



A blue ink signature of Dr. Godó Ferenc, written over a horizontal line.

Dr. Godó Ferenc
IGAZGATÓ

A blue ink signature of Miklós Gabriella, written over a horizontal line.

Miklós Gabriella
FŐSZERVEZŐ

2021. MÁJUS 6-7.

EMLÉKLAP

Tanúsítjuk, hogy

Tóth Tünde

a XXV. Korányi Frigyes Tudományos Fórumon

Endogén PACAP vizsgálata Parkinson-kóros
betegek vérmintáiban
című előadásával részt vett.



Neurodegeneratív megbetegedések, ideg- és viselkedéstudományok

A szekció időpontja:

2021. május 6. 9:30-12:00

A SZEKCIÓ POSZTEREI

Előadó	Előadás címe
Berente Dalida Borbála	Vizuomotoros készségekre épülő új automatikus diagnosztikus módszer Alzheimer-kórban
Hegedűs András	Hogyan befolyásolja a Tourette-szindróma a gyermekek vizuális asszociatív tanulási képességeit?
Káposzta Zalán Czoch Ákos	Az agy eltérő funkcionális állapotainak vizsgálata nyugalmi állapotban és kognitív terhelés során, elektroencefalográfia segítségével
Kegyes-Brassai Anna	Alvási makrostruktúra, kognitív tünetek és agyi szerkezeti eltérések Alzheimer-kórban: lehetséges összefüggések?
Kellermayer Anna Nyerges Miklós	Neuron-mikroglia interakciók vizsgálata fejlődő agyban
Major Ábel	Median raphe szabályozza a félelmi emlékek visszahívását
Sebestény Réka Zsófia	A félelmi memóriában fontos nucleus incertus célsejt szelektivitása
Sebők Hunor	A hippocampus alternatív kolinerg beidegzése
Tóth Tünde	Endogén PACAP vizsgálata Parkinson-kóros betegek vérmintáiban
Vámosi Márton György	A D3 dopamin receptor agyi eloszlásának vizsgálata fluoreszcens antipszichotikummal

Endogén PACAP vizsgálata Parkinson-kóros betegek vérmintáiban

Tóth Tünde

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, V.

Kulcsszavak: Parkinson-kór; PACAP; DBS; ELISA

A hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) dopaminerg sejtekre kifejtett neuroprotektív hatását számos Parkinson-kórt modellező kísérletben bizonyítottuk, ezért feltételezhető, hogy a klinikai kórkép patomechanizmusában is fontos szerepet játszik. Az endogén PACAP szint szignifikáns eltérést mutat különböző betegségekből, így potenciális biomarkerként segíthet egyes betegségek diagnosztikájában, prognózisának megítélésében. Idegrendszeri kórképekben PACAP szint emelkedést írtak le agyvérzések, traumatikus agysérülések és migrén esetén, míg alacsonyabb szintet detektáltak Alzheimer-kórban, sclerosis multiplex-ben, de nem találtak elváltozást parkinsonos betegek liquor vizsgálatában.

Kutatásunk célja a parkinsonos betegek (n=107) plazmájában mérhető endogén PACAP szint vizsgálata volt ELISA módszer segítségével. Arra kerestük a választ, hogy változik-e a PACAP szint a betegség előrehaladtával a kontroll csoporthoz képest (n=39), és a különböző kezelések befolyásolják-e a fehérje szintjét. Korrelációt kerestünk továbbá a PACAP szint és a betegség súlyosságát jelző Hoehn-Yahr (HY), MDS-UPDRS skálák, és az alvási panaszokat mutató ESS skála értékei között is.

A parkinsonos betegcsoportban alacsonyabb PACAP szintet mértünk a kontroll csoporthoz képest, amely szignifikáns emelkedést mutatott a mély agyi stimuláción (DBS) átesett páciensek esetében. A legalacsonyabb PACAP értékeket az 50 évnél idősebb, HY3 stádiumban lévő betegeknél detektáltuk. A gyógyszeres terápia elemzése során és az MDS-UPDRS skála esetében nem találtunk szignifikáns összefüggéseket, azonban mérsékelt alvászavar esetén nőknél alacsonyabb PACAP szintet mértünk.

A parkinsonos betegekben detektálható alacsonyabb PACAP szint, valamint annak DBS kezelést követő szignifikáns emelkedése megerősítik azt a feltételezést, hogy a PACAP neuroprotektív hatásának szerepe lehet ezen betegségben. A DBS kezelésen átesett páciensek esetében mérhető emelkedett PACAP szint pontos eredete még nem ismert, ezért a patomechanizmus feltérképezésére további vizsgálatokat tervezünk.

Témavezető:

Dr. Tamás Andrea, egyetemi docens, PTE ÁOK-Anatómiai Intézet

Dr. Polgár Beáta, egyetemi adjunktus, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet

Anyagi támogatás, ösztöndíj: K119759, K115874; GINOP-2.3.2-15-2016-00050 “PEPSYS”; EFOP-3.6.3-VEKOP-16-15 2017-00008; Hungarian Brain Research Program 2017-1.2.1-NKP-2017-00002; EFOP-3.6.2-16-2017-00008, University of Pécs Medical School KA Research Grant KA-2019-30; TAMOP-4.2.4.A/2-11-1-2012-0001; New Hungarian National Excellence Program UNKP-16-4-IV UNKP-2018-4; Hungarian Academy of Sciences MTA-TKI-14016; 20765-3/2018/FEKUTSTRAT, 2019 Fikp II., EFOP-3.6.1.-16-2016-000004, János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences.

ENDOGEN PACAP VIZSGÁLATA PARKINSON-KÓROS BETEGEK VÉRMENTÁIBAN



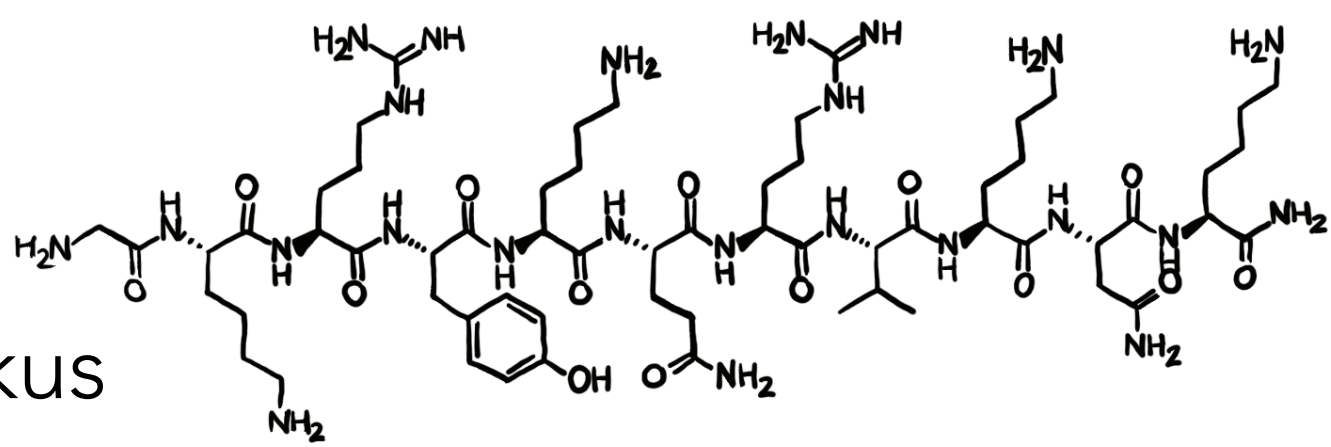
Tóth Tünde¹, Pham Dániel¹, Polgár Beáta², Jüngling Adél¹, Kovács Norbert³, Balás István⁴, Pál Endre³, Szabó Dóra⁵,
Fülöp Balázs Dániel¹, Herczeg Róbert⁶, Gyenesei Attila⁶, Szántó Zalán⁷, Reglődi Dóra¹, Tamás Andrea¹

¹Anatómiai Intézet, MTA-PTE PACAP Munkacsoport, ²Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet,
³Neurológiai Klinika, ⁴Idegsebészeti Klinika, ⁵Szívgyógyászati Klinika, ⁶Szentágotthai János Kutatóközpont, ⁷Sebészeti Klinika,
Általános Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs

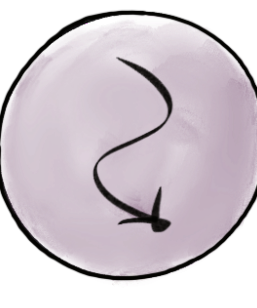
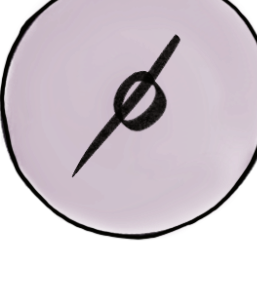


BEVEZETÉS:

A hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) egy antiinflammatorikus, antiapoptotikus és antioxidáns neuropeptid, melynek széleskörű neuro-, és citoprotektív hatásait számos Parkinson-kórt modellező, *in vitro* és *in vivo* kutatás során igazoltuk.



Az utóbbi tíz évben több kutatás foglalkozott az endogén PACAP szerepének vizsgálatával, különböző fiziológiás és patológiai állapotokban.

-  Szintjének szignifikáns emelkedését írták le poszttraumás stressz szindrómában, agyállományi és subarachnoidális vérzésekben, traumatikus agysérülés és migrénes roham esetén.
-  PACAP szint csökkenést írtak le Alzheimer-kórban és sclerosis multiplexben.
-  Korábbi kutatások nem mutattak ki PACAP szint változást Parkinson-kór esetén liqourban (n=8).

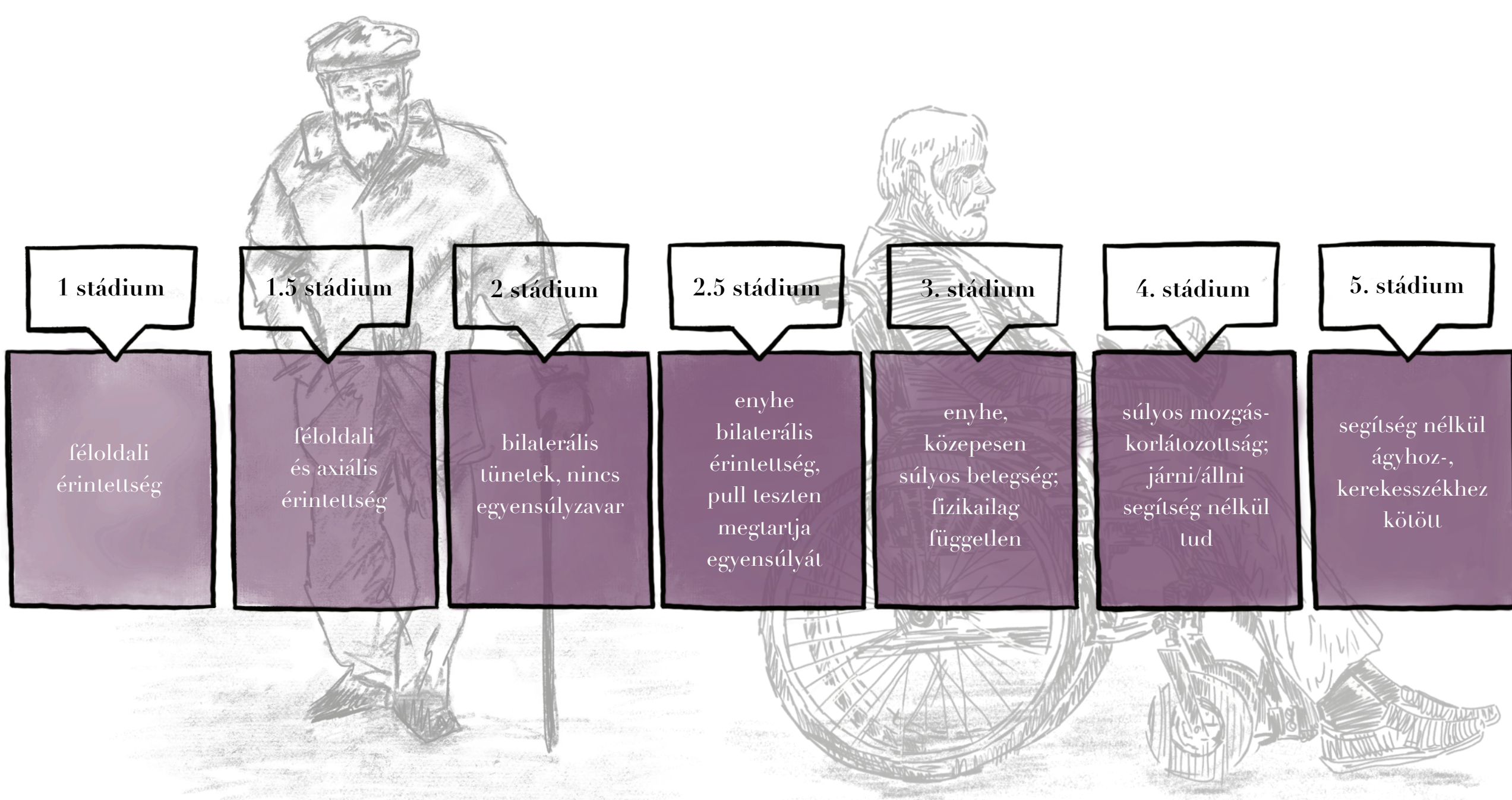
Kutatásunk célja a Parkinson-kóros betegek vérplazma mintájában mérhető endogén PACAP szint vizsgálata volt.

MÓDSZEREK:

Vizsgálatunk során EDTA által alvadást gátló vénás vért használtunk. Proteázgátlóként aprotinint alkalmaztunk. A mintáinkat hűtve tároltuk és hűtve centrifugáltuk. A PACAP-38 plazmaszintjének mérésére Sandwich típusú ELISA-t alkalmaztunk. A statisztikai elemzést SPSS-21-es programmal; egyutas ANOVA teszttel, Tukey-féle posthoc- és Spearman-féle korrelációanalízissel végeztük.



Összesen 107 Parkinson-kóros beteg és 39 egészséges kontroll személy mintáját vizsgáltuk. Arra kerestük a választ, hogy változik-e a PACAP szint a betegség előrehaladtával a kontroll csoporthoz képest, a különböző betegség típusok esetében (tremor domináns, akinetikus-rigid, kevert), és a különböző kezelések befolyásolják-e a fehérje szintjét. Korrelációt kerestünk továbbá a PACAP szintje és a betegség súlyosságát jelző Hoehn-Yahr (HY), MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Scale) skálák pontszáma között.



Hoehn-Yahr skála



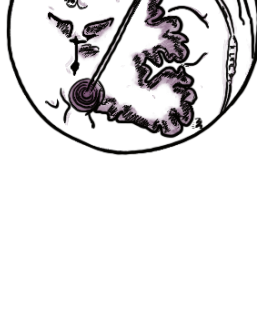
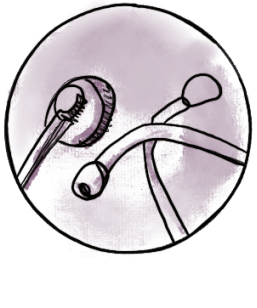
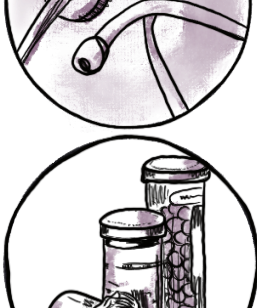
KONKLÚZIÓ:

Összefoglalásként elmondható, hogy a betegszám növelésével képesek voltunk összefüggést kimutatni a PACAP szintje, az életkor, a HYS, a betegség típusa és a mély agyi stimulációs kezelés között.

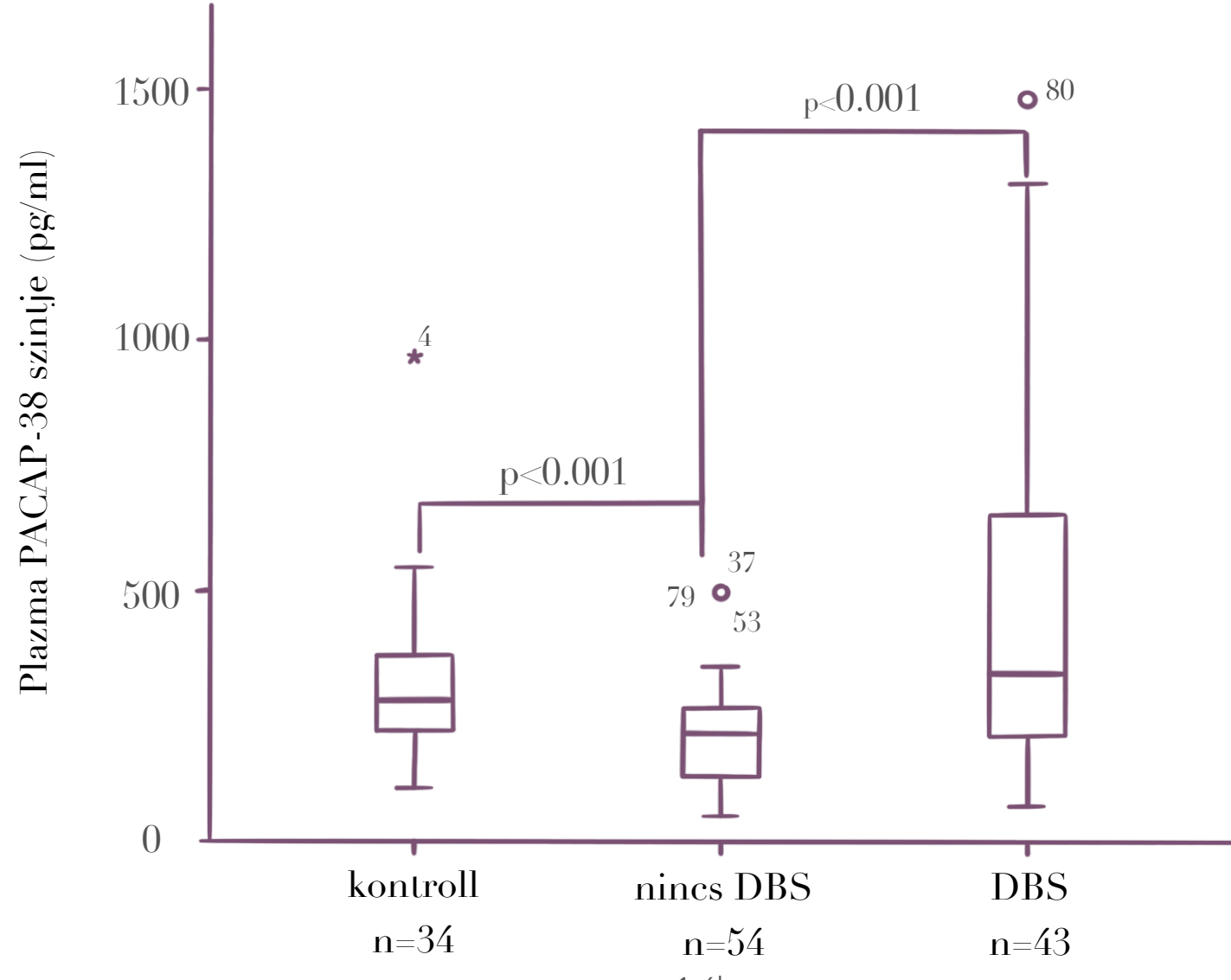
A parkinsonos betegekben detektálható alacsonyabb PACAP értékek, valamint ezek DBS kezelést követő szignifikáns emelkedése, továbbá a neuropeptid szintjének csökkenése a súlyosabb HY stádiumokban megerősítik azt a feltételezést, hogy a PACAP neuroprotektív hatásának szerepe lehet ezen betegségben. A DBS kezelésen átesett páciensek esetében mérhető emelkedett PACAP szint pontos eredete még nem ismert, ezért a patomechanizmus feltérképezésére további vizsgálatokat tervezünk.

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a PACAP a jövőben potenciális biomarkerként használható lehet a Parkinson-kór diagnózisában, prognózisának megítélésében.

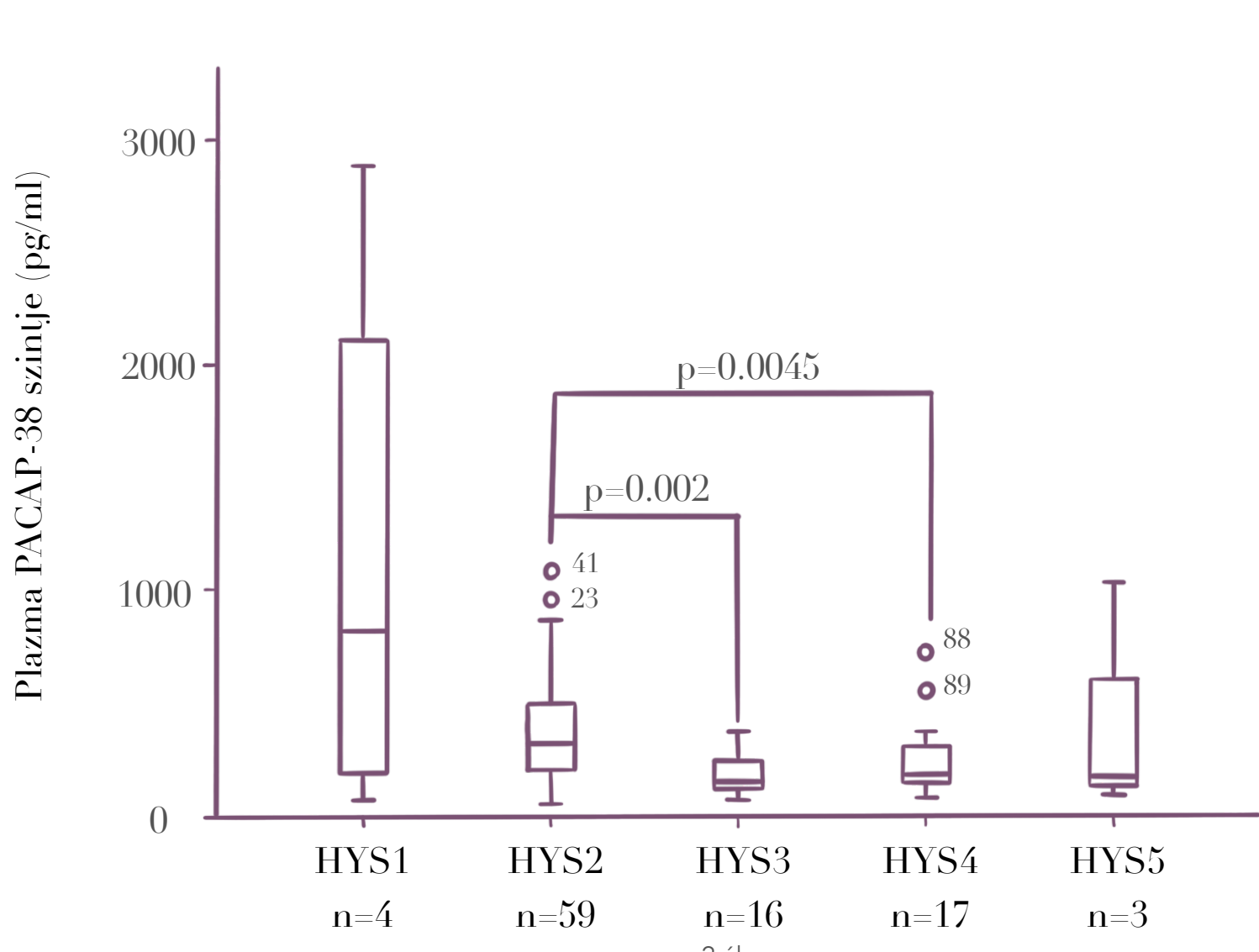
EREDMÉNYEK:

-  A Parkinson-kóros betegcsoportban, azon betegek körében, akik nem estek át mély agyi stimulációs (DBS) kezelésen, alacsonyabb PACAP szinteket mértünk a kontroll csoporthoz viszonyítva, mely szintek szignifikáns emelkedést mutattak a DBS kezelésen átesettek körében a nem kezelt csoporthoz képest (1. ábra).
-  A Hoehn-Yahr skála súlyosabb stádiumaiban alacsonyabb PACAP szinteket mértünk. Szignifikáns csökkenést írtunk le a HY2-es és HY3-as, HY4-es stádiumok között (2. ábra).
-  Az 50 évnél idősebb betegek körében szignifikánsan alacsonyabb PACAP szinteket detektáltunk a fiatalabb betegekhez viszonyítva (3. ábra).
-  A különböző betegségtípusok esetében kimutattuk, hogy a legrosszabb prognózissal járó akinetikus-rigid betegcsoportban a legalacsonyabbak a PACAP szintek (4. ábra).
-  Az MDS-UPDRS skála és a levodopa ekvivalens dózis (LED) esetében nem találtunk szignifikáns összefüggést (5. és 6. ábra).

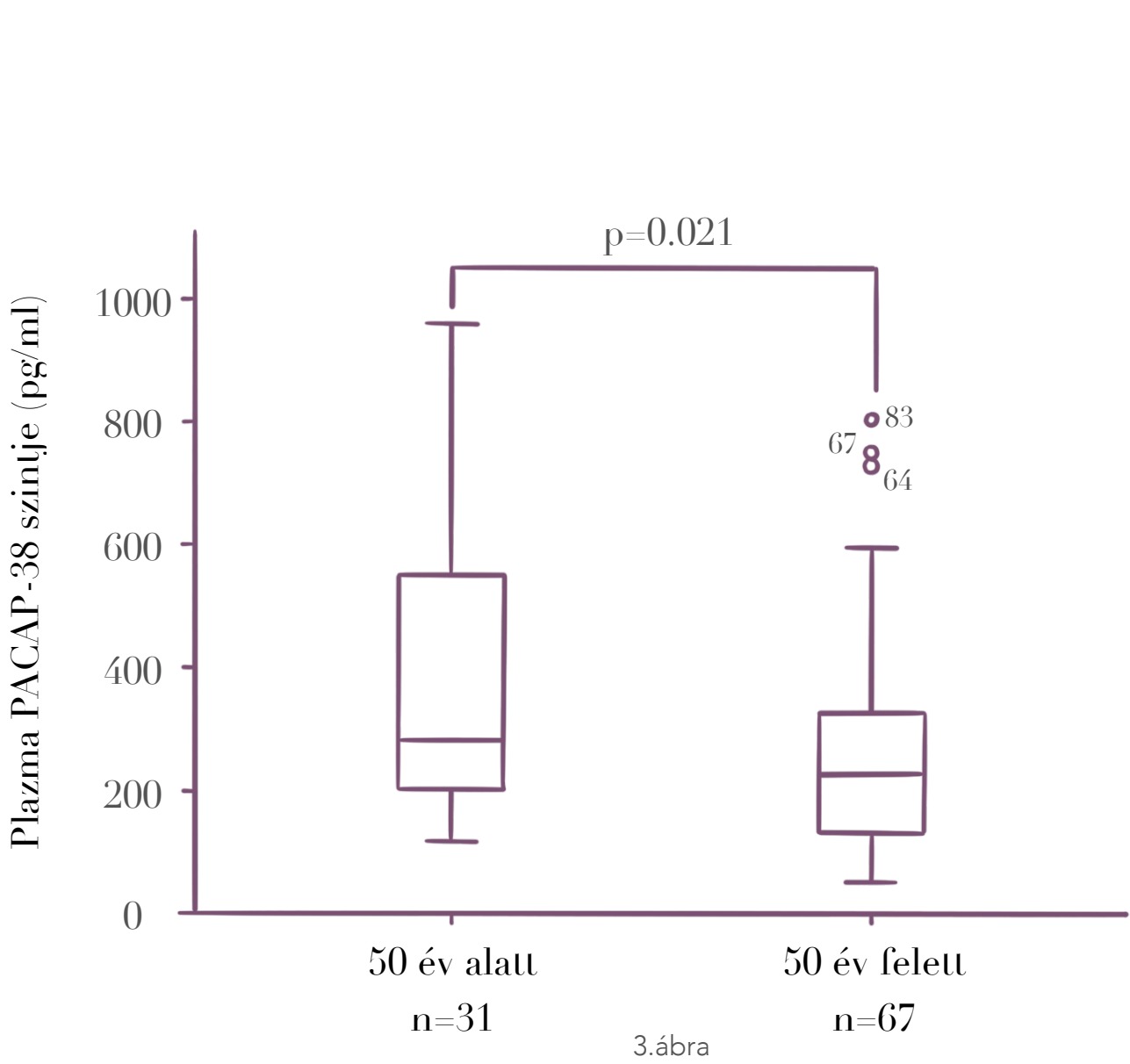
A PACAP-38 szintje egészséges egyéneknél, DBS kezelés nélküli és DBS kezelt betegekben



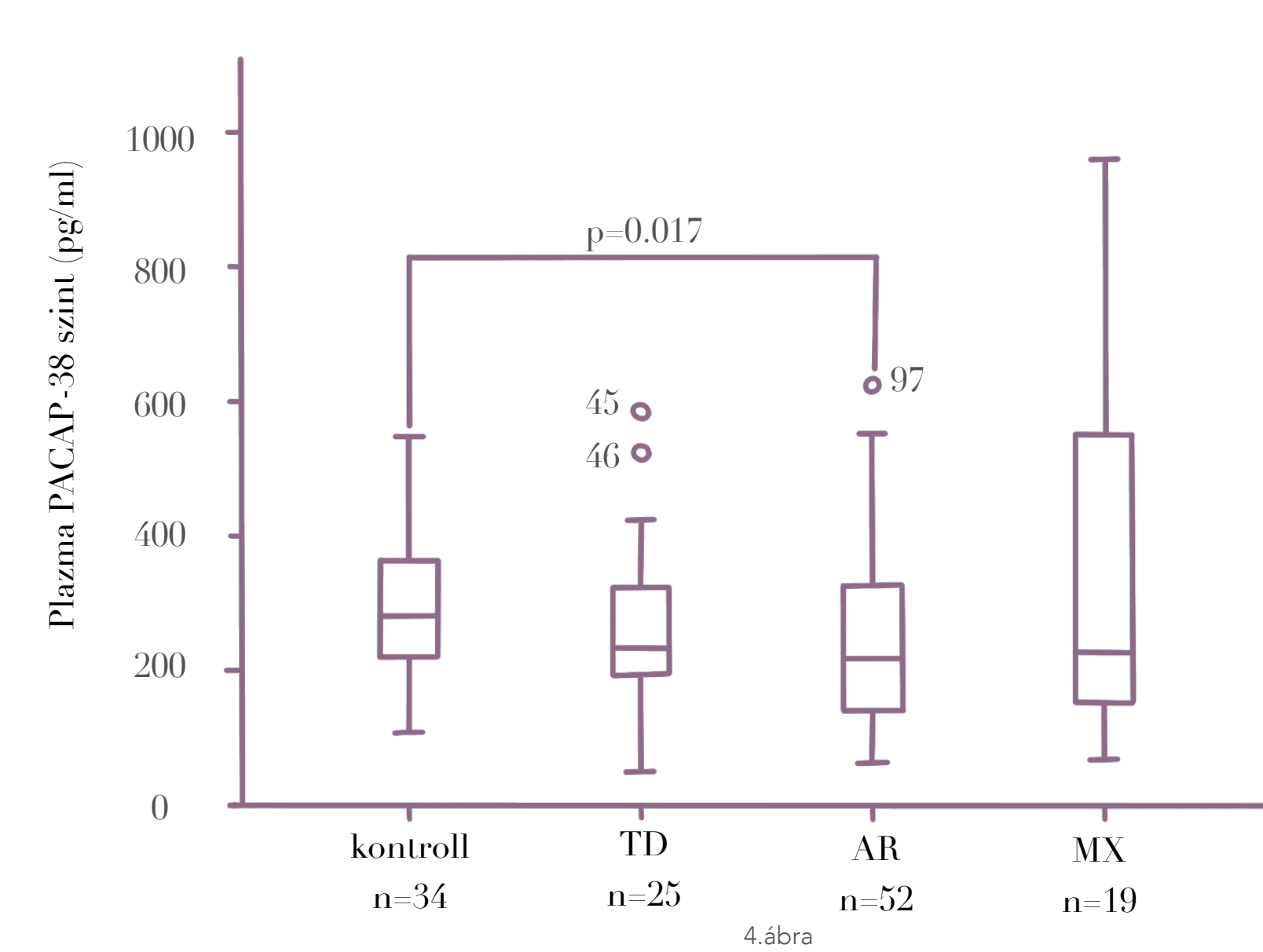
A PACAP-38 szintje a betegség súlyosságát jelző HY skála különböző stádiumaiban



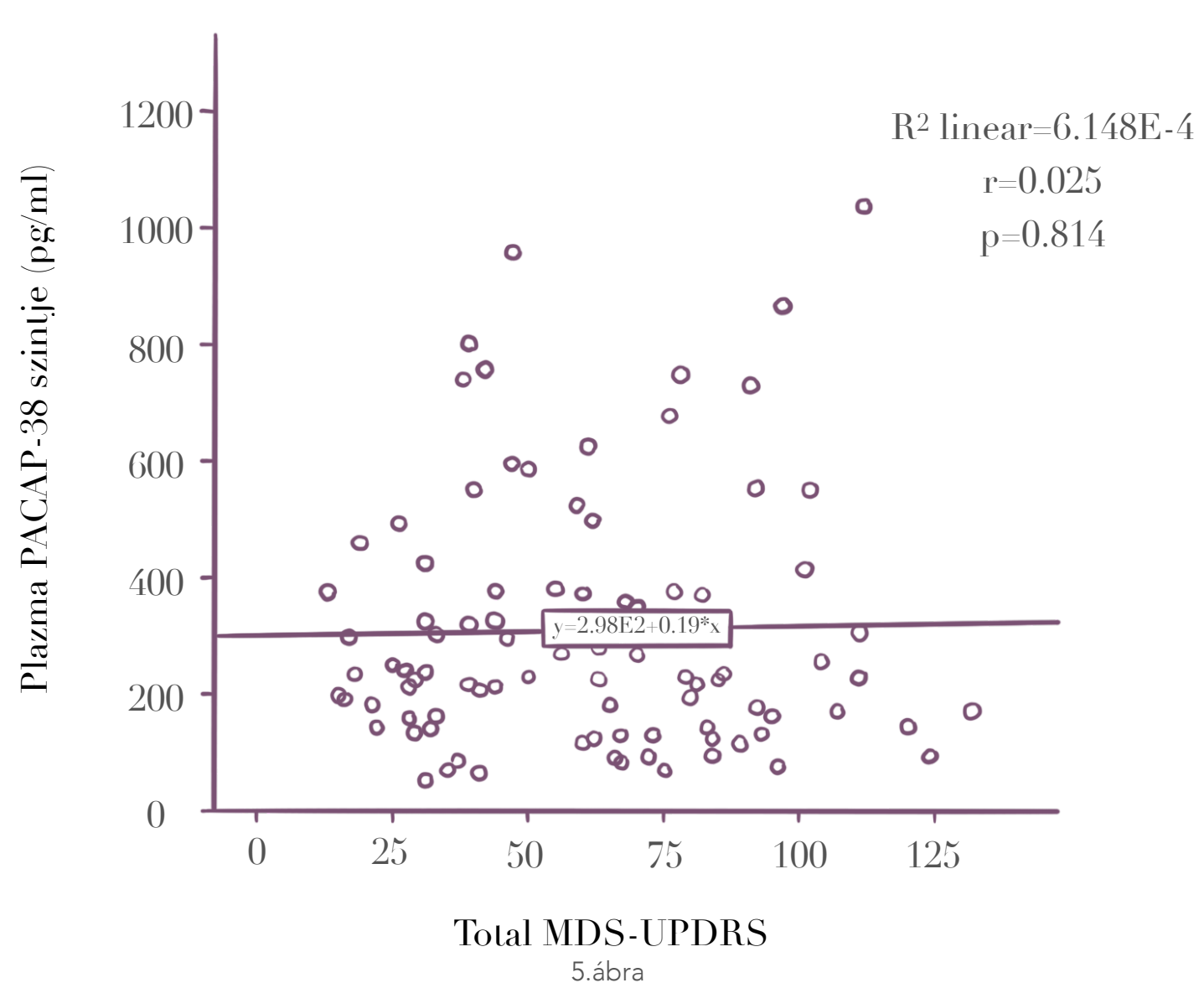
Korfüggő különbségek a plazma PACAP-38 szintjében Parkinson-kórban



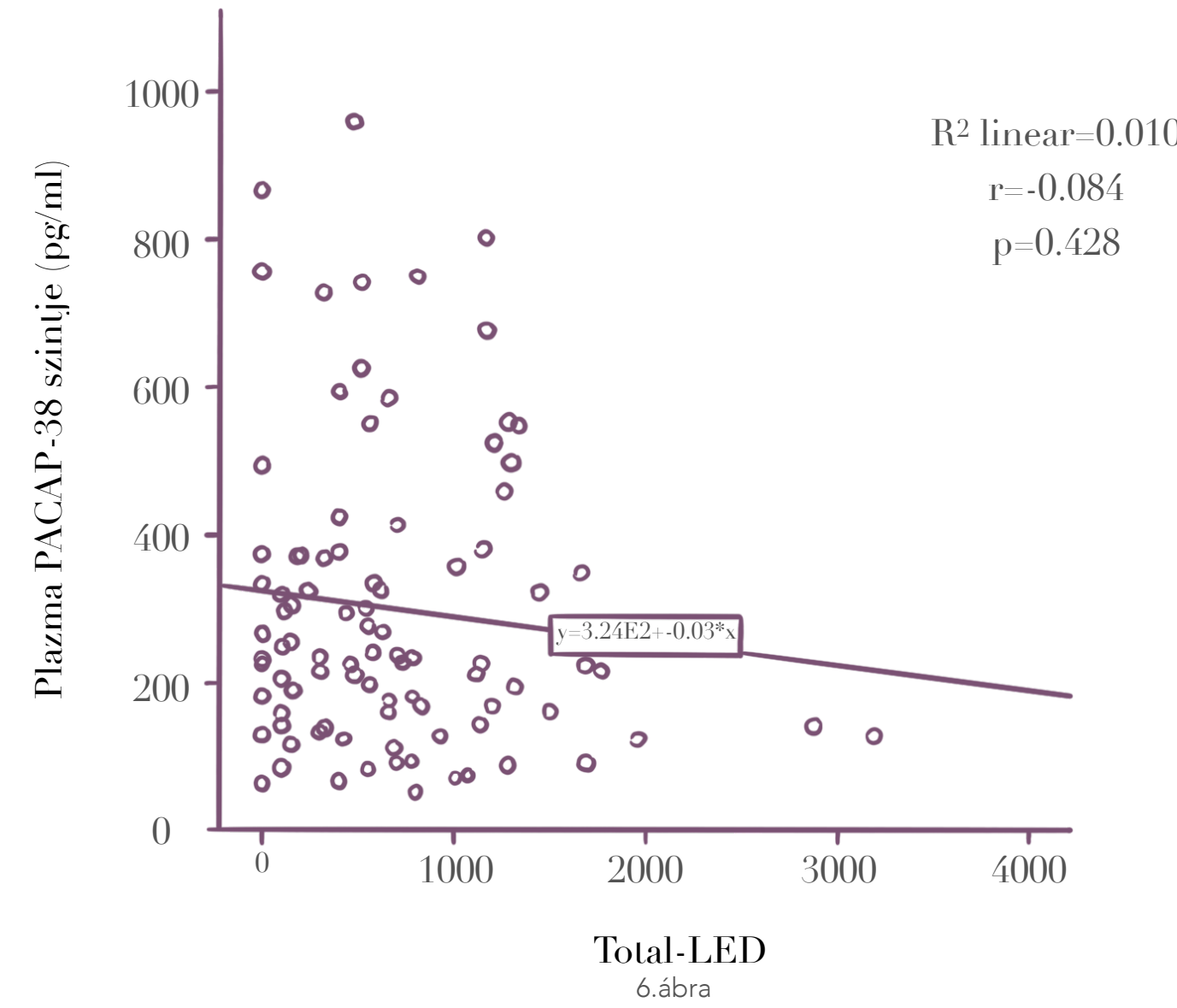
A plazma PACAP-38 szintje a betegség különböző típusai esetében



A plazma PACAP-38 szintjének és az MDS-UPDRS skála összpontszámának korrelációanalízise



A plazma PACAP-38 szintjének és a gyógyszeres kezelés összefüggésének korrelációanalízise



ETIKAI ENGEDÉLY:
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottsága, 6383-PTE 2019

IRODALOM:
Ressler et al. 2011; Ma et al. 2015; Jiang et al. 2016; Bukovics et al. 2014; Tuka et al. 2013; Amin et al. 2014; Tajti et al. 2015; Han et al. 2014, 2015; Baranowska et al. 2013

ANYAGI FORRÁSOK:
K119759, K115874; GINOP-2.3.2-15-2016-00050 „PEPSYS-EFOP-3.6.3-VEKOP-16-15 2017-00008; Hungarian Brain Research Program 2017-1.2.1-NKP-2017-00002; EFOP-3.6.2-16-2017-00008, University of Pécs Medical School KA Research Grant KA-2019-30; TAMOP-4.2.4.A/2-11-1-2012-0001; New Hungarian National Excellence Program UNKP-16-4-IV UNKP-2018-4; Hungarian Academy of Sciences MTA-TKI-14016; 20765-3/2018/FEKUTSTRAT, 2019 Fikp II., EFOP-3.6.1.-16-2016-000004, János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences.