

1. terem (SIOT 0038 terem)

- **Tóth Tünde**
- **Lillik Veronika**
- **Varga Veronika**
- **Kató Dorottya**

2. terem (SIOT 0039 terem)

- **Bosnyák Inez**
- **Fazekas Balázs**
- **Turcsán Márton**



Tóth Tünde (VI. évfolyam, PTE ÁOK Anatómiai Intézet, PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika Hematológiai Tanszék)

Témavezetők:

Dr. Tamás Andrea, egyetemi docens, Anatómiai Intézet

Dr. Alizadeh Hussain, egyetemi docens, I. sz. Belgyógyászati Klinika Hematológiai Tanszék

PACAP és más bioaktív faktorok vizsgálata myeloma multiplexes betegek vérplazma mintáiban

Az immunmoduláns tulajdonságokkal is rendelkező hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) esetében in vitro, in vivo és klinikai kutatásokban igazolták a fehérje antitumor és vesevédő hatását myeloma multiplexben. A PACAP számos proinflammatorikus faktor termelésének szabályozásában is részt vesz (pl. TNF- α , IL-6, MIP-1 α), befolyásolhatja a myeloma sejtek által módosított csontvelői mikrokörnyezet bonyolult citokinhálózátát, ezáltal hatással lehet a betegség lefolyására, progressziójára és a különböző szervkárosodások kialakulására. Korábbi vizsgálataink során igazoltuk, hogy a myeloma multiplexes betegek plazma PACAP szintje alacsonyabb az egészséges kontrollokhoz képest. Kimutattuk, hogy a remisszióban lévő, Revised International Staging System alapján alacsonyabb stádiumú, alacsonyabb plazmasejtarányú, valamint lenalidomid alapú kombinációs terápiában részesült páciensek PACAP értékei magasabbak.

Kutatásunk célja a kezelt myeloma multiplexes betegek plazma PACAP-38 szintjének vizsgálata ELISA módszer segítségével, valamint különböző bioaktív faktorok (IFN- γ , IL-2, IL-3, IL-6, IL-9, IL-10, IL-17A, MIP-1 α , TNF- α , TGF- α) analízise Luminex módszer alkalmazásával (beteg:n=29;kontroll:n=10). Vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy a

klinikai paraméterektől függően változnak-e a különböző kemokinek és citokinek plazmaszintjei, valamint értékeik korrelálthatók-e a PACAP-38 szintjének változásával.

Az eredmények közül a plazmasejtek proliferációját, migrációját és túlélését segítő; osteoclast aktivátor MIP-1 α (makrofág gyulladásos protein-1 α)-val kapcsolatosakra fókuszálva kimutattuk, hogy a kemokin a magasabb plazmasejtarányú, vesebetegségben szenvedő páciensek esetében emelkedik. Értéke pozitív összefüggést mutat a szérum kreatinin és az alábbi citokinek mennyiségével: IFN- γ , IL-3, IL-9, IL-17A, TNF- α . Vesebeteg és aktív betegségben szenvedő páciensek esetében a PACAP-38 és a MIP-1 α negatív korrelációját tudtuk igazolni.

Jelen vizsgálatunkban a rosszabb prognózissal járó emelkedett MIP-1 α szintek PACAP-pal való negatív korrelációja is megerősíti azt a feltételezést, hogy ezen neuropeptidnek is fontos szerepe lehet a betegség következtében kialakuló csontvelői mikrokörnyezet megváltozott faktorexpressziójában, valamint a vesekárosodás kialakulásában, mely patomechanizmusok feltérképezésére további vizsgálatokat tervezünk.

□

Lillik Veronika (VI. évfolyam, Általános orvos szak, Transzlációs Medicina Intézet)

Témavezető: Dr. Mikó Alexandra, Ph.D., egyetemi adjunktus, Transzlációs Medicina Intézet

Exoszómák, mint prognosztikai biomarkerek a hasnyálmirigy duktális adenokarcinómában – szisztematikus áttekintés és meta-analízis

Bevezetés: A folyékony biopszia szerepe egyre nagyobb hasnyálmirigyrákban, mivel nagyon megbízható diagnosztikai és nyomon követési biomarkerekre van szükség ezen rendkívül halálos rosszindulatú daganat esetében. Kutatásunk célja egy szisztematikus áttekintés és metaanalízis készítése volt a vérből izolált exoszomális biomarkerek prognosztikai értékéről hasnyálmirigy duktális adenokarcinómában (PDAC).

Módszerek: 2021. január 18-án szisztematikus keresést végeztünk a MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science és CENTRAL adatbázisokban és olyan tanulmányokat vontunk be analízisünkbe, amelyek a pozitív vagy negatív exoszomális biomarkerekkel rendelkező PDAC-betegek teljes (OS) és progressziómentes túléléséről (PFS) számoltak be. Végül tizenegy kutatás 634 betege volt alkalmas meta-analízisre. A statisztikai elemzés során 95%-os konfidenciaintervallumok (CI) véletlen hatás modelljével határoztuk meg az összevont többváltozós-korrigált (AHR) és egyváltozós relatív kockázatokat (UHR).

Eredmények: A pozitív exoszomális biomarkerek kimutatása a mortalitás

(UHR=2,81;CI:1,31–6,00; $I^2=88,7\%$;p<0,001) és a progresszió (UHR=3,33;CI:2,33–4,77; $I^2=0$;p=0,879) kockázatát is növelte a betegség különböző stádiumaiban. A preoperatív azonosított pozitív exoszomális biomarkerek magasabb mortalitási kockázatot jeleztek reszekálható stádiumban (UHR=5,55;CI:3,24–9,49; $I^2=0$;p=0,898). A nem reszekálható stádiumú betegségben a mortalitás kockázata nem nőtt szignifikánsan pozitív exoszomális biomarkerek jelenléte esetén (UHR=2,51;CI:0,55–11,43; $I^2=90,3\%$;p<0,001). A kimutatható exoszomális mikroribonukleinsavak csökkent OS-sel (UHR=4,08;CI:2,16–7,69; $I^2=46,9\%$;p=0,152) társultak különböző stádiumokban.

Következtetés: Eredményeink tükrözik az exoszomális biomarkerek megbízhatóságát a PDAC prognózisának értékelésében. Az általunk észlelt heterogenitás a vizsgálati módszerek változékonyságát és ezek egységesítésének szükségességét tükrözi a klinikai felhasználás megkezdése előtt.

□

Varga Veronika Mária (III. évfolyam, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika)

Szülést követő hormonstátusz vizsgálata

Bevezetés: A mesterséges megtermékenyítési eljárást követően eddig több, mint 8 millió gyermek látta meg a napvilágot. Az in vitro fertilizációs (IVF) eljárások során az anyai szervezetet hormonális kezelések érik. Kutatásunk során azt vizsgáltuk, hogy a mesterséges megtermékenyítési eljáráson átesett anyák hormonális státusza hogyan alakul a szülést követően.

Módszerek: Vizsgálatunk során a PTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán IVF eljárást követően szült anyákat (n=15) és természetes úton fogant anyákat (n=7) vontunk be vizsgálatunkba, mely során szülést követően mértük az inzulin, progeszteron, tesztoszteron és prolaktin szintjüket.

Eredmények: A mesterséges megtermékenyítési eljáráson átesett anyák átlagéletkora magasabb volt, mint a természetes úton fogant anyáké, míg a testtömeg index értékek hasonlóak voltak a két csoportban. Az IVF eljárással fogant anyák inzulin, progeszteron és prolaktin szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a természetes úton fogant anyáknál mérhető értékek. A plazma tesztoszteron szintek hasonlóak voltak a két vizsgálati csoportban.

Következtetések: A mesterséges megtermékenyítése eljáráson átesett anyák szülést követő hormonstátusza megváltozottnak bizonyult a spontán megtermékenyült anyákéhoz képest. Jövőbeni terveink között szerepel hormonstátuszuk vizsgálata a szülést követő időszakban.

□

Kató Dorottya, Lillik Veronika (VI. évfolyam, Transzlációs Medicina Intézet)

Témavezető: Dr. Mikó Alexandra, egyetemi adjunktus

Életminőség és stressz felmérés akut pancreatitísen átesett és krónikus pancreatitises betegekben

Bevezetés: Az akut pancreatitis (AP) egy súlyos gyulladásos kórkép, amely irreverzibilis szövödményekhez vezethet, krónikus pancreatitis (CP) alakulhat ki. Krónikus betegségekből gyakori a magasabb stressz-szint, ami alacsonyabb életminőséggel járhat. Vizsgálatunk célja ezen faktorok összehasonlítása CP-s valamint AP-n átesett betegekben.

Módszerek: A GOULASH-PLUS az AP obszerváció, longitudinális vizsgálata a GOULASH vizsgálat betegpopulációjának 6 évig tartó utánkövetésével. Az 1-2 évben megjelent CP és non-CP betegek által, kutatási adminisztrátor felügyeletével kitöltött 36 kérdésből álló Short Form Survey (SF-36) életminőség, valamint a *Perceived Stress Scale* (PSS) kérdőívre adott válaszokat elemeztük. A statisztikai elemzéseket Fisher-egzakt, valamint Wilcoxon teszttel SPSS, 28.0.1 szoftver segítségével végeztük.

Eredmények: Az első évben 224 beteg töltötte ki a kérdőívet, 21 a CP és 203 a non-CP csoportba tartozott. A férfi-női nem arány 20:1 a CP, valamint 107:96 a non-CP csoportban. Az átlagéletkor $55,7 \pm 15$ a CP, míg $54,5 \pm 9$ a non-CP betegek esetén. A PSS kérdőív kapcsán nem volt különbség az alacsony, közepes, valamint magas szintű stressz kategóriák között a CP és non-CP csoportokban ($p=0.095$). Az SF-36 kérdőív mentális és fizikális státuszt felmérő 8 pontja között nem találtunk különbséget a CP és non-CP csoportokban. Az SF-36 összpontszámában nem volt különbség a CP és non CP betegek között ($593,9 \pm 149,2$; $630,4 \pm 136,8$; $p=0,20$). A második évben 113 beteg (13 CP, 100 non-CP) töltötte ki a

kérdőívet, itt sem találtunk különbséget a PSS és SF-36 kérdőív pontjaiban.

Következtetés: Az életminőséget és stressz szintet felmérő SF-36 és PSS kérdőív nem mutatott különbséget a CP és non-CP csoportokban, azonban vizsgálatunk kis elemszámára való tekintettel a jövőben a betegek számának bővítése tervezett.

□ **Bosnyák Inez** (IV. évfolyam, Anatómiai Intézet)

Témavezetők: Prof. Dr. Reglödi Dóra, Szabó Edina

PACAP és PAC1 receptor eloszlása a humán szemben

A hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) fontos szerepet játszik különböző fiziológiás és patológiás folyamatokban egyaránt, megtalálható a központi idegrendszerben és számos perifériás szövetben is. In vivo és in vitro vizsgálatok kimutatták neuroprotektív és általános citoprotektív hatását. Többek között a látószervben is jelen van, csarnokvíz termelését szabályozó, retinoprotektív, illetve a pupilla reflexben és a cirkadián ritmus szabályozásában betöltött szerepét is már bizonyították állatmodellekben, viszont csak kevés adat áll rendelkezésünkre előfordulásáról az emberi szemben. Kutatásunk célja a PACAP38, ami a domináns forma emlősökben, és specifikus receptora (PAC1R) eloszlásának feltérképezése a humán szemgolyóban.

Anti-PACAP38 (n=7) és anti-PAC1R (n=7) antitestekkel jelölés és általános hematoxylin festés után digitalizált metszeteken szemikvantitatív analízist végeztünk, az immunpozitivitás mértékétől függően pontosztuk a struktúrákat. A minták a Patológiai és az Igazságügyi Orvostani Intézetekből származnak (etikai engedély: 6383-PTE 2018).

Erős PACAP és PAC1R immunpozitivitást mutatott az epithelium és endothelium corneae, míg a stroma negatív volt. A tunica fibrosa másik része, a sclera nem mutatott immunpozitivitást. A protein és a receptora is megtalálható az iris és a corpus ciliare különböző részeiben. A retina egyes részei is immunpozitívak voltak, legerősebben a stratum pigmenti retinae, a stratum plexiforme internum, kevésbé a stratum bacili et coni, a stratum granulosum internum és az optikus rostok rétege. A ganglion sejtek rétege specifikus mintázatot mutatott teljesen negatív és nagyon erősen pozitív sejtekkel. A nervus opticus gliasejtjei a receptor esetén mutattak pozitivitást, míg a neuropil mindkét esetben immunoreaktív volt.

Míndeze alapján az in vitro és az in vivo állatkísérletek eredményei valószínűleg az emberi szemre is vonatkoztathatóak.

□

Fazekas Balázs (VI. évfolyam)

Központi idegrendszeri tranziens receptor potenciál ankyrin 1 szerepének vizsgálata akut alkohol expozíció egérmodelljében

Bevezetés: A centrális-projekciójú Edinger-Westphal mag (EWcp) szerepe ismert az alkohol abúzus kialakulásában. Munkacsoportunk korábban kimutatta, hogy az EWcp urocortinerg neuronjai a központi idegrendszerben egyedülálló módon jelentős mennyiségű tranziens receptor potenciál ankyrin 1 (TRPA1) kation csatornát expresszálanak. A periférián lokalizálódó TRPA1 szerepe jól ismert, azonban a központi idegrendszeri TRPA1 funkciójáról nagyon kevés adat áll rendelkezésre. Célunk ezért az EWcp-ben kifejeződő TRPA1 szerepének felderítése akut alkohol expozíció egérmodelljében.

Módszerek: Vizsgálatainkat 12 hetes hím TRPA1 génkiütött (KO) és vad típusú egereken végeztük. Mindkét genotípus esetén az állatok felét intraperitonealisan 1g/ttkg 6%-os etanollal

(n=14), másik felét pedig fiziológiás sóoldattal (n=14) kezeltük. 2 órával később transzkardiális perfúziót végeztünk. Az EWcp területén c-Fos immunhisztokémiát végeztük a neuronális aktiváció vizsgálatára. RNAscope in situ hibridizációval vizsgáltuk a TRPA1 és az urocortin 1 (UCN1) mRNS expresszió változásait, melyet UCN1 immunhisztokémiával kombináltunk.

Eredmények: Alkohol kezelés hatására jelentős c-Fos aktivációt tapasztaltunk mindkét genotípusban, továbbá a TRPA1 mRNS expressziója a vad típusú egerekben szignifikánsan csökkent. Az UCN1 mRNS expressziója nem változott a kezelés hatására, azonban a peptid szintű kimutatása során a KO egerekben bazálisan kevesebb UCN1-et találtunk, továbbá megfigyeltük, hogy eltérően regulálódik a peptid vad és KO egerekben alkohol hatására: vad típusúakban csökken, míg a génhíányos egerekben nő az UCN1 peptid tartalom a neuronokban.

Következtetés: Az alkohol kezelés következtében csökkenő TRPA1 expressziója befolyásolhatja az UCN1 peptid ürülését, kationcsatornaként részt vehet a neuropeptidek felszabadulásának szabályozásában, ezáltal fontos szerepe lehet az alkohol abúzusban.

□

Turcsán Márton (PTE ÁOK V. évfolyam, Szívgyógyászati Klinika

Témavezetők: Dr. Kupó Péter, Dr. Jánosi Kristóf, PTE KK szívgyógyászati klinika

Intracardialis ultrahang vezérelt, valamint konvencionálisan végzett cavotricuspidalis isthmus ablációk összehasonlító vizsgálata

Bevezetés: Típusos pitvari flutter miatt végzett katéterablációs beavatkozások során a cavotricuspidalis isthmus (CTI) ablációját végzik. Intrakardiális ultrahang (ICE) használatával az anatómiai struktúrák valós időben vizualizálhatók, így az ablációs beavatkozásokhoz felhasznált röntgensugárzás mértéke csökkenthető.

Módszerek: Retrospektív vizsgálatunkba 154 beteg került bevonásra, akik Klinikánkon a vizsgálati periódusban típusos pitvari flutter miatt CTI abláción estek át. 84 beteg esetében a beavatkozás ICE-vezérelten végeztük, míg 70 beteg beavatkozása röntgensugárzás-vezérelten történt. Ezt követően összehasonlítottuk a procedurális és utánkövetési adatokat.

Eredmények: ICE használatával jelentősen csökkent a beavatkozásokhoz használt fluoroszkópia összsidőtartama (2.28 ± 1.0 min vs. 15.3 ± 10.2 min; $p < 0.01$) és dózisa (2.23 ± 1.44 mGy vs. 44.09 ± 25.23 mGy; $p < 0.01$), továbbá a proceduraidő is (67.6 ± 25.8 min vs. 79.6 ± 23.9 min; $p < 0.01$). Az összlablációs idő (826 ± 445 s vs. 978.5 ± 676.8 s; $p < 0.01$), valamint az első és utolsó abláció között eltelt idő (25.0 ± 14.0 min vs. 43.0 ± 26.5 min; $p < 0.01$) szintén szignifikánsan rövidebbnek mutatkozott az ICE-vezérelt beavatkozások során. Az akut sikerarány 100% volt a teljes betegpopulációban, major szövődmény egyik csoportban sem jelentkezett. A 2.13 ± 1.17 éves átlag utánkövetési periódus során 90.9%-os hosszútávú sikerarányt regisztráltunk, a két csoport között e tekintetében nem találtunk különbséget (ICE-vezérelte csoport: 94.1%; konvencionális csoport: 87.1%; $p = 0.14$).

Konklúzió: ICE felhasználásával csökkenthető a fluoroszkópia időtartama és dózisa, az ablációs idő, valamint a procedura időtartama is a konvencionális, kizárólag fluoroszkópia-vezérelten végzett beavatkozásokhoz képest CTI abláción áteső beteg esetén.