (Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure) vizsgálat eredményei alapján a pulmonális véna izoláció (PVI) szignifikánsan csökkenti a szívelégtelen, pitvarfibrilláló betegek összhalálozását és a szívelégtelenség-progresszió miatti hospitalizációját. Kutatásunk során célul tűztük ki azon klinikai tényezők azonosítását, melyek ezen betegek túlélését, valamint rehospitalizációját előjelezhetik.

Módszerek

Vizsgálatunk retrospektív módon, 162 – pitvarfibrilláció miatti PVI beavatkozáson átesett – beteg bevonásával történt. Beválasztási kritériumként az anamnézisben szereplő szívelégtelenséget és a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) 50% alatti értékét határoztuk meg. A betegeket hosszútávon utánkövettük. Adataink kiértékeléséhez univariáns, ill. multivariáns COX regressziós analízist, illetve Kaplan-Meier analízist alkalmaztunk. Az összefüggéseket $p < 0,05$ fennállása esetén tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Az utánkövetési idő [4,8 (3,6-6,6) év] végéig összesen 36 (22,2%) beteg hunyt el. Multivariáns COX regressziós analízis során az összhalálozás független prediktorainak a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) minél alacsonyabb értéke (HR: 0,55; CI: 0,38-0,79; p : 0,001) és a magasabb életkor (HR: 1,74; CI: 1,03-2,93; p : 0,039) adódtak. Szívelégtelenség-progresszió miatt az utánkövetés során összesen 30 (18,5%) beteg került hospitalizációra. Multivariáns COX regressziós analízis során azt tapasztaltuk, hogy a hospitalizáció független prediktora az alacsonyabb LVEF (HR: 0,65; CI: 0,43-0,97; p : 0,034) mellett a pitvarfibrilláció visszatérése (HR: 2,29; CI: 1,04-5,05; p : 0,039) volt. A rehospitalizáció rizikóját ezek mellett tendencia-szerűen a CHA2DS2-VASc score 2-nél nagyobb értéke is növelte (HR: 2,09; CI: 0,94-4,61; p : 0,069).

Következtetések

A pitvarfibrilláló, szívelégtelen betegek összhalálozását vizsgálatunk eredménye alapján kizárólag a bal kamrai ejekciós frakció, valamint az életkor jelzi előre megbízhatóan. Ezzel szemben, a szívelégtelen betegeken sikeresen elvégzett PVI a szívelégtelenség-progresszió miatti hospitalizáció valószínűségét szignifikáns mértékben csökkenti. Ezért a pitvarfibrilláció katéteres ablációja ezen betegcsoportban mindenképpen javasolt.

Témavezető:

Dr. Nagy Klaudia Vivien, *egyetemi tanársegéd*,
SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Prof. Dr. Gellér László, *egyetemi tanár*, SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Kontakterőt érzékelő katéterek pitvarfibrilláció abláció sikerességére gyakorolt hatása

Balogi Bernadett

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, V.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció; abláció; katéter

A katéteres abláció a pitvarfibrilláció (PF) ritmuskontroll terápiájának leghatékonyabb módszere, melyet akár első vonalbeli kezelésként javasolnak a jelenleg érvényes szakmai irányelvek. A folyamatos technikai fejlődés részeként kifejlesztették a kontakterőt érzékelő (CF) katétereket. Segítségükkel információt kaphatunk arról, hogy a katéter az adott időben mekkora erőt fejt ki a szív falára. Ezen eszközt 2015 óta alkalmazzuk rendszeresen Klinikánkon. Kutatásunk célja, hogy megvizsgáljuk Klinikánkon a CF katéterek alkalmazásának a sikerességre, ill. a szövődmény rátára gyakorolt hatását.

Retrospektív vizsgálatunkba 2015-ben Klinikánkon 352 beteget vontunk be, akik PF miatt kerültek első katéteres ablációs kezelésre. A betegek anamnesztikus, procedurális és utánkövetési adatait az online PF adatbázisunkból nyertük ki. A sikerességet rekurrencia mentességként definiáltuk. Rekurrenciának minősítettük a három hónapos blanking periódust követően előforduló több mint 30 másodperces, dokumentált PF epizódot.

Vizsgált populációnkban 114 (32%) nő és 238 (68%) férfi szerepelt, közülük 246 (70%) paroxizmális és 106 (30%) perzisztens pitvarfibrilláló, életkoruk mediánja 64 (56-70). A 352 beteg ablációja során 151 (43%) esetben hagyományos, 201 (57%) esetben CF katétert alkalmaztunk. A CF csoportban magasabb volt a perzisztens betegek aránya ($p=0,007$), azonban a két csoport egyéb klinikailag releváns adatban nem különbözött. Az addicionális vonalak alkalmazásának aránya azonos volt a két csoportban ($p=1,0$). A hároméves utánkövetés mediánja 417 (242-576) napnak adódott. A sikerességi ráták között szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk (44% vs. 39%, $p=0,72$). 12 hónapnál a sikeresség 78% ill. 79% volt. A beavatkozás és a fluoroszkópia alkalmazásának időtartama szignifikánsan rövidebb volt a CF csoportban ($p=0,006$ ill. $p=0,0004$). A major és minor szövődmények száma hasonlóan alacsony volt a két csoportban (1% vs. 1%, $p=1,0$ ill. 3% vs. 7%, $p=0,16$).

Vizsgálatunk alapján megállapíthatjuk, hogy betegcsoportunkban a PF ablációk sikerességét nem befolyásolta a CF katéterek alkalmazása, míg a beavatkozás és a fluoroszkópia időtartama alacsonyabb volt CF katéterek alkalmazása esetén. A két csoportban a szövődmények száma hasonlóan alacsony volt.

Témavezető:

Dr. Herczeg Szilvia, *PhD hallgató*, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
Dr. Szegedi Nándor, *klinikai szakorvos*, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



SepsRISK score: Pilot vizsgálat eredendően kardiogén sokk miatt kezelt betegpopuláció szeptikus hajlamának előrejelzésére

Párkányi Anna

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: kardiogén sokk; szepszis; intenzív terápia; score-rendszer

Háttér: A szeptikus állapot potenciálisan életveszélyes, klinikai diagnózison alapuló tünetegyüttes amely igen magas mortalitási rátával rendelkezik (20-60%). Túlaktiválódó immunreakció eredményeként jön létre, terápiás megközelítése ezért napjainkban a korai felismerés és a mielőbb megkezdett széles spektrumú antibiotikum terápia. Kardiogén sokk talaján is kialakulhat szeptikémia az agresszív intenzív terápiás kezelés ellenére is a súlyos perifériás hipoperfúzió és vélhetően egy korábban fel nem ismert, larváltból fellángoló infekció eredményeként.

Célkitűzés: Széles körben alkalmazható, egyszerű klinikai labor és vitális paramétereken alapuló "pilot score"-rendszer kidolgozását tűztük ki célul, amely az eredendően kardiogén sokkos betegpopulációban a szeptikus transzformációra való hajlam korai felismerését tenné lehetővé.

Módszerek: A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika Intenzív Osztályán kezelt kardiogén sokkos, lélegeztetett betegek adatait dolgoztuk fel, akik legalább 72 h-n keresztül kezelés alatt álltak és dokumentációjukban minden vizsgálni kívánt paraméternek megfelelő adat rendelkezésre állt (pl.: CRP, WBC, RDW, trombocitaszám, összBilirubin, laktát, CK, CKMB, pH, pCO₂, pO₂, MAP, testhőm.). Kerestünk a rövidtávú (30 napos) és hosszútávú túlélést (végpont az utolsó lekérdezés dátuma) szignifikánsan befolyásoló faktorokat és számítottuk a viszonyítási alapul szolgáló, validált score-okat (SAPSII, SOFA, APACHEII, MELD). Feltételeinknek 2014-2018 között 64 beteg felelt meg. Az adatokat 0-24-72 h-nál regisztráltuk, a hosszútávú túlélésre kifejtett hatás vizsgálatára COX regressziót, a rövidtávúra pedig log.regressziót alkalmaztunk.

Eredmények: Log.r. 0h: CRP HR=2,76, p=0,043; 72h: MAP HR=1,94, p=0,027. COX.r.: 0h: pO₂ HR=1,49, p=0,008; Ht HR=1,35, p=0,036; összBi HR=1,54, p=0,005; 24h: Ht HR=1,40, p=0,025; 72h: laktát HR=2,20, p<0,001; összBi HR=1,63, p=0,012; CKMB HR=1,73, p=0,004; CK HR=2,65, p=0,05.

Következtetés: Eredményeink alapján a rövidtávú túlélés tekintetében a 0 h-s emelkedett CRP és 72 h-s emelkedett MAP, a hosszútávú túlélés esetében pedig az emelkedett 0 h-s pO₂, a 0/24h-s Ht, a 0/72 h-s összBi, valamint a magasabb 72h-s laktát, CK és CKMB bizonyult a túlélést negatívan befolyásoló szignifikáns prediktornak.

Témavezető:

Dr. Zima Endre, *egyetemi docens*, SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Idiopátiás tüdőfibrózis és egyidejű daganat hatása a terápiás lehetőségekre és a túlélésre

Nagy Tamás

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: Idiopátiás tüdőfibrózis; tüdőrák; GAP-score; túlélés

Bevezetés: Az idiopathias tüdőfibrózis (IPF) és a tüdődaganatok közös tulajdonsága, hogy progresszív és halálos kórképek. Túlélést tekintve IPF diagnózis felállítása utáni medián túlélés 3-5 év, míg a tüdődaganatok 5 éves túlélése 7-12%. A tüdő parenchyma változások szignifikánsan növelik a tüdődaganat kialakulásának kockázatát. A két betegség együttes előfordulása 13-48%.

Célkitűzés: Vizsgálatunk során IPF-ben és tüdőrákban egyszerre szenvedő betegek terápiás lehetőségeit és túlélését vizsgáltuk.

Módszerek: A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján diagnosztizált IPF betegeknél végeztünk teljes körű pulmonológiai kivizsgálást: légzésfunkció, vérgáz, 6 perces séta teszt, autoimmun szerológia és HRCT. A tüdőrák diagnózisát citológiai vagy szövettani mintavétel igazolta. A daganatos betegek terápiáját minden esetben az oncoteam döntése alapján kezdtük meg.

Eredmények: 2012-2018 között 23 betegünkben 15 esetben diagnosztizáltunk előbb IPF-et, majd tüdődaganatot, míg a két betegség együttesen 8 esetben verifikálódott. Az elsőként felállított diagnózis kezdetétől követtük betegeinket (férfi: nő: 13:10, átlag életkor: 73,2±6,2 év). A betegség kezdetekor mért átlagos FVC (forszírozott vitálkapacitás) 2,46±0,9 L (80,8±23,9 %ref), FEV1 (forszírozott kilégzési másodpercvetértéket) 1,81 ± 0,7 L (75,47± 26,7 %ref), a CO diffúzió (TLCO): 4,5 ± 2,1 (61,8 ±24,9 % ref) közepesúlyos eltérést mutattak. Az IPF mortalitását előrejelző GAP pontszám (gender-age-physiology) az esetek 35%-ában I, míg 30%-ban II-nek bizonyult, 25%-ban a pontszám nem volt felállítható. A tüdődaganatok megoszlása 12 beteg esetében adenocarcinoma, 7 esetben laphámcarcinoma, míg 2 esetben kissejtes tüdő-tumor volt, 2 esetben nem volt lehetőség a daganat szövettani verifikálására. ECOG performance status a betegek 30%-ában volt 0-1, míg 61%-ban 2 és 9%-ban 3. A betegek kezelése oncoteam döntése alapján történt. A medián túlélés 321 nap volt, mely elmarad mindkét betegség várható medián túlélésétől.

Következtetés: Az IPF és tüdődaganat kórkép önmagában is rövid túléléssel rendelkezik. A két betegség együttes előfordulása jelentősen csökkent túléléssel járt együtt, melynek egyik fő eleme az IPF mellett észlelt rosszabb performance státusz és a terápiás lehetőségek beszűkülése a társbetegség miatt.

Témavezető:

Prof. Dr. Müller Veronika, *egyetemi tanár*, SE Pulmonológiai Klinika
Dr. Bárczi Enikő, *Ph.D. hallgató*, SE Pulmonológiai Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: SE Pulmonológiai klinika, 2015/69



Non-compact cardiomyopathiás felnőtt betegek első prospektív vizsgálata MR feature tracking segítségével

Furák Ádám

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, IV.

Horváth Márton

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, VI.

Kulcsszavak: nccmp, non-compact cardiomyopathia

A fokozott csúcsi trabecularizációval járó, jó bal kamra funkciójú (EF) non-compact cardiomyopathiás (NCMP) páciensekről kevés adat áll rendelkezésre. A szív mágneses rezonancia (MR) vizsgálat során egy új strain mérési technika a feature tracking (FT), mellyel a szubklinikus változásokat monitorozhatjuk.

Célunk, az irodalomban elsőként a jó EF-jú NCMP-ás betegek MR-FT strain és funkcionális paramétereinek összehasonlítása minimum 4 év távlatában.

A Városmajori Szív-és Érgyógyászati Klinikán 2009-14 közt végzett 5943 MR felvételtől 158 NCMP diagnózis született. 2018-ban 20 beteg prospektív utánkövetését végeztük, akik minimum 4 évvel korábbi felvétellel rendelkeztek, társbetegségtől mentesek és EF-juk 50% feletti volt (átlag életkor: $40 \pm 14,5$ év, nem: 13 férfi, átlagos utánkövetés: $5,8 \pm 1,3$ év). Eredményeiket korban és nemben illesztett kontroll csoporttal (K) vetettük össze. A vizsgálatot Philips Achieva 1,5T MR berendezéssel végeztük. A funkcionális és strain értékek meghatározására a Medis Suite, a statisztikához a MedCalc szoftvert használtuk ($p < 0,05$).

A betegek korábbi (KO) és későbbi (KÉ) alap paramétereiben nem volt szignifikáns eltérés. A globális longitudinális strain (GLS) és a rotatio (R) sem 4 év távlatában, sem a K csoporthoz képest nem tért el (KO vs KÉ; GLS: $-20,2 \pm 4,0$ vs $-20,4 \pm 3,3\%$; R: $11,4 \pm 12,7$ vs $8,7 \pm 16,0^\circ$; KÉ vs K; GLS: $-20,4 \pm 3,3$ vs $-21,2 \pm 4,2\%$; R: $8,7 \pm 16,0$ vs $5,6 \pm 18,6^\circ$; $p = n.s.$). A csúcsi KÉ longitudinális strain értékek szignifikáns csökkenést mutattak a KO-hoz képest (KO vs KÉ: $-24,5 \pm 8,1$ vs $-20,4 \pm 5,5\%$; $p < 0,05$). Ugyanitt a beteg és K csoportok között is kimutatható tendenciózus eltérés. A globális circumferenciális strain KÉ-ben nőtt, de így is kisebb, mint a K (KO vs KÉ: $-28,3 \pm 3,0$ vs $-31,1 \pm 5,0\%$; KÉ vs K: $-31,1 \pm 5,0$ vs $-35,3 \pm 4,1\%$; $p < 0,05$).

A megtartott EF-jú NCMP-ások alap MR paramétereai az idő előrehaladtával nem rosszabbodtak. FT-el azonban szubklinikus eltérések láthatók a hypertrabeculált csúcsi régióban, mely miatt utánkövetésük javallt.

Témavezető:

Dr. Szűcs Andrea, egyetemi adjunktus, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Transoesophagealis ultrahanggal detektált bal pitvari trombus incidenciája és rizikófaktorai ablációra előjegyzett pitvarfibrilláló betegcsoportban

Mérges Gergely

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció; transoesophagealis echocardiographia; katéteres abláció; thrombus

A pitvarfibrilláció (PF) elsővonalbeli terápiájaként is alkalmazható katéteres abláció elvégzésének feltétele a bal pitvari (BP) trombus kizárása, melyre leggyakrabban transoesophagealis echocardiographia-t (TEE) használunk. Trombus jelenhet meg megfelelő antikoaguláns terápia ellenére is, mely kontraindikálja az ablációt. Kutatásunk célja, az abláció előtt TEE-vel detektált BP trombus incidenciájának és rizikófaktorainak meghatározása. Retrospektív vizsgálatunkba Klinikánkon 2015 június és december között TEE vizsgálaton átesett 713 beteg közül 231 PF abláció előtti esetet vontunk be. Összehasonlítottuk a trombusos (TR) és nem trombusos (nTR) betegcsoportot a CHA₂DS₂-VASc pontszám tényezői, az antikoagulációs stratégia és az ablációt megelőző szívtultrahangok által leírt paraméterek szerint. A 231 beteg életkorának mediánja 66 (56-69), közülük 83 (36%) nő, 66 (29%) perzisztens pitvarfibrilláló beteg. Öt esetben (2%) diagnosztizáltak BP trombust, mely magasabb kardiovaszkuláris rizikójú betegcsoportnak bizonyult, a nem trombusos populációhoz képest. A TR betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt a szívelégtelenség ($p=0,0092$), a cukorbetegség ($p=0,0403$), illetve a perzisztens típusú PF ($p=0,0017$), valamint a kettőnél nagyobb CHA₂DS₂-VASc pontszámú betegek ($p=0,0055$) aránya a nTR betegcsoportéhoz képest. A BP-i áramlás ($p=0,0007$), valamint a bal kamrai ejekciós frakció ($p=0,0072$) bizonyult alacsonyabbnak, továbbá a BP-i keresztmetszeti átmérő ($p=0,0229$) nagyobb a TR betegcsoportban. Multivariáns analízissel vizsgálva a szívelégtelenség (OR=68, 95% CI: 6-767; $p=0,001$), valamint a diabetes bizonyult független prediktornak (OR=16, 95% CI: 1-177; $p=0,025$). A betegek 52%-a K-vitamin antagonistá típusú (VKA), 36%-a új típusú (NOAC) antikoagulánst kapott, míg 13%-a preablációs antikoaguláns terápiában nem részesült. A két csoport preablációs antikoagulációs terápiájában szignifikáns eltérés nem adódott (VKA vs NOAC, $p=0,4024$). Eredményeink kiemelik a BP-i trombus kizárásának fontosságát abláció előtti képalkotó vizsgálattal, hiszen kimutattuk, hogy a bal pitvarban megfelelő antikoaguláció ellenére is előfordulhat trombus, melynek jelenlétében az abláció kontraindikált.

Témavezető:

Dr. Herczeg Szilvia, *PhD-hallgató*, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
Dr. Szegedi Nándor, *klinikai szakorvos*, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Intrakardiális és a hagyományos transzvenás VVI pacemaker beültetést követő szövődmények előfordulásának hosszú távú utánkövetéses vizsgálata

Vigh Nikolett

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: vezeték nélküli intrakardiális pacemaker; transzkatóéteres beültetés; jobb kamrai ingerlés

Háttér: A Micra az egyetlen klinikumban jelenleg használt transzkatóéteres, teljesen intrakardiális együregű pacemaker. Történelmi kohorsszal történt összehasonlítás során egyformán hatékonynak és biztonságosabbnak bizonyult a hagyományos transzvenás pacemakerhez képest. Jóllehet a transzkatóéteres és a transzvenás pacemakereket közvetlenül összehasonlító vizsgálati adat nem áll rendelkezésre.

Cél: A retrospektív vizsgálatunk célja Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai Osztályán Micra illetve VVI pacemaker implantációban részesült betegek szövődmény-gyakoriságának összehasonlítása volt.

Módszerek: 2014. február és 2018. október között 65 beteg részesült Micra implantációban. 2014. február és 2015. november között pedig 253 konsekutív beteg hagyományos transzvenás VVI pacemaker beültetésen esett át. A betegek demográfiai adatain kívül rögzítettük társbetegségeiket és a szövődmények gyakoriságát. A beültetési paramétereket Wilcoxon teszttel, a szövődmények előfordulását pedig Kaplan Meier analízissel hasonlítottuk össze. Eredmények: Az átlagos utánkövetési idő 28,6 hónap volt. A két betegcsoport között az alábbiakban mutatkozott különbség: a VVI pacemaker beültetésen átesett betegek átlagéletkora magasabb volt ($81,4 \pm 9,3$ év vs. $75,8 \pm 9,8$ év $p < 0,005$), gyakoribb volt a vesebetegség (44% vs. 17% $p < 0,005$) és az emelkedett pulmonális nyomás (22% vs. 6% $p = 0,03$) ugyanakkor ritkább a pitvarfibrilláció (55% vs. 83% $p < 0,005$). A transzvenás pacemakeres csoportban emelkedett ingerküszöb miatt 4 beteg esetében elektróda revíziót kellett végezni, kezdődő telepdecubitus miatt egy telepmélyrehelyezés vált szükségessé. A Micra beültetésen átesett betegek közül pacemaker funkciót befolyásoló szövődmény nem lépett fel, ellenben 3 esetben alakult ki femoralis punkciós szövődmény.

Következtetés: Retrospektív vizsgálatunkban a szövődmények és intervenciót igénylő pacemaker diszfunkció kombinált végpontjának gyakorisága hasonló volt a Micra transzkatóéteres pacemaker és a hagyományos transzvenás szívritmusszabályozók esetében.

Témavezető:

Dr. Duray Gábor Zoltán PhD, *részlegvezető főorvos*,
Honvéd Kórház - Állami Egészségügyi Központ

Dr. Bógyi Péter, *PhD-hallgató*, Honvéd Kórház - Állami Egészségügyi Központ

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Keringő osteopontin és clusterin asztmában és asztmás terhességben

Südi András

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, VI.

Kulcsszavak: asthma; terhesség; biomarker

Az asztma a várandósok 8-12%-át érinti, befolyásolva a terhesség kimenetelét. A terhesség alatti jó asztmakontroll csökkenti a szövődmények kockázatát. Az asztma gondozása nehézségekbe ütközik a terhesség alatt, ugyanis a várandósság kihat a légzésfunkciós paraméterekre. Az asztmakontroll paramétereivel vagy légzésfunkciós értékekkel korrelációt mutató marker leírása segítheti az asztma gondozását a terhesség alatt. Az osteopontin egy immunmodulátor fehérje, amely megtalálható a légúti epithelium sejtjeiben és a szintje megemelkedik Th-2 sejttes gyulladásban. A clusterin pedig az oxidatív stressz szenzora, amelynek anti-inflammatorikus és citoprotektív hatása bizonyított. Célkitűzésünk volt a keringő osteopontin és a clusterin szint meghatározása, továbbá a két molekula kapcsolatának vizsgálata az asztma klinikai paramétereivel asztmás terhességben. 26 asztmás terhes (AT), 22 asztmás nem-terhes (ANT), 25 egészséges terhes (ET) nő, és 12 egészséges kontrollszemély (ENT) vett részt a kutatásban. Az osteopontin szintje hasonló volt az ANT és ENT csoportokban (2.142 [1.483-2.701] vs. 2.075 [1.680-2.331] ng/mL, $p=0.7331$). A terhesség hatására jelentős emelkedés volt megfigyelhető az osteopontin szintjében, és ez az emelkedés egyaránt jelen van egészséges (ET 3.037 [2.439-4.015] ng/ml, $p=0.003$ vs. ENT) és asztmás terheseknél (AT 2.693 [1.581-3.620] ng/ml) ($p=0.3541$). A keringő clusterin szintje közel azonos volt az ANT és ENT csoportokban, azonban az ET csoportban alacsonyabb volt (109.2 [95.59-116.3] vs. 108.8 [97.94-115.3] $\mu\text{g/mL}$, $p=0.8730$; 98.80 [84.26-105.5] $\mu\text{g/mL}$; $p=0.0344$ vs. ENT). Ezzel ellentétben, magasabb volt a szintje az AT csoportban (111.7 [98.84-125.6] $\mu\text{g/mL}$, $p=0.0091$ vs. ET). Az ANT csoportban pozitív korreláció mutatkozott a PEF érték ($r=0.3405$, $p=0.0221$); negatív korreláció a Raw érték és a keringő clusterin szintje között ($r=-0.3723$, $p=0.0128$). Összefoglalva, a keringő osteopontin szintje megemelkedik terhességben, a konkomitáló asztmától függetlenül, ez pedig a molekula gesztációban betöltött szerepét bizonyítja. A clusterin szintje egészséges terheseknél csökkent, asztmás terhességben nem, és korrelált a légzésfunkcióval, ami felveti biomarkerként való alkalmazásának lehetőségét asztmás várandósság során.

Témavezető:

Prof. Dr. Tamási Lilla, *egyetemi tanár*, SE Pulmonológiai Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: MTA Bolyai János Kutatói Ösztöndíj

Etikai engedély: -



Non-compact cardiomyopathiás betegek miokardiális mechanikájának jellemzése 3D echocardiographia segítségével - első tapasztalatok

Horváth Márton

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Furák Ádám

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: Non compact cardiomyopathia; Echokardiográfia; Spackle-tracking; 3D

A fokozott csúcsi trabecularizációval járó non-compact cardiomyopathia (NCCMP) egy intenzíven kutatott kórkép, amely jelentős diagnosztikus kihívást jelent. A 3D echokardiográfiával nyert strain paraméterek számos kórállapotban hozzáadott diagnosztikus és prognosztikus értékkel rendelkeznek: a bal kamra funkció hagyományosan, 2D-vel mért paramétereivel szemben szenzitívebb információkat szolgáltatnak a myocardialis mechanikáról. A nemzetközi irodalomban elsőként vizsgáltuk a jó bal kamra funkciójú (EF), egyéb társbetegségtől mentes NCCMP-ás felnőtt betegek 3D echoval mért volumetriás és strain értékeit, melyeket egy egészséges kontroll populációéval (K) vetettünk össze. A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán 22 NCCMP-ás beteg 3D strain paramétereit hasonlítottuk össze egy korban és nemben illesztett 15 fős kontroll csoport eredményeivel (NCCMP vs K; kor: 40 ± 19 vs 43 ± 15 év; nem-ffi: 14 vs 9 fő). A volumen értékeket testfelszínre indexáltuk (i). Vizsgálatainkat GE Vivid E95 ultrahang berendezéssel és 4V-D transzducerrel végeztük, majd az adatokat TOMTEC 4D LV-Analysis 3 szoftverrel dolgoztuk fel. A statisztikai analízishez a StatSoft STATISTICA programot használtuk, szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

A NCCMP populáció végdiasztolés (EDVi), végszisztolés (ESVi) volumene és verőtérfogata (SVi) szignifikánsan nagyobbak, az EF-ja szignifikánsan kisebbnek mutatkozott a K-hoz képest (NCCMP vs K: EDVi: 83,5 vs 60,6ml/m²; ESVi: 37,8 vs 24,0ml/m²; SVi: 45,7 vs 36,8ml/m², EF: 54,9 vs 60,4%; $p < 0,05$). Az általunk vizsgált 3D strain paraméterek közül mind a globális longitudinális (GLS), mind a globális circumferenciális strain (GCS), valamint a twist és a torzió is szignifikánsan kisebbnek adódott a NCCMP csoportban (NCCMP vs K: GLS: -20,5 vs -23,3%; GCS: -25,4 vs -28,7%; twist: 9,1 vs 13,3°; torzió: 1,1 vs 1,6°; $p < 0,05$). Összefoglalva, a NCCMP populáció 3D strain értékei bár a normál tartományon belül mozogtak, mégis szignifikánsan alacsonyabbnak adódtak, mint az egészséges kontroll csoportban. Fenti eredményeink alapján a jó bal kamra funkciójú, egyéb társbetegséggel nem rendelkező NCCMP betegek számára is javasolt a rendszeres kardiológiai gondozás ezen szubklinikus eltérések további monitorozására.

Témavezető:

Dr. Szűcs Andrea, *egyetemi adjunktus*, SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Strukturális szívbetegség talaján kialakult kamrai tachycardia miatt abláción átesett betegek ösztönözöttségét és reablációját meghatározó tényezők

Szabó-Madácsi Edvárd

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, V.

Gyarmati Bendegúz

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, IV.

Kulcsszavak: kamrai tachycardia; rádiófrekvenciás katéterabláció; szívelégtelenség; transz-szeptális punkció

Célkitűzés: A monomorf kamrai tachycardia (VT) elsőszámú kezelési technikája a katéterabláció. Kutatásunk célja a VT ablált betegcsoportunkban a hosszú távú ösztönözöttség és a reabláció prediktorainak meghatározása.

Módszerek: Retrospektív vizsgálatunkba 2005 és 2018 között 223 VT abláción átesett beteget vontunk be (195 férfi (87,4%), kor 68 [26-91] év, LVEF (bal kamrai ejekciós frakció) 34% [12%-67%]). A beavatkozás során aktivációs és/vagy potenciál térképet készítettünk, majd a VT aritmogén régiójában kilépési pont és/vagy szubsztrát abláció történt a LAVA (helyi abnormális kamrai aktivitás) potenciálok eliminálásával. A betegek adatait online adatbázisban rögzítettük.

Eredmény: Az utánkövetési idő alatt (1259 [1-4872] nap) 129 beteg hunyt el (57%). VT reablációra 45 beteg esetében (20.1%) volt szükség. Összesen 119 beteg esetében volt lehetőség teljes LAVA eliminációra (53.3%). A hosszú távú ösztönözöttség és a reabláció prediktorainak a vizsgálatára létrehoztunk két multivariáns modellt. Az első modellben (M1) a prediktív klinikai paramétereket vizsgálva a NYHA 3-4 funkcionális stádiumú szívelégtelenség (HR:1.58; CI:1.02-2.24; 0.037), a 35% alatti LVEF (HR:1.87; CI:1.20-2.92; 0.005), a transz-szeptális punkció (HR:1.97; CI:1.11-3.49; 0.020) és a GFR (Glomeruláris Filtrációs Ráta) (HR:0.80; CI:0.65-0.98; 0.033) bizonyultak az ösztönözöttség független prediktorainak. A második modell (M2) az echokardiográfiás paraméterek prediktív szerepét vizsgálta. Ebben a modellben a mortalitás független prediktorainak bizonyultak a NYHA 3-4 funkcionális stádiumú szívelégtelenség (HR:1.61; CI:1.03-2.50; 0.033) valamint a 17 mm vagy az alatti TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) segítségével meghatározott jobb kamra diszfunkció (HR:1.61; CI:1.03-2.50, 0.033). Reabláció tekintetében az első abláció során végzett LAVA elimináció (HR:0.39; CI:0.16-0.94; 0.036) és a kisebb bal kamrai végszisztolés átmérő (LVESD) (HR:1.59; CI:1.12-2.26; 0.009) független protektív szerepe igazolódott.

Következtetés: Eredményeink alapján a csökkentett jobb és bal kamra funkció, a súlyos szívelégtelenség, a transz-szeptális punkció és a GFR az ösztönözöttség független prediktorai. Emellett a LAVA elimináció és a kisebb LVESD protektív a reabláció tekintetében.

Témavezető:

Dr. Nagy Klaudia Vivien, *egyetemi tanársegéd*,
SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Prof. Dr. Gellér László, *egyetemi tanár*, SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



Jegyzetek



Transzlációs medicina

A szekció időpontja:

2019. március 21. 14⁰⁰ – 16¹⁵

A BÍRÁLÓBIZOTTSÁG TAGJAI

Prof. Dr. Hunyady László

az MTA rendes tagja, egyetemi tanár, intézetigazgató
Élettani Intézet, Semmelweis Egyetem

Dr. Mózes Miklós

egyetemi docens
Kórélettani Intézet, Semmelweis Egyetem

Dr. Nádasy György

habilitált egyetemi docens
Élettani Intézet, Semmelweis Egyetem

A SZEKCIÓ ELŐADÁSI RENDJE

Időszak	Előadó	Előadás címe
14 ⁰⁰ –14 ⁰³	Almási Laura SE ÁOK V.	Új, komplex módszer fejlesztése extracelluláris vezikulák hatékony izolálására vérből
14 ⁰³ –14 ⁰⁶	Mendik Péter SE ÁOK VI.	Translocatome: egy új eszköz a szubcelluláris organellumok közötti fehérje transzlokációk vizsgálatára
14 ⁰⁶ –14 ⁰⁹	Etl Bálint András SE GYTK V.	MELAS-szindrómás fibroblasztok bioenergetikai vizsgálata
14 ⁰⁹ –14 ¹²	Csaba Márton SE ÁOK IV.	Perinatális stressz indukálta rövid- és hosszútávú emléknymok vizsgálata <i>C. elegans</i> modellen
14 ¹² –14 ¹⁵	Márványkövi Fanni Magdolna SZTE ÁOK IV.	Nemi különbségek hatása a szív iszkémiás prekondicionálhatóságára krónikus veseelégtelenségben patkány modellben
14 ¹⁵ –14 ¹⁸	Borsodi Kinga SE GYTK V.	A bradykinin B2 receptor szerepe és jelátviteli útvonalai a húgyhólyag simaizom működésének szabályozásában.
14 ¹⁸ –14 ²¹	Kulcsár Anna SE FOK V.	Parodontitis versus prevenció
14 ²¹ –14 ²⁴	Horváth Mátyás SE GYTK IV.	A mitokondriális ciklofilin D fehérje hiánya véd a béta-amiloid sejtkárosító hatásaival szemben
-	Lévai Eszter SE ÁOK IV.	Dializáló folyadékok és additívumok HPMC és HUVEC sejtvonalak transzmembrán rezisztenciájára és - transzportjára gyakorolt hatásának vizsgálata (<i>ÚNKP ösztöndíj-beszámoló poszter</i>)
14 ²⁴ –15 ⁰⁰	Kötetlen posztermegtekintés	
15 ⁰⁰ –16 ¹⁵	Diszkusszió a posztereknél	



Új, komplex módszer fejlesztése extracelluláris vezikulák hatékony izolálására vérből

Almási Laura

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: extracelluláris vezikula; izoláció; denzitás grádiens ultracentrifugálás; iodixanol; affinitás méretkizárásos kromatográfia

Háttér: Az extracelluláris vezikulák (EV-k) nanométeres nagyságrendű, membrán-határolt partikulumok, melyek a sejtközi kommunikáció speciális résztvevői. Terápiás, és diagnosztikus eszközökként is felhasználhatók lehetnek a medicinában, ezért kutatásukra egyre nagyobb figyelem irányul. Részletes vizsgálatukhoz azonban kiemelt fontosságú volna vérből nagy mennyiségben, megfelelő tisztaságban izolálni EV-eket, melyre a jelenleg használt módszerek nem alkalmasak. Célunk ezért egy hatékony és standardizálható módszer fejlesztése volt, melyhez denzitás grádiens ultracentrifugálást (DGUC) és egy speciális affinitás méretkizárásos kromatográfiát (BEC) alkalmaztunk.

Módszerek: A DGUC-hoz patkányvérből centrifugálással több lépésben sejt- és sejtörmelékmentes plazmát különítettünk el. A kapott mintát egyenlő mennyiségű 50, 30 és 10%-os koncentrációjú iodixanol oldatokból felépített denzitás gradiensre helyeztük. 24 órás ultracentrifugálás után ($120\,000\times g$, 4°C) tíz frakciót gyűjtöttünk (F1-10). BEC segítségével tisztítottuk tovább az EV-dús frakciókat, melyből 12 frakciót gyűjtöttünk (E1-12). A hatékonyságot és tisztaságot Western blottal (WB) állapítottuk meg: EV markereket (Alix, TSG101, CD81) és kontaminánsokat (Apo A1, B48, B100; fibrinogén (FGB); albumin) detektáltunk. Az EV-k morfológiáját elektronmikroszkóppal (EM), méreteloszlását dinamikus fényszórásméréssel (DLS) vizsgáltuk.

Eredmények: Alix, Tsg101 és CD81 legnagyobb mennyiségben az F6-8 frakciókban volt detektálható (38%; 53%; 62%). A lipoprotein markerek többségét (97%) sikerült elszeparálni az F6-8 frakcióktól, azonban a protein kontaminánsok jelentős mennyisége mutatkozott az EV-dús frakciókban (albumin 55%; FGB 65%). Az F6-8 frakciókat tovább tisztítottuk BEC eljárással. Az EV-markerek többsége az E6-9-ben volt detektálható. Az albumin és Apo B100 markerek detektálási szint alatt voltak az E1-12-ben, a FGB viszont jelen volt az E2-6-ban. Az EV-k jelenlétét DLS és EM segítségével igazoltuk az E6, E7, és F7 frakciókban. Következtetés: A kifejlesztett DGUC-BEC izolálási módszer kiemelkedő hatékonysággal képes a vérben található EV-eket albumintól, valamint lipoproteinektől elválasztani, azonban a FGB kontamináció további csökkentését, illetve az EV-k kinyerési hatékonyságának növelését igényli.

Témavezető:

Dr. Pelyhe Csilla, *tudományos munkatárs*, SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
Dr. Giricz Zoltán, *tudományos főmunkatárs*, SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: NKFIH NVKP 16-1-2016-0017; TÉT_16-1-2016-0057

Etikai engedély: Pest County Government Bureau, PE/EA/1784-7/2017, Oct 31, 2017



Translocatome: egy új eszköz a szubcelluláris organellek közötti fehérje transzlokációk vizsgálatára

Mendik Péter

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: rendszerbiológia; fehérje transzlokáció

A fehérjék sejten belüli elhelyezkedése fontos szereppel bír a sejtfunkciók szabályozásában és meghatározásában. Az eukarióta sejtekben az organellek elkülönültek, így eltérő mikro-környezettel és számos, adott kompartmentre specifikus interakcióval jellemezhetők. Rendszerbiológiai szempontból a transzlokációt egy poszttranszlációs állapotban lévő fehérje regulált, szubcelluláris kompartmentek közötti mozgásának tekintjük, ezáltal változhatnak a fehérje partnerei és funkciója is. Ismert ahogyan a transzkripciós faktorok citoplazmából a sejt-magba transzlokálódva szabályozzák a sejtek viselkedését. Célul tűztük ki egy olyan adatbázis létrehozását, amely az ehhez hasonló jelenségek rendszerszintű analízisét teszi lehetővé. Kutatómunkánk során 213 humán transzlokálódó fehérjéről gyűjtöttünk adatokat. Ennek eredményeként létrehoztunk egy, a Nucleic Acids Research folyóiratban közölt adatbázist, amely tartalmazza a transzlokálódó fehérjék strukturális, lokalizációs és szabályozási tulajdonságait, illetve interakciós partnereit. Az adatbázis (www.translocatome.linkgroup.hu) kommunikál a kutatócsoportunkban fejlesztett ComPPI adatbázissal, ahonnan kb. 13 000 humán fehérje interakciós adatait importáltuk. Az így kapott fehérje-fehérje interakciós (PPI) hálózat lehetőséget teremtett arra, hogy az igen hatékony XGBoost tanuló algoritmus segítségével megjósoljuk további fehérjék transzlokálódásának valószínűségét. A gépi tanulás során 139 nem transzlokálódó humán fehérjét negatív tanító készletként használtunk. A precíz predikciók érdekében funkcionális (Gene Ontology) azonosítókkal és hálózatos szempontból jellemeztük a fehérjéket.

Ezek alapján 1133 nagy és 3268 kisebb valószínűséggel transzlokálódó fehérjét prediktáltunk. A Translocatome adatbázis a transzlokációk rendszerszintű elemzését teszi lehetővé, aminek köszönhetően jobban megérthetjük ennek a jelenségnek betegségekben betöltött szerepét. Eredményeinket felhasználva, a transzlokálódó fehérjéket daganat-specifikus dinamikus hálózati szimulációkba tervezzük beépíteni. Ezek a vizsgálatok lehetővé teszik, hogy kapcsolatot találjunk a transzlokálódó fehérjék, illetve az agresszív daganat terjedés között. Eredményeinket felhasználva új gyógyszercélpontokat azonosíthatunk.

Témavezető:

Prof. Csermely Péter, *egyetemi tanár*

SE Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet

Dr. Veres Dániel, *tudományos munkatárs*

SE Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



MELAS-szindrómás fibroblasztok bioenergetikai vizsgálata

Etl Bálint András

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, V.

Kulcsszavak: mitokondrium; metilénkék; bioenergetika; biokémia; MELAS,

A MELAS-szindróma egy, az MT-TL1 gén pontmutációja (A3243G) következtében létrejövő ritka betegség. A mutáció következményeként a mitokondriális fehérjék expressziója zavart szenved, ami a mitokondriumokban bioenergetikai funkciózavarokat, illetve a sejtek működésének károsodását eredményezi. A MELAS betűszó a betegség főbb tüneteiből ered, ezek közé a mitokondriális encefalomiopátiát, laktát-acidózist, valamint a stroke-szerű epizódokat soroljuk. A betegség súlyosságát, tüneteit a sejtekben lévő károsodott mitokondriumok aránya (heteroplazmia) határozza meg.

Összehasonlítottuk egy MELAS-ban szenvedő, illetve egy egészséges páciensből származó fibroblasztok bioenergetikai paramétereit. Ezt követően egy, a mitokondriális funkciók javítására potenciálisan alkalmas vegyület, a metilénkék hatásait vizsgáltuk a sejteken. A felhasznált sejtek a SE Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézetéből származtak. Az oxigénfogyasztást és az extracelluláris közeg pH értékének változását Seahorse XF96 műszerrel mértük.

Jelentősen kisebbnek bizonyult a mutáns sejtek oxigénfogyasztása az egészségesekhez képest, emellett a teljes respirációs kapacitás és az ATP-szintézis határfoka is alacsonyabb a mutáns sejtvonalban. Mindkét sejtípusban glükóz hozzáadására fokozódott a laktát termelése, viszont sem oligomycin (az ATP-szintáz gátlószere), sem szétkapcsolószer jelenlétében a patológiás sejtekben nem fokozódott tovább a glikolízis aktivitása. Metilénkék hozzáadásával sikerült a mutáns sejtek nyugalmi légzését és respirációs kapacitását is növelni, továbbá csökkenteni a glikolitikus aktivitásukat.

Kísérleteinkben kimutattuk, hogy a MELAS- sejtekben csökkentek a mitokondriális légzési funkciók, így ezekben a fibroblasztokban döntően a glikolízis biztosítja a működéshez szükséges energiát, és nyugalmi körülmények között is maximális intenzitással működik. A metilénkék alkalmasnak bizonyult a mitokondriális funkciók javítására, ezért a későbbiekben a metilénkék egy új indikációja lehet a MELAS-szindrómás és más mitokondriális betegségben szenvedő páciensek kezelése, elsősorban a visszatérő metabolikus krízisek idején.

Témavezető:

Dr. Tretter László, *egyetemi tanár, intézetvezető*, SE Orvosi Biokémia Intézet

Dr. Sváb Gergely, *PhD hallgató*, SE Orvosi Biokémia Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Perinatális stressz indukálta rövid- és hosszútávú emléknymok vizsgálata *C. elegans* modellen

Csaba Márton

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, V.

Kulcsszavak: *Caenorhabditis elegans*, Imprinting (Psychology); Stress (Physiological), Toxins, (Biological)

A születés körüli hatások dinamikája, hosszútávú hatása szegényesen feltérképezett és emberben nehezen vizsgálható. Kutatásaimban arra fókuszáltam, hogy alkalmas megoldást találjak a korai toxikus ártalmak lenyomatának vizsgálatára. Modellként a *Caenorhabditis elegans* fonálférget választottam, mivel egyedülálló módon, 302 neuronból álló idegrendszerének teljes kapcsolati hálózata ismert. Továbbá képes tanulni, tapasztalatait rövid- és hosszútávú memóriában tárolni és táplálék-illatokra attraktív bevesődést kialakítani. Kísérleteim során arra kerestem választ, hogy közvetlenül a születés körüli periódusban meg tapasztalt toxikus stressz képes-e az egyed viselkedését rövid távon befolyásolni, illetve tartósan formáló emléknymot kialakítani.

Negatív hatásként különböző támadáspontú toxinokat alkalmaztam a kikelést követő 24 órában, mely a táplálékul szolgáló *E. coli* OP50 baktériumpázsit érzéki minőségével (illat, íz) asszociálódhatott. A toxikus ingerek közül a táplálékot elhagyó, ott maradó, illetve paralizált állatok számolásával kiválasztottam az optimális stresszforrást. A *hsp-6::gfp* stresszfüggő riportter expressziójának követésével vizsgáltam a mitokondriális stresszválasz és az elkerülő viselkedés kapcsolatát, továbbá leírtam a toxinnal kezelt egyedek morfológiai változásait. A stresszhatásnak kitett egyedeken egynapos és négynapos felnőtt korban vizsgáltam az *E. coli* és *P. fluorescens* baktérium közötti ételválasztási preferenciát. Eredményeim szerint az antimycin (AM) és a paraquat expozíció toxin indukálta elkerülő viselkedést váltanak ki. További kísérleteimet az antimycinnel folytattam. AM expozíció fejlődésbeli lemaradást és *hsp-6::gfp* riportter indukciót okozott. A toxin expozíció hatására elkerülő viselkedést mutató állatok *hsp-6* expressziója csökkent a toxinon maradó egyedekhez képest. AM előkezelés után az egynapos egyedekben az OP50 táplálék elkerülését figyeltem meg. Eddigi méréseim szignifikáns felnőttkori táplálék-elkerülést nem mutattak ki. Összességében, felállítottam egy alkalmas modellt a korai stresszek hatásának vizsgálatára, korrelációt találtam a toxinra adott szöveti stresszválasz és a viselkedés között, valamint átmeneti asszociatív viselkedésminta kialakulását tapasztaltam.

Témavezető:

Gecse Eszter, *PhD. hallgató,*

SE Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet

Dr. Sőti Csaba, *egyetemi docens,*

SE Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-18-2-I-SE-7) MOL Tehetség-Tudomány Klasszis (MT18K-004)

Etikai engedély: -



Nemi különbségek hatása a szív iszkémiás prekondicionálhatóságára krónikus veseelégtelenségben patkány modellben

Márványkövi Fanni Magdolna

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Dajka Dalma

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: krónikus veseelégtelenség; miokardiális infarktus; iszkémiás prekondicionálás; kardioprotekció

Háttér: Világszerte folyamatosan növekszik a krónikus veseelégtelenség (KVE) gyakorisága. Az első négy stádiumban a nők aránya mintegy 60%. A KVE-ben szenvedők leggyakrabban kardiovaszkuláris szövődményekben halnak meg. Korábban kimutattuk, hogy az iszkémiás prekondicionálás (IPRE) csökkenti az infarktusméretet KVE-ben hím patkányokban. Célkitűzés: Jelen kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy a nemi különbségeknek van-e hatása a szív iszkémiás prekondicionálhatóságára KVE esetén. Módszerek: Hím ill. nőstény Wistar patkányokban (250-350 g) 5/6-od nefrektómiával KVE-t hoztunk létre, a kontroll csoport pedig áloperáción esett át. Kilenc héttel később meghatároztuk a plazma kreatinin szinteket a KVE igazolására. Ezután az állatok szívét izoláltuk és Langendorff szerint perfundáltuk. A szíveket 45 perc aerob perfúziót követően 35 perc globális iszkémiának vagy azt megelőzően IPRE-nek (3x5 perc iszkémia/reperfúzió) tettük ki, amelyet 2 óra reperfúzió követett. Az infarktus méretet trifetil-tetrazólium-klorid festéssel határoztuk meg. Eredmények: A nefrektomizált csoportban szignifikánsan nőtt a plazma kreatinin szintje az áloperált csoporthoz képest mind a hímekben ($122,57 \pm 38,36$ vs. $26,7 \pm 1,46$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,05$), mind a nőstényekben ($68,6 \pm 4,5$ vs. $31,6 \pm 1,1$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,05$). Hímekben az IPRE mind az áloperált csoportban ($35,9 \pm 8,71$ vs. $62,0 \pm 6,82\%$, $p < 0,05$), mind a KVE csoportban ($39,1 \pm 5,64$ vs. $55,7 \pm 7,15\%$, $p < 0,05$) szignifikánsan csökkentette az infarktusméretet az I/R csoporthoz képest. Az IPRE az áloperált nőstényekben tendenciózusan ($33,9 \pm 2,5$ vs. $40,4 \pm 3,6\%$, $p = 0,15$), míg a KVE csoportban szignifikánsan csökkentette ($28,2 \pm 2,3$ vs. $34,7 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$) az infarktusméretet az I/R csoporthoz képest. Következtetés: Mindkét nemből az IPRE kardioprotektív hatása megtartott maradt KVE-ben. Azonban az áloperált nőstényekben az IPRE kardioprotektív hatása elveszni látszik. Ez utalhat arra, hogy a női nem és az IPRE kardioprotektív hatásai nem additívak élettani körülmények közt.

Témavezető:

Dr. Sárközy Márta Julianna, *adjunktus*, SZTE ÁOK Biokémiai Intézet
Dr. Csont Tamás Bálint, *egyetemi docens*, SZTE ÁOK Biokémiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-18-4 -SZTE-63) NKFIH K115990 GINOP-2.3.2-15-2016-00040 Szegedi Tudós Akadémia program (EMMI, TSZ:34232-3/2016/INTFIN)

Etikai engedély: Kísérleteink végzéséhez az etikai engedélyt (száma: XV.1181/2013, címe: A szívizom stresszadaptációjának biokémiai és farmakológiai vizsgálata) a Csongrád megyei Kormányhivatal Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Igazgatósága adta ki (Érvényesség: 2018. február 28.). Témánk folytatásához jelenleg MÁB jóváhagyással rendelkezünk (száma: I-74-12/2017, címe: Krónikus veseelégtelenség talaján kialakult kardiovaszkuláris betegségek vizsgálata patkány modellben), engedélyünk hatósági elbírálás előtt áll.



A bradykinin B2 receptor szerepe és jelátviteli útvonalai a húgyhólyag simaizom működésének szabályozásában

Borsodi Kinga

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, V.

Balla Helga

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, IV.

Kulcsszavak: húgyhólyag; detrusor izom hiperaktivitás; bradykinin; jelátvitel

HÁTTÉR: A hiperaktív hólyag szindróma (OAB) egy gyakori urológiai kórkép, mely mintegy százmillió embert érint a világon. Bázisterápiáját az antikolinerg szerek jelentik, melyek használata kellemetlen mellékhatásaik miatt korlátozott. A bradykinin (BK) egy peptid típusú kinin mediátor, mely számos élettani, kórélettani hatással rendelkezik és számos simaizom szövetben képes kontrakciót kiváltani. Kóros körülmények között a B1 és B2 receptorok szerepet játszhatnak az OAB tüneteinek kialakulásában.

CÉLKITŰZÉS: A BK húgyhólyag simaizomra kifejtett hatását közvetítő jelátviteli folyamat leírásával új, specifikusabb terápiás célpontok azonosítása.

MÓDSZEREK: Kísérleteinket felnőtt hím, vad típusú (C57Bl/6), valamint Gαq/11- és Gα12/13-fehérje knockout (KO) egerekből izolált húgyhólyag simaizom-szeleteken végeztük. A kontrakciós erő nagyságát és időbeli lefutását izometriás körülmények között miográfon regisztráltuk, a 124 mM K⁺ által kiváltott referencia kontrakciókra normalizálva.

EREDMÉNYEK: A BK a húgyhólyag simaizomban dóziszfüggő kontrakciót váltott ki (EC₅₀=0,95 μM; E_{max}=50%). A muszkarinos acetilkolin receptor antagonistá atropin jelenlétében nem csökkentek a 10 μM BK által kiváltott válaszok, jelezve, hogy azt nem másodlagos acetilkolin-felszabadulás közvetíti. A BK hatását csaknem teljesen eltüntette a B2 receptor antagonistá HOE-140 (icatibant), B1 receptor antagonistá R 715-tel együttesen adva pedig teljes mértékben gátolta azt. A Gαq/11 KO, továbbá a Gα12/13 KO mintákban is jelentősen csökkentek a kiváltott kontrakciók. A Gα12/13 fehérje hiányához hasonló mértékben csökkentek a válaszok a ROCK-gátló Y-27632 jelenlétében. A Gαq/11 fehérje deficiens mintákban az Y-27632 hatására teljesen eltűntek a BK-által kiváltott kontrakciók.

KÖVETKEZTETÉS: Igazoltuk, hogy a BK kontrakciót vált ki a húgyhólyag simaizomban, acetilkolin-felszabadulástól függetlenül, közvetlenül a detrusoron hatva. Eredményeink alapján a BK kontrakciós hatását döntően B2 receptorok közvetítik. A kiváltott hatást intracellulárisan a Gαq/11 fehérjéhez kapcsolt Ca²⁺-függő, és a Gα12/13-Rho-ROCK jelátviteli útvonalak együttesen közvetítik. Az általunk leírt BK-által aktivált jelátviteli útvonal több, a jelenleginél specifikusabb farmakológiai célpontot nyújthat az OAB gyógyszeres kezelésére.

Témavezető:

Dr. Benyó Zoltán, *egyetemi tanár*, SE Klinikai Kísérleti Kutató Intézet
Dr. Molnár Péter József, *PhD-hallgató*, SE Klinikai Kísérleti Kutató Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: OTKA H07-B-74286, K-112964, K-125174, ÚNKP-17-2-I-SE-23, EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 és FIKP-2018.

Etikai engedély: PEI/001/2709-13/2014



Parodontitis versus prevenció

Kulcsár Anna

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: parodontitis; dentális plakk

Háttér: A parodontitis a világ lakosságának több mint 25%-t érintő, a fogak tartószerkezetének gyulladásos megbetegedése, ami nem csupán a fogak elvesztéséhez vezethet, hanem más szisztémás megbetegedéseket okozhat. Számos tanulmány és kutatás foglalkozik a parodontitissal, mint gócbetegséggel azaz az egész szervezetre való hatásaival, mint például a diabetes, cardiovascularis problémák, koraszülés. A parodontitis terápiája egyszerűnek mondható: csupán a kiváltó baktériumokat tartalmazó plakk–másnéven dentális biofilm eliminálásával gyógyítható. Ez nem más, mint a mechanikai plakk kontroll. Célunk olyan szájhigiéniai protokoll kialakítása a SOLO PROFILAXIS koncepció segítségével, mely lehetőséget ad a pácienseknek individuálisan eltávolítani a dentális plakk 95%-át. Preventív módon megakadályozhatjuk a gingivitis és a parodontitis kialakulását és a már fennálló betegség progresszióját megállíthatjuk. A vizsgálatot 25 és 60 év közötti korosztályban, parodontális állapot szempontjából vegyes betegcsoporton végeztük. Első vizit alkalmával anamnézis, CPI index és BOB index felvételére került sor. A betegek ezek után professzionális szájhigiénés beavatkozásban részesültek. BOB index felvétele: A SOLA online applikáció segítségével rögzítettük a BOB indexet, ami a fogak buccalis, lingualis és interdentalis vérzését regisztrálja. 10 betegnél rögzítettük az értékeket, a páciensek egy prezentáció keretében, esetbemutatósokon keresztül részletes felvilágosítást kaptak a problémáról, kialakulásának okáról, a következő lépés a fogközők bemérése, illetve a SWING egycsomós fogkefe használatának bemutatása volt. A kontrollvizsgálatokat egy hét, kettő hét, egy hónap és három hónap elteltével végeztük. A kontrollok alkalmával ismételt felvettük a BOB indexet és ellenőriztük a megfelelő fogköztisztító méretet. Eredmények: A BOB index szignifikáns csökkenését figyelhetjük meg: első alkalom után átlagosan 70%-kal csökkent a BOB index, a hosszú távú kontroll átlaga majdnem elérte a 0-át. Konklúzió: Megállapíthatjuk, hogy megfelelő prevenciós eszközök használatával, a betegek megfelelő időközönkénti instruálásával, motiválásával a patogén baktériumokat eliminálhatjuk. Ezzel csökkenthetjük a fogágybetegség és a gingivitis kialakulását.

Témavezető:

Dr. Németh Orsolya, *egyetemi adjunktus*, SE Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet
Dr. Simon Fanni, *klinikai orvos*, SE Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Étikai engedély: ETT-TUKEB, 2018. 10. 09., 47646-4/2018/EKU



A mitokondriális ciklofilin D fehérje hiánya véd a béta-amiloid sejt-károsító hatásaival szemben

Horváth Máttyás

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, IV.

Kulcsszavak: Alzheimer; mitokondrium; ciklofilin D

Az Alzheimer-kór a központi idegrendszer degeneratív megbetegedése, amit a béta-amiloid (A β) és a tau fehérjék felhalmozódása jellemez. A betegség kezdetén megjelenő A β károsítja a mitokondriumok működését, ami sejtek bioenergetikájának romlását eredményezi. Kísérleteink során a ciklofilin D fehérje kiütésének központi idegrendszeri bioenergetikára gyakorolt hatását vizsgáltuk A β -t termelő egérmódelben.

Vizsgálatainkban négy különböző genotípusú egeret (vad törzs, Alz (Alzheimer-kór egérmódel), ami mutáns APP és mutáns PSEN1 géneket tartalmazott), CypD-KO (ciklofilin D génkiütött) és Alz/CypD-KO) használtunk.

Előzetes eredményeink szerint a ciklofilin D hiánya fokozta az agyból izolált mitokondriumok oxigénfogyasztását. Jelen kutatásunkban célul tűztük ki, hogy a génmódosított egerekben tanulmányozzuk az ATP szintézis, Ca²⁺-homeosztázis, valamint a mitokondriális légzési lánc komplexeinek, illetve az α -ketoglutarát-dehidrogenáz enzim (α KGDH) működésének változásait.

A mitokondriumok ATP-szintézisét kapcsolt enzimreakcióval, online spektrofotometriás módszerrel követtük. A Ca²⁺-felvételt CalciumGreenTM fluoreszcens festékkel mértük, a mitokondriális enzimek aktivitását spektrofotometriás módszerrel detektáltuk. Módszereink kvantitatív eredmények levonására alkalmasak.

Eredményeink szignifikáns különbségeket mutattak az állatmodellek között. A mitokondriális enzimaktivitások vizsgálata során csökkent egyes légzési lánc komplexek (I, II), illetve az α KGDH aktivitása az Alzheimer fenotípusú egerek mitokondriumaiban, amihez csökkent ATP-termelés párosult. Az Alz/CypD-KO egerek enzim aktivitás értékei nem változtak a kontroll csoportéhoz képest. Az A β -t tartalmazó mitokondriumok Ca²⁺-felvétele csökkent, amin a ciklofilin D fehérje kiütése javított.

Az in vitro mitokondriális vizsgálatokból arra következtethetünk, hogy az Alzheimer-kór egérmódelben működésük károsodott, viszont a CypD fehérje hiánya javította a bioenergetikai funkciókat. A vizsgálat alapján elmondható, hogy a jövőben a CypD akár potenciális gyógyszer-célpont lehet a neurodegeneratív betegségekben.

Témavezető:

Dr. Tretter László, *intézetigazgató, egyetemi tanár*, SE Orvosi Biokémiai Intézet
Dr. Sváb Gergely, *PhD hallgató*, SE Orvosi Biokémiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



Dializáló folyadékok és additívumok HPMC és HUVEC sejtvonalak transzmembrán rezisztenciájára és - transzportjára gyakorolt hatásának vizsgálata

Lévai Eszter

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, VI.

Kulcsszavak: peritoneális dialízis, tight junctionök, peritoneum

Bevezetés és célkitűzés: A peritoneális dialízis (PD) világszerte használt vesepótló kezelés, amelynek működési mechanizmusa részben máig ismeretlen. A kezelés éveitől kezdve a betegek peritoneuma funkcionális és szerkezeti változásokon megy át, amely idővel a szűrőfunkció csökkenéséhez és a kezelés lehetetlenné válásához vezet. Együttműködő partnerünk (C. P. Schmitt csoportja) korábbi vizsgálatai során a „tight junction” (TJ) sejtkapcsoló struktúrák változását mutatta ki különböző dializáló oldatok hatására. Célunk a különböző összetételű, széles körben használt dialízisfolyadékok HUVEC és HPMC sejtvonalakon való tesztelése volt, hogy ezzel is közelebb kerüljünk a PD kezelés során kialakuló molekuláris változásokhoz. **Módszerek:** HUVEC és HPMC sejteken Ussing-kamrákban transzmembrán elektromos rezisztenciát (TER) és 10kDa fluoreszcensen jelölt dextrán transzmembrán transzportját vizsgáltuk. PBS és 2,3%-os glükóz kontroll oldatot, alacsony glükóz degradációs produktum (low GDP) tartalmú, bikarbonát- (BPDF) és laktát pufferű (LPDF) oldatot használtunk, valamint magas GDP tartalmú (high GDP), úgynevezett konvencionális oldatokat (CPDF) vizsgáltunk. Minden tesztelt oldattal 8mM alanyl-glutamin (AlaGln) hozzáadásával is végeztünk méréseket, 1+4 órás inkubációval. A kezelt sejteket immunfluoreszcens festés után elemeztük egyes TJ fehérjék lokalizációjára és expressziójára.

Eredmények: HPMC sejteken az AlaGln 10 kDa dextrán transzportra gyakorolt hatása low GDP oldatokban transzportnövekedést jelentett, míg high GDP oldatokban ellentétes irányú hatást mértünk. HUVEC sejtvonalakon a két csoport közötti különbség megmaradt, azonban a transzportváltozások iránya felcserélődött. A TER változásai és a transzportfunkciók közötti összefüggés eredményeink alapján nem bizonyítható. Low GDP oldatok esetén transziens TER növekedést tapasztaltunk HPMC sejteken. Az AlaGln hatása a TER-re kizárólag high GDP oldatok esetén vezetett jelentős csökkenéshez, előzetes adataink alapján azonban a low GDP PD oldatoknál a TER nő ($p=0,08$).

Következtetések: Az AlaGln hozzáadásával tapasztalt változások feltételezhetően a TJ proteinek transzlokációjára kifejtett modulációnak köszönhetők. Az AlaGln ígéretes lehet a dializáló folyadékok kiegészítőjeként jövőben, és vizsgálataink hozzájárulhatnak új, hatékonyabb dialízisfolyadékok fejlesztéséhez.

Témavezetők:

Prof. Szabó J Attila, egyetemi tanár,

Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Prof. Claus P. Schmitt, egyetemi tanár,

Ruprecht-Karls-Universität, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg

Anyagi támogatás, ösztöndíj: ÚNKP-18-2-I-SE-50

Etikai engedély: S-166/2005

*A poszter kötelező kutatási beszámoló az Új Nemzeti Kiválóság Program keretében,
a szekció bírálóbizottsága által értékelésre nem kerül.*



Jegyzetek



Operatív medicina

A szekció időpontja:

2019. március 21. 14⁰⁰ – 16¹⁵

A BÍRÁLÓBIZOTTSÁG TAGJAI

Dr. Péter Antal

egyetemi adjunktus

Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Semmelweis Egyetem

Dr. Sugár István

egyetemi docens

II. Sebészeti Klinika, Semmelweis Egyetem

Dr. Szövérfi Zsolt

doktorandusz

Országos Gerincgyógyászati Központ

A SZEKCIÓ ELŐADÁSI RENDJE

Időszak	Előadó	Előadás címe
14 ⁰⁰ –14 ⁰³	Szatai Ádám Tibor <i>SZTE TIK II.</i>	Gerincvelői contusió s sérülés therápiája neu-roectodermális össejtek laesio-indukált secretome-jával
14 ⁰³ –14 ⁰⁶	Márai Dávid <i>SE ÁOK IV.</i>	A prehabilitáció hatása a mitokondriális funkciókra sebészileg indukált májregeneráció során
14 ⁰⁶ –14 ⁰⁹	Kovács Klaudia <i>SE ÁOK VI.</i>	A perifériás érsérültek prehospitális, hospitális ellátá-sának, valamint az Országos Mentőszolgálat elektro-nikus dokumentációs rendszerének ismertetése
14 ⁰⁹ –14 ¹²	Szécsi Balázs <i>SE ÁOK V.</i>	Pajzsmirigyműködés szívtranszplantációt követően: új nézőpont a betegek mortalitásának rizikóbecslé-sére.
14 ¹² –14 ¹⁵	Hajnal Benjámín <i>SE ÁOK IV.</i>	Végeselem analízisre épülő beteg specifikus navigá-ció s sablon használata lumbosacralis revíziós műtéti beavatkozás során
14 ¹⁵ –14 ¹⁸	Jánó Tünde <i>MOGYE ÁOK V.</i>	A szem elülső szegmens paramétereinek összeha-sonlítása a Zeiss IOL-Master500 és a Movu Argos SS-OCT optikai biométerek által szürkehályogműté-tek előtt
14 ¹⁸ –14 ²¹	Németh Kristóf <i>SE ÁOK IV.</i>	Mikro-RNS-ek szerepének vizsgálata, az Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged he-patectomy (ALPPS) indukálta májregenerációban
14 ²¹ –14 ²⁴	Tézsla Zsófia <i>SZTE ÁOK V.</i>	Humán indukált pluripotens össejtek transzplantáció-jával előidézett morfológiai és funkcionális javulás gerincvelő sérülést követően
14 ²⁴ –14 ⁴⁵	Kötetlen posztermegtekintés	
14 ⁴⁵ –16 ¹⁵	Diszkusszió a poszttereknél	



Gerincvelői contusió s sérülés therápiája neuroectodermális össejtek laesio-indukált secretome-jával

Szatai Ádám Tibor

Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, II.

Kulcsszavak: gerincvelő sérülés; kontúzió; regeneráció; össejt; secretome

A gerincvelő sérülése visszafordíthatatlan károsodásokat okozhat a szürke- és a fehérállományban, szenzoros és a motoros funkciókieséssel társulva. Korábbi munkánk során a gerincvelő kontúziós sérülését követően neuroectodermális össejteket (NE-GFP-4C) alkalmaztunk, ezáltal jelentős morfológiai és funkcionális javulást értünk el. A beültetett sejtek a GDNF neurotrofikus faktort, valamint IL-6, IL-10 és MIP-1a citokineket termeltek, melyek regenerációt támogató hatását funkcionális blokkolással bizonyítottuk. Jelen munkánkban arra a kérdésre keressük a választ, hogy az össejtek hatásmechanizmusán alapuló, de össejt beültetés nélküli therápiás alkalmazással lehetséges-e az össejtekéhez hasonló hatást elérni. A kontúziós sérülést Sprague-Dawley nőstény patkányokon a Th11 gerincvelői szegmentumban idéztük elő. Egy héttel a sérülést követően a 4 faktort termelő transzfektált fibroblasztokat ültettünk be a kontúziós üregbe. Pozitív kontrollként NE-GFP-4C össejt, negatív kontrollként pedig kezeletlen fibroblaszt beültetés szolgált. Az állatok mozgás analíziséhez a Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) nyíltmezős lokomotor tesztet és egy részletes videó alapú kinematikus elemző rendszert használtunk. A supra- és propriospinális pályák regenerációját a sérüléstől kaudálisan végzett floureszcens retrográd jelöléssel vizsgáltuk. A neuroprotektív hatás elemzését részletes morfológiai és immunhisztokémiai vizsgálatokkal végeztük. A 4 faktorral kezelt állatok hasonlóan a pozitív kontroll csoporthoz szignifikánsan jobban teljesítettek a funkcionális tesztek során a kontroll állatokhoz képest. A funkcionális javulást a morfológiai eredmények is alátámasztották: A kezelt csoportok egyedeiben szignifikánsan több retrográdan jelölt supra- és propriospinális neuron volt, valamint a kontúziós üreg méretei is szignifikánsan kisebbek voltak a kontroll állatokéhoz képest. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a secretome alapú kezelés egy hatásos therápiás megközelítés lehet a gerincvelői sérülések össejtek alkalmazása nélküli kezelésére.

Témavezető:

Prof. Dr. Nógrádi Antal, *tanszékvezető egyetemi tanár*,
SZTE ÁOK Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet
Fekécs Zoltán, *tudományos segédmunkatárs*,
SZTE ÁOK Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok NFKI-6 K 117031

Etikai engedély: -



A prehabilitáció hatása a mitokondriális funkciókra sebészileg indukált májregeneráció során

Márai Dávid

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, IV.

Lévay Klára

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, IV.

Kulcsszavak: prehabilitáció, mitokondriális funkció, májregeneráció, ALPPS

Bevezetés: Az ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) májtumörök kuratív kezelésére használatos műtéti eljárás, mely rövid időn belül jelentős májregenerációt vált ki. Azonban a volumenváltozások mellett az elégtelen mitokondriális működés a funkcionális regeneráció elmaradását okozza. Feltehetően a preoperatív test-edzés hatására a magas morbiditási és mortalitási mutatók csökkenthetők. **Célkitűzés:** A fizikai prehabilitáció hatásainak vizsgálata ALPPS indukálta májregeneráció során.

Anyagok és módszerek: Hím Wistar patkányokat (270-310g, n=78) edzett és edzetlen csoportokba osztottuk. Az edzett csoport egyedei hetente ötször 1 órát futópádon futottak, 6 héten át. Ezután mindkét csoport egyedei ALPPS-en estek át, majd 0-24-48-72-168 óra után a regenerálódó máj lebenyeiből mintavétel történt. Immunhisztokémia során a proliferációt Ki-67 segítségével határoztuk meg. A lebenyekből izolált mitokondriumok I-es és II-es komplexének oxigénfogyasztását oxigráfiával, ATP-szintézisét spektrofotometriával vizsgáltuk. Végül Western blot segítségével meghatároztuk az interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), Nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cell (NF κ B), Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α (PGC-1 α) illetve nuclear respiratory factor-1,2 (NRF-1,2) koncentrációját.

Eredmények: Az edzett csoport regenerációs rátája a 48. órától szignifikánsan meghaladta az edzetlen csoport értékeit, melyet a Ki-67 szint is alátámasztott. A gyulladásos mediátorok, így az IL-1 β , IL-6 illetve a NF κ B szintje minden esetben magasabb volt az edzetlen csoportban, míg az IL-1Ra az edzett csoportban mutatott szignifikánsan magasabb értéket. Az oxigénfogyasztás és ATP-termelés is szignifikánsan javult edzés hatására. A mitokondriális biogenezist jellemző PGC-1 α , NRF-1,2 proteinek szintjeinek emelkedése az edzett csoportban volt kifejezettebb.

Következtetés: A fizikai prehabilitáció csökkenti a gyulladásos válasz mértékét ALPPS műtét után, így javítja a mitokondriális funkciót és biogenezist, szignifikánsan növelve a máj regenerációját. A fizikai prehabilitáció alkalmas módszer lehet az ALPPS-en átesett betegek műtéti kimenetének javítására.

Témavezető:

Dr. Szijártó Attila Ph.D, *egyetemi docens*,
SE I. sz. Sebészeti Klinika, Kísérletes Sebészeti Részleg
Dr. Fülöp András Ph.D, *szakorvos jelölt*,
SE I. sz. Sebészeti Klinika, Kísérletes Sebészeti Részleg

Anyagi támogatás, ösztöndíj: OTKA115-607

Etikai engedély: PE/EA/830-7/2017



A perifériás érsérültek prehospitalis, hospitalis ellátásának, valamint az Országos Mentőszolgálat elektronikus dokumentációs rendszerének ismertetése

Kovács Klaudia

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: érsérülés; vérzéscsillapítás; mentőszolgálat; dokumentáció

Az Országos Traumatológiai Intézetben 2005 és 2015 között 569 perifériás érsérült kórlapját dolgoztuk fel, amelyből 100 esetet választottunk ki. A válogatásánál nem vizsgáltuk a polytraumatizált és alsó végtagi érsérülteket. Célunk a sérüléseket befolyásoló tényezők, a prehospitalis és hospitalis ellátás vizsgálatán keresztül a hiányosságok kimutatása volt. A dokumentációk azonban sok esetben elvesztek vagy értékelhetetlenek voltak, további célunk ezért az Országos Mentőszolgálattal (OMSZ) és a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemmel együttműködve egy új, elektronikus esetlap-ajánlás kidolgozása lett. Tekintettel arra, hogy 2018 novemberében az OMSZ bevezette az elektronikus dokumentációt, kutatásunk során ennek megismerésére és fejlesztésére törekedtünk.

Az elektronikus dokumentáció megismerése érdekében interjút készítettünk az OMSZ szakembereivel és lehetőségünk nyílt az adatrögzítéshez használt tabletek tesztelésére. Összehasonlításként a 2018 májusában bevezetett, légimentők által alkalmazott elektronikus rendszert vettük alapul.

A beszállítási idő a kiválasztott esetek csupán 37%-ban volt ismert. Ezen belül 46%-ban 1-2 óra telt el a kórházi felvételig! A prehospitalis ellátás az esetek 64%-ban került rögzítésre. A betegek 16%-a súlyosan kivérzett állapotban került kórházi felvételre, amely összefüggésben áll a transzfúzióban részesültek arányával. Az elektronikus dokumentáció bevezetésével mind a riasztási, mind a kikerkezési idő jelentősen csökkent. Háromszor annyi információ rögzítése és tárolása vált lehetővé! Nem utolsósorban a bevitt adatok minden esetben olvashatóvá váltak. A rendszer hiányossága, hogy az elektronikus esetlap nem elérhető a beteget átvéő orvos számára a mentő kórházba érkezése előtt és egyelőre nincs lehetőség fotók csatolására sem.

Korábban sok beteg érkezett súlyosan kivérzett állapotban az ambulanciára. A sérülés és az OMSZ értesítése között tetemes idővesztés állt fenn. A határozott, gyors felismerés és az azonnali beavatkozás életmentő lehet. Az elektronikus dokumentáció bevezetése ezért nemcsak a mentők közötti kommunikáció, hanem a hatékonyabb kórházi ellátás lehetőségét is magában hordja. A rendszer tökéletesítésén, gyakorlati alkalmazhatóságán, konstruktív javaslataink megfogalmazásán jelenleg dolgozunk.

Témavezető:

Prof. Dr. Szokoly Miklós, *főorvos, vendégoktató*, SE Kísérletes és Sebészeti Műtéttani Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválósági Program: ÚNKP-18-2-I-SE-
Etikai engedély: -



Pajzsmirigyműködés szívtranszplantációt követően: új nézőpont a betegek mortalitásának rizikóbecslésére

Szécsi Balázs

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Baukó Bálint

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: szívtranszplantáció; pajzsmirigy; mortalitás; rizikóstratifikáció; posztoperatív

A United Network for Organ Sharing (UNOS) pontrendszer a szívátültetésen átesett betegek túlélésének objektív meghatározására szolgál. Megfigyelések alapján súlyos, egész szervezetet érintő stressz során a trijód-tironin (T3) és tiroxin (T4) szérumszintek csökkenést mutatnak megtartott tiroidea-stimuláló hormon (TSH) szérumszint mellett. Kutatásunk során a T3, T4 szérumszintek és a szívtranszplantációt követő halálozás összefüggéseit vizsgáltuk. Retrospektív vizsgálatunk során 2015. január és 2018. július között, a Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás és a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán szívtranszplantáción átesett 184 beteg perioperatív adatait dolgoztuk fel, megfelelő laboratóriumi mérések hiányában a végső analízist 132 betegen végeztük. Az utánkövetést 2018.10.12-én zártuk. Az adatok elemzését általános leíró statisztikával, többváltozós Cox regressziós analízissel, Kaplan-Meier és Log-rank teszttel végeztük. A T3, T4 szérumkoncentrációk referenciaértéke 2.89-4.88 és 9.00-23.20 pmol/L. A műtétet követő 30 napon belül 6-an (4,55%), kórházi tartózkodás során 11-en (8,33%) hunytak el. A műtét előtt 16 betegnek (12,1%) volt ismert hipotireózis, melyből 10 beteg (62,5%) állt szubsztitúciós kezelés alatt. Ismert hipertireózis 8 betegnek (6,10%) volt. Alacsony T3 szintet 90 betegnél (68,2%), T4 szintet 11 betegnél (8,33%) mértünk, a két hormon együttes csökkenése 10 betegnél (7,58%) jelentkezett. Többváltozós Cox-regressziós analízissel a csökkent T4 szérumszint (Hazard Ratio {HR}=5,81; 95% Confidence Interval(CI)=1,10-30,7; p=0,038), az együttesen csökkent T4 és T3 szérumszint (HR=7,05; 95%CI=1,32-37,5; p=0,023) független összefüggést mutatott a kórházi halálozással, valamint a 30 napos mortalitással is (rendre HR=12,4; 95%CI=1,80-85,2;p=0,010 és HR=14,69;95%CI=2,11-101,9;p=0,007). Utóbbi összefüggést Log-rank teszttel is vizsgáltuk (rendre $\chi^2=5,56$ és $6,43$; p=0,018, p=0,011). Többváltozós modelljeinket az összesített UNOS pontszámra adjusztáltuk.

Eredményeink alapján a T4 és T3 szintek szorosabb monitorozása a posztoperatív időszakban kiemelt fontosságú lehet, hozzájárulhatnak a rövidtávú halálozás rizikójának pontosabb felméréséhez. Posztoperatív pajzsmirigy hormonpótlás lehetősége további megfontolást és vizsgálatot érdemel.

Témavezető:

Dr. Székely Andrea, *egyetemi docens*, SE AITK
Dr. Nagy Ádám, *PhD hallgató*, SE-Rácz Károly Doktori Iskola

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: SE-TUKEB, 2017.04.06, 65/2017, RKEB



Végeselem analízisre épülő beteg specifikus navigációs sablon használata lumbosacralis revíziós műtéti beavatkozás során

Hajnal Benjámin

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, IV.

Kulcsszavak: beteg-specifikus komputációs modellezés; 3D nyomtatás; revíziós műtét; lumbális régió

Operatív medicina

Célkitűzés: Primer implantátum (pl. csavar) törése által szükségessé tett lumbosacralis revíziós műtéti beavatkozás sebészi szempontból kihívást jelent. A betört csavar eltávolítása során feláldozandó csontszövet mértéke ronthatja a műtét kimenetelét. Az S1 szegmentumban a konvergáló bikortikális csavarhelyzet stabilabban rögzít, összehasonlítva más csavarhelyzettel. A "szabadkezes" vagy képerősítőt használó csavarbehelyezés kockázatosabbá válhat a betört csavar miatt. Olyan eljárás fejlesztését tűztük ki célul, mely biztonságosabbá teheti a lumbosacralis revíziós beavatkozást.

Módszer: Több lépésből álló eljárást fejlesztettünk. (I.) A betegről készült preoperatív CT vizsgálat alapján létrehoztunk egy 3D sacrum végeselem modellt. (II.) A sacrum modellbe behelyeztük az implantátum CAD modelljét konvergáló bikortikális, valamint divergáló massa lateralis helyzetbe. (III.) A két csavarhelyzet szerint numerikus szimulációkat végeztünk statikus, a csavar végére bocsájtott 500N húzóerőnek megfelelően. (IV.) Egyénspecifikus, a csontfelszín geometriáját követő sebészi sablont terveztünk. A sablon gyártásához fotopolimert használó 3D nyomtatási technológiát alkalmaztunk. A végleges sablon kobalt-króm ötvözetből készült. (V.) Egy, a beteg sacruma alapján 3D nyomtatott modellen elvégeztük a műtét kritikus lépéseit, ezzel felmérve a sablon teljesítményét.

Eredmények: Végeselem analízis alapján a módosított konvergáló bikortikális helyzetben optimálisabb von Mises-féle egyenértékű feszültségeloszlást találtunk, összehasonlítva a divergáló massa lateralis implantátum helyzettel. A CT felvétel és a virtuális modell összehasonlító analízisével igazoltuk a sablon-terv pontosságát. A sablon jól illeszkedett a 3D nyomtatott sacrum modellre, és sikeresen behelyeztük a csavart. Végül megbizonyosodtunk róla, hogy az így elért végleges csavar pozíciója kellőképpen pontos. Következtetés: In silico szimuláció alapján tervezett betegspecifikus navigációs sablon lehetővé teszi a sebész számára az optimális implantátum behelyezést, figyelembe véve a csont lokális anyagi minőségét és a kihívást jelentő geometriai nehézséget. A technológia előnye a konvencionális sebészi navigációs rendszerekkel szemben az alacsony költség és az intraoperatív sugárterhelés csökkentése.

Témavezető:

Dr. Éltés Péter, *laborvezető*, Országos Gerincgyógyászati Központ

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



A szem elülső szegmens paramétereinek összehasonlítása a Zeiss IOL-Master500 és a Movu Argos SS-OCT optikai biométerek által szűrkehályogműtétek előtt

János Tünde

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Általános Orvosi kar, V.

Kulcsszavak: szűrkehályog, optikai biometria, műlencse-implantáció

Bevezetés: A szem elülső szegmens paramétereinek meghatározása elengedhetetlen a szűrkehályogműtét előtt. Az elszűrült szemlencse eltávolítását követően műlencse implantációra kerül sor, mely törőerejének megállapítása preoperatív elvégzendő feladat. Ez az optikai biometria felhasználási területe a páciens egyéni refrakciós igényeinek megfelelően. **Célkitűzés:** A tanulmány célja a szemtengelyhossz (AL), a szaruhártyagöbület (K), az elülső csarnokmélység (ACD) és az asztigmatizmus (AST) megállapítása, és az eredmények összehasonlítása két noninvazív, nonkontakt optikai biometria segítségével. **Anyag és módszer:** Összesen 200 vizsgálati alany 200 szemén végeztünk prospektív összehasonlító méréseket a Zeiss IOL-Master500 és a Movu Argos SS-OCT optikai biométerek által. A vizsgált szemek közül mindegyik phakiás volt. Mindkét készülékkel 5-5 alkalommal mértük a különböző paramétereket. A statisztikai feldolgozást Microsoft Excel programmal végeztük, szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. **Eredmények:** A 200 páciens közül 134 nő (67%) és 66 férfi (33%). Életkoruk 40 és 91 év közötti (átlagéletkor: 72 év). Az átlag AL a Zeiss IOL-Master500 biometriával $23,44 \pm 1,37$ mm volt, míg a Movu Argos SS-OCT készülékkel $23,40 \pm 1,33$ mm. Az átlag ACD $3,11 \pm 0,45$ mm a Zeiss IOL-Master500-al, a Movu Argos SS-OCT-vel $3,20 \pm 0,48$ mm. Az átlag keratometria a Zeiss IOL-Master500 esetén $43,97 \pm 1,52$ D, a Movu Argos SS-OCT esetén $43,95 \pm 1,53$ D. Az átlagos asztigmatizmus a Zeiss IOL-Master500 biometerrel $0,92 \pm 0,68$ D, a Movu Argos SS-OCT készüléknél pedig $0,94 \pm 0,63$ D. **Következtetés:** A két készülékkel mért értékek az elülsőcsarnok mélység kivételével statisztikailag nem különböztek egymástól ($p > 0,05$), az ACD esetében a Movu Argos készülék szignifikánsan magasabb ($p = 0,044$) értéket mutatott. Ez az eltérés lehet az oka bizonyos biometriás formulák alkalmazása esetén a tervezett műlencsék különbözőségének.

Témavezető:

Dr. Varsányi Balázs, *egyetemi adjunktus*, PTE Szemészeti Klinika
Dr. Bálint András, *szakorvosjelölt*, PTE Szemészeti Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



Mikro-RNS-ek szerepének vizsgálata, az Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) indukálta májregenerációban.

Németh Kristóf

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Czibere Gréta

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: májregeneráció, miRNA, ALPPS

Háttér: Az ALPPS procedúrával rövidebb idő alatt, nagyobb mértékű reziduális májparenchyma növekedés érhető el, mint a hagyományos PVO (vena porta okklúzió) technikák esetén. A jelentősebb regenerációs folyamat hátterében, az újabb kutatások alapján a mikro-RNS-ek fontos szerepe feltételezhető. Célkitűzés: Kísérletünk célja a PVL (vena porta ligatúra) és ALPPS által indukált májregenerációban potenciális szerepet játszó miRNS-ek vizsgálata patkány modellben. Anyagok, módszerek: Hím Wistar patkányokat (n=90, 220-250g) osztottunk PVL (n=36), ALPPS (n=36) és Áloperált (n=18) csoportokba. A csoportokon belül regenerációs idők alapján 7 alcsoportot hoztunk létre (0-4-12-24-48-72-168h). A máj mikrocirkulációját „oxygen to see” rendszerrel vizsgáltuk. Meghatároztuk a májlebenyek regenerációs rátáját és a szérum AST (aszpartát-aminotranszferáz) koncentrációt. A miRNS-ek vizsgálatára a 4 órás csoportban microarray analízist végeztünk a regenerálódó lebenyekből vett mintákon. A legalább $p < 0,05$ szignifikancia szintet mutató miRNS-eket target analízis, melynek során kiválasztásra kerültek a májregeneráció szabályozásában szerepet játszó miRNS-ek a DAVID 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>) target predikciós adatbázis alkalmazásával. Eredmények: A máj regenerációs rátája az ALPPS csoportban, a 48. és 72. órában szignifikánsan meghalta a PVL csoport értékeit ($p < 0,01$). A májlebenyek mikrocirkulációjában és szérum AST koncentrációjában, a két csoport között, szignifikáns különbség nem volt kimutatható. Microarray analízissel 83 db szignifikáns mértékben változó miRNS-t azonosítottunk (ALPPS vs. PVL). Ezt követően a szignifikáns találatok közül a máj regeneráció szabályozásában szerepet játszó miRNS-ek felkutatására a fentebb megnevezett target predikciós adatbázis segítségével analízist végeztünk. Az eredmények és irodalmi adatok alapján kiválasztottunk 7, a máj regeneráció szempontjából releváns miRNS-t: miR-21-5p, miR-155-5p, miR-200b-3p, miR-350, miR-455-5p, miR-1848-5p. Következtetés: Az ALPPS által indukált gyorsabb és nagyobb mértékű regeneráció hátterében a miRNS-mediált szabályozás szerepe valószínűsíthető. Következő lépésben az azonosított miRNS-ek valós idejű PCR-rel való validálása a célunk.

Témavezető:

Dr. Tihanyi Dóra Krisztina, *PhD hallgató*, SE I. sz Sebészeti Klinika
Dr. Szijártó Attila, *egyetemi docens*, SE I. sz Sebészeti Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: LANUV 84-02.04.2017.A205



Humán indukált pluripotens őssejtek transzplantációjával előidézett morfológiai és funkcionális javulás gerincvelő sérülést követően

Tézsza Zsófia

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: gerincvelő sérülés; humán indukált pluripotens őssejtek; immun moduláció; neuroprotekción; regeneráció

A gerincvelő kontúziós sérülése jelentős károsodást okoz a szürke- és fehérállományban, majd ezt másodlagos gyulladásos szövetvesztés súlyosbítja, mely kiterjeszti a sérült területet, végezve a gliális hegszövet alakul ki. Kísérleteinkben arra kerestünk választ, hogy a differenciálatlan humán indukált pluripotens őssejtek beültetésével előidézhető-e morfológiai és funkcionális javulás, valamint hogy ezt őssejteink milyen hatásmechanizmus révén érik el. A kontúziós sérülés kiváltása után egy héttel differenciálatlan humán indukált pluripotens őssejteket (SB5 vonal, Davis et al., 2013) ültettünk be intraspinalisan (3x105 sejt), illetve intravénázisan (1x106 sejt) Fisher-344 nőstény patkányokba. A kontroll állatok fiziológias sóoldatot kaptak, mindkét esetben. A túlélési idő során rendszeres időközönként funkcionális teszteket (BBB, kinematikai analízis), majd azt követően kiterjedt morfológiai elemzést végeztünk. Mindezek mellett retrográd jelöléssel vizsgáltuk pályarendszerek megmaradását/regenerációját. A kontroll állatokhoz képest gyorsabb és nagyobb mértékű funkcionális javulást tapasztaltunk azokban a kísérleti csoportokban, ahol az őssejteket intraspinalisan vagy intravénázisan alkalmaztuk. A léziós terület szignifikánsan kisebb, a megmaradt szürke- és fehérállomány pedig nagyobb volt az őssejttel kezelt állatokban, mint a kontrollokban. Retrográd jelölési eredményeink szerint őssejteink támogatták a leszálló supra- és intraspinalis pályák fennmaradását/regenerációját is, mely szignifikánsan több jelölt sejtet eredményezett a kiválasztott gerincvelői szegmentumokban, az agytörzsben és az agykéregben. Az őssejtek beültetése csökkentette az axonnövekedést gátló molekulák kifejeződését, valamint neurotrofikus faktorok (BDNF, GDNF) és citokinek (IL-10) termelése axon megmaradást/regenerációt, illetve csökkent mikrogliát aktivációt eredményezett. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a beültetett őssejtek jelentős funkcionális és morfológiai javulást idéztek elő, elsősorban a szekunder szövetkárosodás kivédésével és a sérülés mikrokörnyezetének modulálásával.

Témavezető:

Prof. Dr. Nógrádi Antal Ph.D., D.Sc., *tanszékvezető egyetemi tanár*,
SZTE ÁOK Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Bellák Tamás, *egyetemi tanársegéd*, SZTE ÁOK Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: A tanulmányt az EU FP7 keretprogram (STEMMAD, PIAPP-GA-2012-324451; EpiHealth, HEALTH-2012-F2-278418) támogatta.

Etikai engedély: -



Kísérletes és klinikai immunológia, mikrobiológia, genetika

A szekció időpontja:

2019. március 21. 14⁰⁰ – 16³⁰

A BÍRÁLÓBIZOTTSÁG TAGJAI

Prof. Dr. Szalai Csaba

egyetemi tanár, igazgatóhelyettes
Genetika, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem

Dr. Kocsis Béla

Egyetemi adjunktus, igazgatóhelyettes
Orvosi Mikrobiológia Intézet, Semmelweis Egyetem

Dr. Wiener Zoltán

egyetemi docens
Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem

A SZEKCIÓ ELŐADÁSI RENDJE

Időszak	Előadó	Előadás címe
14 ⁰⁰ –14 ⁰³	Lesinszki Lukács <i>SE ÁOK V.</i>	A foszfolipáz Cy2 szerepének vizsgálata az autoanti-test-indukált bőrgyulladás patogenezisében
14 ⁰³ –14 ⁰⁶	Farkas Veronika Sára <i>BME VBK IV.</i>	Huntington Chorea differenciáldiagnosztikája saját betegeink körében
14 ⁰⁶ –14 ⁰⁹	Szirt Viktória <i>PPKE ITBK II.</i>	A mikroglia és a perifériás immunsejtek kommunikációja az agyat ért neurotróp vírusfertőzés során
14 ⁰⁹ –14 ¹²	Baranyai Gerda <i>SE ÁOK VI.</i>	Kontakt szenzibilizáció jellegzetességeinek változása a SE Bőrklinika Allergológiai Laboratórium és Szakambulancia beteganyagában 2007-2016 között
14 ¹² –14 ¹⁵	Szabó Fruzsina <i>ELTE TTK V.</i>	Mitokondriális myopathia és encephalomyopathia háttérében álló leggyakoribb gének NGS vizsgálata
14 ¹⁵ –14 ¹⁸	Lakosa Alina <i>SE ÁOK IV.</i>	Az intestinális mikrobiom szerepe a nikotin-addikcióban
14 ¹⁸ –14 ²¹	Asztalos Leó <i>SZTE ÁOK III.</i>	A HLA allélok promiskuitásának szerepe a tumorellenes immunválaszban
14 ²¹ –14 ²⁴	Süveges Anna <i>ELTE TTK V.</i>	A polimeráz gamma (POLG) gén mutációinak fenotípus-genotípus analízise mitokondriális betgekben
14 ²⁴ –14 ²⁷	Farkas Ferenc Balázs <i>SE ÁOK IV.</i>	Per os antibiotikum kezelés hatása egy multirezisztens <i>Klebsiella pneumoniae</i> törzs gastrointestinalis kolonizációjára egérmodellben
14 ²⁷ –15 ⁰⁰	Kötetlen posztermegtekintés	
15 ⁰⁰ –16 ³⁰	Diszkusszió a posztereknél	



A foszfolipáz Cy2 szerepének vizsgálata az autoantitest-indukált bőrgyulladás patogenezisében

Lesinszki Lukács

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V. évfolyam

Kulcsszavak: epidermolysis bullosa acquisita; foszfolipáz C gamma; antitestek; bőr; gyulladás

Az epidermolysis bullosa acquisita (EBA) egy autoimmun hólyagos bőrbetegség. Egérmodelljében nyúlban termeltetett VII-es típusú kollagén ellenes antitestek (anti-C7) hatására jellegzetes gyulladásos bőrelváltozás alakul ki. A foszfolipáz Cy2 (PLCy2) az immunreceptor jelátvitel fontos szereplője, munkacsoportunk korábbi eredményei alapján felmerül szerepe az autoimmun bőrgyulladás effektor fázisában is. Munkánk során célul tűztük ki a modellhez szükséges anti-C7 antitestek nyúlszérumból történő kinyeréséhez megfelelő módszer kiválasztását és optimalizálását, valamint a PLCy2 szerepének vizsgálatát az EBA-szerű autoimmun bőrgyulladás modell patogenezisében. *GST-C7 fúziós fehérjével immunizált nyulak szérumból egyrészt Protein G, másrészt egy ún. Melon Gel segítségével affinitás kromatográfiás módszerrel izoláltuk az anti-C7 antitesteket. Az izolálás hatékonyságát abszorpciós spektrofotometriával és poliakrilamid gélelektroforézissel vizsgáltuk. Az antitesttisztítás optimalizálása után vad típusú, valamint PLCy2-génhiányos (PLCy2^{-/-}) csontvelői kimérákban figyeltük meg az anti-C7 antitest hatására létrejövő bőrelváltozásokat. A kezelés kontrolljaként PBS-t alkalmaztunk. Az állatokban kialakuló betegséget az érintett bőrterület nagysága és a megjelenő tünetek súlyossága alapján értékeltük kétnaponta 14 napon át. Az állatok füléből szövettani metszetek készültek*

Bár a Protein G, és a Melon Gel alapú módszerrel közel azonos mennyiségű fehérjét tudtunk kinyerni a szérumból, a Melon Gel mintáiban több volt a nem antitest jellegű fehérje. Az autoimmun bőrgyulladás modellben végzett vizsgálatainkban az anti-C7 antitesttel kezelt vad típusú állatokban jellegzetes bőrelváltozások jöttek létre. A gyulladásos sejtek felszaporodása megfigyelhető volt a szövettani metszeten. Ezzel szemben a hasonló kezelésen átesett PLCy2^{-/-} állatok teljesen védettnek bizonyultak a betegséggel szemben.

Eredményeink szerint az anti-C7 antitest izolálására a Protein G mind hatékonysági, mind tisztasági szempontból alkalmasabb módszer. Emellett azt tapasztaltuk, hogy a PLCy2 fontos az autoimmun bőrgyulladás kialakulásában, így ez akár egy új gyógyszer-célpont is lehet.

Témavezető:

Prof. Dr. Mócsai Attila, egyetemi tanár, SE Élettani Intézet

Dr. Szilveszter Kata, PhD hallgató, SE Élettani Intézet

Anyagi források: MTA Lendület program LP2013-66/2013; Nemzeti versenyképességi és kiválósági program NVKP_16-2016-1-0039; Versenyképes Közép-Magyarország Operatív Program VEKOP-2.3.2-16-2016-00002

Etikai engedély: Pest Megyei Kormányhivatal, 2017.02.14., PE/EA/1967-7/2017



Huntington Chorea differenciáldiagnosztikája saját betegeink körében

Farkas Veronika Sára

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, IV.

Kulcsszavak: Huntington kór; Huntington fenokópiák; C9orf72

Bevezetés: A Huntington-kór az idegsejtek pusztulásával járó neurodegeneratív betegség. A klinikai képet az akaratlan mozgások (chorea), érzelmi labilitás és a kognitív hanyatlás jellemzi. A betegség autoszómális domináns öröklődést mutat, amelynek háttérében leggyakrabban a huntingtin (HTT) génben elhelyezkedő kóros trinukleotid (CAG) repeat expanzió áll. A fennmaradó esetekben a C9ORF72 hexanukleotid-, a TDP (TATA box-binding protein) gén trinukleotid repeat és a prion protein (PRNP) gének mutációi is okozhatnak Huntington-szerű klinikai fenotípust.

Célkitűzés: Munkánk során arra kerestük a választ, hogy a chorea szerű túlmozgások háttérében milyen genetikai tényezők állnak a vizsgált betegeink körében. **Betegek és módszerek:** 375 (átlagéletkor 45.2 év) chorea szerű mozgászavarral bíró betegnél a HTT gén trinukleotid és C9ORF72 repeat vizsgálatot végeztünk, valamint ezeket a betegeket klinikai adatainak függvényében elemeztük.

Eredmények: A vizsgált betegek közül 335 esetben kóros HTT expandál allélt találtunk (az átlagos repeat expanzió hossza: 44.6). Kóros C9ORF72 repeat expanziót egy esetben, míg átmeneti-intermediér hexanukleotid expanziót további két beteg esetében találtunk. A C9ORF72 gén érintettsége ez alapján a vizsgált betegek 0.8%-ban mutatható ki. **Megbeszélés:** Az általunk vizsgált choreás kohorszban a HTT gén kóros trinukleotid expanziójának előfordulásának aránya 89%. Az irodalmi adatokkal megegyezően a betegek fennmaradó 10%-a Huntington-like klinikai fenotípusba sorolható. Ezen csoportban a C9ORF72 hexanukleotid gén érintettsége 7.5%-ban mutatható ki. Az elvégzett vizsgálataink alapján további esetek tisztázására érdemesnek tartjuk a choreas betegek differenciál diagnosztikája során, amennyiben a HTT gén trinukleotid expanzió nem mutatható ki a C9ORF72 hexanukleotid repeat meghatározását is.

Témavezető:

Dr. Gál Anikó, tudományos munkatárs, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Nemzeti Anyagkutató program (KTIA_13_NAP-A-III/6)

Etikai engedély: 11663-1/2016/EKU



A mikroglia és a perifériás immunsejtek kommunikációja az agyat ért neurotróp vírusfertőzés során

Szirt Viktória

Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai és Bionikai kar, II.

Szlepák Tamás

Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Biológiai kar, V.

Kulcsszavak: mikroglia; leukocita; neuroimmunológia; gyulladás

A mikroglia a központi idegrendszer fő immunsejt típusa mely gyulladásos folyamatok vagy sérülés hatására aktiválódik. A sejttípus viselkedésének tanulmányozására kutatócsoportunk egy vírusos encefalitisz modellt dolgozott ki, melyben neurotróp vírusfertőzést idézünk elő, a Pseudorabies vírus (PRV) retrográd, transzsinaptikus úton terjedő vírus törzs segítségével. Korábbi kutatásunk során megfigyeltük, hogy a fertőzött neuronok körül gyorsan aktiválódnak, és toborzódnak a mikroglia sejtek. Igazoltuk, hogy a mikroglia szerepe kiemelkedően fontos a fertőzött neuronok eliminációjában, valamint a perifériás immunsejtek toborzásában centrális vírusfertőzés esetén. Kutatásunk igazolta, hogy a mikroglia szelektív depléciója esetén a fertőzött neuronok száma nő, s - noha a vér-agy gát sérül - mikroglia hiányában nem figyelhető meg leukocita infiltráció az agyi parenchimában. Ezen eredmények ismeretében, TDK munkám a mikroglia és a perifériás immunsejtek kommunikációjára, és a leukocita infiltráció kiváltásában szerepet játszó mediátorok feltérképezésére fókuszál.

A korábbi adatokból tudjuk, hogy a fraktalkin receptornak (CX3CR1) fontos szerepe van a mikroglia aktivációjának és az IL-1 α és IL-1 β proinflammatorikus citokinek termelésének szabályozásában, amelyek a leukocita toborzás egyik fontos mediátora. Ezért elsőként IL-1 α knock out és CX3CR1 knock out egér törzseken alkalmaztuk vírusos encefalitisz modellünket. Immunohisztokémiai eljárással vizsgáltuk a fertőzött idegsejtek számát, a vér-agy gát sérülés, illetve a leukocita infiltráció mértékét, valamint citokin bead array (CBA) módszerrel a toborzásban szerepet játszó citokinek mennyiségének változását vizsgáltuk a periférián. Eddigi eredményeink alapján az IL-1 α KO állatok esetében látszik, hogy miközben a fertőzött idegsejtek száma nem változik, a leukocita infiltráció mértéke szignifikánsan csökken. Ezekből arra következtethetünk, hogy az agyat ért vírusfertőzés hatására bekövetkező perifériás immunsejt toborzásban kulcsfontosságú szerepe van az IL-1 közvetítette folyamatoknak.

Témavezető:

Fekete Rebeka, *tudományos segédmunkatárs,*
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Kontakt szenzibilizáció jellegzetességeinek változása a SE Bőrklinika Allergológiai Laboratórium és Szakambulancia beteganyagában 2007-2016 között

Baranyai Gerda

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, VI.

Kulcsszavak: epicutan teszt; kontakt szenzibilizáció; környezeti kontakt allergén; epidemiológia; kontakt dermatitis

Célom összehasonlítani a nemzetközi irodalom és a Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikájának Allergológiai Szakambulanciáján nyert eredményeket a kontakt szenzibilizációt okozó allergének vonatkozásában, 10 év távlatában, éves bontásban. Továbbá, a vizsgált időintervallumban (2007-2016) grafikonokon és táblázatokban összefoglalva szemléltetni az allergének értékeinek változásait. A nemzetközi eredmények is hasonlóképpen kerülnek bemutatásra. A nemzetközi irodalomból azon allergének szerepelnek, amelyek jelen vannak a SE Bőrklinika Allergológiai Szakambulanciájának epikután standard sorában. A vizsgált tíz évre vonatkozóan tendenciák rajzolódnak ki az egyes allergéneket illetően. Ami a fémeket illeti, elmondható, hogy a nikkelt a vizsgált időszakban mindvégig magasán vezetett, két csúcsa 2011-re (23,7%) és 2015-re (22,7%) tehető. Az illatanyagok csoportjába tartozó perubalzsam 2013 óta folyamatosan (2013-2014-ben meredeken) emelkedő szenzibilizáció-értékeket mutat. A Fragrance mix I és Fragrance mix II illatanyagok általi szenzibilizáció egy-egy év kivételével (2008, 2009, 2015) nagyjából együtt haladnak, a fakátrány értékei pedig nagy amplitúdókkal hullámszerűen lefolyást mutatnak. A terápiás allergénnek is tekintett adalékanyagok, a propilén-glikol és lanolin vonatkozásában látható, hogy 6% körüli indulási értékről rövid két éves (2010-2012) csökkenés után ismét emelkedésnek indultak. A PPD a vizsgált időszak elején nagyon magas (12% feletti) értékről indulva 2010-ig folyamatosan csökkent, majd ismételt hullámszerűen emelkedtek értékei, 2015-2016-ban 3,5% értéknél stagnálni látszik. A higany-vegyületekről elmondható, hogy a hazai adatokat tekintve az első tíz allergén között rendszerint szerepelnek az évenként bontásban, szenzibilizációs jelentőségük a tíz év összességében csökkenni látszik. A higanyvegyületek közül az adatok alapján a tiomerzál igényel a legnagyobb figyelmet. A hazai és nemzetközi vonatkozásban egyaránt a nikkelt vezet, míg az ezt követő helyeken jellemzően illatanyagok, festékanyag (PPD) terápiás allergének (lanolin, propilén-glikol) és tartósítószer (Kathon CG®, majd metilizotiazolinon) egyéb fémek közül főként a kobalt és hazai viszonylatban a tiomerzál, míg nemzetközileg a neomicin-szulfát állnak.

Témavezető:

Dr. Pónyai Györgyi PhD, *egyetemi adjunktus*,
SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Étikai engedély: -



Mitokondriális myopathia és encephalomyopathia hátterében álló leggyakoribb gének NGS vizsgálata

Szabó Fruzsina

Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, V.

Süveges Anna

Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, V.

Kulcsszavak: mitokondriális betegség; ngs szekvenálás;

Bevezetés: A primer mitokondriális betegségek a mitokondriális genom és a nukleáris DNS (nDNS) mitokondriumok felépítéséért és működéséért felelős proteinek kódoló gének mutációi következtében kialakuló kórképek. A betegség több szervi érintettséggel, multisztémás formában jelentkezik. Hátterében mind domináns, recesszív, X-hez kötött és maternális öröklésment is kimutatható, valamint ugyanazon gén autoszómális domináns és recesszív formában is öröklődhet. Jelen adatbázisok szerint ez kb. 1500 fehérjét tesz ki, amelyek közül eddig mitokondriális betegségre jellemző klinikai tünetekkel kb 500-at társítottak. Munkánk során 167 olyan nDNS által kódolt gént vizsgáltunk, amelyek a mitokondriális replikációért, transzkripcióért, transzlációért, az mtDNS biogenezéséért, mitokondriális morfogeneziséért, metabolizmusért és dinamikáért felelős kulcsfontosságú proteinek kódolják, amelyekben a ClinVar adatbázis alapján a patogén mutációk aránya magas. **Célkitűzés:** Vizsgálatunk során arra kerestünk választ, hogy az általunk kiválasztott 167 gén eltérései milyen gyakorisággal és milyen klinikai fenotípussal asszociációban fordulnak elő a magyar betegek körében.

Betegek és módszerek: Munkánk során 75 (28 férfi és 47 nő), multisztémás fenotípussal rendelkező beteget vizsgáltunk, akiknél az izombiopszia vagy a laktát terhelés vizsgálat igazolta a mitokondriális betegséget. A DNS-t vérből vagy izomszövetből izoláltuk. A kiválasztott 167 gént újgenerációs target szekvenálással vizsgáltuk. A klaszterek elsődleges bioinformatikai analízisét követően a variánsokat a humán referencia genomhoz annotáltuk. Az in silico analízis során a ritka (minor allél frekvencia >0.01), magas biológiai jelentőségű nonszensz, misszensz, frameshift és splice site mutációkra fókuszáltunk. A variánsokat a ClinVar és HGMD adatbázisok valamint az ACMG irányelv szerint priorizáltuk. **Eredmények:** 76 beteg target NGS vizsgálatából összesen 390 ritka variánst találtunk. A kohortunkban összesen 24 betegben, 19 ismert patogén és 20 jelenleg ismeretlen jelentőségű ritka variánst találtunk.

Megbeszélés: Az NGS target szekvenálással a vizsgált betegek cc 30%-ban találtuk meg a kórkép hátterében álló eltérést. A variánsok további vizsgálata jelenleg folyamatban van.

Témavezető:

Dr. Gál Anikó, *adjunktus*, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete
Dr. Molnár Mária Judit, *egyetemi tanár*, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Nemzeti Agykutató Program (KTIA_13_NAP-A-III/6); SE-StartUp Pályázat

Etikai engedély: ETT-TUKEB, 11663- 1 /2016/EKU



Az intesztinális mikrobiom szerepe a nikotin-addikcióban

Lakosa Alina

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: gasztrointesztinális mikrobiom; nikotin-dependencia; elvonási tünetek; antibiotikum

Növekvő számú bizonyíték áll rendelkezésre a bél-mikrobiom fontosságáról különböző neuropszichiátriai kórképekben, de eddig nem vizsgálták lehetséges szerepét a nikotin-addikcióban. Laborunk korábban kimutatta, hogy olyan C57Bl6/J egerekben, amik nélkülözik a bélbaktériumokat, a nikotin akut hatása a jutalmazó rendszeren megnövekedett. Kutatásomban arra kerestem a választ, hosszú távú nikotin-expozíció után fellépő elvonási tünetek súlyosságára a mikrobiota depléció hatással van-e, illetve befolyásolja-e a szorongást, ugyanis ez a dohányzással erős komorbiditást mutat. A szorongás befolyásolhatja a rövid távú memóriát és a lokomociót.

Az egerekbe nikotin- illetve sóoldattal töltött ozmotikus minipumpát ültettünk subcutan. Az állatok antibiotikum-kocktelt (ampicillin, colistine, streptomycin) vagy vizet ittak; 4 csoport jött létre e két faktor kombinációjából (n=12-15). A következő viselkedés teszteket végeztük el: Open Field, Elevated Plus Maze, Dark Light Box, Novel Place Recognition. A tesztek elemzése Ethovision szoftverrel történt. A 27. napon videófelvétel készült az egerek viselkedéséről. Másnap intraperitoneális mecamlamine injekcióval idéztünk elő nikotin elvonást. Az affektív komponens mérése DLB-vel, a szomatikus testi jelek (fejrázás, kaparászás, test- és végtag remegés, hátrálás) manuális kvantifikálásával történt. Két mintás ANOVA-val elemeztem az adatokat, NPR-ben a diszkriminációs indexnél student t-tesztet. A mikrobiota depléció sikerességét a caecum megnagyobbodásával igazoltuk. Eredményeink azt mutatják, hogy az antibiotikum kúra hatására OF-ben és EPM-ben csökkent a megtett táv és az átlagos sebesség is, míg a nikotin nem volt ezekre hatással. Mikrobiom hiányában a nyitott karon töltött idő csökkent EPM-ben, ami emelkedett szorongásra utal, habár az emelkedés DLB-ben nem mutatkozott. A rövid távú memória romlott az antibiotikummal kezelt egerekben. Potencírozás nem mutatkozott a nikotin elvonás tüneteiben a mikrobiota depléciónál, ez ellentétben áll az akut hatásnál tapasztaltakkal. Az injekció előtti videókat elemezve azt találtuk, hogy a csak antibiotikumot kapó egerekben megnőtt az elvonási-tünet szerű testi jelek száma. Nikotin jelenlétében viszont nem, ami magyarázható a nikotin nyugtató tulajdonságával.

Témavezető:

Morgane Besson, *permanent researcher*

Institut Pasteur; Neuroscience Department; Integrative Neurobiology of Cholinergic Systems
[laboratory]

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Erasmus Ösztöndíj

Etikai engedély: -



A HLA allélok promiszkuitásának szerepe a tumorellenes immunválaszban

Asztalos Leó

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, III.

Kulcsszavak: HLA allél ; epitóp ; diverzitás ; predikció

Háttér:

A tumorsejtek felszínén mutációk hatására megváltozott fehérjék (neoepitópok) jelennek meg, melyek felismerése elengedhetetlen a hatékony tumorellenes immunválaszhoz. A HLA-I-es típusú molekulák alapvető szerepet játszanak a neoepitópok bemutatásában. A HLA molekulákat kódoló gének a humán genom legvariábilisabb régióját alkotják, és egynének között is nagy változatosságot mutatnak. A HLA molekulák promiszkuitásának nevezzük azt a képességüket, hogy hány eltérő epitóp szekvenciát képesek megkötni és bemutatni az immunrendszernek. A promiszkuitás nagy változatosságot mutat az egyes variánsok (allélok) között. Hipotézisünk szerint a magas HLA promiszkuitású allélokat hordozó egyének több mutáns fehérje-fragmentumot (neoepitópot) képesek bemutatni az immunrendszernek, ezáltal hatékonyabb a tumorellenes immunitásuk, és nagyobb eséllyel küzdik le a tumorokat. Célkitűzés:

Megvizsgáltuk a HLA-I allélok promiszkuitása és a sejtfelszínen bemutatott epitópok diverzitása közötti összefüggést, valamint a promiszkuitás hatását a tumoros páciensek túlélésére. Módszerek:

A sejtfelszíni epitópdiverzitást 33 HLA monoallélikus sejtvonalon vizsgáltuk. A sejtvonalak HLA alléljainak promiszkuitását az IEDB adatbázisról származó adatokból határoztuk meg. Clustal Omega program segítségével pedig meghatároztuk a sejtfelszínen bemutatott epitóp szekvenciák átlagos hasonlóságát. Ezután a HLA genotípusuk ismeretében meghatároztuk a TCGA adatbázisról származó tumoros páciensek HLA alléljainak promiszkuitását (N = 1365), és a túlélési adatok ismeretében Kaplan – Meier túlélési görbét készítettünk. Eredmények:

A HLA -A és -B lókuszok magas promiszkuitása diverzebb sejtfelszíni epitóp bemutatást eredményezett, melyre a HLA-C lókusz promiszkuitásának nem volt jelentős hatása. Meglepő módon a magas promiszkuitású HLA allélokat hordozó betegek túlélése rosszabb volt. Következtetés:

A HLA -A és -B allélok promiszkuitása meghatározza a tumorsejtek felszínén bemutatott fehérjék sokféleségét. Ennek ellenére a magas promiszkuitású HLA allélokat hordozó betegek túlélése rosszabb. A jelenség okainak feltárására további vizsgálatokat végzünk.

Témavezető:

Dr. Manczinger Máté, *egyetemi tanársegéd*, SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Szegedi Tudós Akadémia ; "Élvonal" – Kutatói kiválósági program ; ÚNKP-18-4 Új Nemzeti Kiválóság Program ; Bolyai János Kutatási Ösztöndíj

Etikai engedély: -



A polimeráz gamma (POLG) gén mutációinak fenotípus-genotípus analízise mitokondriális betgekben

Süveges Anna

Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Természettudományi kar, V.

Szabó Fruzsina

Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Természettudományi kar, V.

Kulcsszavak: mitokondriális betegség; POLG gén; újgenerációs szekvenálás

Bevezetés: A (POLG) gén a polimeráz gamma fehérje katalitikus alegységét kódolja, amely kulcsfontosságú szereppel bír a mitokondriális DNS (mtDNS) replikációjában és javításában. A patogén variánsai által okozott klinikai képet változatos, elsősorban a központi idegrendszer érintő tünetek jellemzik. Autoszomális domináns és recesszív módon is öröklődhet. Az esetek nagy részében a POLG patogén eltérései az mtDNS deplécióját vagy multiplex delécióját eredményezik, és bizonyos variánsai a Parkinson-kór predisponáló faktoraként kerül azonosításra.

Célkitűzés: A vizsgálat során magyarországi mitokondriális betegeknel vizsgáltuk a POLG gén eltéréseinek előfordulási gyakoriságát, öröklésmenetét, valamint a betegek klinikai fenotípusát.

Betegek és módszerek: 250 mitokondriális betegnél (141 nő; átlag életkor: 32.2 ± 19.1 és 109 férfi; átlag életkor: 36.8 ± 17.6) vizsgáltuk meg az mtDNS multiplex deléciót vagy depléciót rendelkező a POLG génnél az SNP és a 2-es exon trinukleotid repaet expansióját. A vért perifériás vérből vagy postmitotikus szövetből izoláltuk. Az mtDNA depléciót time PCR-rel, míg a deléciókat long-range PCR-rel vagy MLPA-val vizsgáltuk. A POLG gén kódoló régióit Sanger szekvenálással vagy újgenerációs szekvenáló platformon vizsgáltuk. Az egyes variánsokat az ACMG guideline alapján kategorizáltuk.

Eredmények: A vizsgált kohortunkban a POLG génben 12 betegnél, összesen 10 ismert és 5 újonnan talált, feltételezetten patogén mutációt találtunk. Hat esetben autoszomális domináns, két esetben recesszív öröklésmenet volt jelen. A Családi szegregációs vizsgálat során további 7 beteget sikerült azonosítanunk a kérdéses eléréseket. Mitokondriális DNS deléció vagy depléció a kohorsz háromnegyedében, a POLG mutációkkal rendelkezőknél pedig minden esetben jelen volt. A Parkinson kórra hajlamosító exon2 PolyQ szekvenciát összesen négy esetben azonosítottuk, két esetben Parkinson-kórral volt jelen. **Megbeszélés:** A POLG1 gén patogén mutációit a kohorsz 6%-ban találtuk meg, míg a Parkinson-kórra predisponáló eltérést 1,6%-ban sikerült azonosítani. Az mtDNS deléció és depléció a POLG mutációra szenzitív markernek tekinthető. A betegek klinikai tünetei jelentős varianciát mutatott.

Témavezető:

Dr. Gál Anikó, *adjunktus*, SE Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete
Prof. Molnár Mária Judit, *egyetemi tanár*,
SE Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Nemzeti Agykutató Program (KTIA_13_NAP-A-III/6); SE-StartUp Pályázat

Etikai engedély: ETT-TUKEB, 11663- 1 /2016/EKU



Per os antibiotikum kezelés hatása egy multirezisztens *Klebsiella pneumoniae* törzs gastrointestinalis kolonizációjára egérmódel- ben

Farkas Ferenc Balázs

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: microbiota; horizontal gene transfer; antimicrobial drug resistance

A kolonizációs rezisztencia a mikrobióta azon képességére utal mely megakadályozza az exo-
gén úton szerzett baktériumfajok megtelepedését és expanzióját. Korábbi kutatások azt mu-
tatják, hogy a mikrobióta összetételének megváltozása, főként az anaerob baktériumok egyes
csoportjainak eliminációja, multirezisztens baktériumok dominanciájához vezet antibiotikum-
mal kezelt egerek gastrointestinalis traktusában. Jelen kutatásban célunk különböző per os antibiotikum kezelések *Klebsiella pneumoniae*
(KP5825) kolonizációra kifejtett hatásának, valamint a törzs által hordozott rezisztencia gén
kópiaszámok (RGCN) változásának vizsgálata volt. A törzs egy PMQR gént (*aac(6')-Ib-cr*),
egy széles spektrumú β -laktamázt (CTX-M-15), valamint egy karbapenemáz enzimet exp-
resszált.

Kísérleti állatmodellünkben hím, 6-8 hetes, C57BL/6 egereket alkalmaztunk. A kolonizációhoz
 5×10^6 CFU KP5825 oldatot juttatunk be orálisan, ampicillin (AMP) előkezelés 14., valamint
15. napján. Ezt követően az állatokat 6 csoportba osztottuk. A csoportok a következő antibio-
tikus kezelést kapták 15 napon keresztül az ivóvízbe keverve: 0.5g/L AMP, 0.1g/L ceftazidim
(CAZ), 0.5g/L CAZ, 0.1g/L ciprofloxacín (CIP) és 0.5g/L CIP (6. csoport: kontroll). Minden 3.
napon friss székletmintákat gyűjtöttünk, melyekből mikrobiális DNS izolálása történt.
Kísérleteink második szakaszában az intestinalis mikrobióta összetétel meghatározásához a
16S rRNS gén V3-V4 régiója amplifikálásra, majd szekvenálásra került Illumina MiSeq plat-
formmal. A KP5825 DNS mennyiségének, valamint a RGCN meghatározásához qPCR tech-
nikát alkalmaztunk.

Eredményeink szignifikáns perturbációt mutatnak az egerek intestinalis mikrobiótájában. Azt is
megfigyelhettük, hogy 15 nap elteltével a KP5825 DNS mennyisége szignifikánsan csökkent
a kontrollcsoportban ($p < 0,004$) és a CIP kezelt csoportokban ($p < 0,0001$, $p < 0,002$). Az AMP-
és CAZ- kezelt csoportokban a KP5825 DNS mennyisége nem változott. Továbbá qPCR eredményeink alapján megállapítható, hogy magasabb dózisú CAZ-kezelés a
CTX-M-t hordozó plazmidok mennyiségeinek négyszeres növekedését eredményezi. Tehát
CAZ-nek nagyobb szerepe volt a rezisztencia gének disszeminációjában, mint a CIP-kezelés-
nek. Ez felveti az in vivo plazmid transzfer lehetőségét, amelyet további kísérleteink során
vizsgálni kívánunk.

Témavezető:

Prof. Dr. Szabó Dóra DSc, *intézetigazgató*, Orvosi Mikrobiológia Intézet

Dr. Kocsis Béla PhD, *egyetemi adjunktus*, Orvosi Mikrobiológia Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: Semmelweis University (permission no. PE/EA/60-8/2018, PE/EA/964-
5/2018).



Jegyzetek



Belgyógyászat, konzervatív orvostudomány

A szekció időpontja:

2019. március 22. 9³⁰ – 12⁰⁰

A BÍRÁLÓBIZOTTSÁG TAGJAI

Prof. Dr. Andréka Péter

főigazgató főorvos

Gottsegen György Országos Kardológiai Intézet

Prof. Dr. Tóth Mikós

egyetemi tanár, igazgatóhelyettes

II. sz. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

Dr. Pusztai Péter

klinikai főorvos

II. sz. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

A SZEKCIÓ ELŐADÁSI RENDJE

Időszak	Előadó	Előadás címe
9 ³⁰ –9 ³³	Szalai Orsolya <i>SE ÁOK V.</i>	A cytomegalovírus klinikai jelentőségének vizsgálata a szívtranszplantáltak utógondozásában
9 ³³ –9 ³⁶	Bacsárdi Anna <i>SE ÁOK V.</i>	Probiotikus élelmiszer redox homeosztázisra kifejtett hatása nem alkoholos zsírmáj betegségben
9 ³⁶ –9 ³⁹	Jobbágy Antal <i>SE ÁOK VI.</i>	A trombofiliák szerepe a krónikus lábszárfekélyek kialakulásában
9 ³⁹ –9 ⁴²	Takács Tímea <i>PTE ÁOK IV.</i>	Az anyatej hormontartalmának vizsgálata
9 ⁴² –9 ⁴⁵	Duma Lilla <i>SE ÁOK V.</i>	A kudarc rizikófaktorai súlyos Clostridium difficile infekció miatt tige ciklinterápiában részesülő felnőttek körében: egycentrumos kohorszvizsgálat
9 ⁴⁵ –9 ⁴⁸	Anker Pálma <i>SE ÁOK VI.</i>	A psoriasis szisztémás kezelésében alkalmazott szerek hatékonyságának és mellékhatásprofiljának retrospektív összehasonlítása
9 ⁴⁸ –9 ⁵¹	Lendvai Márk Péter <i>SE ÁOK V.</i>	A szívatültetést követő pajzsmirigy hormonszint változások dinamikája
9 ⁵¹ –9 ⁵⁴	Huszár Emese <i>ELTE TTK II.</i>	Craniális ganglionléc irtás hatása a thymus velőállományára és a kéregállomány vaszkularizációjára
9 ⁵⁴ –10 ²⁰	Kötetlen posztermegtekintés	
10 ²⁰ –12 ⁰⁰	Diszkusszió a posztereknél	



A cytomegalovírus klinikai jelentőségének vizsgálata a szívtranszplantáltak utógondozásában

Szalai Orsolya

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: szívtranszplantáció; cytomegalovírus; cardialis allograft vasculopathia;

Háttér: A cytomegalovírus (CMV) a szervtranszplantált betegek infekciós eredetű morbiditásáért és mortalitásáért leginkább felelős patogén. A CMV-fertőzés jelentkezhet tünetmentes viraemia, nem specifikus tünetekkel járó CMV-szindróma vagy invazív betegség formájában, valamint fokozza a szívtranszplantáltak specifikus koszorúérbetegségének, a cardialis allograft vasculopathia (CAV) kialakulásának valószínűségét is. Célkitűzés: Retrospektív kutatásunkban a CMV-infekciók előfordulását és azok klinikai jelentőségét kívántuk vizsgálni.

Módszer: 2014-2017 között szívtranszplantáción átesett, 116 beteg adatait elemeztük. A betegeket a CMV-fertőzés szempontjából, a donor és recipiens CMV immunglobulin-G szerostatusz alapján kis-közepes (D-/R-, D-/R+, D+/R+), illetve magas rizikójú (D+/R-) csoportokba soroltuk. A betegek a transzplantációt követően 3-5 hónapig orális valganciclovir profilaxisban, későbbi jelentős viraemia esetén azonnali antivirális terápiában részesültek. Az utánkövetés rendszeres időközönként végzett PCR-rel történt, valamint évente képalkotó eljárással vizsgáltuk a koszorúerek állapotát.

Eredmény: A vizsgált betegpopuláció 15%-a tartozott a magas rizikójú csoportba. Ezen betegek körében szignifikánsan magasabb volt a viraemia (CMV-PCR > 150 kópia /ml) kialakulásának aránya (67% vs. 35% $p=0.017$). A fertőzés az esetek többségében tünetmentes kópiaszám-emelkedés formájában jelentkezett, 1 esetben CMV-szindróma, 6 esetben pedig invazív CMV-betegség alakult ki. CMV-betegség csak a magas kockázatú betegcsoportban alakult ki. Összesen 23 betegnél alakult ki CAV. A magas rizikójú betegpopuláció szignifikánsan nagyobb hányadában észleltük vasculopathia kialakulását a megfigyelési időszakban (44% vs. 15% $p=0.0087$), azonban a CMV-viraemia és a CAV kialakulása között nem találtunk szoros összefüggést.

Következtetés: A CMV-viraemia mindkét rizikócsoportban nagy arányban fordult elő, azonban a magas rizikójú betegcsoportban szignifikánsan gyakoribb volt a CMV-betegség és a CAV kialakulása. A gyakori viraemia ellenére CMV-betegséget csupán az esetek 6%-ában észleltünk, ami a szigorú utánkövetés és a viraemiára adott korai terápiás válasz hatékonyságát támasztja alá. Adataink alapján ez a stratégia különösen a magas rizikójú betegeknek járhat klinikai haszonnal.

Témavezető:

Dr. Sax Balázs, *egyetemi adjunktus*, SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
Dr. Parázs Nóra, *kardiológus rezidens*, SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Probiotikus ételmisszer redox homeosztázisra kifejtett hatása nem alkoholos zsírmáj betegségben

Bacsárdi Anna

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Gáspár Zsófia

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, III.

Kulcsszavak: nem-alkoholos zsírmáj betegség; probiotikum; bélflóra; redox homeosztázis

Bevezetés: A nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD) a leggyakoribb idült májbetegség, amelynek kialakulása kapcsolatban áll a megváltozott bélflóra-összetétellel. Így a bélflóra módosítása, például probiotikumokkal, potenciális terápiás támadáspont. A biogazdálkodásból származó joghurtok kedvezőbb telítetlen zsírsav összetétele ismert. Célunk a hagyományos és biojoghurtok klinikai hatásának vizsgálata NAFLD-ben. **Módszerek:** A Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinikán gondozott NAFLD-s betegeket ($n=37$) random két csoportba osztottuk. Egyik csoport napi 300 g konvencionális (KJ), másik 300 g biogazdálkodásból (BJ) származó joghurtot fogyasztott 8 héten át. A joghurtfogyasztás megkezdése előtt (E), a kezelés befejezésekor (U:után) és 12 héttel később (K:kontroll) történt vérvétel, amelyből rutin laborparaméterek, citokinek (TNF-alfa, IL-6, adiponektin, leptin) és az oxidatív stressz jelzőinek (H-donor aktivitás, szabad SH-csoport koncentráció, indukált szabadgyök szint) meghatározása történt. A májfibrózist shear wave elasztográfiával vizsgáltuk.

Eredmények: BJ-nál a fehérvérsejtszám (WBC; E-U; $p=0,023$) és a réz (E-U; $p=0,0011$; E-K; $p=0,0035$) értékei csökkentek. Kezdeti növekedést, majd csökkenést tapasztaltunk a D-vitamin (E-U; $p<0,0001$; U-K; $p=0,0002$), LDL (E-K; $p=0,0004$; U-K; $p<0,0001$) és leptin (E-U; $p=0,0006$; U-K; $p=0,0011$) szintjében. Az adiponektin szint (E-K; $p=0,002$) és a szabad -SH (U-K; $p=0,0175$) csoport koncentrációja kedvezőtlenül csökkent. Az IL-6 szint emelkedett (U-K; $p=0,0286$). Az indukált szabadgyök koncentráció csökkent (E-K; $p<0,0001$; U-K; $p=0,0035$). KJ-nál kedvezően csökkent adiponektin (E-K; $p=0,009$; U-K; $p=0,0012$) és LDL ($p=0,048$) szinteket mértünk. A BJ-hez hasonlóan az indukált szabadgyök (E-K; $p<0,0001$; U-K; $p=0,0098$) és szabad -SH csoport (E-K; $p=0,0081$; U-K; $p<0,0001$) értékei is csökkentek. A leptinszint kezdeti emelkedését csökkenés követte (E-U; $p=0,0014$; U-K; $p=0,0009$). **Következtetések:** Mindkét csoportban kedvezőtlenül csökkent az antioxidáns védekezést jellemző szabad-SH csoport koncentráció, de az indukált szabadgyök szint csökkenése a szabadgyök-antioxidáns egyensúly kedvező változását mutatja. A redox homeosztázissal összefüggő WBC csökkent. A leptinszint csökkenése és az adiponektinszint növekedése a KJ csoportban kedvező a betegség progresszióját nézve.

Témavezető:

Dr. Lengyel Gabriella, *egyetemi docens*, SE II. Sz. Belgyógyászati Klinika
Dr. Hagymási Krisztina, *egyetemi adjunktus*, SE II. Sz. Belgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: ETT-TUKEB:145/2016



A trombofíliák szerepe a krónikus lábszárfekélyek kialakulásában

Jobbágy Antal

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Számadó Ágnes

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: trombofília; lábszárfekély; Leiden mutáció; Antifoszfolipid szindróma; antikoaguláns gyógyszerek;

A fejlett társadalmak felnőtt lakosságának 0.21% - 1.80%-ánál fordul elő élete során lábszárfekély. Ezen belül az irodalmi adatok alapján a fekélyek előfordulásának oka 70 %-ban vénás keringési zavarra, 14-20%-ban artériás keringési zavarra, míg 10-23%-ban atípusos okra vezethető vissza. A különféle etiológiai faktorok mellett egyre nyilvánvalóbb, hogy a véralvadást fokozó, a vér áramlását lassító tényezők, mint a trombofiliás zavarok elsősorban a mikro-, másodsorban a makrocirkulációt rontják, így jelentős etiológiai tényezők lehetnek. A legfontosabb eltérések, mint a Leiden-mutáció, vagy az Antifoszfolipid szindróma az esetek jelentős részében nem kerül felismerésre. 2017. január – 2018. december között a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Fekély Szakrendelésének beteganyagát vizsgálva 202 beteg dokumentációját tekintettük át retrospektív módon. A vizsgálatban 78 férfi és 124 nőbeteg vett részt, akik átlagéletkora 66+1 év volt. Átlagosan a betegek olyan főbb komorbiditással rendelkeztek, mint a hipertónia, időskor, obezitas, diabetes, stb. A betegek anamnézisében 52 esetben szerepelt mélyvénás trombózis, míg spontán vetélés nem volt jelen. 48 esetben került sor trombofília vizsgálatra klinikánkon. Az érintett betegeknél a vizsgálatot követően anticoaguláns került beállításra, illetve az egyéb komorbiditás miatt kezelés folytatása történt. Két beteg esetében thromboemboliás anamnesis hiányában nem történt trombofília vizsgálat, hanem egyéb novum komorbiditás kapcsán történt anticoaguláns terápia beállítása. A kezelés bevezetését követően a fekélyek állapota gyors javulást mutatott, mely ezen esetekben is a latens coagulopathia meglétét valószínűsítette, azonban a terápia mellett már trombofília vizsgálat elvégzésére nem volt mód. Gyakran egyéb okból is kerülhet beállításra alvadásgátló gyógyszer mely addicionálisan megoldhatja a problémát. Ezen esetek is rávilágítanak arra, hogy a fekélyek etiológiájában a coagulopathiák szerepét vélhetően alábecsülik. Fontos lenne a krónikus, nem gyógyuló lábszárfekélyes betegnél a rutinszerű trombofília szűrés elvégzése és komorbiditásoktól függően megfelelő terápia beállítása, mivel kölcsönösen javíthatja mind a fekélyek, mind a társbetegségek gyógyhajlamát, státuszát.

Témavezető:

Dr. Bánvölgyi András , *klinikai orvos* , Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Az anyatej hormontartalmának vizsgálata

Takács Timea

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kiss Anna Aranka

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: FSH, PRL, tesztoszteron, anyatej, anyatejes táplálás

Célkitűzés: A kizárólagos anyatejes táplálás az élet első 6 hónapjában nemcsak a tápanyag-bevitel szempontjából fontos, de az újszülött fejlődéséhez szükséges hormonokat is tartalmazza. Az anyatej összetétele a laktáció előrehaladtával változik, az ezzel kapcsolatos korábbi kutatások eredményei némileg ellentmondóak, valamint kevés adat áll rendelkezésre a hosszútávú koncentrációértékekről. A prolaktin (PRL) az újszülött víz-és elektrolit háztartásának szabályozásában, a folliculus stimuláló hormon (FSH) a nemi differenciáció kialakulásában, a tesztoszteron a gonádok működésének szabályozásában, valamint az idegrendszer fejlődésében is szerepet játszik. Célul tűztük ki, hogy a PRL, az FSH és a tesztoszteron szintek változásainak mérését érett újszülöttet szült anyák tejmintáiban a laktáció első 6 hónapja során. **Módszer:** A Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 11 édesanyától havonta napközbeni szoptatásból származó mintát a PTE Laboratóriumi Medicina Intézetében kerültek feldolgozásra. A koncentrációértékek meghatározáshoz egy-, valamint kétlépcsős immunoassay módszereket alkalmaztunk, ARCHITECT i system segítségével végeztük méréseink. **Eredmények:** Vizsgálatunkban az FSH és a tesztoszteron koncentrációk értékek összehasonlítása során nem találtunk számottevő különbséget a havi értékekben, ezért átlagoltuk mérési eredményeinket. Az FSH $0,14 \pm 0,007$ U/l koncentrációban van jelen az anyatejben, a tesztoszteron szintje $0,06 \pm 0,007$ nmol/l átlagértékben volt mérhető. Az anyatejminták PRL tartalma az első hónap ($31,57 \pm 13,95$ ng/ml) során szignifikánsan ($p=0,019$) magasabb szintet mutatóan volt jelen a második és hatodik hónapok közti átlagértékhez ($11,7 \pm 1,46$ ng/ml) viszonyítva. Vizsgáltuk az anyatej összfehérje tartalmát is, a szoptatás első hónapja alatt ($12,28 \pm 1,19$ g/l) szignifikánsan ($p < 0,0001$) magasabb értékeket mértünk, mint a vizsgálatunk második felében ($8,29 \pm 0,28$ g/l).

Következtetés: Méréseink során érzékeny vizsgálati módszerekkel kimutattuk a PRL, FSH és tesztoszteron hormonok jelenlétét az anyatejben a szoptatás első 6 hónapjából származó mintákban. Az FSH és tesztoszteron koncentrációkban ingadozásokat nem tapasztaltunk a vizsgált időszakban. A PRL szint a szoptatás első hónapjában magasabb szintet mutatóan van jelen az anyatejben.

Témavezető:

Prof. Dr. Ertl Tibor egyetemi tanár, *egyetemi tanár*, PTE Szülészeti Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3-I. kód-számú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

Etikai engedély: Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottsága 2018/ 7271 számú engedély alapján végeztük vizsgálatunkat



A kudarc rizikófaktorai súlyos *Clostridium difficile* infekció miatt tigeciklinterápiában részesülő felnőttek körében: egycentrumos kohorszvizsgálat

Duma Lilla

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V. évfolyam

Petrik Borisz

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV. évfolyam

Kulcsszavak: *Clostridium difficile*, tigeciklin, hasmenés, fertőzés

Bevezetés: A súlyos *Clostridium difficile* infekció (sCDI) kezelése nem megoldott. A tigeciklint az európai irányelv alternatívaként ajánlja in vitro aktivitása miatt. Recens vizsgálatok sikeres alkalmazásokról számoltak be, de előfordult kudarc is. Célunk a klinikai kudarc karakterizálása sCDI miatt iv. tigeciklin monoterápiában részesült felnőtt betegek körében. **Módszer:** Egycentrumos, obszervációs kohorszvizsgálatot végeztünk ≥ 48 órán át tigeciklint kapó betegek bevonásával 2014–2018 között. Adatgyűjtésre a kórházi dokumentációt használtuk. A CDI diagnózisa az európai irányelven alapult. Elsődleges végpontnak a klinikai kudarcot (perzisztáló tünetek, addicionális anti-CDI terápia bevezetése vagy kezelés alatti exitus), másodlagos végpontnak az intrahospitalis mortalitást és relapszust, komplikációt (sepsis, ileus, toxicus megacolon) és colectomiát vettük. Elemzésre Mann–Whitney- és Fisher-tesztet, a kudarc független prediktorainak modellezésére logisztikus regressziót alkalmaztunk. **Eredmények:** 110 beteg került beválasztásra, 69 (62.7%) a siker, 41 (37.3%) a kudarc csoportba. A terápia medián kezdőnapja (8.0 ± 7.0 vs. 3.5 ± 5.3 , $p=0.01$), időtartama (10.0 ± 2.0 vs. 8.5 ± 5.0 , $p=0.01$) szignifikánsan különbözött a csoportok között. A kudarc csoportjában gyakoribb volt a chr. szív- (72.5 vs. 92.7% , $p=0.01$) és tüdőbetegség (18.8 vs. 41.5% , $p=0.01$), a tünetek rövidebb fennállása (12.0 ± 14.0 vs. 7.0 ± 9.8 nap, $p=0.01$), magasabb volt az ITO-s átvételi arány (10.1 vs. 34.1% , $p=0.01$), és gyakrabban szorultak teljes parenterális táplálásra (20.3 vs. 46.3% , $p=0.01$), vazopresszorra (15.9 vs. 36.6% , $p=0.02$). Az intrahospitalis össz-mortalitás alacsonyabb volt a siker csoportban (7.2 vs. 75.6% , $p<0.01$), a CDI-specifikus halálozás (1.5 vs. 34.1% , $p=0.37$), intrahospitalis relapszus (4.3 vs. 4.9% , $p=1.0$) és sepsis (13.0 vs. 26.8% , $p=0.07$) gyakorisága hasonló volt. A kudarc csoportjában prevalens volt az ileus (7.2 vs. 26.8% , $p=0.01$) és toxicus megacolon (1.4 vs. 24.4% , $p=0.01$), colectomiára gyakran került sor (0 vs. 12.2% , $p<0.01$). Logisztikus regresszió során rizikófaktorok a krónikus tüdőbetegség, terápiahossz, ileus, teljes parenterális táplálás lettek. **Konklúzió:** A tigeciklinterápiára magasabb valószínűséggel klinikai kudarcot mutató sCDI esetek bizonyos faktorok mentén azonosíthatóak.

Témavezető:

Dr. Szabó Bálint Gergely, *infektológus szakorvosjelölt*, Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Infektológiai Osztály; Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Infektológiai Tanszéki Csoport, infektológus szakorvosképzés; Semmelweis Egyetem, Rácz Károly Doktori Iskola, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Anyagi források: A hallgatók témavezetője az EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 pályázat keretében PhD Ösztöndíjban részesült.

Etikai engedély: Egyesített Szent István és Szent László Kórház–Rendelőintézet (jelenlegi Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet) Intézeti Kutatásügyi Bizottsága, 2016.04.08., EB/17/2016



A psoriasis szisztémás kezelésében alkalmazott szerek hatékonyságának és mellékhatásprofiljának retrospektív összehasonlítása

Anker Pálma

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Plázár Dóra

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: psoriasis; biológiai terápia; szisztémás kezelés

A psoriasis incidenciája 1,5-2% között van, kezelése során egyre nagyobb szereppel bírnak a folyamatosan megjelenő új biológiai terápiás készítmények. Az utóbbi tíz évben középsúlyos és súlyos psoriasissal gondozott pácienseink adatait tekintetük át retrospektív módon. Elemeztük az elért PASI (Psoriasis Area and Severity Index) és DQLI (Dermatology Quality of Life Index) értékek változását, mint a terápia eredményességének fokmérőjét. Célunk az alkalmazott szisztémás szerek eredményességének összehasonlítása volt.

Összesen 205 beteg adatait tekintettük át, köztük 131 volt férfi és 74 nő, életkoruk 52 ± 13 év volt. Kezdő PASI értékük 23 ± 9 , DQLI értékük 17 ± 7 volt. Terápiaváltásra cyclosporin, acitretin és fényterápia esetén több, mint 90%-ban került sor, methotrexat esetén 79%-ban, míg a biológiai terápiás szerek (etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, valamint infliximab) esetén 58%-, 38%-, 38%-, 26%-, 57%-, valamint 33%-ban. A terápiaváltás előtt az egyes kezelések tartama külön-külön 1,59; 0,65; 1,65; 2,09; 0,91; 3,08; 1,24; 2,83; 0,91; valamint 3 év volt. Mellékhatásról és infektív szövődményről leggyakrabban infliximab mellett (54% és 23,2%) számoltak be. Methotrexat (MTX) kiegészítésre a biológiai terápiás szerek közül leggyakrabban infliximab mellett (23%) volt szükség. A biológikumok közül az etanercept kivételével minden szer legalább a betegek 80%-ánál PASI 75 választ ért el, valamint mindegyik szer legalább 80%-ban elért 10 pontos DQLI csökkenést. Leghatásosabb szernek az interleukin (IL)-17 A gátló secukinumabot találtuk, mely többszörös terápiaváltáson átesett betegeknél is a páciensek 83%-nál tünetmentességet ért el (PASI0). Az összes betegnél legalább 10 pontos DQLI csökkenést idézett elő és a PASI és DQLI értékek csökkenése ezen szer következett be a leghamarabb. A leghosszabb tünetmentességet az infliximabbal (4,2 év), illetve ustekinumabbal (4,04 év) érték el. A legmodernebb biológiai szerek alkalmazására hazánkban csak a hagyományos szisztémás kezelés, fényterápia, valamint a régebbi biológikumok terápiás kudarca esetén kerül sor. Vizsgálatunk alapján úgy látjuk, nagy klinikai haszonnal járna, ha az elérhető legmodernebb biológikumok a szisztémás kezelés korábbi stádiumaiban is alkalmazhatók lennének.

Témavezető:

Prof. Dr. Wikonkál Norbert, *egyetemi tanár*,
SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

Dr. Fésűs Luca, *PhD hallgató*, SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: ETT-TUKEB, 2014.09.24., 038832/2014/OTIG



A szívatültetést követő pajzsmirigy hormonszint változások dinamikája

Lendvai Márk Péter

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Baukó Bálint

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: pajzsmirigy; szívtranszplantáció

Jelen kutatásunkban a szívatültetés utáni hetekben figyeltük meg a pajzsmirigyhormon szintek változásainak dinamikáját és összefüggésüket bizonyos szövődményekkel. Módszer: 184 beteg adatait használtuk fel, akik a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán estek át szívatültetésen 2015.01.01. és 2018.07.21. között. A szívatültetést követően 6 héten keresztül monitoroztuk a betegek T3, T4, TSH szintjeit. Rögzítettük továbbá az intenzív osztályos tartózkodás hosszát, illetve a betegeknél előforduló szövődményeket: elhúzódozó lélegeztetés, vasoplegia, primer graft elégtelenség (PGF), rejekció, veseelégtelenség, infekció, neurológiai szövődmény, reoperáció, mechanikus keringéstámogatási igény. Kiszámítottuk minden beteg esetében az Inotrope Score-t (IS) és Vasoactive-Inotrope Score-t (VIS). A minták összehasonlításához Mann-Whitney U próbát, a korrelációs vizsgálatokhoz Spearman korrelációt használtunk.

Eredmények: Elsősorban a T3 és a TSH szintek tekintetében találtunk eltéréseket az egyes szövődmények esetében. Az első három héten mért T3 szintek átlaga szignifikánsan alacsonyabb volt a következő szövődmények esetén: PGF, vasoplegia, veseelégtelenség, dialízis és mechanikus keringéstámogatás igény, reoperáció, teljes mortalitás. A TSH szintek késői szignifikáns növekedését találtuk PGF, veseelégtelenség előfordulása, dialízis és mechanikus keringéstámogatás igény esetén. Az IS és VIS negatívan korrelált a 2., 4. és 5. heti T3 értékekkel. Negatív korrelációt találtunk továbbá az intenzív osztályos tartózkodás és a 2.-6. heti T3 szintek között (korrelációs koefficiensek rendre: -0,249; -0,426; -0,699; -0,731; -0,512; $p < 0,05$). Konklúzió: A szívatültetés utáni korai időszak T3 szint változásai hatással vannak a kimenetelre. Mind bizonyos szövődmények előfordulása, mind pedig az intenzív osztályos tartózkodás és keringéstámogatási igény szempontjából prediktív értéke lehet. A TSH szintek jellegzetes emelkedése és ennek jelentősége egyes szövődmények esetén további vizsgálatot igényel.

Témavezető:

Dr Székely Andrea, *egyetemi docens*

Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: SE-TUKEB 65/2017



Craniális ganglionléc irtás hatása a thymus velőállományára és a kéregállomány vaszkularizációjára

Huszár Emese

Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Természettudományi kar, II.

Kulcsszavak: thymus, kiméra technika, dúcléc abláció, keratin negative area,

Craniális ganglionléc irtás hatása a thymus velőállományára és a kéregállomány vaszkularizációjára

A thymus a lymphoid rendszer központi szerve, ahol a T-sejtek érése megy végbe. A madarak thymus telepe a 3-4. garattasak endodermájából fejlődik amely, a ganglionléc eredetű mesenchymába nő bele. Az epithelio–mesenchymális interakció következtében kialakuló thymus strómája fogadja a hemopoetikus sejteket. A thymus tokja, sövényei, és a velőállományban található myoid sejtek ganglionléc eredetűek (Müller et al., 2008). Klasszikus szövettani ismereteink szerint a thymus kéreg- és velőállományra különül, azonban szerkezete ennél sokkal komplexebb. Anti-citokeratinnal végzett immuncitokémiai vizsgálataink azt mutatják, hogy a velőállományban egy citokeratin pozitív hálózat (keratin positive network-KPN) található, amit citokeratin negatív (keratin negative area-KNA) területek szabdálnak fel. Megfigyeléseink szerint a KNA a sövények tágulataiként folytatódik, melynek alapszövete retikuláris kötőszövet. Ezen adatok fölvetik annak a lehetőségét, hogy a velőállomány keratin negatív területei is ganglionléc eredetűek.

Jelen vizsgálataink célja annak bizonyítása, hogy a velőállomány keratin mentes területei ganglionléc eredetűek. Ennek igazolására embriómanipulációs technikát alkalmaztunk, melynek során 33-38 órás (10-es Hamburger-Hamilton stádiumú) csirke embriókban a 4-es rom-boméra és az 5-ös szomita között egyoldali ganglionléc irtást végeztünk. A műtétet túlélő embriókból a kialakult thymus telep fejlődését követtük nyomon immuncitokémiai módszerekkel. Vizsgálataink során megfigyeltük, hogy ganglionléc irtást követően nem alakul ki a velőállomány és az arra jellemző KNA és KPN, valamint a kéregállományban nagy kiterjedésű citokeratin negatív területek jelennek meg, ahol a kapillarizáció is elmaradt. A ganglionléc irtás következménye tehát a velőállomány kompartmentalizációjának elmaradása, ami a hámsejtek differenciálódási zavarára utalhat.

Témavezető:

Dr. Bódi Ildikó, *egyetemi adjunktus*, SE Anatómiai Intézet
Dr. Herberth-Minkó Krisztina, *egyetemi adjunktus*, SE Anatómiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



Neurodegeneratív megbetegedések, ideg- és viselkedéstudományok

A szekció időpontja:

2019. március 22. 9³⁰ – 12¹⁵

A BÍRÁLÓBIZOTTSÁG TAGJAI

Prof. Dr. Réthelyi János

egyetmi tanár, klinika igazgató
Pszichiátriai és Pszichoterápiás Intézet, Semmelweis Egyetem

Dr. Takáts Annamária

klinikai főorvos,
Neurológiai Klinika, Semmelweis Egyetem

Dr. Dénes Ádám

Tudományos főmunkatárs
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet

A SEKCIÓ ELŐADÁSI RENDJE

Időszak	Előadó	Előadás címe
9 ³⁰ –9 ³³	Zichó Krisztián <i>SE ÁOK V.</i>	A median raphe vGluT2 sejtjeinek beidegzése és viselkedésbeli hatása
9 ³³ –9 ³⁶	Benke Fruzsina Erika <i>SE ETK III.</i>	Kortárs egészségfejlesztés hatására bekövetkező attitűdváltozások kisiskolások körében
9 ³⁶ –9 ³⁹	Major Ábel <i>SE GYTK II.</i>	Peri-szomatikus gátlás változása Alzheimer modell állatban
9 ³⁹ –9 ⁴²	Balikó Viktória <i>SZTE TIK V.</i>	A colliculus superior idegsejtek elektrofiziológiai tulajdonságai altatott házimacskában
9 ⁴² –9 ⁴⁵	Karádi Dávid Árpád <i>SE ÁOK V.</i>	Nagy hatékonyságú opioid ágens és a morfin hatása diabéteszes polineuropátiás állatmodellen
9 ⁴⁵ –9 ⁴⁸	Thaly Anna <i>SE ETK II.</i>	Gyógytornász hallgatók testtartásának, testtudatának és testképének vizsgálata
9 ⁴⁸ –9 ⁵¹	Fritz-Ruenes Pablo Antinio <i>SE ÁOK V.</i>	A P2X7 receptor szerepe az autizmus spektrumzavar anyai immunaktivációs állatmodelljében
9 ⁵¹ –9 ⁵⁴	Görög Nándor <i>SZTE ÁOK IV.</i>	Colliculus superior neuronok fáziskapcsoltsága altatott házimacska modellben
9 ⁵⁴ –9 ⁵⁷	Vincze Katalin <i>ELTE TTK Biológiai Mesterképzés II.</i>	Szkizofrén páciensből és egészséges családtagjaiból nyert neuronális progenitor sejtek kalcium jeleinek vizsgálata (<i>ÚNKP ösztöndíj-beszámoló veresenyen kívül</i>)
-	Hajdú Rozina Ida <i>SE ÁOK IV.</i>	Pajzsmirigyhormonszintek, valamint a korai diabéteszben fellépő színlátászavarok és csapópszin eltérések közötti összefüggés vizsgálata (<i>ÚNKP ösztöndíj-beszámoló poszter</i>)
9 ⁵⁴ –10 ²⁰	Kötetlen posztermegtekintés	
10 ²⁰ –12 ¹⁵	Diszkusszió a posztereknél	



A median raphe vGluT2 sejtjeinek beidegzése és viselkedésbeli hatása

Zichó Krisztián

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, V.

Kulcsszavak: Median raphe; Lateral habenula; operáns tanulás; szerotonin; rabies

A median raphe régió (MRR), és a laterális habenula (LHb) fontos a depresszió, motiváció és hangulati élet szabályozásában. A LHb serkentő bemeneteinek aktiválása erős averzív magatartást okoz, míg kóros aktivitása igazoltan depresszió kialakulásához vezet. A LHb és MRR kölcsönösen beidegzik egymást, ami lehetőséget teremthet egy patológiás visszacsatolás kialakulására, azonban ennek hálózati háttere eddig ismeretlen volt. A MRR-ban nemrég leírtunk egy új serkentő glutamaterg sejtpopulációt, mely vezikuláris glutamát transzporter 2-re (vGluT2) pozitív, és jelentősen beidegzi a LHb-t. Most megvizsgáltuk e raphe-habenuláris összeköttetéseket és azok hatását a viselkedésre. Genetikailag módosított állatok és pályajelölési technikák segítségével kimutattuk, hogy a MRR LHb-ba vetítő és a LHb MRR-ba vetítő vGluT2 pozitív sejtjei kölcsönösen beidegzik egymást. Ezzel létrejön egy pozitív visszacsatoló raphe-habenuláris kör, ami patológiásan csökkent gátlás hiányában elősegítheti a demotivációs, averzív és depressziós viselkedés kialakulását. Optogenetikai viselkedéskísérletekkel igazoltuk, hogy a MRR vGluT2 sejtjeinek aktiválása, operáns kondicionálás során, jelentős averziós, demotivációs hatást vált ki az állatban. Sejt specifikus retrográd vírustechnikával pedig kimutattuk, hogy a MRR vGluT2 sejtjei számos félelemmel, motivációval és tanulással kapcsolatos előagyi és agytörzsi területről kapnak szinaptikus bemeneteket. Így megfigyeltük, hogy a depresszió szempontjából jelentős dorsalis raphe szerotonerg sejtjei is beidegzik a MRR vGluT2 sejtjeit, mely kapcsolat magyarázhatja a szerotonin visszavétel gátlók hatékonyságát depresszió kezelésében. Ezen új raphe-habenuláris kapcsolat fontos lehet, az averzív élmények gyors és hatékony felerősítésében, de patológiás hosszú távú aktiválódása alapja lehet az ismert módon LHb aktivitáshoz kötött depresszió kialakulásában.

Témavezető:

Dr. Nyiri Gábor, *tudományos főmunkatárs*, MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP-18-2; NKFIH OTKA K 119521

Etikai engedély: Pest Megyei Kormányhivatal, ÉNTF szám: PE/EA/2553-6/2016, 2016.09.19.



Kortárs egészségfejlesztés hatására bekövetkező attitűdváltozások kisiskolások körében

Benke Fruzsina Erika

Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi kar, III.

Kulcsszavak: kortársoktatás, egészségfejlesztés, attitűdváltozás, folyadékfogyasztás

Magyarországon az epidemiológiai kutatások eredményei aggodalomra adnak okot az egyre szélesebb körű prevenciós programok ellenére. Számos betegség összefüggésbe hozható a már kisgyermekkorban kialakuló egészségtelen életmóddal, magatartással. Éppen ezért kiemelkedően fontos a minél fiatalabb életkorban megkezdett egészségfejlesztés. Az iskola fontos szereplője lehet a megfelelő szemlélet kialakításban, az attitűd formálásban, így végül az optimális egészségmagatartás kialakulásában is.

Kutatásunk célja az iskolai kortársoktatás hatékonyságának vizsgálata, optimalizálása a gyakorlatban. Vizsgáljuk a tudás átadásának leghatékonyabb módszereit, az egészséggel és a folyadékfogyasztással kapcsolatos tudás és attitűd változásait.

Pilot kutatásunk a TANTUdSZ kutatócsoport keretein belül zajlott. Vizsgálatunkat longitudinális (bemeneti és kimeneti) kérdőíves felmérésekkel készítettük 2018 tavaszán és őszén 2 budapesti általános iskola (magas és alacsony társadalmi státuszú) kisiskolásai körében ($n=110$). A kérdőívek adatainak elemzését az IBM SPSS 25 statisztikai elemző programmal végeztük ($p<0,005$).

Megállapítható, hogy a magasabb társadalmi státuszú gyerekek bemeneti attitűd-értékei kedvezőbbek voltak. Így az egészséggel-, és folyadékfogyasztással összefüggő attitűd kérdésekre adott válaszaikban a hátrányosabb szocioökonómiai státuszú gyermekek pl. előtérbe helyezték a cukros üdítők finom ízét ($p=0.010$). Ez a statisztikailag is kimutatható különbség azonban – a program pozitív hatása miatt – az intervenciót követően és 3,5 hónap elteltével ($p=0,738$) eltűnt a két eltérő társadalmi státuszú csoport között.

Pilot eredményeinek szerint a hátrányos helyzetű gyermekek esetében nagyobb hatásfokkal működnek az egészségfejlesztési programok a szemléletformálás tekintetében is. Így mindenképpen fontos az alacsonyabb státuszú gyermekek körében a pozitív diszkrimináció. Ugyanakkor elengedhetetlenek további, nagyobb elemszámú vizsgálatok a témában.

A kutatás az MTA, illetve az EMMI ÚNKP-18-1-I kódszámú programjának támogatásával készült.

Témavezető:

Dr. Feith Helga Judit, *tanszékvezető*, Társadalomtudományi Tanszék

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Emberi Erőforrások Minisztériuma, Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP-18-1-I; Magyar Tudományos Akadémia, Tantárgy-pedagógiai Kutatási Program

Etikai engedély: -



Peri-szomatikus gátlás változása Alzheimer modell állatban

Major Ábel

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, II.

Kulcsszavak: Alzheimer-kór; neurodegeneráció; amiloid-béta; pásztázó elektronmikroszkópia; hippocampusz

Az amiloid-béta (A β) felhalmozódással jellemezhető Alzheimer kór a demenciával járó neurodegeneratív betegségek egyik legsúlyosabb formája. Egy új egér modellben (APP-NL/F-KI) az amiloid prekursor fehérje gén szekvenciáját humanizálták, emellett 2 ismert Alzheimer kórra hajlamosító mutációt is létrehoztak, miközben az egér természetes promóterét meghagyták. Így jól vizsgálhatóak a természetes módon termelődő A β okozta elváltozások. Ezen állatokban nagy mennyiségű A β felhalmozódást találtunk a hippocampuszban, elsődlegesen a perforáns pálya vetítési területén. Az A β plakkokat és a körülöttük lévő disztrófikus neuronális elemeket 3D blokk-felületi sorozatmetszet pásztázó elektronmikroszkópiával vizsgáltuk és azt találtuk, hogy ezek különféle sejtípusokhoz tartoznak. Nem várt módon a hippocampális parvalbumin (PV) és szomatosztatin (SOM) pozitív sejtek száma nem változott az A β felhalmozódás hatására, valamint a septo-hippocampális PV-pozitív és kolinerg rostok vírusos pályakövetéses vizsgálata során sem találtunk eltérést még 24 hónapos állatokban sem. Azonban, azt találtuk, hogy a hippocampális piramis sejtek peri-szomatikus szinapszisainak mérete megváltozott. Összefoglalva tehát, a természetes módon kifejeződő mutálódott emberi amiloid prekursor fehérje ugyan nem vált ki sejtípus specifikus vagy kiterjedtebb hálózati hatást, azonban helyi neurotoxikus és szinaptikus eltéréseket okoz.

Témavezető:

Dr. Nyiri Gábor, *tudományos főmunkatárs*, MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Emberi Erőforrások Minisztériuma NKFIH NN 125643; Emberi Erőforrások Minisztériuma NKFIH VKSZ_14-1-2015-0155; Új Nemzeti Kiválóság Program, ÚNKP-18-02-I-SE-20

Etikai engedély: Pest Megyei Kormányhivatal, ÉNTF szám: PE/EA/665-2/2017, 2017.02.10.



A colliculus superior idegsejtek elektrofiziológiai tulajdonságai altatott házimacskában

Balikó Viktória

Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai kar, V.

Görög Nándor

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: középagy; házimacska; elektrofiziológia

Bár a colliculus superior (CS) funkcionális lamináris rétegződése régóta ismert, a különböző rétegekben levő neuronok elektrofiziológiai tulajdonságainak rétegek szerint különbségeiről vagy hasonlóságairól keveset tudunk. Ezért munkánk során célul tűztük ki, hogy megvizsgáljunk, mutatnak-e valamilyen hasonlóságot vagy különbséget a CS retinorecapiens felső és direkt retinális bemenetet nem kapó mélyebb rétegeiben található neuronok alapaktivitásából származó elektrofiziológiai tulajdonságai. Vizsgálataink során 2, halothannal altatott, immobilizált mesterségesen lélegeztetett házimacska CS-ból nagyfelbontású, 64 csatornás extracelluláris felvételeket készítettünk platina-iridium elektródákkal. Az egyes idegsejtekhez tartozó spikeokat (akciós potenciálok extracelluláris kivételése) csoportosítottuk a Klusta programcsomag segítségével. Az idegsejtek elektrofiziológiai tulajdonságait laborunk által Matlab-ban írt scriptek segítségével elemeztük. Vizsgáltuk rétegek szerint a regisztrált neuronok alapaktivitását, 2 s-nál hosszabb interspike intervallum arányait ($\text{propISI} > 2\text{sec}$), autokorrelogramjait, valamint a neuronok fáziskapcsoltságát az alábbi frekvenciasávokon: alpha (8-12 Hz), beta (13-30 Hz) és gamma (31-50 Hz). Kísérleteink során összesen 884 idegsejt alapaktivitását regisztráltunk a CS-ból. Az általunk regisztrált neuronok tüzelési frekvenciái, autokorrelogramjai, $\text{propISI} > 2\text{sec}$ értékei, valamint fáziskapcsoltságuk beta és gamma frekvenciasávon nem különböztek a felső és a mélyebb rétegek között. Ezzel szemben az alpha frekvenciasávhoz kapcsolt idegsejtek aránya szignifikánsan nagyobb volt a CS felső rétegeiben. Eredményeink arra utalnak, hogy altatott házimacskában a CS területén megfigyelhető mélység szerinti anatómiai és funkcionális rendet nem kíséri jelentősebb rendezettség az általunk vizsgált elektrofiziológiai tulajdonságok döntő többsége szerint. További kutatásaink során vizsgálni fogjuk, hogy a szenzoros ingerlés milyen módon befolyásolhatja mindezt.

Témavezető:

Dr. Nagy Attila, *egyetemi docens*, SZTE ÁOK Élettani Intézet
Nyujtó Diána, *PhD hallgató*, SZTE ÁOK Élettani Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: XIV./518/2018



Nagy hatékonyságú opioid ágens és a morfin hatása diabéteszes polineuropátiás állatmodellen

Karádi Dávid Árpád

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: diabéteszes neuropátia; opioid analgetikumok; morfin származékok

Háttér: A neuropátiás fájdalom (NF) kezelése a mai napig nagy kihívás. Az opioid fájdalomcsillapítók használata vitatott, több vizsgálat alapján hatékonyságuk csökken NF-ban. Korábbi vizsgálataink igazolták, hogy a kutatócsoportunk által nemrégiben szintetizált, ikerionszerkezetű opioid ágens, a 14-O-metilmorfin-6-O-szulfát (14-O-MeM6SU) a morfinnál potensebb és a fentanylnál is magasabb hatékonyságú ("efficacy") vegyület. Célkitűzések: 1.: A 14-O-MeM6SU fájdalomcsillapító hatásának vizsgálata diabéteszes neuropátia állatmodellen, a morfinnal összevetésben. 2. A vegyületek esetleges hatáscsökkenésének vizsgálata és összevetése. 3.: A perifériás opioid rendszer hozzájárulásának vizsgálata a teljes fájdalomcsillapító hatáshoz. 4.: Az anyagok G-protein aktiváló hatásának vizsgálata diabéteszes és kontroll állatok agy- és gerincvelő mintáin. Módszerek: Felnőtt hím Wistar patkányokat használtunk. Diabéteszes polineuropátiát streptozocin kezeléssel váltottunk ki. A fájdalomküszöb mérésére dinamikus plantáris anesthesiométert alkalmaztunk (mechanikus allodynia). A hatásváltozások vizsgálatára a diabéteszes és nem diabéteszes állatok ED30 értékeit vetettük össze. A perifériás opioid rendszer hozzájárulását a teljes hatáshoz naloxon-metiljodid (NAL-M) együttadásával vizsgáltuk. Az alkalmazott dózisban a NAL-M a vér-agy gáton nem penetráló opioid antagonist. A G-protein aktiváció meghatározásához in vitro GTPγS kötődési vizsgálatokat végeztünk. Eredmények: In vivo a 14-O-MeM6SU a morfinnál szignifikánsan nagyobb hatékonyságot mutatott. A 14-O-MeM6SU hatáserőssége nem változott, míg a morfiné szignifikánsan csökkent (7-szeres változás: ED30diabéteszes/ED30nem-diabéteszes). A NAL-M a vegyületek hatását nem gátolta. A GTPγS kötődési vizsgálatok alapján a 14-O-MeM6SU szignifikánsan magasabb hatékonyságot mutat, mint a morfin. Diabéteszes állatok gerincvelő mintáin a morfin hatékonysága szignifikánsan csökkent a nem diabéteszesekhez képest, míg az új vegyületé nem változott („efficacy”-Emax). Következtetés: Eredményeink alapján a NF kezelésében a központi idegrendszer szerepe esszenciális. A 14-O-MeM6SU, ill. hasonló, magas hatékonyságú opioid származékok klinikailag igen kedvezőek lehetnek a NF kezelésében, mely a jelenleg elérhető származékokkal nem kielégítően megoldott.

Témavezető:

Dr. Al-Khrasani Mahmoud, *egyetemi docens*,
SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
Dr. Balogh Mihály, *tudományos segédmunkatárs*,
SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Dr. Balogh Mihály: AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA ÚNKP-18-3-III KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

Etikai engedély: Semmelweis Egyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottság, PEI/001/276-4/2013



Gyógytornász hallgatók testtartásának, testtudatának és testképének vizsgálata

Thaly Anna

Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi kar, II.

Wiesner Fanni Éva, Törtei Tea, Zsombok Szilvia

Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi kar, II.

Kulcsszavak: gyógytornász, testtartás, testtudat, testkép

A gyógytornász hivatásban a gyógyítás és a mozgás szoros kapcsolatban állnak egymással. A képzés során számos olyan elméleti és gyakorlati ismeretet sajátíthatunk el – anatómia, a mozgásrendszer funkcionális elemzése és vizsgálata, alapozó testképző gimnasztika – amelyek feltételezésünk szerint hatással vannak a testtartásra, testtudatra és testképre. Ennek érdekében a Zebris CMS-10 ultrahang alapú biomechanikai mérőműszerrel meghatároztuk a gerinc alakját, és a Zebris FDM-T rendszerrel a járás és az egyensúlytartás egyes jellemzőit. A BFQ Testközpontú Kérdőívvel jellemeztük az egyes testrészek tudatossági szintjét és a Tennessee kérdőívvel a testképről kaptunk információkat. Vizsgált személyeink 4 csoportba tartoztak: első (N=39) és negyedéves (N=33) gyógytornász hallgatók, valamint kontrollszemélyként első (N=57) és negyedéves (N=38), nem mozgással foglalkozó tudományterületen, felsőoktatásban tanuló hallgatók. Az adatelemzésben Statistica for Window programot alkalmaztunk. Normalitás vizsgálatot követően varianciaanalízist végeztünk, majd az egyes csoportokat Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze. Eredmények: A gyógytornász hallgatók fizikai aktivitása nem változott meg negyedévre, míg a kontrollcsoportoknál ezt az értéket a negyedévesek körében már szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk, mint az elsőéveseknél. A gyógytornászhallgatók járása szimmetrikusabb, a háti kifőzísük mértéke kisebb volt, mint a kontrollcsoportoknál. A negyedéves kontrollcsoportban a törzs szagittális irányú dőlésszöge szignifikánsan nagyobb volt, mint az elsőéves kontroll és a gyógytornászhallgatók csoportjában. A Tennessee testkép pontszáma nem különbözött a csoportok között. A gyógytornász csoportok teljes énképe jobb volt, mint a kontroll csoportoké, valamint találtunk különbséget a családi énkép értékeiben is. Eredményeink alátámasztják azt a feltételezésünket, hogy a gyógytornászképzés során, a mozgással való fokozott foglalkozás segíti a helyes testtartás és a harmonikus mozgás fenntartását. Azt azonban egyelőre nem tudjuk igazolni, hogy a képzés a testképre is hatással lenne. A továbbiakban a mérésben résztvevő elsőéves hallgatók 3 évig tartó utánkövetését végezzük, mellyel még pontosabb adatokkal szolgálunk a testtartásra, testképre, testtudatra vonatkozóan.

Témavezető:

Dr. Mayer Ágnes Andrea, *főiskolai docens*

Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Alkalmazott Egészségtudományi Intézet,
Fizioterápiai Tanszék

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP-18-1

Étikai engedély: -



A P2X7 receptor szerepe az autizmus spektrumzavar anyai immunaktivációs állatmodelljében

Fritz-Ruenes Pablo Antonio

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: Autizmus spektrumzavar; P2X7 Receptor; Immunaktiváció

Az autizmus spektrumzavar (ASD) hátterében a magzati idegrendszer rendellenes fejlődése áll. Jellemző tünetei a szociális interakció zavart működése, kommunikációs problémák, valamint beszűkült, sztereotip, ismétlődő viselkedési elemek. Az ASD etiológiája kevésbé ismert, valószínűleg genetikai és környezeti hatások interakciójaként alakulhat ki. Rizikótényező lehet a terhesség során lezajló vírusfertőzés, mely az anyai immunválasz aktiválásán keresztül vezethet az utód autisztikus állapotához. A purinerg jelátvitel, különösen a P2X7 receptor kulcsszerepet játszhat ebben a folyamatban mivel aktivációja az NLRP3 inflammaszómán keresztül érési szignált jelent a szervezet veleszületett immunválaszának.^[1,2] Vemhes nőstényeket kezeltünk gyulladásokeltető poli(I:C) vegyülettel vagy ATP-vel a terhesség alatt, majd az egerek egy részét két órával a kezelés után feláldoztuk és az anyai vérmintában és az embriók agyában gyulladásos citokinek és purin nukleotidok szintjét mértük, illetve az embrionális agykéreg fejlődését is elemeztük. A másik kohorsz utódain 8 hetes kortól magatartásteresztet végeztünk a szociális viselkedést, a repetitív cselekvéseket és a mozgáskoordinációt vizsgálva, majd morfológiai összehasonlítást végeztünk a kisagyi Purkinje sejteken. A modellben vizsgáltuk a P2X7 receptor genetikai és farmakológiai blokkolásának és az NLRP3 inflammaszóma farmakológiai gátlásának hatását az immunaktivációt megelőzően.^[3] A vemhesség során elmaradt a mért citokinek indukciója, a felnőtt utódokban nem alakult ki szociális deficit, intenzív repetitív viselkedések, zavart mozgáskoordináció, nem pusztultak el olyan mértékben a kisagyi Purkinje sejtek a poli(I:C) injekció hatására, amennyiben a P2X7 receptort genetikailag vagy farmakológiailag blokkoltuk. Az NLRP3 inflammaszóma antagonistá kezelést szintén megelőzte a poli(I:C) indukált autista fenotípust. A vemhes nőstényeket a receptor agonistájával, ATP-vel kezelve hasonló autisztikus jellemzőket tapasztaltunk az utódoknál.^[4] Az utódokban kialakult ASD-re jellemző viselkedésszerű és szövettani elváltozások etiológiájában a P2X7 receptor aktivációja NLRP3 inflammaszóma közreműködésével nem csupán esszenciális, hanem elégséges stimulust biztosít az autista fenotípus megjelenéséhez az anyai immunválasz mediálásán keresztül.

Témavezető:

Sperlágh Beáta, *tudományos tanácsadó*, MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet
Otrokocsi Lilla, *tudományos segédmunkatárs*, MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Magyar Kutatási és Fejlesztési Alap (Grant K116654 to B.S), Nemzeti Agykutatási Program [2017-1.2.1-NKP-2017-00002 to B.S.], Richter Gedeon

Etikai engedély: PEI/001/778- 112 6/2015



Colliculus superior neuronok fáziskapcsoltsága altatott házimacska modellben

Görög Nándor

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Balikó Viktória

Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai kar, V.

Kulcsszavak: Elektrofiziológia; Mezőpotenciál; Középagy

Az extragenikuláris látórendszer részeként működő tektofugális multiszenzoros pálya kiindulópontjában a colliculus superior (CS) mélyebb rétegeiben elhelyezkedő neuronok állnak. Számos kutatás áll rendelkezésünkre a CS-ban elhelyezkedő neuronok elektrofiziológiai tulajdonságairól, de az egyes CS idegsejtek tüzelése és a kisméretű mezőpotenciál kapcsolatáról keveset tudunk. Ezért célul tűztük ki a CS-ban található neuronok nyugalmi tüzelésének a különböző frekvenciájú lokális oszcillációk fázisaihoz való kapcsoltságának vizsgálatát.

Munkánk során 64-csatornás extracelluláris felvételeket készítettünk platina-irídium mikroelektrodákkal két altatott házimacska CS-ból. A regisztrált nyers jelek szűrését követően az egyes neuronokhoz tartozó spikeokat a Klusta programcsomag segítségével csoportosítottuk. A fáziskapcsoltság elemzése során az egyes neuronok tüzelési idejéhez tartozó különböző frekvencia spektrumú (delta (<4Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), beta (12-30 Hz), gamma (31-50 Hz)) mezőpotenciál-fázisainak eloszlását vizsgáltuk Rayleigh-féle uniformitás-teszttel. A két állatból nyert adatokat Kuiper-teszttel hasonlítottuk össze.

Vizsgálataink során 884 idegsejtet regisztráltunk, melyek többsége fáziskapcsoltságot mutatott legalább egy frekvenciasávban. Az alfa és gamma frekvenciasávban mindkét állatban a kapcsolt neuronok többsége a mezőpotenciálok azonos fázisaihoz kapcsoltak. A beta frekvenciasávban nem figyeltünk meg kitüntetett irányt a vizsgált idegsejtek többségénél. Ezzel szemben a theta frekvenciasávban a két macskából származó fázisok nem mutattak hasonló eloszlást. A CS idegsejtek fáziskapcsoltságában mélység szerinti különbséget csak a beta frekvenciasávban találtunk. A felsőbb rétegekben főként 60o körül helyezkedtek el a neuronok, a mélyebb rétegekben nem volt kitüntetett irány.

Elsőként igazoltuk a CS neuronjainak különböző oszcillációkhoz való kapcsoltságát altatott házimacska modellben. A kis és nagyfrekvenciás jelek közötti kapcsolat megléte egy alternatív információ-feldolgozási, információkódolási lehetőséget vet fel a CS-ban. Mindezek a CS neuronok fáziskapcsoltság vizsgálatának szükségességét hangsúlyozzák vizuális, auditív és multiszenzoros ingerfeldolgozás során és éber viselkedő nagyállat modellekben is.

Témavezető:

dr. Pusztai András, *PhD hallgató*, SZTE Élettani Intézet
Giricz Zsófia, *PhD hallgató*, SZTE Élettani Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA ÚNKP-18-3 - FELSŐOKTATÁSI DOKTORI HALLGATÓI, DOKTORJELÖLT KUTATÓI ÖSZTÖNDÍJ KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT
Etikai engedély: XIV./518/2018



Szkizofrén páciensből és egészséges családtagjaiból nyert neuronális progenitor sejtek kalcium jeleinek vizsgálata

Vincze Katalin

Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Biológia Mesterképzés, II.

Tordai Csongor

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, VI.

Kulcsszavak: Schizophrenia, Stem Cells, Calcium Signaling, Cell Biology

Bevezetés: A szkizofrénia súlyos, az életminőséget jelentősen befolyásoló, fiatal felnőttkorban induló krónikus pszichiátriai betegségcsoport. A szkizofrénia kutatásában jelentős nehézséget okoz, hogy megfelelő állati, illetve humán modell nem áll rendelkezésre. Megoldást nyújthat az indukált pluripotens őssejt (iPSC) technika, melynek során érett testi sejtekből transzkripciós faktorok segítségével pluripotens őssejteket hozunk létre. Majd az iPSC-ket különböző faktorok segítségével neuronális sejtekké differenciáltatjuk, így a betegből származó sejtekből nyerhetünk információkat. Jelen munkánk során neuronális progenitor sejtek (NPC) intracelluláris Ca^{2+} koncentrációját mértük. Azt vizsgáltuk, hogy a szkizofrén beteg sejtjei különböznek-e az egészséges kontroll sejtektől különböző stimulusokra adott válaszokban. **Módszerek:** Mintáink egy de novo mutációt hordozó szkizofrén páciensből, haploidikus kontrolloktól, és egy genetikailag független kontroll személytől származnak. Az iPSC-ket perifériás vérből nyert mononukleáris sejtekből hoztuk létre, majd neurális irányba differenciáltattuk (Yu et al. 2014, Stem Cell Reports). A sejteket Fluo-4AM Ca^{2+} -indikátor festékkel töltöttük fel, a fluoreszcens jeleket konfokális mikroszkóppal követtük. A mérések során a következő stimulusokat alkalmaztuk: glutamát, kálium-klorid (KCl) és ionomycin. Mintánként 120-250 sejtet vizsgáltunk. **Eredmények:** A szkizofrén betegből származó NPC-kben a glutamátra adott válasz erőssége alacsonyabbnak bizonyult a kontroll sejtekhez képest. Glutamátra reagáló sejtek aránya is alacsonyabb volt a betegből származó sejtek között. **Következtetések:** A szkizofrén beteg sejtjeinek glutamátra adott csökkent válasza, - amely feltehetően a glutamát receptorok csökkent expressziójával magyarázható, összefüggésbe hozható szkizofréniában ismert glutamát rendszer diszfunkcióval. További vizsgálatokat tervezünk kvantitatív PCR és RNS-szekvenálási módszerekkel, hogy a különbségekért felelős pontos molekuláris mechanizmusokat feltárjuk.

Témavezető:

Dr. Réthelyi János, *egyetemi tanár,*

Semmelweis Egyetem, ÁOK Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

Dr. Apáti Ágota, *tudományos főmunkatárs,* MTA TTK Enzimológiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-2 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült

Etikai engedély: -



Pajzsmirigyhormonszintek, valamint a korai diabéteszben fellépő színlátászavarok és csapopszin eltérések közötti összefüggés vizsgálata

Hajdú Rozina Ida

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, VI.

Kulcsszavak: cukorbetegség; színlátászavar; pajzsmirigyhormonok; eset-kontroll vizsgálat; optikai koherencia; tomográfia

Célkitűzés: Állatkísérleteink és posztmortem humán retinákon folytatott kutatásunk során bizonyítottuk, hogy diabéteszben a duális csapok száma emelkedik, és ez összefügghet a pajzsmirigyhormon szintekkel. Mivel a duális csapok nem színérzékenyek, magasabb számuk hozzájárulhat a színlátászavar kialakulásához. 2-es típusú cukorbeteg bevonásával folytatott tanulmányunk célja a színlátás vizsgálata a pajzsmirigyhormon szintekkel összefüggésben, illetve a színlátászavarral összefüggésbe hozható morfológiai eltérések non-invazív vizsgálata optikai koherencia tomográfiával (OCT).

Módszerek: A klinikai vizsgálat során 30 diabéteszes és 27 kontroll résztvevőn rutin belgyógyászati, szemészeti vizsgálatot és színlátástesztet végeztünk (Farnsworth D15-teszt), majd Spectralis SD-OCT készülékkel felvételeket készítettünk. Kizártuk a manifesztt diabéteszes retinopátia fennállását. Vizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a színlátászavar és a cukorbetegség között, illetve milyen további változók befolyásolhatják a színlátászavar kialakulását cukorbetegben. Összesen 16 változót vizsgáltunk, köztük az éhomi vércukor- és szérumszint TSH, fT3, fT4 szinteket, HbA1C%-t, életkort. Az OCT felvételekből OCTRIMA 3D szoftverrel mértünk a fotoreceptor és ganglionsejtek patológiás változásaira legszenzitívebb négy retinaréteg vastagságát a macula teljes térfogatában. Vizsgáltuk a rétegvastagságok összefüggését a színlátászavarral. **Eredmények:** A színlátás teszten tévesztő betegek szignifikánsan nagyobb számban voltak jelen a diabéteszes csoportban, mint a kontrollban (7% vs 36,7%, kontroll vs diabéteszes, $p=0,014$). A szérumszint TSH, fT3 nem mutatott korrelációt a színlátászavarral. A normál tartományon belül alacsonyabb és magasabb fT4 szintű betegek között gyakrabban lépett fel színlátászavar, de a korreláció nem bizonyult szignifikánsnak. A vizsgált változók közül egyedül az életkor mutatott összefüggést a színlátászavarral: magasabb életkor mellett gyakoribb volt a színlátászavar előfordulása a cukorbeteg csoporton belül ($p=0,021843$). Az OCT felvételeken jelenleg vizsgált 4 réteg vastagság nem mutatott összefüggést a színlátászavarral. **Következtetések:** Eredményeink megerősítik, hogy a színlátászavar gyakoribb diabéteszesekben. Ez összefügghet a korábbi vizsgálatunk során posztmortem humán retinán megfigyelt duális csapszám emelkedéssel, azonban a pajzsmirigyhormonszintek szerepét nem tudtuk alátámasztani a színlátászavar kialakulásában. Az OCT eredmények nem mutattak morfológiai eltérést a fotoreceptorok illetve a ganglionsejtek és opticus rostok vastagságában a színlátászavarral vonatkozásában. Ez megerősíti felvetésünket, hogy a színlátászavart alapvetően az csapok opszinexpressziójának változása okozza. Az in vivo változások további tanulmányozására nagyobb esetszámú mintán lenne érdemes folytatni a vizsgálatokat.

Témavezető:

Dr. Lukáts Ákos PhD

Dr. habil. Somfai Gábor Márk PhD, SE Szemészeti Klinika, Abteilung für Retinologie, Augenzentrum, Pallas Kliniken Olten (Svájc)

Dr. Bakos-Kiss Anna MD PhD, SE Szemészeti Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválósági Program ösztöndíj, Hajdú Rozina Ida (ÚNKP-18-2 –I-SE-44)

Etikai engedély: 242/2015 számú TUKEB, Egészségügyi Tudományos Tanács



Gyógyszerfejlesztés, biometodika, biológiai modellek, future medicine

A szekció időpontja:

2019. március 22. 9³⁰ – 12¹⁵

A BÍRÁLÓBIZOTTSÁG TAGJAI

Prof. Dr. Kellermayer Miklós Sándor Zoltán

az MTA doktora, egyetemi tanár, intézetigazgató
Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem

Dr. Csanády László

az MTA doktora, egyetemi docens, intézetigazgató-helyettes
Orvosi Biokémiai Intézet, Semmelweis Egyetem

Dr. Vereczkey László

a biológiai tudomány doktora
Biomolekuláris Kémiai Intézet, Farmakobiokémiai Osztály
MTA Kémiai Kutatóközpont

A SZEKCIÓ ELŐADÁSI RENDJE

Idősáv	Előadó	Előadás címe
9 ³⁰ –9 ³³	Nagy Lilien <i>SE FOK V.</i>	Új, mind nano- mind mikrostruktúrával bíró titán-felszín létrehozása és jellemzése
9 ³³ –9 ³⁶	Kenyeres Bence <i>SE ÁOK IV.</i>	Kalcium ionofor-indukálta extracelluláris vezikula felszabadulás citoprotektív hatásának vizsgálata szimulált iszkémia/reperfúzióban
9 ³⁶ –9 ³⁹	Csehi Lóránt Márton <i>SE ÁOK IV.</i>	A stafilokoaguláz megváltoztatja a fibrinszerkezetet és csökkenti mechanikai stabilitását
9 ³⁹ –9 ⁴²	Fábián Márk <i>SE GYTK V.</i>	Új típusú ciklin-dependens kináz inhibitorok fejlesztése
9 ⁴² –9 ⁴⁵	Ádám Márk <i>SE GYTK III.</i>	Stiripentol enantiomerjeinek elválasztása ciklodextrin-alapú állófázisokon nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával
9 ⁴⁵ –9 ⁴⁸	Schnabel Karolina Kornélia <i>SE ÁOK VI.</i>	A podocin interallelikus interakcióinak vizsgálata <i>Caenorhabditis elegans</i> modellen
9 ⁴⁸ –9 ⁵¹	Dobó Máté <i>SE GYTK II.</i>	Talidomid és analógjainak folyadékkromatográfiás királis elválasztása polár organikus módban ciklodextrin állófázisokon
9 ⁵¹ –9 ⁵⁴	Forgách László <i>SE GYTK V.</i>	Berlini kék alapú T1 MRI kontrasztanyag fejlesztése, optimalizálása és tesztelése in vitro és in vivo modell rendszerben
-	Ladocsi Lilla Diána <i>SE GYTK V.</i>	Ciklusos béta-aminosavak fitoanalitikai elemzése <i>Ononis</i> fajokban (<i>ÚNKP ösztöndíj-beszámoló vereségen kívül</i>)
9 ⁵⁴ –10 ²⁰	Kötetlen posztermegtekintés	
10 ²⁰ –12 ¹⁵	Diszkusszió a posztereknél	



Új, mind nano- mind mikrostruktúrával bíró titánfelszín létrehozása és jellemzése

Nagy Lilien

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi kar, V.

Varmuzsa Edvárd Márton

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: implantátum; felszín; nano; mikro; antimikrobiális

Bevezetés: Az implantátum felszínének kialakítása során, a mikrométeres nagyságrendbe eső textúra szerepét kezdi átvenni, a nanométeres mérettartományban eső felszíni struktúra képzése. A legújabb vizsgálatok alapján, kijelenthetjük, hogy a nanostruktúráknak alapvető szerepük van, a sejttes folyamatok befolyásolásában. A jelenleg általánosan használt felületkezelési módszerekkel, legjobb esetben 60%-os csont-implantátum kapcsolódási felszín alakítható ki. Ezt az arányt, a nanostruktúrák kialakításával növelhetjük. Az implantátumok elvesztéséhez, a periimplantitis nagymértékben hozzájárul. A nanostruktúrák lehetővé teszik, az antimikrobiális tulajdonságokkal rendelkező implantátum felszín létrehozását. **Cél:** Olyan titán felszín létrehozása, mely mind mikro-, mind nanostruktúrával bír, és biológiai hatását tekintve, jó csontintegrációt eredményez, és hosszútávú antimikrobiális tulajdonsággal jellemezhető.

Anyag és módszer: Vizsgálataink során, egy új nanotitán felszín létrehozását, és felszíni struktúrájának vizsgálatát végeztük el. Az általunk elkészített felszín nanostruktúrája alkalmas lehet, antimikrobiális hatás eléréséhez, illetve a másodlagosan kialakított mikrostruktúra, jó csont-implantátum kapcsolódást mutathat. A felszín előállításánál, elektropolírozott felszínen hozunk létre nanoméretű, lyukszerű képleteket anodizálás segítségével. A mikrostruktúra létrehozása során ezt a felszínt, savval maratjuk.

Eredmények: A felszín jellemzésére, elektronmikroszkópot használunk, melynek során a képletek átmérője átlagosan: 79 ± 22 nm, mélységük: $2.4 - 6.2$ μ m, a sűrűségük $63 \pm 6/\mu\text{m}^2$ bizonyult. A savmaratás során $Sa=1,03$ μ m felszín jött létre, melynek során, a nanoképletek összmenyisége 27%-kal csökkent, és átlagos mélységük 47%-kal redukálódott.

Konklúzió: Mindezen adatok tükrében, elmondhatjuk, hogy sikerült egy nano- és mikrofelszíni rendezettséget is mutató felszínt létrehozunk, mely reményeink szerint, a kedvező csontintegrációs tulajdonság mellett; antimikrobiális hatással is bírhat.

Témavezető:

Dr. Koppány Ferenc, *egyetemi tanársegéd,*

SE Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinika

Dr. Csomó Krisztián Benedek, *szakorvos,* SE Orális Diagnosztika Tanszék

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Kalcium ionofor-indukálta extracelluláris vezikula felszabadulás citoprotektív hatásának vizsgálata szimulált iszkémia/reperfúzióban

Kenyeres Bence

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: extracelluláris vezikula; citoprotekció; TLR4 aktiváció; kardiomiocita; szimulált iszkémia reperfúzió

Az akut miokardiális infarktus a mortalitási és morbiditási statisztikák vezetője. Az iszkémia/reperfúziós (I/R) károsodás elleni védelemben a távoli iszkémiás kondicionálás (RIC) ígéretes terápiás eljárás. Korábban kimutatták, hogy az extracelluláris vezikulák (EV-k) szerepet játszhatalnak a RIC védőhatásában a Toll-like receptor 4 (TLR4) útvonal indukálása révén. Azonban nem ismert olyan sejtmódel, mellyel a TLR4 útvonalat indukáló, kardioprotektív terápiás célra használható EV-k termelhetők.

Célunk megvizsgálni, hogy kalcium ionofor-stressz hatására felszabaduló EV-k (sEV) aktiválják-e a TLR4 útvonalat. Valamint, hogy ezek az EV-k citoprotektív hatást fejtenek-e ki szimulált iszkémia/reperfúzió (sI/R) módelben.

HEK293 sejtvonal eredetű sEV-k TLR4 útvonal indukáló hatását vizsgáltuk az IL-6, TNF α , HMOX1 és TR1 gének expresszióján keresztül qPCR vizsgálatokban. Kardiomiocita eredetű sejtvonalon viabilitás mérési módszereket állítottunk be: az I/R hatásainak vizsgálatára H9c2 sejteket 16 óra szimulált iszkémiának és 2 óra reperfúziónak tettünk ki, majd a viabilitást Calcein-AM, XTT, és propidium-jodid festéssel jellemeztük, valamint Annexin V-FITC festéses módszerrel detektáltuk az apoptózis mértékét. Megvizsgáltuk az sEV előkezelés toxicitását normoxiás körülmények között, majd a sI/R módelben viabilitást mértünk a sEV-k citoprotektív hatásának azonosítása céljából. A sI/R kezelés szignifikáns viabilitás csökkenést okozott H9c2 sejtekben a kontrollhoz viszonyítva, aminek kvantitatív jellemzésére mind a Calcein-AM, illetve XTT festés jól alkalmazható. Normoxiás körülmények között a sEV kezelés hatására az IL-6, TNF α , HMOX1 és TR1 gének expressziója szignifikánsan megemelkedett a célsejtekben, ugyanakkor, nagyobb koncentrációjú sEV csökkentette a sejtek viabilitását. A sI/R módelben a sEV-k citoprotektív hatását nem tudtuk kimutatni.

A sEV-k alacsony koncentrációkban nem voltak negatív hatással a H9c2 sejtek viabilitására, azonban a TLR4 útvonal aktiváló hatásuk ellenére nem váltottak ki citoprotektív hatást sI/R módelben. A sEV-k általi TLR4 indukálás citoprotekcióban betöltött szerepének megismerésére további vizsgálatok szükségesek.

Témavezető:

Dr. Giricz Zoltán, *tudományos főmunkatárs*, SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
Dr. Pelyhe Csilla, *tudományos munkatárs*, SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



A stafilokoaguláz megváltoztatja a fibrinszerkezetet és csökkenti mechanikai stabilitását

Csehi Lóránt Márton

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: Fibrin; stafilokoaguláz

Háttér: A *Staphylococcus aureus* változatos módon avatkozik bele a gazdaszervezet véralvadási rendszerébe, ami hozzájárul ezen kórokozó kifejezett virulenciájához. A baktérium egy stafilokoaguláz (SCG) nevű fehérjét termel, ami protrombinhoz (PT) kötődik és az így keletkező SCG-PT komplex trombinszerű aktivitással rendelkezik (stafilotrombin). Az SCG-PT specifikusan hasítja a fibrinogént anélkül, hogy a plazmában lévő inhibitorok gátolni tudnák működését, aminek eredménye kiterjedt fibrinháló létrejötte. Kísérleteinkben a SCG-PT hatására keletkező fibrin szerkezeti és mechanikai tulajdonságait vizsgáltuk. Módszerek: Humán trombin (T), SCG-PT valamint SCG-trombin (SCG-T) felhasználásával hoztunk létre fibrin-, illetve plazmaalvadékokat. A fibrinszerkezetet pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) vizsgáltuk, amit morфомetriai analízis követett a fibrinszálatmérők kvantitatív jellemzésére. A fibrin porozitását hidrosztatikus permeációval vizsgáltuk. A trombusok viskoelasztikus tulajdonságainak változását oszcillációs reometria segítségével követtük. Eredmények: A SEM-vizsgálatok eredményei alapján a szálvastagság T-hoz hasonlóan a koncentrációval fordított arányosságot mutatott mind az SCG-PT (medián értékek 132 és 82 nm 0.5, ill. 100 nM SCG-PT mellett), mind az SCG-T (139 és 83 nm 0.5, ill. 100 nM SCG-T mellett) által létrehozott fibrinhálóban, 10-60%-os átmérőnövekedéssel a T kontrollhoz képest. Plazmában is hasonló szerkezeti eltéréseket figyeltünk meg. A reométeres mérések alapján fibrinalvadékokban a SCG a T-hoz képest kevésbé elasztikus alvadékokat eredményezett ($G'(5\text{nM T}): 179.3 \pm 6.2 \text{ Pa}$ vs. $G'(5\text{nM SCG-PT}): 79 \pm 8.5 \text{ Pa}$), miközben annak viszkozitása is csökken ($G''(5\text{nM T}): 19 \pm 0.9 \text{ Pa}$ vs. $G''(5\text{nM SCG-PT}): 6.6 \pm 0.4 \text{ Pa}$). Az alvadék mechanikai stabilitását jellemző kritikus nyíróerő (τ_0) SCG-PT esetén minden összeállításban csökkent T-hoz képest, míg SCG-T-nal ezt a hatást csak a plazmaalvadékokban tapasztaltuk. Az aktivátorok koncentrációjának növelése mindhárom paraméter (G' , G'' , τ_0) esetén alacsonyabb értékekhez vezetett. Következtetés: SCG hatására vastagabb szálatmérőjű, porózusabb és mechanikai hatásokkal szemben kevésbé ellenálló, így széttöredezésre is hajlamosabb alvadék jön létre.

Témavezető:

Prof. Dr. Kolev Kraszimir, *egyetemi tanár, intézet igazgató-helyettes*,
SE Orvosi Biokémia Intézet
Dr. Farkas Veronika Judit, *Phd hallgató*, SE Orvosi Biokémia Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Új típusú ciklin-dependens kináz inhibitorok fejlesztése

Fábián Márk

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, V. évfolyam

Kulcsszavak: CDK9, Cyclin-dependent kinase inhibitor; drug development

Immár több mint húsz tagja ismert a ciklin-dependens kinázok (CDK) csoportjának. Szerepük jelentős többek között a transzkripció valamint a sejtciklus szabályozásában. Amplifikációjuk a sejtciklus hibás működéséhez vezethet, mely tumoros sejtek megjelenését eredményezheti. Ám a sejtosztódáshoz szükséges hálózat megfelelő elemeinek gátlásával felfüggeszthető a proliferáció. A ciklin-dependens kináz inhibitorok (CDKI) körében a CDK4 és CDK6 inhibitorok a legintenzívebben kutatott vegyületek. Az elmúlt években azonban egyre nagyobb hangsúlyt kapott a CDK7/9 inhibitorok vizsgálata. Az én munkám is elsősorban ezekre irányul. A CDK9 rövid életű anitapoptotikus fehérjék transzkripciójának szabályozásában vesz részt. Így a CDK9 működésének gátlása kapcsolatba hozható a tumorsejtek pusztulásával, például krónikus limfoid leukémia vagy emlőtumorkok terápiájában. Emellett a CDK9 a HIV kifejlődésében is szerepet játszik. Az eddigi legjelentősebb, klinikai tesztelés alatt álló CDK9 inhibitor a dinaciclib, melyet vizsgálataink során standardnak tekintettük, ehhez hasonló vegyületeket előállítását tűztük ki célul. Az irodalomban ismertek 4,6-pirimidin származékok, ezért kutatócsoportunk 2,4-pirimidin származékokat állított elő. Ezek között számos rendkívül potens CDK9 inhibitor is találtunk, melyek IC₅₀ értéke kisebb, mint a dinaciclibé. Emellett számos vegyület gátolta az RPMI-8226 myeloma multiplex sejtek szaporodását. Munkám során a legígéretebb 2,4-pirimidin származékok 1,4-pirazin analógjait állítottam elő. Az elvégzett 80 reakció eredményeként 13 az irodalomban eddig le nem írt végterméket sikerült preparálnom. Egy vegyület szintézise átlagosan 2-4 reakciólépésben zajlott. Ezek szerkezetét és megfelelő tisztaságát (legalább 90%) két független analitikai módszerrel (NMR, LC-MS) is igazoltuk, valamint biokémiai assay-vel teszteltük, hogy milyen mértékben gátolják a CDK9-et. Az előállított 1,4-pirazin analóg végtermékek IC₅₀ értéke minden esetben nagyobb volt, mint 12,5 μ M, amiből az következik, hogy a nitrogén atomok megfelelő helyzete a gyűrűben kulcsfontosságú a kötődés és szelektivitás szempontjából. A vegyületek kötődését számítógéppel modelleztük, mely összhangban áll a biológiai vizsgálatok eredményével. Ezek alapján további új anyagok előállítását tervezzük.

Témavezető:

Dr. Órfi László, egyetemi docens, SE I. Sz. Gyógyszerészi Kémiai Klinika

Anyagi források: Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP 18-2, Kerpel-Fronius Ödön Tehetséggondozó Program támogatása

Etikai engedély: -



Stiripentol enantiomerjeinek elválasztása ciklodextrin-alapú állófázisokon nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával

Ádám Márk

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, III.

Kulcsszavak: Antiepileptikumok; nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia; sztereoizoméria; Dioxalánok/Kémia

A stiripentol (Diacomit®, (E)-4,4-dimetil-1-[3,4-(metiléndioxi)-fenil]-1-pentén-3-ol), egy új, 2018-ban az FDA által engedélyezett antiepileptikum. A vegyületnek egy aszimmetria centruma van, így egy enantiomer párral rendelkezik. Érdekes módon a terápiában racém formában alkalmazzuk, annak ellenére, hogy az R-enantiomer 2,5-ször hatékonyabb, mint az S. Ahhoz, hogy az enantiomerek közötti hatás-, illetve farmakokinetikai különbségeket vizsgálni tudjunk új, korszerű validált analitikai módszerekre van szükség. Kutatómunkánk célja egy optimalizált és validált nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) módszer kifejlesztése ciklodextrin-alapú állófázisok használatával. További célunk a kromatográfiás tényezők hatásának vizsgálata volt az elválasztásra. A ciklodextrinek (CDk) D-glükopiranoz egységekből felépülő oligoszacharidok. HPLC-s királis elválasztás során elsősorban a 7 tagú β -CD-t, illetve e vegyület félszintetikus származékait használjuk. Munkánk során vizsgáltuk a natív β -CD-t, fenilkarbamát- β -CD-t, karboximetil- β -CD-t, illetve hidroxipropil- β -CD-t tartalmazó királis állófázisok enantiomer felismerő képességét polár organikus, illetve fordított fázisú módban. Eluensként polár organikus módban tiszta metanol, acetonitril (ACN), illetve ezeknek az elegyét, fordított fázisban e két oldószer vizes elegyét alkalmaztuk. Elválasztást csak fenilkarbamát- β -ciklodextrin oszlopon sikerült elérni polár organikus módban. A legjobb elválasztást tiszta metanol használata esetén tapasztaltuk. Monitoroztuk az ACN hatását az elválasztásra. A kapacitás faktort az ACN %-os arányában ábrázolva U-alakú retenciós profilt állapítottunk meg, amely azt mutatja, hogy az elválasztás mechanizmusa metanolban és ACN-ben különbözik. Vizsgáltuk az áramlási sebesség hatását az elválasztásra 0,3 – 0,9 mL/min tartományban, a legjobb elválást 0,3 mL/min áramlási sebesség esetén tapasztaltuk. Az oszlophőmérséklet hatását is vizsgáltuk 10 – 40 °C között, 20 °C esetén kaptuk a legnagyobb felbontást. A módszerünket az érvényben lévő irányelvek szerint validáltuk. Munkánkkal bizonyítottuk, hogy az eddig jobbra csak poliszacharid állófázisokon alkalmazott polár organikus mód alkalmas lehet fenilkarbamát- β -CD királis szelektort tartalmazó állófázisokon enantiomerek elválasztására.

Témavezető:

Dr. Tóth Gergő, *egyetemi adjunktus*, SE GYTK Gyógyszerészi Kémiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



A podocin interallelikus interakcióinak vizsgálata *Caenorhabditis elegans* modellen

Schnabel Karolina Kornélia

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: *C. elegans*; podocin; vektor; populáció, genetika;

A gyermekkori szteroid-rezisztens nephrosis szindróma leggyakoribb okai a podocint kódoló NPHS2 gén biallelikus mutációi. Korábban, a humán genetikában először, kimutattuk, hogy a két allél által kódolt podocin variánsok képesek egymás sejten belüli lokalizációját és patogénitását befolyásolni oligomerizáció révén. Célunk egy in vivo modell létrehozása volt ezen interakciók funkcionális vizsgálata céljából. Az interakciók in vivo vizsgálatához *Caenorhabditis elegans* modellt választottunk. Az NPHS2 *C. elegans* homológja a *mec-2*, mely egy finomérintésben szerepet játszó fehérjét (MEC-2) kódol. A *mec-2* mutáns *C. elegans* törzsek nem reagálnak finomérintésre. A nagyfokú homológia alapján feltételezzük, hogy a humán podocin képes menekíteni a finomérintés-deficienciát. A menekítést különböző podocin-párok koexpressziójával tervezzük vizsgálni. Beszereztünk *mec-2* mutáns féregtörzseket. Vakteszt révén validáltuk a finomérintés-deficienciájukat. A transzgén férgek későbbi szelekcióját megkönnyítendő, kereszteztük őket *unc-119* mutáns törzssel, így kettős mutáns (finomérintés-deficiens és koordinálatlan mozgású) törzset hoztunk létre. Létrehoztuk a *mec2* promotor alatt, fluoreszcens fehérjével (GFP vagy mCherry) jelölt humán podocint kódoló, féregre optimalizált vektort (*pmec-2::NPHS2(+):mCherry*, illetve *pmec-2::NPHS2(+):GFP*). Mindkét vektorba klónoztuk az *unc-119* cDNS-t. A vektort volfrámszemcsékhez kötve, génpuskával sikeresen vittük be petesejtekbe, és hoztunk létre 11 transzgén *C. elegans* törzset. A transzgén állatokat a mozgáskoordináció-menekítés alapján szelektáltuk, és PCR-rel igazoltuk a vektor hordozását. A transzgén hermafroditák utódainak vizsgálata alapján egy törzsben integrálódott kromoszómába a vektor. A sikeres transzformáció ellenére fluoreszcens mikroszkóp alatt jelenleg nem látunk podocin-GFP/mCherry-expressziót, ezért jelenleg mRNS-szinten vizsgáljuk az NPHS2 expresszióját. Hasonló expressziós mintázatot adó, de erősebb promotor (*mec-4*) alá visszük be a cDNS-t. Azt várjuk, hogy így a podocin-GFP expresszálni fog, és tudjuk vizsgálni a menekítő hatását.

Az interallelikus interakciók in vivo vizsgálatához egy humán fehérje több variánsának szükséges a koexpressziója. A korábbi állatmodelleknél ezért összetettebb, de úttörő a feladat.

Témavezető:

Dr. Tory Kálmán, *egyetemi docens*, SE I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika
Keszthelyi Tália Magdolna, *PhD hallgató*, SE I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: ÚNKP-18-2-I-SE-63

Etikai engedély: -



Talidomid és analógjainak folyadékkromatográfiás királis elválasztása polár organikus módban ciklodextrin állófázisokon

Dobó Máté

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, II.

Kulcsszavak: nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia, ciklodextrin, molekulamodellezés, thalidomid származékok, sztereoizoméria

A talidomidot és két szerkezetileg rokon vegyületét, a pomalidomidot és a lenalidomidot a mielőlti multiplex kezelésére használjuk. Mindhárom molekula egy sztereogén centrumot tartalmaz. A terápiában racém formában alkalmazzuk őket az enantiomerek gyors in vivo racemizálódása miatt. Az antianginogén hatás az S-enantiomereknek köszönhető, ezért élénk kutatás folyik a talidomid származékok enantiomerjeinek racemizálódásának gátlására. Ennek követésére gyors és megbízható királis analitikai módszerekre van szükség. Célunk a három vegyület kromatográfiás viselkedésének tanulmányozása volt ciklodextrin alapú állófázison polár organikus módban. Munkánk során β -ciklodextrin, hidroxipropil- β -ciklodextrin, karboximetil- β -ciklodextrin és fenilkarbamát- β -ciklodextrin királis szelektort tartalmazó állófázist alkalmaztunk. Eluensként tiszta metanolt, acetonitrilt illetve ezek elegyét használtuk. Polár organikus módban elválasztást kizárólag a fenilkarbamát- β -ciklodextrinnel sikerült elérnünk. Lenalidomid esetén a tiszta metanol, míg talidomid és pomalidomid esetén a tiszta acetonitril eredményezte a legjobb elválasztást. Vizsgáltuk az áramlási sebesség (0,3 – 0,8 mL/perc) és a hőmérséklet (10 – 40°C) hatását az elválasztásra. A legnagyobb felbontást minden esetben 0,3 mL/perces áramlás és 40 °C-os oszlophőmérséklet mellett értük le. Így alapvonalis elválasztást sikerült elérnünk mindhárom vegyület esetén. Van't Hoff analízissel végzett termodinamikai vizsgálat alapján a gyakori entalpia vezérelt elválasztás mellett entrópia vezérelt elválasztást is tapasztaltunk. Az enantiomer sorrendet enantiomer tiszta formák segítségével határoztuk meg; mindhárom vegyület esetén az S-enantiomer megelőzte az R-enantiomert. Ez a sorrend fordítottja a kutatócsoportunkban korábban fordított fázisú módban β -ciklodextrin oszlopon meghatározott sorrendnek, amely alapján feltételezhetjük, hogy polár organikus és fordított fázisú módban az elválasztás mechanizmusa eltérő. Ennek megállapítására molekulamodellézést végeztünk, amely alapján fordított fázisban zárványkomplex-képzés, míg polár organikus módban a vegyületek ciklodextrin felületével kialakított kölcsönhatás az alapja a királis felismerőképességnek.

Témavezető:

Dr. Tóth Gergő, egyetemi adjunktus, SE Gyógyszerészi Kémiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



Berlini kék alapú T1 MRI kontrasztanyag fejlesztése, optimalizálása és tesztelése in vitro és in vivo modell rendszerben

Forgách László

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, V.

Kulcsszavak: berlini kék; nanorendszer; kontrasztanyag

Vastartalmú nanorészecskéket régóta kutatnak szuperparamágneses tulajdonságuk miatt. Ezek T2 MRI kontrasztanyagok, melyek negatív kontrasztanyagok, sötétedést váltanak ki a szövetben. E tulajdonságuk nehézkessé teszi az endokrin rendszer tumoros elváltozásainak diagnosztikáját. Jelenleg erre célra Gd és Mn tartalmú anyagok vannak forgalomban, melyekről azonban ismert, hogy felléphetnek toxikus mellékhatásaik. Munkám során célul tűztem ki egy berlini-kék (PBNP) alapú MRI kontrasztanyag kifejlesztését, valamint in vitro és in vivo vizsgálatát egér modellben. A szintézishez biokompatibilis felszínnel rendelkező (PBNP-AC), illetve burok nélküli (PBNP-HCl) berlini kék nanorészecskéket használtam fel különböző arányokban. A rendszer diszperzitás fokát és stabilitását dinamikus fényszórás mérő (DLS) berendezés segítségével ellenőriztem. In vitro MRI mérések során mintáim T1 és T2 kontraszt képző tulajdonságát a klinikumban széles körben használt kontrasztanyagokhoz, valamint Salsolhoz hasonlítottam. Ezt követően in vivo kísérletemben már csak az optimális relaxációs idővel rendelkező mintát használtam. Az előállított rendszer stabilitását 6 hetes intervallumban vizsgáltam. In vitro MRI felvételeken jól látható a különböző koncentrációjú minták által eredményezett jelintenzitás változás (T1-súlyozott képeken intenzitás növekedés, T2-súlyozott képeken csökkenés). Kiértékelve a kapott T1 és T2 súlyozott szignál intenzitás görbéket, a PBNP-AC:PBNP-HCl 1:2 arányú minta jelintenzitása volt a legmegfelelőbb a további in vivo méréshez. A kontrasztanyag intravénás beadását követően vizsgáltam a nanorészecskék biodisztribúcióját az egér szervezetében. E vizsgálat során az említett minta erőteljes jel intenzitás növekedést eredményezett T1-súlyozott képeken, míg T2-súlyozott felvételeken csökkent jelintenzitás volt tapasztalható az érrendszerben a környező szövetekhez képest. Összességében elmondható, hogy sikeresen kifejlesztettem és teszteltem egy berlini-kék alapú nanorendszert, mely alkalmas kontrasztanyagnak bizonyult in vivo MRI képek készítésére. Tekintve a nanorendszer korábban már kidolgozott fluoreszcens jelzését, illetve pegilálási protokollját, elmondható, hogy képalkotó diagnosztikai szempontból hatalmas innovációs potenciállal bírhat a bemutatott vegyület.

Témavezető:

Dr. Szigeti Krisztián, *tudományos főmunkatárs, PhD,*
SE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

Dr. Hegedűs Nikolett, *egyetemi tanársegéd,* SE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: Semmelweis Egyetem (protokoll szám: XIV-I-001/29-7/2012).



Ciklusos béta-aminosavak fitoanalitikai elemzése *Ononis* fajokban

Ladocsi Lilla Diána

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, V.

Kulcsszavak: kromatográfia, tömegspektrometria, farmakognózia

A nem fehérjealkotó aminosavak széleskörűen elterjedtek a növényvilágban, főleg a kártevők elleni védekezés részeként. Korábbi munkánk során az *Ononis spinosa*-ban és rokon fajokban két ciklusos béta-aminosavat, homoprolint és homopipekolinsavat találtunk. Ezeket a vegyületeket korábban az alkaloid szintézis köztitermékeiként írták le, de Leguminosae fajokban funkciójuk nem ismert.

Munkánk során célul tűztük ki a homoprolin és homopipekolinsav kvantitatív meghatározását *O. spinosa* és *O. arvensis* különböző földrajzi területekről származó mintáiban.

Tekintettel arra, hogy a célvegyületek UV detektálással nem mérhetők, a danzil-kloriddal történő származékképzést követő UHPLC-DAD módszert tartottuk megfelelőnek a növényi minták aminosav-tartalmának vizsgálatára. Annak igazolására, hogy a növényi kivonatban a kívánt származékok keletkeztek, szükség volt ezen standard származékok előállítására is. A reakcióelegyből történő tisztításra oszlopkromatográfiát alkalmaztunk, majd MS és NMR mérésekkel ellenőriztük a vegyületek azonosságát és tisztaságát. Ezután a növényi minta származékolását is elvégeztük, majd többféle állófázison sikeresen elválasztottuk a homológ danzil-származékokat. Annak érdekében, hogy az analitikai módszerek minél szélesebb skáláját feltérképezzük, a növényi kivonat zavaró mátrixától való tisztítást követően LC-ESI-MS méréseket végeztünk különféle állófázisokon a natív aminosavak elválasztására.

Korábbi feltételezéseink alapján a homoprolin és a homopipekolinsav racém formában fordul elő a növényben, ezért megkíséreltük királis elválasztásukat. A standard vegyületek enantiomereit a kinidin-alapú ikerionos királis szelektort tartalmazó Zwix(-) oszlopon; a növényi mintában lévő enantiomereket más állófázison sikerrel választottuk el.

Munkánk során előállítottuk a homoprolin és a homopipekolinsav danzilezett származékait, elvégeztük azok teljes szerkezetazonosítását és standard anyagként használtuk fel őket UHPLC-DAD-alapú kromatográfias meghatározásukhoz. MS-alapú módszert dolgoztunk ki a natív, homológ aminosavak elválasztására és elsőként mutattuk ki, hogy ezen béta-aminosavak racém formában vannak jelen a növényekben.

Témavezető:

Dr. Béni Szabolcs, *egyetemi docens*, Farmakognóziai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-2-I-SE-34 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült

Etikai engedély: -



Jegyzetek



Képalkotó eljárások és nukleáris diagnosztika

A szekció időpontja:

2019. március 22. 14⁰⁰ – 16³⁰

A BÍRÁLÓBIZOTTSÁG TAGJAI

Prof. Dr. Karlinger Kinga

az orvostudomány kandidátusa, tudományos főmunkatárs
Radiológiai Klinika, Semmelweis Egyetem

Dr. Martos János

osztályvezető főorvos
Országos Klinikai Idegtudományi Intézet

Dr. Nardai Sándor

egyetemi tanársegéd
Városmajor Szív- és Érgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

A SZEKCIÓ ELŐADÁSI RENDJE

Időszak	Előadó	Előadás címe
14 ⁰⁰ –14 ⁰³	Lipp Mónika Bernadett SE ÁOK V.	Abláció előtt végzett CT szerepe a pitvarfibrilláló betegek holisztikus ellátásában
14 ⁰³ –14 ⁰⁶	Bozsányi Szabolcs SE ÁOK VI.	Ehlers-Danlos szindróma vizsgálata nemlineáris mikroszkópai módszerekkel
14 ⁰⁶ –14 ⁰⁹	Persely Alíz SE ÁOK VI.	A hypophysis antropometriájának örökletessége és kapcsolata a testsúly-testmagasság index-szel: MR ikervizsgálat eredményei
14 ⁰⁹ –14 ¹²	Bálint Armand Rafael SZTE ÁOK IV.	Az agykérgi terjedő depolarizáció idős agyban inhomogén áramláseloszlást eredményez
14 ¹² –14 ¹⁵	Jokkel Zsófia SE ÁOK VI.	A vertebrobasilaris érrendszer lefutásának összefüggése a posterior agyi ischaemiás területek kialakulásával
14 ¹⁵ –14 ¹⁸	Janositz Gréta SE ÁOK V.	A testtömeg-index hatása a carotis és femoralis artériák atherosclerotikus plakkjainak kialakulására és az artériás stiffnessre
14 ¹⁸ –14 ²¹	Kispál Erika SE ÁOK IV.	A jobb kamrai kontrakciós mintázat változása és összefüggése a posztoperatív jobb kamra elégtelenséggel mitrális billentyű műtétet követően
14 ²¹ –14 ²⁴	Gecse Kinga SE GYTK V.	A FAAH és FKBP5 gének stresszválaszt befolyásoló hatásának vizsgálata agyi képalkotó eljárással
-	Vecsey-Nagy Milán SE ÁOK VI.	Új generációs szív-CT képminőségének vizsgálata a szívfrekvencia függvényében (ÚNKP ösztöndíj-beszámoló versenyen kívül)
14 ²⁴ –14 ⁵⁰	Kötetlen posztermegtekintés	
14 ⁵⁰ –16 ³⁰	Diszkusszió a poszttereknél	



Abláció előtt végzett CT szerepe a pitvarfibrilláló betegek holisztikus ellátásában

Lipp Mónika Bernadett

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, V.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció; szív elektrofiziológia; koronária angiográfia

Háttér

Elsővonalbeli terápiaként katéteres ablációt alkalmazunk pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél. A tüdővénák és a bal pitvar anatómiájának értékeléséhez szív CT angiográfiát (CTA) kell végezni. Az ablációs eljárás optimalizálásához nagyon fontos az így kapott CT képek ötvözése elektroanatómiai térképezési rendszerrel. A váratlan extrakardiális leletek megváltoztathatják a betegek további gondozását.

Célkitűzés

A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán 2013 és 2015 között pitvarfibrilláció miatt CTA vizsgálatra utalt betegek extrakardiális adatainak elemzése és értékelése.

Módszerek

A CTA leletek értékelésével összegyűjtöttük az extrakardiális eltéréseket, majd megadott kategóriák szerint csoportosítottuk a kapott értékeket.

Eredmények

Összesen 943 beteget vontunk be (62 év átlagéletkor (25-84 év), 644 (68%) férfi). Összesen 962 extrakardiális eltérést találtunk a vizsgált populáció 62%-ában (587 beteg): 695 pulmonális eltérés (170 pulmonális fibrotikus sáv, 126 bronchiális vagy peribronchiális megvastagodás, 110 tüdőcsomó, 93 emfizéma vagy krónikus obstruktív tüdőbetegség vagy krónikus nem specifikus tüdőbetegség, 74 bronchiektázia, 46 atelektázia, 33 bronchitis, 15 dystelektázia, 14 fibrózis, 9 "örölt üveg opacitás", 5 tüdő opacitás), 73 mediastinális/hiláris nyirokcsomó, 49 máj eltérés (45 májciszta, 4 máj steatosis), 42 hiatus hernia, 26 aorta ektázia és aneurizma, 21 pleurális eltrés (16 pleurális megvastagodás, 5 pleurális effúzió), 9 vese ciszta, 6 spondylosis, 5 perikardiális meszesedés és 36 egyéb eltérés.

Következtetés

A preablációs szív CT angiográfia főként a bal pitvar anatómiájára fókuszál, bár számos rutinvizsgálat során esetleges extrakardiális leleteket lehet diagnosztizálni. Vizsgált populációnkban a betegek 62%-ának volt extrakardiális eltérése, amelyek közül számos további vizsgálatot igényelhet. Ezek a leletek fontosak az elektív szív CT angiográfián átesett betegeknél.

Témavezető:

Dr. Szegedi Nándor, *klinikai szakorvos*, SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
Dr. Szilveszter Bálint PhD, *kardiológus rezidens*,
SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: -



Ehlers-Danlos szindróma vizsgálata nemlineáris mikroszkópiai módszerekkel

Bozsányi Szabolcs

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: Nemlineáris;mikroszkópia;

Háttér:

Az Ehlers–Danlos szindróma (EDS) ritka, heterogén, örökletes kötőszöveti rendellenességek csoportja, amelynek jellegzetes szövettani eltéréseit már régóta vizsgálják. A kétfoton abszorpciós fluoreszcencia (two-photon absorption fluorescence, TPF) és a másodharmonikus keltés (second harmonic generation, SHG) olyan nemlineáris mikroszkópiai módszerek, melyek alkalmazásával a bőr nem invazív módon vizsgálható, magas szöveti felbontás mellett. A TPF különböző endogén fluorofórok, köztük elasztin megjelenítésére képes. SHG módszerrel szelektíven vizsgálhatók a különböző szövetekben található nem-centroszimmetrikus molekulák, így értékelhetővé válik a bőr kollagénszerkezete.

Módszerek:

Kísérleteink során SHG és TPF módszerekkel értékeltük klasszikus és vaszkuláris típusú EDS-ben szenvedő betegek bőrének kollagén és elasztin szerkezetét ex vivo bőrmintákon egészséges kontrollokkal összevetve. A vizsgálat során a papilláris dermisről mindkét módszerrel 3D képalkotást is végeztünk. Eredményeinket bőrpatólóus által értékelt hagyományos hematoxin-eozin, Van Gieson, valamint Weigert-féle elastica festett metszetekkel is összehasonlítottuk.

Eredmények:

Az EDS bőrmintákban SHG-val irreguláris szerkezetű, helyenként töredezett, laza kollagén rost hálózatot találtunk. A vEDS betegekben különösen laza, rendezetlen szerkezetű, különböző méretű és alakú kollagénrostok voltak láthatók. Mivel az elasztikus rostok EDS-ben nem érintettek, így a vártaknak megfelelően ezekben TPF módszerrel nem találtunk eltérést, viszont arányuk a kollagénrostokhoz képest megnövekedett volt az ép bőrrel összehasonlítva. Eredményeinket hagyományos festésekkel készült képek szövettani leletezése igazolta.

Következtetés:

Kísérleteink alapján a jövőben az in vivo nemlineáris mikroszkópia alkalmas lehet EDS-ben szenvedő betegek bőrstátuszának vizsgálatára. Emellett a diagnosztikus eszköztár részévé válhat, mivel az EDS vizsgálatában jelenleg hiányoznak a széles körben alkalmazható, objektív, nem invazív technikák. További kutatások tárgyát képezheti, hogy a EDS betegek bőrstátuszának nemlineáris mikroszkópiai követésével megjósolható-e a betegség klinikai kimenetele.

Témavezető:

Prof.Dr.Wikonkál Norbert, *egyetemi tanár*

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

Dr.Medvecz Márta, *egyetemi adjunktus,*

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009

Etikai engedély: Ethical Committee or Institutional Animal Care and Use Committee Approval:SE TUKEB:266/2015. Date of approval:25th February, 2016. Semmelweis University Regional and Institutional Committee of Science and Research Ethics.



A hypophysis antropometriájának örökletessége és kapcsolata a testsúly-testmagasság index-szel: MR ikervizsgálat eredményei

Persely Aliz

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: sella; mágneses rezonancia; öröklődés; környezet; genetika

Célkitűzések: Számos kutatás irányult már a hypophysis leggyakrabban használt antropometriai paramétereinek korábban CT-vel, manapság MR-rel történő, standard tartományának meghatározására a különböző életkorok, nemek szerint, de örökletességét még nem vizsgálták. Korábban megállapították, hogy az obezitás predisponál a parciális üres sella kialakulására, ezért kutatásunk további célja volt a hypophysis méret és a testsúly-testmagasság index közötti kapcsolat vizsgálata.

Módszerek: A Magyar Ikerregiszter 118 panaszmentes ikertagja (36 egyetétű és 23 kétetétű ikerpár; 74 nő; átlag életkor 50 ± 14 év) natív sella MR vizsgálaton (Philips Ingenia 1,5T) vett részt. A hypophysis átmérőit manuálisan lemértük, majd a hypophysis volumenét kiszámítottuk ($1/6\pi \cdot \text{magasság} \cdot \text{hosszúság} \cdot \text{szélesség}$). Az öröklődést variancia komponens modellezéssel, SOLAR v. 7.6.4 segítségével elemeztük életkorra és nemre (Model-1) illetve BMI-re is (Model-2) korrigálva.

Eredmények: A hypophysis anteroposterior átmérőjének háttérében nem igazoltunk öröklődést (Model-1: $c^2=0.42$, Model-2: $c^2=0.43$), míg a többi hypophysis átmérő ($h^2=0.48$ és 0.67 között, $p<0.05$) illetve a volumen (Model-1: $h^2=0.57$, $p<0.001$, Model-2: $h^2=0.59$, $p<0.001$) varianciájának döntő részét az örökletes tényezők befolyásolták. A Model-2 során, BMI-re is korrigálva az eredmények érdemi változást nem mutattak. A hypophysis paraméterek és a BMI közötti bivariáns analízis igazolta, hogy a köztük lévő genetikai korreláció magasabb, mint a környezeti ($p_G -0.23$ és -1 között, $p_E -0.1$ és -0.25 között, $p=ns$), illetve negatív irányú. Részleges vagy teljes üres sella 12 főnél (10%) fordult elő, az egy- és kétetétű ikrekben a konkordancia-diszkordancia arány (1:2) megegyezett.

Következtetés: Az üres sella előfordulása 10% a panaszmentes populációkban. A hypophysis átmérők többségét, illetve hypophysis volumenét döntően örökletes faktorok befolyásolják, a varianciát a BMI érdemlegesen nem módosítja. A hypophysis átmérők és volumen, illetve a BMI között negatív irányú, inszignifikáns genetikai kovarianciát sikerült igazolni: a nagyobb BMI-vel rendelkező páciensek kisebb hypophysissal rendelkező tendenciát mutatnak, melyeknek háttérében közös genetikai faktorok állhatnak.

Témavezető:

Dr. Tárnoki Ádám Domonkos PhD, *egyetemi adjunktus*, SE Radiológiai Klinika
Dr. Szabó Ádám, *PhD hallgató*, SE MR Kutatóközpont

Anyagi támogatás, ösztöndíj: A kutatást az Erasmus+ pályázat támogatta (2016).

Etikai engedély: SE TUKEB . 189/2014



Az agykérgi terjedő depolarizáció idős agyban inhomogén áramlássaloszlást eredményez

Bálint Armand Rafael

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: stroke; öregedés; perfúzió

Bevezetés: Az iszkémiás stroke-ban kialakuló agykérgi kúszó depolarizációk (spreading depolarization, SD) jelentősen befolyásolják az agyszövet hemodinamikai jellemzőit, ami a lézió növekedéséhez vezethet. Tekintve, hogy a stroke kimenetele idős korban súlyosbodik, célul tűztük ki az életkor szerepének meghatározását az SD-vel járó áramlásváltozások térbeli eloszlására.

Módszerek: Izoflurránnal altatott, fiatal (8-10 hetes: $n=11$) és öreg (18-20 hónapos: $n=11$) hím Sprague-Dawley patkányokban jobb parietális csonton zárt koponyaablakot alakítottunk ki. A kérgi felszín áramlásviszonyairól lézer-folt interferencia kontraszt analízissel áramlási térképeket készítettünk. A felvétel során 3 SD-t váltottunk ki 15 perc különbséggel. A perfúzió mértékét és területi eloszlását választott időpontokban Matlab programozási környezetben számítottuk ki. Mivel az SD-vel járó áramlási válaszban elkülöníthető egy kezdeti hipoperfúzió és egy markáns hiperémia, megvizsgáltuk az ezek maximális kitérésére jellemző perfúziós tartományt, illetve az ebben adott időpontban részt vevő kérgi felszín arányát. **Eredmények:** Az SD-vel járó hipoperfúzió az idős állatokban a fiatalokhoz képest enyhébbnek bizonyult (az alaphoz viszonyítva: $61,0 \pm 18,5$ vs. $44,1 \pm 8,3$ %), ugyanakkor a legjellemzőbb perfúziós érték kisebb kérgi felszínt érintett (a teljes felszínnek $2,6 \pm 0,6$ vs. $4,0 \pm 0,8$ %-a). A hipoperfúzió időpontjában a kérgi perfúzió az idős csoportban a fiatalokhoz képest inhomogénnek mutatkozott, melyet a látótérben megfigyelt áramlás eloszlási tartományának szélessége jelölt ($34,7 \pm 11,4$ vs. $23,1 \pm 5,3$ pp). Az SD-k után kialakuló oligémia hasonló eltéréseket jelölt a korcsoportok között. A hiperémia jellemzői életkor-függő eltérést nem mutattak. **Megbeszélés:** Eredményeink szerint az idősödő agykéregben az SD-vel járó áramlási válasz kisebb felszínt érint, melyet okozhat az áramlási választ indukáló SD keskenyebb hullámfrontja, vagy a csatolás időskori elégtelensége. Utóbbit valószínűsíti az SD-t követő oligémia inhomogenitása is.

Témavezető:

Dr. Farkas Eszter, *egyetemi docens*,
SZTE ÁOK-TTIK Orvosi Fizikai és Informatikai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Szegedi Tudós Akadémia program (EMMI, TSZ:34232-3/2016/INTFIN), ÚNKP, a Nemzeti Kutatásfejlesztési és Innovációs Hivatal (K111923 és K120358); az EFOP-3.6.1-16-2016-00008 azonosítójú, EU társfinanszírozású projekt, és a GINOP-2.3.2-15-2016-00048 számú, az EU támogatásával, az ERFA társfinanszírozásával megvalósuló projekt.

Etikai engedély: SZTE-MÁB; MTA-ÁTET, XXXII./2015.



A vertebrobasilaris érrendszer lefutásának összefüggése a posterior agyi ischaemiás területek kialakulásával

Jokkel Zsófia

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: stroke; mágneses rezonanciás képalkotás; anatómia; arteria vertebralis; ischaemia

Háttér: A stroke-ok 15-25%-a posterior agyi régiókban alakul ki, melynek vérellátását a két arteria vertebralis (VA) és az arteria basilaris (BA) biztosítja. A microvascularis ischaemiás területek koponya MR során White Matter Hyperintensity (WMH) formájában jelennek meg FLAIR szekvencián. Oldalisági eloszlásuk összefügghet a két VA aszimmetriája által okozott BA görbülettel (Basilar Curve, BC).
Célkitűzés: A TOF MR felvételekből 3D rekonstruált érszakasz morfológiai adatainak mérése, FLAIR szekvencián a WMH területek elemzése, a korrelációk vizsgálata.
Módszerek: Retrospektív kutatásunk során 290, 2017. január-december között a Radiológiai Klinikán vizsgált, 20 év feletti pácienszt válogattunk ki, akik rendelkeztek TOF és FLAIR MR felvételekkel. Kizáró ok volt a nagyér occlusio, neoplasma, agytályog, encephalitis és a nem ischaemiás eredetű WMH-k. WMH pozitivitás alapján WMH-vel rendelkező csoportot (n=204; férfi/nő=86/118) és negatív kontrollcsoportot (n=86; férfi/nő=32/54) különítettünk el. A WMH területeket leszámoltuk, lokalizáltuk (agytörzsi, kisagyi, supratentorialis) és oldaliság szerint csoportosítottuk. A TOF felvételtől ITK Snap programmal rekonstruáltuk az érhálózatot, VMTK scriptekkel elemeztük a morfológiát, és Python nyelven írt szoftverrel vizsgáltuk az eredményeket. Rizikófaktorok jelenlétét is vizsgáltuk.
Eredmények: A WMH kialakulással összefüggő rizikófaktorok a hypertonia ($p<0.001$; OR=8.746) és diabetes ($p=0.004$; OR=4.085) voltak. A BC iránya átellenes oldalú VA dominanciával függött össze ($p=0.004$), a domináns VA többnyire bal oldali ($p=0.004$). A WMH oldalisága korrelált az agytörzsben a BC irányával ($p=0.001$; OR=0.065), a kisagyban a szubdomináns oldali VA-val ($p=0.006$; OR=0.13). Supratentorialisan bal BC+jobb arteria communicans posterior (PCOM) hiány előfordulása esetén bal oldali ($p<0.001$; OR=18.651), míg a jobb BC+bal PCOM esetén jobb oldali ($p<0.001$; OR=0.043) volt a WMH dominancia. Következtetés: WMH kialakulásra hajlamosít a hypertonia és a diabetes megléte. A VA dominancia, mely bal oldalon gyakoribb, a BA ellenoldali görbületével jár együtt. A WMH oldalisága az agytörzsben az ellenoldali BC-vel, a kisagyban a szubdomináns VA oldallal korrelál, supratentorialisan pedig együtt határozza meg a BC iránya és a PCOM megléte.

Témavezető:

Dr. Szalontai László, *PhD-hallgató*, SE Radiológiai Klinika
Dr. Tárnoki Dávid László PhD, *egyetemi adjunktus*, SE Radiológiai Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: 189/2014/SE TUKB



A testtömeg-index hatása a carotis és femoralis artériák atherosclerotikus plakkjainak kialakulására és az artériás stiffnessre

Janositz Gréta

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Gyulay Kata Klára

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: atherosclerosis; elhízás; genetika; atherosclerotikus plakkplakk

Bevezetés: Az elhízás és a zsírszövet eloszlása jól ismert és elfogadott rizikófaktorai az a szív-érrendszeri betegségeknek. Korábbi kutatások kimutatták, hogy a carotis artériák plakkjai független rizikófaktorai a szív-érrendszeri események várható bekövetkeztének. A megnövekedett zsírmennyiség befolyással lehet a szubklinikus szív-érrendszeri markerekre és hozzájárulhat az artériák rugalmatlanságának kialakulásához. Habár a carotis és femoralis atherosclerotikus plakkok előfordulása igen gyakorinak számít, az elhízás hatása a kialakulásukban még nem lett felmérve. Ezen mechanizmusok jobb megértése javíthatja a szív-érrendszeri betegségek kimenetelét. Célunk a kapcsolat tisztázása az elhízás és az ultrahanggal vizsgálható atherosclerotikus markerek között.

Módszerek: 92 magyar ikerpár, a Magyar Ikerregiszter tagjai (54 monozigóta (MZ) és 38 dizigóta (DZ) ikerpár, közülük 60 nő, átlagéletkoruk 54 ± 13 év) átfogó 3D-s ultrahangvizsgálaton (Samsung RS85, artériás analízis, 15MHz transzducer) testsúly, testmagasság és testösszetétel mérésen (OMRON) estek át. A plakkok térfogatát automatikusan mértük, a plakkok számát pedig összesítettük.

Eredmények: A korra és nemre korrigált korreláció szignifikánsnak mutatkozott a testtömeg-index (BMI) és a carotis stiffness index béta (SIb) ($r=0,413$, $p<0,05$), a disztenziilitás ($r=-0,359$, $p<0,05$) között, egy gyenge korreláció állt fent az elasztikus modulussal ($r=0,296$, $p=0,09$) és a pulzushullám terjedési sebességgel ($r=0,316$, $p=0,07$) a bal carotis artérián. Nem volt mérhető szignifikáns összefüggés a BMI és a femoralis artéria stiffness paraméterei között. A BMI szignifikáns korrelációt mutatott a carotis plakkok számával ($r=0,353$, $p<0,05$) de nem volt szignifikáns összefüggés sem a femoralis plakkok számával ($r=0,180$, $p=ns$) sem a carotis és femoralis plakkok volumenével ($r=0,24$ és $0,25$ között, $p=ns$).
Következtetések: Az elhízás úgy tűnik szerepet játszhat a carotis plakkok kialakulásának mechanizmusában, de a femoralisokéban nem. Az eredményeink további kutatásokat indikálnak az elhízás kezelésének kihatásával kapcsolatban a különböző atherosclerotikus plakk típusokra.

Témavezető:

Dr. Tárnoki Ádám Domonkos, *egyetemi adjunktus*, SE Radiológiai Klinika

Dr. Tárnoki Dávid László, *adjunktus*, SE Radiológiai Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: SE TUKEB 189/2014



A jobb kamrai kontrakciós mintázat változása és összefüggése a posztoperatív jobb kamra elégtelenséggel mitrális billentyű műtét követően

Kispál Erika

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: jobb kamra; 3D echokardiográfia; mitrális regurgitáció; mitrális billentyű műtét; posztoperatív jobb kamra elégtelenség

A súlyos mitrális regurgitáció adaptív és maladaptív változásokat eredményez nem csak a bal-, hanem a jobb kamrai (JK) morfológiában és funkcióban is. Ezen változások követése kiemelt jelentőséggel bír, mivel a JK funkció nagymértékben befolyásolja a klinikai kimenetelt. A PRE-PARE-MVR vizsgálatunkban olyan preoperatív paraméterek azonosítását tűztük ki célul mitrális billentyű cserén vagy plasztikán (MVR) áteső betegeknél, melyek előre jelezhetik a posztoperatív JK elégtelenséget.

Prospektív vizsgálatunkba 38 MVR műtétre előjegyzett beteget vontunk be. Az operációt megelőzően, illetve azt követően az intenzív osztályos elbocsátáskor echokardiográfiás vizsgálatot végeztünk, mely során háromdimenziós (3D) felvételeket is készítettünk. Utóelemzés során rekonstruáltuk a JK 3D térszerkezeti modelljét, majd meghatároztuk a végdiasztolés (EDV) és végszisztolés térfogatokat és a teljes JK ejekciós frakciót (TEF). Saját fejlesztésű szoftverünkkel elkülönítettük a modell három anatómiailag releváns tengelye mentén végzett mozgáskomponenseit, így kiszámíthatóvá vált a longitudinális (LEF), illetve a radiális ejekciós frakció (REF). A kisvérköri nyomást és a JK munka indexet (RVSWi) Swan-Ganz katéterrel monitoroztuk.

Az EDV alapján a JK morfológiát a műtét nem befolyásolta szignifikánsan (preoperatív vs. posztoperatív; 142 ± 42 vs. 143 ± 45 ml; $p = \text{NS}$). A TEF kis mértékben csökkent a beavatkozás előtti értékekhez viszonyítva (50 ± 6 vs. 48 ± 7 %; $p < 0,01$), azonban a JK-i kontrakciós mintázat jelentős változását figyeltük meg: a műtét előtt a longitudinális irányú rövidülés dominált (LEF/RVEF vs. REF/RVEF; $0,48 \pm 0,09$ vs. $0,43 \pm 0,13$; $p < 0,05$), míg MVR után a radiális kontrakció vált a meghatározó komponenssé ($0,31 \pm 0,13$ vs. $0,56 \pm 0,12$; $p < 0,001$). A preoperatív RVSWi fordított irányú korrelációt mutatott a preoperatív LEF értékével ($r = -0,44$; $p < 0,05$). Továbbá a preoperatív LEF független prediktora volt a posztoperatív JK elégtelenségnek (RVSWi < 300 Hgmm*ml/m²; OR=1,29 [1,07 – 1,65]; $p < 0,05$).

Eredményeink alapján elmondható, hogy az MVR szignifikáns változást indukál a JK kontrakciós mintázatában. A JK mechanika mélyreható elemzésével nyert paraméterek összefüggést mutattak az invazív módon mért kontraktilitással, így előre jelezhetik a posztoperatív JK elégtelenség kialakulását.

Témavezető:

Dr. Kovács Attila Ph.D., *szakorvosjelölt*, SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
Dr. Tokodi Márton, *PhD hallgató*, SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: SE TUKEB 2016/175



A FAAH és FKBP5 gének stresszválaszt befolyásoló hatásának vizsgálata agyi képzőképző eljárással

Gecse Kinga

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, V.

Kulcsszavak: FAAH; FKBP5; HPA-tengely; fMRI; stressz;

Korábbi kutatások szerint a zsírsavamid-hidroláz (FAAH) csökkent működése, így a genetikailag kódolt magasabb anandamid szint downregulálja a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg (HPA) tengelyt, mely stressz hatására aktiválódik. Kutatócsoportunk ezzel ellentétben azt találta, hogy a magasabb anandamid szinttel és gyermekkori traumákkal rendelkező egyének hajlamosabbak a szorongásra és a depresszióra. Jelen kutatásban a HPA tengely működését szabályozó FK506 kötő fehérje 5-t és a FAAH-t kódoló gén (FKBP5 és FAAH) funkcionális polimorfizmusainak hatását vizsgáltuk a fent említett két eltérő álláspontot figyelembevéve.

Funkcionális mágneses rezonancia képzőképző (fMRI) eljárással mértük a félelmet mutató arcokra adott agyi aktiváció mértékét migrén és egészséges önkéntesekben. Az adatok kiértékelését SPM12 programmal végeztük, általános lineáris modellek alkalmazásával. F-próbával határoztuk meg a két vizsgált funkcionális polimorfizmus (FAAH gén rs324420, FKBP5 gén rs1360780) agyi aktivitást befolyásoló hatását külön-külön, illetve együttesen.

A két funkcionális polimorfizmus külön-külön szignifikáns főhatással nem rendelkezett a félelmet kifejező arcok nézése során a semleges arcokra adott válaszhoz képest. A két polimorfizmust pozitív episztázis modellben elemezve szignifikáns hatást láttunk több agyi régióban. A szélesebb körben elterjedt módszer alapján vizsgálva egy kis limbikus régióban, míg a kutatócsoport által feltételezett módszer szerint egy kiterjedt területen figyeltünk meg aktivitásbeli különbséget, melynek része az anterior cinguláris kéreg.

Az évekig uralkodó hipotézissel szemben, kutatócsoportunk módszere alapján kiterjedt agyteületen találtunk nagyobb aktivációkülönbséget a két csoport között. A főhatás és az interakciós hatás ugyanabban a csoportban jelentkezett a genetikai load függvényében. A két módszer eredményének háttérében fennálló különbség még nem teljesen tisztázott, ezért további vizsgálatok elvégzése indokolt.

Témavezető:

Dr. Juhász Gabriella, *egyetemi docens*, SE Gyógyszerhatástani Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválósági Program ÚNKP-18-2-I-SE-86; Magyar Tudományos Akadémia (MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport); Nemzeti Agykutatási Program (MTA-SE-NAP B és SE-NAP 2 Genetikai Agyi Képzőképző Migrén Kutató Csoport, KTIA_NAP_13-2- 2015-0001, 2017-1.2.1-NKP-2017-00002).

Etikai engedély: ETT-TUKEB, 2011.12.19., 23609-1/2011/EKU; ETT-TUKEB, 2015.05.12.,23421-1/2015/EKU



Új generációs szív-CT képminőségének vizsgálata a szívfrekvencia függvényében

Vecsey-Nagy Milán

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, VI. évfolyam

Kulcsszavak: koronária-CT-angiográfia, képminőség, Likert-skála

Háttér: A széles-detektorpanellel rendelkező CT-szkennerek kiváló időbeli és térbeli felbontásuk révén hatékonyan alkalmazhatók a koszorúér-betegség diagnosztikájában. Az új, kifejezetten kardiális képalkotásra kifejlesztett CardioGraphe (CG) szkennerek képminőségéről jelenleg nincs adat az irodalomban.

Célkitűzés: A CardioGraphe által készített szív-CT felvételek képminőségének meghatározása és összevetése 256-szeletes CT felvételekkel a páciensek szívfrekvenciájának függvényében.

Módszerek: Retrospektív vizsgálatunkban összességében 75 CG szkennerek segítségével koronária CT angiográfiás felvételt hasonlítottunk össze 75, hagyományos 256-szeletes CT-készülék által készített felvétellel. A kor, valamint nem alapján illesztett 2 csoportban az átlagéletkor 57,3 év volt. Az egyes felvételek minősége 1-től 4-ig terjedő Likert-skála alapján lett osztályozva (1: nem-diagnosztikus, 2: jelentő mozgási műtermék, 3: enyhe mozgási műtermék, 4: nincs mozgási műtermék). A pácienseket szívfrekvencia érték alapján három tartományra osztottuk (51-60/perc, 61-70/perc, 71/perc feletti), mely frekvenciatartományok képminőségét Wilcoxon-rang próbával hasonlítottuk össze a két csoport között.

Eredmények: Az átlagos Likert pontérték $2,3 \pm 0,7$ vs. $2,7 \pm 0,9$ volt Philips vs. CG berendezésen ($p < 0,003$). A 71/perc feletti betegek esetén nem volt szignifikáns különbség a Likert pontértékekben a két szkennerek között ($p = 0,156$), míg 51-60/min és 61-70/min kategória esetén szignifikánsan magasabb pontértékeket detektáltunk CG esetén Philips szkennerekhez képest ($p = 0,025$ és $p = 0,043$). Mindkét szkennerek alkalmazása esetén szignifikáns különbség mutatkozott a 3 szívfrekvencia tartományban mért Likert pontszámokban ($p < 0,001$), post-hoc analízis alapján a 51-60/perc frekvencia esetén jelentősen magasabb értéket detektáltunk a többi kategóriához képest.

Következtetés: A közelmúltban kifejlesztett CG dedikált 560-szeletes koronária CT berendezés segítségével továbbra is szükséges béta-blokád alkalmazása a megfelelő frekvencia kontroll érdekében, azonban alacsonyabb szívfrekvencia tartományokban jobb képminőség érhető el a hagyományos CT szkennerekhez képest.

Témavezető:

Dr. Maurovich-Horvat Pál, *egyetemi docens*, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Dr. Szilveszter Bálint, *PhD-hallgató*, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: A munka az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült

Etikai engedély: -



Jegyzetek



Kísérletes kardiológia és angiológia

A szekció időpontja:

2019. március 22. 14⁰⁰ – 16⁴⁵

A BÍRÁLÓBIZOTTSÁG TAGJAI

Dr. Radovits Tamás

egyetemi docens

Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

Dr. Dézsi László

habilitált egyetemi magántanár

Nanomedicina Kutató és Oktató Központ, Kórélettani Intézet, Semmelweis Egyetem

Dr. Kiss Levente

egyetemi adjunktus

Élettani Intézet, Semmelweis Egyetem

A SZEKCIÓ ELŐADÁSI RENDJE

Időszak	Előadó	Előadás címe
14 ⁰⁰ –14 ⁰³	Halmi Dóra SZTE ÁOK IV.	A kardiocitoprotektív kinurénsav hatásmechanizmusának vizsgálata szívizomsejtkultúra alapú szimulált iszkémia/reoxigenizáció modellben
14 ⁰³ –14 ⁰⁶	Sayour Viktor Nabil SE ÁOK V.	Házisertés és göttingeni törpesertés összehasonlítása az akut miokardiális infarktus-indukálta szívelégtelenség zárt mellkasú modelljeiben
14 ⁰⁶ –14 ⁰⁹	Jávorszky Natasa SE ÁOK IV.	Transzkatóéteres aortabillentyű (TAVI) vitorla megvastagodás kvantitatív elemzése a RETORIC vizsgálatban
14 ⁰⁹ –14 ¹²	Virág-Tulassay Eszter SE ÁOK IV.	A fizikai edzés hatására létrejövő pitvari remodeláció vizsgálata sportszív kisállatmodelljében
14 ¹² –14 ¹⁵	Dajka Dalma SZTE ÁOK V.	Az Akt-FOXO3 jelút lehetséges szerepe a bal kamrai hipertrófia és az autofágia folyamatában krónikus veseelégtelenségben
14 ¹⁵ –14 ¹⁸	Szabó-Madácsi Edvárd SE ÁOK V.	Az ablációs index értéke és a rádiófrekvenciás léziók mérete közötti összefüggések vizsgálata ex vivo sertés szívmodellben
14 ¹⁸ –14 ²¹	Gergely Tamás SE ÁOK V.	A rofecoxib rejtett kardiotoxikus hatásának vizsgálata ex vivo és in vitro iszkémia/reperfúziós modellekben
14 ²¹ –14 ²⁴	Lékai Ágnes SE GYTK IV.	D-vitamin receptor hiány hatása a piális kollaterális érhálózatra
-	Sayour Alex Ali SE ÁOK VI.	Újfajta kardioprotektív gyógyszer család vizsgálata szívizominfarktusban
-	Vén Krisztina SE ÁOK V.	A lizofoszfatidsav érhátása függ a zsírsavlánc telítettségétől és az életkortól (ÚNKP ösztöndíj-beszámoló poszter)
14 ²⁴ –15 ⁰⁰	Kötetlen posztermegtekintés	
15 ⁰⁰ –16 ⁴⁵	Diszkusszió a posztereknél	



A kardiocitoprotektív kinurénsav hatásmechanizmusának vizsgálata szívizomsejtkultúra alapú szimulált iszkémia/reoxigenizáció modellben

Halmi Dóra

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Erdélyi-Furka Barbara Fanni

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, III.

Kulcsszavak: kardiocitoprotekció; sejtkultúra; apoptózis; autofágia

Háttér, célkitűzés: A triptofán metabolizmusa során keletkező kinurénsav (KYNA) egy ismert neuroprotektív és immunszuppresszáns metabolit, melynek szívizomra gyakorolt hatásáról csekély mennyiségű irodalmi adat áll rendelkezésünkre. Kutatócsoportunk korábban kimutatta, hogy a KYNA képes a szimulált iszkémia/reoxigenizáció (SI/R) okozta szívizomsejtpusztulás szignifikáns mérséklésére. Jelen kísérleteink során célunk ezen kardiocitoprotektív hatás alapjául szolgáló celluláris folyamatok pontosabb megismerése, az apoptózis és az autofágia érintettségének vizsgálata volt.

Módszerek: Kísérleteink során újszülött Wistar patkányokból izolált primer neonatális kardiomiocita sejtkultúrákat használtunk. A sejtenyészeteket az izolálást követő harmadik napon 4 óra szimulált iszkémiának, majd 2 óra reoxigenizációnak tettük ki, mely során a kultúrák egyes csoportjait 128 μ M KYNA-val kezeltük. A metabolit potenciális antiapoptotikus hatásának vizsgálata során aktív hasított kaszpáz-3 immunfestést alkalmaztunk, valamint Western Blot segítségével detektáltuk a hasított aktív és az inaktív pro-kaspáz-7 kifejeződését az egyes mintákban. A KYNA potenciális autofágiát befolyásoló hatását szintén Western Blot alkalmazásával vizsgáltuk, mely során az autofágia markereinek tekinthető LC3 (Mikrotubulus-asszociált protein 1A/1B-könnyű lánc 3), mTOR (mammalian target of rapamycin) és AMPK (AMP-aktivált protein-kináz) fehérjék expressziós mintázatát detektáltuk. A statisztikai értékelés során egyutas varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk.

Eredmények: A SI/R hatására szignifikánsan megemelkedett aktivált kaszpáz-3 pozitív sejtek száma KYNA kezelés mellett csökkent. A hipoxia hatására fokozódó hasított/pro-kaspáz-7 arány 128 μ M-os KYNA kezelés mellett szignifikánsan csökkent. A SI/R indukálta fokozott autofágia aktivitás KYNA kezelés hatására történő szignifikáns mérséklődése mind az LC3 II/I arány csökkenésén, mind az AMPK csökkent, illetve az mTOR fehérje fokozott expresszióján keresztül megfigyelhető volt.

Következtetés: Eredményeink szerint a KYNA kardiocitoprotektív hatásának kialakításában valóban több celluláris folyamat is érintett lehet, védőhatásának érvényesülésében feltehetően mind az apoptózis, mind az autofágia befolyásolása szerepet játszik.

Témavezető:

Dr. Gáspár Renáta, *egyetemi adjunktus*, SZTE ÁOK, Biokémiai Intézet

Dr. Csont Tamás, *egyetemi docens*, SZTE ÁOK, Biokémiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: GINOP-2.3.2-15-2016-00034; 20391-3/2018/FEKUSTRA

Etikai engedély: -



Házisertés és göttingeni törpesertés összehasonlítása az akut miokardiális infarktus-indukálta szívelégtelenség zárt mellkasú modelljeiben

Sayour Viktor Nabil

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Gergely Tamás

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: akut miokardiális infarktus; post-AMI HF; nagyállat modell; kardioprotekció

HÁTTÉR:

A perекután koronária intervencióval végrehajtott reperfúziós terápia az akut miokardiális infarktus (AMI) kezelésének jelenleg alkalmazott leghatásosabb módszere, mely lecsökkenti a következményes szívelégtelenség (post-AMI HF) rizikóját. A post-AMI HF preklinikai állatmodelljeiben hatásos új kardioprotektív terápiák klinikumba való átültetése eddig sikertelennek bizonyult, ami részben annak tudható be, hogy az alkalmazott modelleknek alacsony a transzlációs értéke.

CÉLKITŰZÉS:

Házisertések és göttingeni törpesertések összehasonlítása az AMI és a post-AMI HF zárt mellkasú sertésmodelljeiben a klinikai transzlálhatóság szempontjából.

MÓDSZEREK:

Göttingeni törpesertésekben és házisertésekben a miokardiális iszkémiát a bal elülső leszálló koronáriaág ballonos okklúziójával értük el, amelyet 2-8 hónapig tartó reperfúzió követett. A szívizskémia előtt (baseline), valamint a reperfúziós periódusban rögzítettük az állatok testtömegeit, valamint szív-MRI vizsgálatokkal a szív morfológiai és funkcionális paramétereit.

EREDMÉNYEK:

A házisertések testtömege 2 hónap alatt mintegy a kétszeresére nőtt, míg a törpesertések testtömege 3 hónap alatt alig emelkedett a baseline értékekhez képest ($93.59 \pm 7.72\%$ vs. $8.46 \pm 3.33\%$). A bal kamrai miokardium tömege szintén hasonló mértékű változást mutatott a két modellállatfajtában ($99.51 \pm 12.15\%$ vs. $3.81 \pm 2.84\%$), azonban a miokardiális infarcterült területek méretei nem tértek el szignifikánsan ($13.31 \pm 1.94\%$ vs. $18.29 \pm 2.63\%$). Míg a törpesertésekben a miokardiális infarktus az ejekciós frakció (EF) szignifikáns csökkenéséhez vezetett a reperfúzió 3. hónapjára, a házisertésekben 2 hónap után az EF enyhén magasabb lett a baseline értékeihez képest ($-25.9 \pm 5.16\%$ vs. $+5.91 \pm 5.94\%$).

KONKLÚZIÓ:

A házisertésekben a testtömeg és szívtömeg gyors növekedése kompenzálta az AMI következtében romló szívfunkciókat, így elfedte a post-AMI HF kialakulását. A göttingeni törpesertések esetén az AMI után mért kardiális paraméterek az emberben kialakuló post-AMI HF-ben mért adatokhoz hasonló értékeket mutattak. Eredményeink alapján a göttingeni törpesertésmodell klinikailg releváns és alkalmas az AMI és a post-AMI HF kialakulásának krónikus utánkövetésére és új kardioprotektív terápiák hatásosságának tesztelésére.

Témavezető:

Dr. Giricz Zoltán, *tudományos főmunkatárs*, SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
Dr. Brenner Gábor, *tudományos segédmunkatárs*,
SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválósági Program ÚNKP-18-2; NKFIH NVKP 16-1-2016-0017; TÉT_16-1-2016-0057

Etikai engedély: Pest County Government Bureau, PE/EA/1784-7/2017, Oct 31, 201



Transzkatóéteres aortabillentyű (TAVI) vitorla megvastagodás kvantitatív elemzése a RETORIC vizsgálatban

Jávorszky Natasa

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Vecsei-Nagy Milán

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, VI.

Kulcsszavak: TAVI (Transzkatóéteres aortabillentyű); műbillentyű thrombozisz; szív CT

Célkitűzés: Transzkatóéteres aortabillentyű (TAVI) beültetést követően leírták a műbillentyű vitorlák klinikai tünetekkel nem járó, szív CT vizsgálaton ábrázolódó alacsony attenuációjú megvastagodását (HALT), melynek hátterében a billentyűvitorla trombotikus degenerációja feltételezhető. A RETORIC vizsgálat célja volt egy standard kvantitatív módszer kialakítása a HALT mennyiség meghatározására. További célunk volt a HALT volumen klinikai prediktorainak vizsgálata, az agyi MRI-vel meghatározott iszkémiás eltérésekkel való összefüggésének és a prognosztikus szerepének tisztázása.

Módszerek: Vizsgálatunkba 2011 szeptember és 2016 október között TAVI billentyűt kapott betegeket vontunk be. A betegeknek dokumentáltuk a jelentősebb klinikai adatait, illetve elvégeztünk szív CT angiográfiás-, agyi MRI- és transztorakális echokardiográfiás (TTE) vizsgálatokat. HALT mérése céljából az összes beteg szív CT felvételén kiszegmentáltuk a billentyű vitorlák szintjén a TAVI billentyű lumenét, majd előre meghatározott CT denzitás alapján detektáltuk az alacsony attenuációjú voxeleket és meghatároztuk a HALT volumenét. A HALT volumen prediktorait vizsgáltuk uni- és multivariáns lineáris regresszióval, illetve vizsgáltuk a HALT volumen és az agyi MRI-vel azonosított iszkémiás léziók jelenléte közötti összefüggést és a mortalitásra gyakorolt hatását.

Eredmények: Összesen 144 beteget vontunk be a vizsgálatba, közülük 111 beteg került be a végső analízisbe (56.7% nő, medián életkor 81 [IQR:77-85] év). A betegek 78.4%-ban ábrázolódott a CT felvételeken mérhető HALT volumen (medián volumen 71.6 [IQR:1.2-154.2] mm³, medián CT attenuáció 120 [IQR:72-151] HU). HALT volumen független prediktoraként az aorta billentyű areát találtuk (béta koefficiens:6.6; 95%CI:-98.2-15.0; p=0.001). A HALT volumen nem mutatott összefüggést agyi MRI-vel azonosított iszkémiás léziókkal (p>0.05) és a mortalitással (medián utánkövetés 20 [IQR:18-23] hónap; HR:1.0; 95%CI:1.0-1.0; p=0.15). **Következtetés:** Standard mérési módszerrel a TAVI billentyűk 78.4%-án azonosítottunk és kvantifikáltunk HALT-ot. Klinikailag a TTE-vel vizsgált romló billentyűfunkciót indikáló billentyű areát találtuk a HALT volumen független prediktorának, míg az agyi iszkémiás léziók és a mortalitás nem mutattak összefüggést a HALT volumennel.

Témavezető:

Dr. Maurovich-Horvat Pál, PhD, MPH, *egyetemi docens*,
Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Dr. Szilveszter Bálint, PhD, *klinikai orvos*, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: SE TUKEB 234/2017; ENKK 034489-004/2016/OTIG



A fizikai edzés hatására létrejövő pitvari remodeláció vizsgálata sportszív kisállatmodelljében

Virág-Tulassay Eszter

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: fiziológiás szívizomhipertrófia; sportszív; pitvari remodeláció; elektrofiziológia; effektív refrakter periódus

Bevezetés A rendszeres fizikai aktivitás hatására a szívben strukturális és funkcionális változások jönnek létre, melyeket összefoglaló néven sportszívnek nevezünk. Bár ez számos kardiovaszkuláris előnnyel jár, kapcsolatba hozható a pitvari ritmuszavarokra való hajlam növekedésével is. E felvetés kapcsán célul tűztük ki a hosszú távú, intenzív edzés előidézte szívizomhipertófia pitvari elektrofiziológiai jellemzését és a pitvari génexpressziós változások leírását, tekintettel a nemek közti különbségekre is.

Módszerek A vizsgálathoz patkányainkat nőstény edzett (NE) és kontroll (NK), valamint hím edzett (HE) és kontroll (HK) csoportba osztottuk. Az edzett csoportokban sportszívet idéztünk elő 12 héten át tartó napi 200 perces úszóedzéssel. Szívultrahangos elemzéseket végeztünk szívizom-hipertrófia igazolása céljából, majd in vivo egy oktapoláris katétert a jobb pitvarba vezetve programozott elektrofiziológiai vizsgálatot hajtottunk végre. A pitvari szövetekből génexpressziós változásokat vizsgáltunk.

Eredmények A post-mortem mért pitvari izomtömeg adatok jelentős hipertrófiát igazoltak (tibiahosszra normalizált pitvari tömeg: $18,6 \pm 2,7 \text{ g/cm}$ NE, $10,3 \pm 1,0 \text{ g/cm}$ NKo, $23,7 \pm 2,2 \text{ g/cm}$ HE, $15,8 \pm 1,9 \text{ g/cm}$ HKo, $p < 0,01$), az echokardiográfiás vizsgálatok során enyhe mértékű pitvari dilatáció és a kontrakció javulása volt megfigyelhető mindkét nemből. A testedzés hatására bradikardia és a P-hullám megnagyobbodása mellett a jobb pitvari effektív refrakter periódus megnyúlása volt megfigyelhető. A sinus csomó helyreállási idő nem mutatott változást, valamint nem tudtunk kiváltani jelentős számú ritmuszavart pitvari ingerléssel egyik csoportban sem. Az antioxidáns enzimek (NOX2, SOD2) pitvari génexpressziója emelkedést mutatott mindkét nemből. A jelentős mértékű pitvari hipertrófia ellenére a patológias remodelációra jellemző (ANF), valamint a proinflammatorikus (TNF- α) és profibrotikus (TGF- β) markerek sem mutattak változást. Emellett a pitvari depolarizációt és repolarizációt jellemző ioncsatonák kifejeződésének változásait találtuk.

Következtetések Adataink arra utalnak, hogy a rendszeres fizikai edzés által kialakuló pitvari hipertrófia nem jár kóros elektromos átépüléssel, valamint az oxidatív stressz ellenére gyulladós vagy profibrotikus válaszreakció nem mutatkozik.

Témavezető:

Dr. Oláh Attila PhD, *kardiológus rezidens*, SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
Dr. Radovits Tamás PhD, *egyetemi docens*,
SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K 120277), Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-17-4-I-SE-78), Semmelweis Tudományos és Innovációs Alap (STIA-KF-17)

Etikai engedély: PEI/001/2374-4/2015



Az Akt-FOXO3 jelút lehetséges szerepe a bal kamrai hipertrófia és az autofágia folyamatában krónikus veseelégtelenségben

Dajka Dalma

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Márványkövi Fanni Magdolna

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: chronic renal insufficiency, left ventricular hypertrophy, autophagy

Háttér: Krónikus veseelégtelenség (KVE) hatására urémiás kardiomiopátia alakulhat ki, amely megjelenhet bal kamrai hipertrófia, valamint kardiális diszfunkció formájában. Munkacsoporthunk korábban létrehozott egy KVE modellt, amelyben bal kamrai hipertrófia fejlődött ki, illetve néhány autofágiás marker miokardiális expressziója csökkent. Célkitűzés: Mivel a hipertrófiás és autofágiás folyamatok egyik szabályozója az Akt-FOXO3 út vonal is, ezért jelen kísérleteinkben az Akt és a FOXO3 fehérjék bal kamrai kifejeződését és aktivációját vizsgáltuk KVE modellben. Módszerek: A KVE létrehozására hím Wistar patkányokon (250-300 g) 5/6-od nefrektómiát végeztünk, míg a kontroll csoport áloperáción esett át. Nyolc héttel később meghatároztuk a szérum kreatinin koncentrációját a KVE igazolására, továbbá transztorakális echokardiográfiával vizsgáltuk a szív morfológiáját. Ezután az állatok szívét izoláltuk és a bal kamrai mintákból Western blot technikával meghatároztuk a totál Akt (t-Akt), a foszfo-Akt (p-Akt), a totál FOXO3 (t-FOXO3) ill. a foszfo-FOXO3 (p-FOXO3) fehérjék expresszióját. Eredmények: Az 5/6 nefrektómián átesett csoportban szignifikánsan megemelkedett a szérum kreatinin koncentrációja ($122,57 \pm 38,36$ vs. $26,7 \pm 1,46$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,05$), igazolva a veseelégtelenség kifejlődését. KVE hatására a szeptum ($4,03 \pm 0,16$ vs. $3,35 \pm 0,19$ mm, $p < 0,05$) szignifikánsan megvastagodott az áloperált csoporthoz képest. KVE hatására a bal kamrában szignifikánsan emelkedett p-Akt/t-Akt arány ($60,1 \pm 15,9$ vs. $4,1 \pm 1,7$ $p < 0,05$), ugyanakkor a p-FOXO3/t-FOXO3 arány nem változott a kontrollhoz képest. Emellett KVE hatására csökkent a t-FOXO3 miokardiális expressziója a kontrollhoz képest ($0,2 \pm 0,03$ vs. $0,34 \pm 0,07$ AU $p < 0,05$). Következtetés: KVE hatására a p-Akt/t-Akt arány növekedése a FOXO3 aktiválástól függetlenül vezethet hipertrófiához ill. autofágiához. Emellett a FOXO3 mennyiségének a csökkenése az Akt aktivitástól függetlenül okozhat hipertrófiát ill. autofágiát.

Témavezető:

Dr Sárközy Márta, *egyetemi adjunktus*, SZTE ÁOK Biokémiai Intézet

Dr Gáspár Renáta, *egyetemi adjunktus*, SZTE ÁOK Biokémiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválóság Program (UNKP-18--SZTE-63) NKFIH K115990 GINOP-2.3.2-15-2016-00040 Szegedi Tudós Akadémia program (EMMI, TSZ:34232-3/2016/INTFIN)

Etikai engedély: Kísérleteink végzéséhez az etikai engedélyt (száma: XV.1181/2013, címe: A szívizom stresszadaptációjának biokémiai és farmakológiai vizsgálata) a Csongrád megyei Kormányhivatal Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Igazgatósága adta ki (Érvényesség: 2018. február 28.). Témánk folytatásához jelenleg MÁB jóváhagyással rendelkezünk (száma: I-74-12/2017, címe: Krónikus veseelégtelenség talaján kialakult kardiovaszkuláris betegségek vizsgálata patkány modellben), engedélyünk hatósági elbírálás előtt áll.



Az ablációs index értéke és a rádiófrekvenciás léziók mérete közötti összefüggések vizsgálata ex vivo sertés szívmodellben

Szabó-Madácsi Edvárd

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: katéteres abláció; ablációs index; miokardium; kontakt erő.

Bevezetés: Az ablációs index (AI) a rádiófrekvenciás (RF) abláció során alkalmazott lézió becslő érték, mely a kontakt erő (CF), az applikáció időtartama és a leadott energia súlyozott formulája. A klinikai gyakorlatban AI vezérelt ablációt 2017 óta alkalmaznak. Célunk az AI vezérelt abláció során ex vivo sertés miokardiumon létrehozott lézió nagyságának vizsgálata különböző AI célértékek használatával és a közöttük levő korreláció bizonyítása. **Módszerek:** Vizsgálatunk során 6 standardizált ex vivo sertésszíven, RF energiával pontról pontra történő ablációt végeztünk CF érzékelő katéter (SmartTouch D curve), valamint elektroanatómiai térképező rendszer (CARTO3®) alkalmazásával. A sertésszív jobb és bal kamra trabecula-mentes felszínén 8-10 mm-enként sorozatos léziókat hoztunk létre. Különböző AI célértékek (300, 350, 400, 450, 500) használatával, regisztrálva a tényleges átlag AI értéket, eltérő energia (30 W, 40 W) és kontakterő (10 gr, 20 gr, 30 gr, 40 gr) alkalmazásával - előre meghatározott kombinációkban hoztuk létre a léziókat. Egy teljes sorozat így 40 db lézióból állt, melyet 5 alkalommal ismételtünk meg. Ezután keresztmetszeti szövetszeleteket készítettünk, majd a léziók dimenzióit (2 irányú keresztmetszet és mélység) kaliperrel mértük le és térfogatot számoltunk. Háromutas ANOVA számításokat végeztünk. **Eredmény:** Első lépésben validáltuk az ablációs módszert. Nem volt statisztikailag szignifikáns interakció az AI célérték, az energia érték és a kontakterő között [$F(12, 151) = 1,55$; $p = 0,11$] az átlag AI tekintetében. Az átlag AI pozitív korrelációt mutatott a lézió térfogatával (Spearman $r = 0,38$; $p < 0,0001$). Az egyes AI céltartományokban a lézió térfogata eltért [$F(4, 151) = 29,17$; $p < 0,0001$]. Az interakció az energia érték és a kontakterő között a térfogat vonatkozásában nem volt statisztikailag szignifikáns mértékű [$F(3, 151) = 2,53$; $p = 0,059$]. **Összefoglalás:** Vizsgálatunk eredményei bizonyítékul szolgálnak arra, hogy adott AI értékhez hasonló méretű léziók tartoznak és ez adott AI esetén független a kontakterőtől és az energiától. A fentiek alapján elsőként validáltuk az AI formulát ex vivo sertés modellen és megállapítottuk, hogy az AI alkalmazásával következtetni tudunk az ablációs léziók kiterjedésére, mely az AI-val pozitívan korrelál.

Témavezető:

Dr. Szegedi Nándor, *klinikai szakorvos*, SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
Dr. Herczeg Szilvia, *PhD-hallgató*, SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -
Etikai engedély: -



A rofecoxib rejtett kardiotoxikus hatásának vizsgálata ex vivo és in vitro iszkémia/reperfúziós modellekben

Gergely Tamás

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Sayour Nabil

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: kardiotoxicitás; rofecoxib; iszkémia-reperfúziós károsodás

A hatóanyagok kereskedelmi forgalomból történő visszavonásának egyik leggyakoribb oka az általuk okozott váratlan kardiotoxikus hatás megjelenése. A gyógyszerek rejtett kardiotoxicitása olyan mellékhatások összessége, melyek csak a már károsodott, beteg szívben nyilvánulnak meg, például iszkémia/reperfúziós károsodás (IRK) esetén. Azonban a rejtett kardiotoxikus hatást a jelenleg alkalmazott gyógyszerbiztonsági vizsgálatokkal nem lehet kimutatni. Célul tűztük ki, hogy az IRK ex vivo és in vitro modelljeiben mutassuk ki egy teszt molekula, a rofecoxib rejtett kardiotoxikus hatását. Ex vivo vizsgálatainkban hím Wistar patkányok szívéből izolált papilláris izomrostok akciós potenciál (AP) paramétereit (időtartam, amplitudó, vezetési sebesség és idő, nyugalmi membránpotenciál) határoztuk meg. A preparátumokat 1 és 10 μM rofecoxibbal és annak vivőanyagával kezeltük normoxiás, szimulált iszkémia/reperfúziós (sl/R) és szimulált iszkémiás prekon-dicionálás (slPC) körülményei közt. In vitro kísérleteinket felnőtt hím Wistar patkányokból izolált kardiomiocitákon végeztük. A sejteket 0,1, 0,3, 1, 3 és 10 μM rofecoxibbal vagy vivőanyagával előkezeltük (1h), majd normoxia (3h)/R (2h) és sl (3h)/R (2h) körülményeknek vetettük alá. A sejtek életképességét calcein festéssel határoztuk meg. Papilláris izmokban a rofecoxib sl/R jelenlétében dóziszfüggően növelte az AP hosszát 90%-os repolarizációnál (sl/R+vivőanyag: $67,85 \pm 4,29$ ms, sl/R+1 μM rofecoxib: $83,13 \pm 6,32$ ms, sl/R+10 μM rofecoxib: $97,32 \pm 2,27$ ms) a szimulált reperfúzió végére, míg a slPC visszafordította ezt a hatást (slPC+1 μM rofecoxib: $64,57 \pm 6,26$ ms, slPC+10 μM rofecoxib: $59,85 \pm 4,88$ ms). Felnőtt patkány kardiomiocita sejt kultúrákban a rofecoxib növelte a sejtek életképességét mind normoxiás (0,1 μM : $1,36 \pm 0,13$, 0,3 μM : $1,38 \pm 0,12$, 1 μM : $1,30 \pm 0,09$, 3 μM : $1,32 \pm 0,12$ RFU) mind sl/R körülmények között (0,3 μM : $1,09 \pm 0,14$, 1 μM : $0,97 \pm 0,10$, 3 μM : $1,01 \pm 0,10$ RFU). Kimutattuk, hogy a rofecoxib rejtett kardiotoxikus hatással rendelkezik, nyújtotta az AP hosszát sl/R-t követően. Ezen rejtett kardiotoxikus hatás gátolható volt slPC alkalmazásával. Izolált szívizomsejteken azonban a hatóanyag protektívnek bizonyult. Eredményeink alapján elmondható, hogy sl/R protokoll alkalmazásával kimutatható a gyógyszerek rejtett kardiotoxicitását.

Témavezető:

Dr. Brenner Gábor, *PhD-hallgató*, SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
Dr. Görbe Anikó, *egyetemi docens*, SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD 2013); Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIA; NVKP-16-1-2016-0017 Nemzeti Szívprogram)

Etikai engedély: Pest Megyei Kormányhivatal PE/EA/1784-7/2017



D-vitamin receptor hiány hatása a piális kollaterális érhálózatra

Lékai Ágnes

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi kar, IV.

Kulcsszavak: D-vitamin receptor hiány; agyi erek; piális anasztomózisok

Iszkémiás stroke esetén a piális kollaterális érhálózat kompenzálhatja a sérült agyterület vér-ellátásában bekövetkező zavart. Irodalmi adatok szerint D-vitamin hiányban (VDD) a stroke utáni felépülés esélye csökken, melyben szerepet játszhat a VDD agyi ér-átépülést okozó hatása. Munkánk során a D-vitamin szerepét vizsgáltuk a piális kollaterális érhálózat kialakulására.

Vizsgálatainkat hím, 90-120 napos, vad típusú (WT) és D-vitamin receptor géndeficiens (KO) egereken végeztük. Mértük az állatok testtömegét, majd a piális érhálózatukat egy erre a célra kifejlesztett festékkeveréknek szíven keresztüli perfúziójával tettük láthatóvá. Az agy eltávolítását és formalinos fixálását követően fényképeket készítettünk a piális érhálózatról. A fotók alapján az artéria cerebri media (ACM) és cerebri anterior (ACA) ágrendszere közötti kollaterális erek számát, illetve morfológiai jellemzőit (hosszúság, elágazási szög, tortuozitás) vizsgáltuk. Meghatároztuk továbbá az ACM és ACA ellátási területét, melyek határát anasztomózisvonallal jelöltük. Ezen kívül vizsgáltuk az ACM és ACA ágrendszerén belüli anasztomózisok számát és morfológiai jellemzőit is. A KO egerek testtömege jelentősen alacsonyabb volt a WT egerekéhez képest, azonban agyuk mérete nem különbözött. Az ACA és ACM ágrendszerén belüli anasztomózisok száma és morfológiája sem különbözött a két csoport között. A változatlan agyméret és ágrendszeren belüli anasztomózisok ellenére jelentős különbségeket tapasztaltunk az ACA és ACM közötti kollaterálisokban. A KO egerekben csökkent a kollaterálisok száma, és szignifikánsan nagyobb volt az 1000 µm-nél hosszabb kollaterálisok aránya, illetve az erek tortuozitása. Ezen kívül az ACA és ACM közötti anasztomózisvonal a középvonalhoz közelebb húzódott a KO egyedeknél, ebből következően csökkent az ACA és nőtt az ACM ellátási területe. A D-vitamin receptor hiányában a piális kollaterálisok kialakulása zavart szenved, melynek hatására csökken az érellátási területek közötti kollaterálisok száma, illetve megváltozik morfológiájuk és elhelyezkedésük is. Ezen változások jelentősen ronthatják a piális kollaterális érrendszer alkalmazkodási képességét az agyi vérkeringési rendellenességekben, mely hozzájárulhat az iszkémiás stroke kimenetelének súlyosbodásához.

Témavezető:

Dr. Pál Éva, *PhD-hallgató*, SE Klinikai Kísérleti Kutató Intézet
Dr. Benyó Zoltán, *egyetemi tanár*, SE Klinikai Kísérleti Kutató Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: OTKA K-112964; OTKA K-125174; NVKP_16-1-2016-0042; a Semmelweis Egyetem Molekuláris Biológia tématerületi programja az EMMI FIKP keretében.

Etikai engedély: PEI/001/2706-13/2014



Újfajta kardioprotektív gyógyszer család vizsgálata szívizominfarktusbán

Sayour Alex Ali

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, VI.

Kulcsszavak: iszkémia-reperfúziós károsodás, SGLT2 inhibitor

Bevezetés: A CANVAS Program klinikai tanulmány szerint a nátrium-glükóz kontranszporter-2 (SGLT2) inhibitor canagliflozin robusztus kardiovaszkuláris protektív hatást fejtett ki 2-es típusú cukorbetegségben. A gyógyszer nagy mértékben csökkentette ezen magas kardiovaszkuláris rizikójú betegcsoportban a szívelégtelenség miatti hospitalizációt. Ennek hátterében direkt kardiovaszkuláris protekció állhat, amelynek mechanizmusa jelenleg nem ismert. Hipotézisünk szerint a canagliflozin direkt kardiovaszkuláris protektív hatást fejt ki az antidiabetikus hatástól függetlenül, és ezzel kivédi az iszkémia-reperfúziós (IR) károsodást patkánymodellel.

Módszerek: Nem diabéteszes patkányokban áloperációt, vagy az elülső leszálló koronária ideiglenes okklúzióját végeztük 30 percig, melyet 120 perc reperfúzió követett. A vivőanyag vagy canagliflozin egyetlen intravénás bőlusként került beadásra az iszkémia kialakulását követő 5. percben. A protokollt követően meghatároztuk az infarktusterületet, a szérumban troponin-T szintet és a balkamrai funkciót.

Eredmények: Az iszkémia kialakulását követően intravénásan beadott canagliflozin számottevően csökkentette az infarktusterületet ($42,5 \pm 2,9\%$ vs $59,3 \pm 4,2\%$, $P=0.006$) és a szérumban troponin-T szintet a vivőanyaghoz képest. A canagliflozin kezelés megelőzte a balkamrai szisztolés diszfunkció kialakulását, megőrizte a diasztolés funkciót és normalizálta a mechanoenergetikai paramétereket.

Következtetés: Az iszkémia kialakulását követően intravénásan adott SGLT2 inhibitor canagliflozin csökkenti a miokardiális IR károsodást. Eredményeink alátámasztják, hogy a szer kifejt egy direkt kardiovaszkuláris protektív hatást az antidiabetikus hatástól függetlenül, ezért ígéretes szer lehet a miokardiális infarktus kivédésére a klinikai gyakorlatban.

Témavezető:

Dr. Radovits Tamás, Ph.D, *egyetemi docens*,
SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: ÚNKP-18-2-I-SE-100 (Sayour Alex Ali)

NVKP_16-1-2016-0017 (Nemzeti Szívprogram)

EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009

Stephen W. Kuffler Kutatási Alapítvány

Etikai engedély: PEI/001/2374-4/2015



A lizofoszfatidsav érhatása függ a zsírsavlánc telítettségétől és az életkortól

Vén Krisztina

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, V.

Karsai Noémi

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, V.

Kulcsszavak: lizofoszfatidsav, vazokonstrikció, vazorelaxáció, öregedés

Kutatócsoportunk korábbi eredményei szerint az LPA1-receptor aktiváció az endotéliumban vazorelaxációhoz, míg az érsimaizomban tromboxán A2 (TXA2) felszabaduláshoz és következményes vazokonstrikcióhoz vezet. Irodalmi adatok alapján vérlemezke-aktivációkor jelentős arányban 18:2 lizofoszfatidsav (LPA) szabadul fel, és ezen LPA speciesz koncentrációja hipertóniás betegek plazmájában is megnövekszik.

Célunk a természetben előforduló LPA-k érhatásainak összehasonlítása és a 18:2 LPA által kifejtett vazokonstriktor és vazodilátor hatásereőségének életkor-, és egyéb prediktorokból való függésének kvantifikálása.

8-80 hetes hím és nőstény egerek aortaszegmenseit izometriás körülmények között miográfon vizsgáltuk. A vazorelaxációt ép endotélium mellett, míg a vazokonstrikciót az endotélium eltávolítását követően vizsgáltuk. Kísérleteinkben különböző lánchosszúságú és telítettségű LPA-kat használtunk. Az 18:2 LPA által felszabadított TXA2 mennyiségét TXB2 ELISA segítségével detektáltuk.

A különböző lánchosszú telített LPA-k a lánc növekedésével csökkenő vazorelaxáns és gyenge érösszehúzó hatással bírtak. A 18 szénatom hosszúságú LPA-k a telítetlenség fokának növekedésével csökkenő relaxációt és erősödő konstrikciót okoztak. A 18:2 LPA vazokonstriktor hatását a kor szignifikánsan befolyásolta. Ezen LPA legnagyobb konstriktor hatása a vizsgált életkor-intervallum közepén, a 32 hetes állatokban volt. A 18:2 LPA által felszabadított TXA2 mennyisége a 8 hetes populációéhoz képest megnövekedett a 32 hetes állatokban. Ép endotélium mellett a 8 hetes populációban a 18:2 LPA kifejezett relaxációt majd ezt követő enyhe kontrakciót okozott, míg a 80 hetes egerek aortáiban a relaxáció jelentősen lecsökkent, az összehúzó hatás pedig felerősödött, miközben az endotélfüggő vazorelaxációt kiváltó acetil-kolin dózis-hatás görbéje nem változott.

Konklúzióként elmondható, hogy a kardiovaszkuláris kórképekben felszabaduló 18:2 LPA kifejezett konstriktor hatással rendelkezik, mely idősebb életkorban jelentősen nő a fokozott TXA2 felszabadulás következtében. A 80 hetes populációban a 18:2 LPA által kiváltott vazorelaxáció eltűnt, helyette kifejezett érösszehúzóhatást láttunk, mely azonban nem az általános endotél-diszfunkció következménye volt.

Témavezető:

Dr. Ruisanchez Éva, *egyetemi adjunktus*, SE Klinikai Kísérleti Kutató Intézet

Prof. Dr. Benyó Zoltán, *egyetemi tanár*, SE Klinikai Kísérleti Kutató Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-18-2-I-SE-70), OTKA K-112964, K-125174 és NVKP_16-1-2016-0042.,

Etikai engedély: Pest Megyei Kormányhivatal Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Igazgatósága, 2014.12.14., PEI/001/2706-13/2014



Klinikai onkológia és onkodiagnosztika

A szekció időpontja:

2019. március 22. 14⁰⁰ – 16¹⁵

A BÍRÁLÓBIZOTTSÁG TAGJAI

Prof. Dr. Dank Magdolna

egyetemi tanár, klinikaigazgató
Onkológiai Központ, Semmelweis Egyetem

Prof. Dr. Kulka Janina

egyetemi tanár
II. sz. Patológiai Intézet, Semmelweis Egyetem

Dr. Csomor Judit

klinikai főorvos
I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem

A SZEKCIÓ ELŐADÁSI RENDJE

Időszak	Előadó	Előadás címe
14 ⁰⁰ –14 ⁰³	Szumutku Fanni <i>SE ÁOK IV.</i>	Onkológiai driver mutációk transzkriptomikus hatásának vizsgálata kvantitatív PCR segítségével
14 ⁰³ –14 ⁰⁶	Herndárfői Márk <i>SE ÁOK IV.</i>	A Lenalidomide hatása krónikus lymphocytás leukémia sejtek túlélésére csontvelői mikrokörnyezeti modellben
14 ⁰⁶ –14 ⁰⁹	Kremzner Noémi <i>PTE ÁOK VI.</i>	PARP inhibitor és sugárzás hatása méhnyakrákos sejtvonalon
14 ⁰⁹ –14 ¹²	Bíró János <i>SE ÁOK IV.</i>	T-sejt receptor klonalitás vizsgálata primer tüdő adenocarcinómákban és a hozzájuk tartozó agyi áttétekben
14 ¹² –14 ¹⁵	Nyerki Emil <i>SZTE TIK VI.</i>	Roszzindulatú daganatok áttéteinek előrejelzése Markov-láncok felhasználásával
14 ¹⁵ –14 ¹⁸	Czibere Gréta <i>SE ÁOK IV.</i>	Colorectalis daganatos betegek prehabilitációs programmal kiegészített sebészeti ellátása
14 ¹⁸ –14 ²¹	Bátai Bence <i>SE ÁOK IV.</i>	A célzott epigenetikai terápia lehetőségének megteremtése follicularis lymphomában: az EZH2 mutációs státusz meghatározása a hazai betegpopulációban
-	Egyed Bálint <i>SE ÁOK V.</i>	Vezikuláris és keringő genetikai elemek a gyermekkori akut leukémiák idegrendszeri érintettségének diagnosztikájában (<i>ÚNKP ösztöndíj-beszámoló poszter</i>)
14 ²¹ –14 ⁴⁵	Kötetlen posztermegtekintés	
14 ⁴⁵ –16 ¹⁵	Diszkusszió a posztereknél	



Onkológiai driver mutációk transzkriptomikus hatásának vizsgálata kvantitatív PCR segítségével

Szumutku Fanni

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: akut mieloid leukémia; mutáció; génexpresszió; PCR

Háttér

Az NPM1 mutáció a leggyakoribb abnormalitás normális kariotípusú AML-ben. Munkám során klinikai mintákon RT-qPCR segítségével validáltam a HOXA5, HOXA10, és HOXB5 génexpressziós változásokat az NPM1 mutáns és vad típusú betegcsoportokban.

Módszer

Korábbi in silico elemzés során génexpressziós különbségeket vizsgáltunk NPM1 mutáns és vad típusú akut mieloid leukémiás betegcsoportok között. Ehhez mutációs és génexpressziós adatokat használtunk fel a TCGA és az NCBI GEO adatbázisokból (GSE6859, GSE1159). Az in vitro validáláshoz 169 minta érkezett a Semmelweis Egyetemről, minden minta esetében ismert volt az NPM1 mutációs státusz. Az AML mintákból TRIzol-os RNS izolálás történt, majd minőségkontroll után az RNS cDNS-é írása következett High-Capacity cDNS Reverse Transcription Kit-el. A primer tervezés az NCBI primer-BLAST programmal történt. A mintákon háromszoros ismétlésben vizsgáltam a HOX génexpressziót qPCR reakciók során. A reakciók összeállításánál SensiFAST SYBR No-ROX Kit-et használtam, referencia génként a GAPDH-t alkalmaztam. Ezt követően a kapott CT értékek alapján Wilcoxon teszttel hasonlítottam össze az NPM1 vad és NPM1 mutáns minták génexpressziós értékeit a HOXA5, HOXA10 és HOXB5 génekre nézve.

Eredmények

Wilcoxon analízissel összesen 182 gént találtunk a GSE6859 adatbázis, 176 gént a GSE1159 adatbázis, és 70 gént a TCGA adatbázis alapján, melyek az NPM1 mutáns és vad típusa esetén szignifikánsan különböző mértékben expresszálódtak. A legjobban megfelelt gének, (FC: $0,5 < x < 2,5$) a HOXA5, HOXA10, HOXB5, PBX3, MEIS1, és ITM2 voltak. Ezek közül a HOXA5, HOXA10, HOXB5 géneket vizsgáltam in vitro qPCR segítségével 95 mintán. Mind a három HOX gén esetében szignifikánsan magasabb génexpresszió mutatkozott az NPM1 mutáns mintákban az NPM1 vad típusához képest. (HOXA5: $P=5.84E-08$, FC=3.58, HOXA10: $P=2.99E-07$, FC=2.72, HOXB5: $P=2.28E-09$, FC=4.35).

Következtetés

A kapott összefüggés magyarázatára két elmélet ismert. A mutáns NPM1 miatt feldúsulhatnak a hemopoetikus őssejtek, melyekben a HOX gének expressziója igen magas. A másik elmélet szerint a mutáns NPM1 közvetlenül zavarhatja a HOX gének expresszióját. Ha találunk olyan gátlószert, mellyel a HOX génexpresszió csökkenthető, az NPM1 mutáció biomarkerként funkcionálhat.

Témavezető:

Dr. Györffy Balázs, *tudományos tanácsadó*, SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Nemzeti versenyképességi és kiválósági program NVKP_16-1-2016-0037 és NKFI Hivatal KH-129581

Etikai engedély: ETT-TUKEB, 2017.03.10., 14383-2/2017/EKU



A Lenalidomide hatása krónikus lymphocytás leukémia sejtek túlélésére csontvelői mikrokörnyezeti modellben

Hernádfői Márk

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: krónikus limfocitás leukémia; immunterápia; mikrokörnyezet;

A krónikus lymphocytás leukémia (CLL) az érett CD5+, CD23+ B-sejtek felszaporodása a perifériás vérben, csontvelőben és másodlagos nyirokszervekben. Jól ismert, hogy ezen sejtek túlélése és a CLL progressziója jelentős mértékben függ a tumor mikrokörnyezettől. A Lenalidomide (Celgene) egy immunmodulációs hatású szer, melynek jelentős terápiás hatása van a CLL-re. Kutatásunk során, azt vizsgáltuk, hogy milyen hatással van a Lenalidomide a sejtek túlélésére és a felszíni molekulák expressziójára, különösképpen azokra, melyek részt vesznek a CLL sejtek aktivációjában, kostimulációjában és migrációjában, valamint, hogy hogyan változik a szer hatására a csontvelői strómasejtek (BMSC) citokin expressziója. Munkánk során 15 CLL-beteg perifériás mononucleáris sejtjeit (PBMC) tenyésztettük 7 napon keresztül 10 μ M lenalidomide jelenlétében. A CLL sejteket önmagukban és csontvelői strómasejtekkel kokultúrában is tenyésztettük, ezzel modellezve a csontvelői mikrokörnyezetet. A sejtek felszíni molekuláinak (CD5, CD19, CD80, CD86, CD49d, ROR-1, CD44) expresszióját és apoptózis rátáját áramlási citometriával mértük. Eredményeink szerint, a csontvelői strómasejtek csökkentették a CLL sejtek spontán apoptózisát, de ezt a protektív hatást a lenalidomide szinte teljesen megszüntette. Az apoptózis szignifikáns emelkedését a lenalidomide nagyobb koncentrációban, a CD49d- mintákon tapasztaltuk, melynek oka lehet az intracelluláris jelátviteli útvonalak aktivitásának különbsége. A kokultúrában tenyésztett sejtek felszíni markerei közül a CD5, CD19, CD49d, CD38, CD44 nagyobb mennyiségben expresszáldott, de ezt a hatást a lenalidomide szintén gátolta. Továbbá a lenalidomide fokozta a kostimulációs molekulák (CD80, CD86) felszíni expresszióját. Eredményeink alapján elmondható, hogy a lenalidomide nem közvetlenül csökkenti a CLL-sejtek túlélését, hanem a protektív mikrokörnyezet túlélési szignáljainak effektív/sikeres gátlásán keresztül hat. Ehhez az indirekt hatáshoz társul a sejtfelszíni markerek csökkent expressziója, melyek a mikrokörnyezettel való kapcsolatban vesznek részt. Továbbá a megnövekedett kostimulációs molekulák száma a CLL-sejteken hozzájárulhat a hatásos tumor-ellenes immunválaszhoz.

Témavezető:

Dr. Barna Gábor, *tudományos főmunkatárs,*
SE I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: SE-TUKEB, 199/2015



PARP inhibitor és sugárzás hatása méhnyakrákos sejtvonalon

Kremzner Noémi

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Homoki Orsolya

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: Olaparib; PARP inhibitor; cervix carcinoma; irradiáció

Bevezetés: Magyarországon a méhnyakrák évente 500 életet követel és több száz nőt érint. Ezért szükséges a terápiás módszerek fejlesztése a hatékony kezelési eljárások kifejlesztésére. A poli (ADP-ribóz) polimeráz (PARP) fehérjecsald tagjai számos intracelluláris folyamatban vesznek részt, beleértve a DNS repairt és a programozott sejthalált. Jelen kutatásunkban a PARP inhibitor Olaparib antiproliferatív hatásait vizsgáltuk különböző koncentrációkban, valamint a PARP gátló és az irradiáció együttes hatását HeLa (ATCC), cervicalis adenocarcinoma sejtvonalon.

Módszerek: Tanulmányoztuk a sejtek túlélését a különböző koncentrációkban alkalmazott Olaparib kezelés után (10uM; 7,5uM, 5uM, 1uM) MTT teszten. A méhnyakrák kezelésében alkalmazott sugárterápia gyakran alkalmazott eljárás, emiatt vizsgáltuk, hogyan befolyásolja az Olaparib előkezelés az irradiatio (1Gy, 2Gy) hatásosságát. Az Olaparib kezelés és a besugárzás, valamint a kettő kombinációján alapuló kezelés hatásait "Annexin V Dead Cell Assay Kit" és "Cell Cycle Assay Kit" (Merck) áramlási citometriás módszerek alkalmazásával vizsgáltuk. **Eredmények:** A sejtvonalak életképességének szignifikáns ($p < 0.05$) csökkentését tapasztaltuk a 10uM; 7,5uM és 5uM koncentrációban alkalmazott Olaparib kezelést követően. Az Olaparib előkezelés fokozta a besugárzás indukálta sejtpusztulást az MTT teszteken. Az áramlási citometriás mérésekből megállapítható, hogy a kezelések hatására az élő sejtek száma szignifikánsan csökkent, a korai és késői apoptotikus sejtek aránya Olaparib kezelést követően szignifikánsan nőtt. Az Olaparib előkezelést követő besugárzás fokozta az S és G2/M fázisokban lévő sejtek arányát.

Következtetés: Az Olaparib egy FDA által jóváhagyott célzott terápia ovárium és metasztatikus emlőtumor kezelésében, így szükséges a hatásának vizsgálata más sejtvonalakon. Az Olaparib előkezelés erősítette a besugárzás antiproliferatív hatását cervicalis adenocarcinoma sejteken in vitro. A fent említett eredmények molekuláris biológiai hátterének feltérképezése további vizsgálatok tárgyát képezi.

Témavezető:

Dr. Kovács Krisztina, *egyetemi docens*, PTE Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet
Dr. Vass Réka, *PhD*, Anatómiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-II-3. és ÚNKP-18-3-I. kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Program

Etikai engedély: -



T-sejt receptor klonalitás vizsgálata primer tüdő adenocarcinómákban és a hozzájuk tartozó agyi áttétekben

Bíró János

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Vass Luca Lídia

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: T sejt receptor; áttét; PCR

Több tudományos eredmény is rámutatott már arra, hogy tumoros megbetegedések esetén a tumort infiltráló immunsejtek nagyobb száma általában jobb prognózissal társul. Immunrendszerünk cytotoxicus T-lymphocytái képesek a tumorsejteket eliminálni azáltal, hogy a T-sejt receptorok (TCR) felismerik a daganatsejteken expresszáldó specifikus antigéneket. Az immunsejtek tumorelles hatását növelve és a tumorsejtek immuntoleranciát serkentő mechanizmusait gátolva új terápiás szerekhez jutottunk, melyekkel javítani tudunk az onkológiai terápiák hatásosságán, azonban még eredményesebb alkalmazásukhoz további ismeretekre van szükségünk. A TCR státusz vizsgálata egyre jobban előtérbe kerül, mivel egyes feltételezések szerint a neoantigén-reaktív tumorinfiltráló lymphocyták daganat regressziót indukálhatnak. Ezen eredmények új terápiás lehetőséget alapozhatnak meg, akár áttétes esetekben is. Kutatásunk során 14 primer tüdő adenocarcinoma és agyi áttét párt vizsgáltunk. A minták hematoxin-eosin metszetein meggyőződünk arról, hogy elegendő immunsejtet tartalmaznak a TCR klonalitás vizsgálatához. DNS izolálást követően a TCR klonalitásának vizsgálata során több primerpár alkalmazásával végeztünk multiplex PCR amplifikációt, majd fragmenthossz analízissel detektáltuk a képződött termékeket. Eredményeinket összevetettük a betegek onkoterápiás adataival. A kiértékelés során a TCR státusz 1 pár esetén monoklonálisnak, 11 pár esetén poliklonálisnak bizonyult a primer tumorban és az áttétben is. Két pár esetén csak az agyi áttét monoklonalitása volt igazolható, míg a hozzájuk tartozó primer tumorminták poliklonálisnak bizonyultak. A párok közötti összefüggés vizsgálata alapján arra következtethetünk, hogy a tumor asszociált T-sejtek TCR klonalitása az áttétek többségében megtartott marad. Ugyanakkor a TCR klonalitás az agyi metasztatizációban meg is változhat, terápiás szempontból kedvező irányba, melynek hátterében a szteroid és kemoterápia állhat. Eredményeink alapján a poliklonális primer tumor esetén szükséges lehet az agyi áttét TCR vizsgálata a terápiás javaslat felállítása előtt, míg monoklonális primer tumor esetén valószínűleg következtetni lehet az agyi áttét profiljára.

Témavezető:

Dr. Téglási Vanda, *PhD-hallgató*, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet
Dr. Reiniger Lilla *egyetemi docens*, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Emberi Erőforrások Minisztériuma, Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP-18-3-III-SE-33, Nemzeti Agykutató Program

Etikai engedély: TUKEB-1552012, 5102013 és -862015



Rosszindulatú daganatok áttéteinek előrejelzése Markov-láncok felhasználásával

Nyerki Emil

Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai kar, VI. évfolyam

Kulcsszavak: rák, áttét, Markov-lánc

Manapság igen sokat lehet hallani különböző statisztikákat, hogy mely halálozási ok a legjelentősebb. Ezek között szinte mindegyik országban első helyen áll a szív és érrendszeri betegségek, mint a szívroham, érelmeszesedés. Csupán a fejlődő országok kis részében előzik meg ezen betegségeket a fertőzések, de ez esetben a higiénias környezet is az oka. Emellett az öregedő társadalom miatt a neurodegeneratív betegségek aránya is kezd emelkedni, melyek ellen rendkívüli erőfeszítéssel irányulnak kutatások, több kevesebb sikerrel. A fejlődő országokat kivéve a világ minden táján igen jelentős halálozási ok a rosszindulatú (malignus) tumorok, melyekről részletesen az irodalomjegyzékben lesz szó. A WHO kimutatása szerint, 2016-ban ezek közül is a tüdőt és a légutakat érintő malignus daganatok okozták a 4. leggyakoribb halálozási okot. Azonban, nem csak az elsődleges tumorok jelentenek veszélyt, hiszen ezeket szerencsés esetben észlelni és kezelni is tudják. Sokszor azonban az áttétekkel van a probléma, hiszen mikor az elsődleges daganat eléri az észlelhető méretet, az áttétek nem feltétlenül fedezhetőek fel, így azok további problémákat, esetleg halált okozhatnak.

Célom az volt, hogy egy olyan matematikai, szimulációs modellt hozzak létre, mellyel ezen áttétek megjelenése szimulálható. Ennek kivitelezéséhez Markov-láncokat alkalmaztam, mely egy olyan sztochasztikus folyamat, mely rendelkezik memóriánélküliségi tulajdonsággal. Ahhoz, hogy a modelltől tényleges szimuláció váljék, Monte Carlo módszerrel vegyítettem. Az MCMC (Markov-chain, Monte Carlo) technikát gyakran alkalmazzák különböző vírusterjedési modellek esetén.

Összesen 16 féle rákos megbetegedést és az áttéteit vizsgáltam a kialakított modell három különböző változatában, mely összesen 15 millió iterációt jelent. Ezt úgy is felfoghatjuk, mintha 15 millió ember rákos megbetegedését vizsgálnánk meg az első stádiumból kiindulva a teljes betegség alatt.

A szimulációk alapján elmondhatom, hogy a modell további fejlesztések után alkalmazható lehet akár gyógyászatban is, jelenlegi változatát szakember validálta. Továbbiakban tervezem, hogy még több paramétert alkalmazva még pontosabb modellt hozzak létre.

Témavezető:

Benke János Marcell, tudományos segédmunkatárs, SZTE Bolyai Intézet

Anyagi források: -

Etikai engedély: -



Colorectalis daganatos betegek prehabilitációs programmal kiegészített sebészeti ellátása

Czibere Gréta

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Federics Viktória

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, V.

Kulcsszavak: colorectalis daganat; sebészet

Háttér: A colorectalis daganatos betegek sebészeti ellátása az elmúlt két évben mind onkológiai, mind technológiai szempontból hatalmas fejlődésen ment keresztül. A perioperatív ellátás is javult az Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protokollnak köszönhetően, ennek ellenére a morbiditás (28-39%) és mortalitás (0,9-5,7%) magasnak tekinthető. Az utóbbi időben egyre nagyobb teret hódít a három pilléren alapuló prehabilitációs koncepció, amely a betegek preoperatív állapotának javítására fókuszál. Ezen két módszer kombinációja alkalmas lehet a morbiditás és mortalitás csökkentésére. Célkitűzés: Kísérletünk célja a prehabilitáció hatásának vizsgálata colorectalis daganatos betegek sebészeti ellátása esetén. Módszerek: A monocentrikus, randomizált, prospektív klinikai vizsgálatban 143 beteget két csoportra (ERAS vs. prehabilitáció) randomizáltunk. A kísérletben résztvevők olyan 18 évnél idősebb betegek, akiknél a colorectalis carcinoma műtét előre tervezett volt. A prehabilitációs csoport tagjai négy héten át naponta sétáltak, és végeztek otthoni légzőgyakorlatokat hetente növekvő intenzitással, emellett rendszeresen részt vettek tanácsadáson és relaxációs tanfolyamon. A kontrollcsoport tagjai ilyen típusú előkezelésben nem részesültek. Vizsgáltuk a betegek funkcionális, tápláltsági és pszichés állapotát jellemző paramétereket, valamint a kórházi tartózkodás hosszát, a mortalitási és morbiditási mutatókat. Eredmények: Demográfiai mutatókban, korban, nemben, CR-POSSUM score tekintetében a két csoport között különbség nem volt. A funkcionális paramétereket tekintve mind a 6 perces járástávolság ($p < 0,001$), mind a légzőtréner használatával mért vitálkapacitás ($p = 0,005$) esetén a prehabilitációs csoportban szignifikáns különbség mutatkozott az ERAS csoporthoz viszonyítva. Ugyanakkor a kórházi tartózkodás hosszában, mortalitásban és morbiditásban az ERAS és a prehabilitációs csoport között szignifikáns különbség nem volt kimutatható. Következtetés: A prehabilitációs program kelet-közép-európai, így a magyar egészségügyi rendszerben is megvalósítható, új szemléletű koncepció. A mortalitásban, morbiditásban, kórházi tartózkodás hosszában szignifikáns különbség nem mutatkozott, azonban a funkcionális állapotjavulás egyértelműen megfigyelhető a prehabilitációs betegcsoport esetén az ERAS csoporthoz viszonyítva.

Témavezető:

Dr. Szijártó Attila, *docens*, Semmelweis Egyetem I. Sz. Sebészeti Klinika
Dr. Bánky Balázs, *osztályvezető főorvos*, Szent Borbála Kórház

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Egyéni finanszírozás
Etikai engedély: 48931-9/2018/EKU



A célzott epigenetikai terápia lehetőségének megteremtése follicularis lymphomában: az EZH2 mutációs státusz meghatározása a hazai betegpopulációban

Bátai Bence

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi kar, IV.

Kulcsszavak: EZH2; follicularis lymphoma; epigenetika

Bevezetés: A follicularis lymphoma patogenezisének hátterében álló genetikai eltérések közül kiemelkedő jelentőséggel bírnak az epigenetikai szabályozásban részt vevő géneket érintő mutációk. A follicularis lymphomás betegek mintegy negyedében aktiváló mutációkat hordozó EZH2 hiszton metil-transzferáz különösen jó gyógyszer célpontnak bizonyult. A vizsgálatok eredménye szerint az EZH2 gátló terápiából nagyobb mértékben profitálnak az EZH2 mutációt hordozó betegek, a vad típusú gént hordozókhoz képest. **Célkitűzés:** Célként tűztük ki a hazai follicularis lymphomás betegpopulációban az EZH2 mutációs státusz meghatározását, és ezáltal az EZH2 gátló terápiára várhatóan fogékony betegek azonosítását. Célunk volt az EZH2 mutációanalízis optimalizálása digitális droplet PCR-rel, és a rutin EZH2 mutációanalízis lehetőségének megteremtése a hazai onkohematológiai diagnosztikában.

Anyagok és módszerek: A hazai hematológiai centrumokban kezelt 321 follicularis lymphomában szenvedő beteg csontvelő, illetve nyirokcsomó biopsziás készítményeiből izolált DNS mintákban az EZH2 gén Y646, A682, és A692 mutációs forráspontjainak vizsgálatát ddPCR módszerrel végeztük el. 263 beteg esetében vizsgáltuk a klinikai adatok és az EZH2 mutációs státusz összefüggését is.

Eredmények: A hazai follicularis lymphomás betegek 24,3%-ában (78/321) azonosítottuk az EZH2 funkciónyeréssel járó mutációit. Leggyakrabban az Y646N (35%, 28/81), Y646F (20%, 16/81), Y646S (16%, 13/81) aminosavak mutációi fordultak elő. Vizsgálva az EZH2 mutációs státusz és a klinikai adatok összefüggését, az irodalmi adatokkal ellentétben, az EZH2 mutációs státusz egy esetben sem mutatott szignifikáns összefüggést a túlélési adatokkal. **Következtetés:** Sikeresen elvégeztük az EZH2 mutációs státusz meghatározását a hazai follicularis lymphomás betegpopuláció mintegy hatodánál, ami alapul szolgálhat az EZH2 mutációt hordozók részesüléséhez az EZH2 gátló terápiából annak bevezetésekor a klinikai ellátásba. Sikerrel beállítottuk az EZH2 mutációanalízisét ddPCR módszerrel, ami lehetővé teszi a mutációs státusz rutin diagnosztikai meghatározását a hazai gyakorlatban, és megteremtheti az első célzott epigenetikai terápia lehetőségét follicularis lymphomában.

Témavezető:

Dr. Bödör Csaba, *tudományos főmunkatárs,*
SE I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: -

Etikai engedély: ETT-TUKEB, 2017.03.10., 14383-2/2017/EKU



Vezikuláris és keringő genetikai elemek a gyermekkori akut leukémiák idegrendszeri érintettségének diagnosztikájában

Egyed Bálint

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, V.

Kulcsszavak: liquidbiopszia, mikroRNS, exoszóma, gyermekkori leukémia

A központi idegrendszeri (KIR) relapszus a terápia sikertelenségének jelentős oka gyermekkori akut leukémiákban. A KIR blasztos infiltrációjának megállapítására és követésére a lumbálpunkciót követő liquor-citológiánál érzékenyebb módszer jelenleg nincs.

Célul tűztük ki blasztspecifikusnak leírt mikroRNS-ek (miR) expressziójának mérését akut leukémiások testfolyadékaiban (perifériás vér, Pv; csontvelő, Csv; liquor, Liq). Kerestük a meningeális érintettséggel korreláló miR-mintázatot. Vizsgáltuk a diagnosztikában ígéretes exoszómák kimutathatóságát Liq-ban.

Először nagy áteresztőképességű vizsgálattal összesen 25 akut limfoblasztos (ALL) ill. mieloid leukémiás gyermek PV-izolátumában mértük 47 miR szintjét qPCR-rel (TaqMan Array 384-well Cards). A vizsgált néhány KIR-i érintettségű (KIR+) betegnél jelentősen upregulált négy miR szerepét bővített populáción, a terápiájuk több ellenőrzőpontján vett összesen 130 mintán (Pv, Csv, Liq) validáltuk. A natív Liq-ból szeparálható (Invitrogen Exosome Human CD63 Isolation) exoszómák mennyiségét áramlási citometriával mértük. Az adatelemzést, lineáris modellillesztést R környezetben végeztük (NormqPCR, limma csomagok).

A KIR+ ALL-esek diagnóziskori Liq-mintáiban több mint 35-ször magasabb volt a miR-181a expressziója, mint a meningeálisan nem érintett betegekében ($p=2,7E-3$). A KIR-i infiltráció Csv-i mintákban is többszörös miR-181a kifejeződéssel járt (fold change, FC=15,48; $p=0,047$), míg Pv-ben nem volt kimutatható eltérés. Meningeális leukémiában a miR-181a diagnóziskori szintje a kezelés 33. napjára az ALL-esek Csv-i és Pv-mintáiban is konzisztensen csökkent (FC=187,92; $p=6,4E-4$ és FC=14,64; $p=0,017$ rendre). A nem limfoid akut leukémiásokat is bevonva a Csv-ben mért 0. napi miR-181a koncentráció – függetlenül az idegrendszeri státusztól – gyengén korrelált a Pv-szinttel ($R=0,55$; $p=0,042$; Pearson). A Liq exoszómák aránya egyetlen vizsgált mintában sem haladta meg az 1,16%-ot a szeparálómódszer maximális kihozatalához viszonyítva.

Megerősítő vizsgálatok után a miR-181a a KIR-i leukémiáról megbízható információval szolgálhat akár a lumbálpunkció elkerülésével is (Csv-i szintmérés), míg a vezikuláris miR-meghatározás a Liq-ban várhatóan nem bővíti az egyénre szabott prognosztikai markerek eszköztárát.

Témavezető:

Prof. Dr. Kovács Gábor, *egyetemi tanár*, SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika
Félné Dr. Semsei Ágnes, *egyetemi adjunktus*,
SE Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-18-2-I-SE-37); NKFIH K115861 (vezető kutató: Erdélyi D); Magyar Gyermekonkológiai Hálózat támogatása (01/MGYH-MGYGYT/2018); MOL Tehetségtámogató Program Művészet-tudomány Klasszis 2017

Etikai engedély: ETT-TUKEB, 2015.12.21., 60106-1/2015/EKU (0613/15)



JEGYZÉK

az Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP) ösztöndíját a 2018/2019. tanévre elnyert, a Semmelweis Egyetem graduális képzéseiben részt vevő hallgatók beszámoló előadásairól és posztereiről, amelyek a XXIV. Korányi Frigyes Tudományos Fórumon kerültek bemutatásra

Ösztöndíjas neve	Kar	Előadás címe
Benke Fruzsina Erika	SE ETK	Kortárs egészségfejlesztés hatására bekövetkező attitűdváltozások kisiskolások körében
Bíró János	SE ÁOK	T-sejt receptor klonalitás vizsgálata primer tüdő adenocarcinómákban és a hozzájuk tartozó agyi áttétekben
Borsodi Kinga	SE GYTK	A bradykinin B2 receptor szerepe és jelátviteli útvonalai a húgyhólyag simaizom működésének szabályozásában.
Csaba Márton	SE ÁOK	Perinatális stressz indukálta rövid- és hosszútávú emléknymok vizsgálata <i>C. elegans</i> modellen
Egyed Bálint	SE ÁOK	Vezikuláris és keringő genetikai elemek a gyermekkori akut leukémiák idegrendszeri érintettségének diagnosztikájában
Fábián Márk	SE GYTK	Új típusú ciklin-dependens kináz inhibitorok fejlesztése
Gecse Kinga	SE GYTK	A FAAH és FKBP5 gének stresszválaszt befolyásoló hatásának vizsgálata agyi képzőanyag előállításával
Hajdú Rozina Ida	SE ÁOK	Pajzsmirigyhormonszintek, valamint a korai diabéteszben fellépő szénhidrátanyagcsere és csapószin eltérések közötti összefüggés vizsgálata
Karádi Dávid Árpád	SE ÁOK	Nagy hatékonyságú opioid ágens és a morfin hatása diabéteszes polineuropátiás állatmodellen
Kerkovits Nóra	SE ÁOK	A C3a komplementfehérje vazóaktív hatása és az azt közvetítő jelátviteli mechanizmusok
Kovács Klaudia	SE ÁOK	A perifériás érsérültek prehospitális, hospitális ellátásának, valamint az Országos Mentőszolgálat elektronikus dokumentációs rendszerének ismertetése

Laodcsi Lilla Diána	SE GYTK	Ciklusos béta-aminosavak fitoanalitikai elemzése Ononis fajokban
Lévai Eszter	SE ÁOK	Dializáló folyadékok és additívumok HPMC és HU-VEC sejtvonalak transzmembrán rezisztenciájára és - transzportjára gyakorolt hatásának vizsgálata
Major Ábel	SE GYTK	Peri-szomatikus gátlás változása Alzheimer modell állatban
Matányi Marianna	SE ÁOK	Corpus callosum hiánnyal rendelkező gyermekek reakcióidejének vizsgálata egy új szűrő eljárás segítségével
Sayour Alex Ali	SE ÁOK	Újfajta kardioprotektív gyógyszer család vizsgálata szívizominfarktusban
Sayour Viktor Nabil	SE ÁOK	Házisértés és göttingeni törpesértés összehasonlítása az akut miokardiális infarktus-indukálta szív-elégtelenség zárt mellkasú modelljeiben
Schnabel Karolina Kornélia	SE ÁOK	A podocin interallelikus interakcióinak vizsgálata Caenorhabditis elegans modellen
Thaly Anna	SE ETK	Gyógytornász hallgatók testtartásának, testtudatának és testképének vizsgálata
Tordai Csongor	SE ÁOK	Szkizofrén páciensből és egészséges családtagjaiból nyert neuronális progenitor sejtek kalcium jeleinek vizsgálata
Tóth Ilona	SE ETK	A just Physio kidding szoftver alkalmazása a gyermekrehabilitációban
Vecsey-Nagy Milán	SE ÁOK	Új generációs szív-CT képminőségének vizsgálata a szívfrekvencia függvényében
Végh András	SE ÁOK	G-quadruplexek stabilitása és kölcsönhatásaik: új targetek a molekuláris onkológiában
Vén Krisztina	SE ÁOK	A lizofoszfatidsav érhatása függ a zsírsavlánc telítettségétől és az életkortól
Virág-Tulassay Eszter	SE ÁOK	A fizikai edzés hatására létrejövő pitvari remodeláció vizsgálata sportszív kisállatmodelljében

