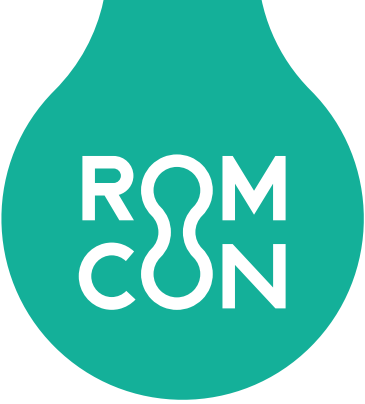
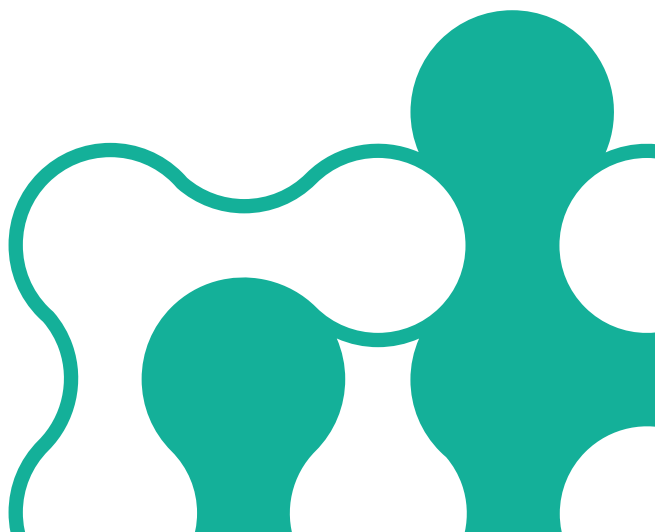




ROM
CON

Absz
PÉCS 2025 trakt
füzet





TARTALOMJEGYZÉK

8	Megvalósítók
12	Köszöntő
14	Szekciók
24	Elméleti orvostudományok
25	Idegtudományok
26	Schmidt Marcell
27	Simon Dávid Vince
28	Pájer Barnabás
29	Németh Anna
30	Nagy Kamilla <i>Márka Emese Róza</i>
31	Bodó Angelika
32	Riszt Rafaella Mínea
33	Kísérletes kardiológia
34	Urbán Zsófia
35	Gellén Balázs <i>Szepesszentgyörgyi Fanni</i>
36	Vágó Rebeka Rita
37	Mohácsi Gábor <i>Paskuj Benjámin</i>
38	Paskuj Benjámin <i>Mohácsi Gábor</i>
39	Király Győző
40	Deák Zsigmond
41	Immunológia, Mikrobiológia
42	Váradí Kata
43	Cselei Nóra
44	Svorenj Gergő Dávid
45	Szilágyi Fruzsina
46	Szoboszlai Nóra
47	Huber Emese <i>Balogh Lili Fruzsina</i>
48	Balogh Lili Fruzsina <i>Huber Emese</i>
49	Biofizika, Biokémia
50	Veres Kristóf Domonkos

51	Fehér Olivér
52	Csonka Illés
53	Csonka Zétény Előd
54	Szalai Donát
55	Élettan, Kórélettan 1.
56	Husznai Albert József
57	Magyar Tárek Zoltán
58	Fülöp Vince Attila
59	Horváth Krisztina Edina
60	Bosnyák Inez
61	Kiss Fanni Dóra <i>Pólai Fanni</i>
62	Lászlófy Levente
63	Élettan, Kórélettan 2.
64	Gyéresi Attila
65	Kovács Lili Sarolta <i>Diószegi Szabó Bence</i>
66	Fábián Kálmán
67	Juhász Gábor
68	Petrák Rebeka
70	Klinikai orvostudományok
71	Klinikai kardiológia
72	Szabolcs Maja Dóra
73	Toller Kata Anna
74	Papp Angelika Lilla
75	Mandel Maja
76	Novák Adél
77	Onkológia
78	Hanza Richárd
79	Besenczi Benedek
80	Ferenczi Ádám
81	Erdődi Anna

82	Gelencsér Rebeka
83	Magyar Balázs
84	Korda Sára
85	Biró Petra Erzsébet
86	Belgyógyászat, Bőrgyógyászat
87	Érseki Tamara
88	Czakó Bálint
89	Ambrus Barbara
90	Peresztegi Míra Zsófia
91	Veres Liliána
92	Hegede Réka <i>Dr. Berke Gergő</i>

93	Radiológia
94	Fábián Kálmán
95	Fónagy Zsanna
96	Kovács Réka <i>Zsifkó Ábel</i>
97	Bognár Dávid <i>Petneházy Zalán</i>
98	Fekete András Albert
99	Varga Medárd
100	Papp Dóra Ágota <i>György Réka</i>

101	Sebészet
102	Menkó Gábor
103	Fodor Máté
104	Grinácz Apolka Cicelle
105	Garcia Elisabeth
106	Cseszlai Annabella
107	Vigh Barbara

108	Gyermekegyógyászat
109	Czirják Janka Lili
110	Juhász Boglárka Ágnes
111	Papik Flóra <i>Péterfia Blanka Linda</i>

112 Hajdú Anna | *Dr. Nagy Péter*

113 Hegyi Barna Péter

114 Ambrus Adrienn

116 **Egészségtudományok, Magatartástudomány**

117 Dr. Csaba Gergely József

118 Varga András

119 Pierson-Bartel Róbert | *Wael Taji Miller*

120 László Hunor Dávid

121 Tar Sarolta

122 Szilovics Lilla

124 **Gyógyszerésztudományok**

125 Nagymihály Bence

126 Sótér Fruzsina | *Szilágyi Dóra*

127 Nagy Anett

128 Shubail Sarah

129 Kovács Tamara

130 Müller Júlia

132 **E-Poszter | Interdiszciplináris**

133 Losonczy Márta | *Pál Laura*

134 Ungvári Dorka Réka | *Lányi Ambrus*

135 Molnár Petra

136 Várkonyi Beáta

137 Englöhner Angelika

138 Peresztegi Míra Zsófia

139 Dr. Márton Zsombor





MEGVALÓSÍTÓK

Időpont és helyszín

2025.03.21-23.

PTE ÁOK Elméleti Tömb

Pécs, Szigeti út 12.

A Konferencia Fővédnökei

Prof. Dr. Miseta Attila

egyetemi tanár, a Pécsi Tudományegyetem rektora

Prof. Dr. Nyitrai Miklós

egyetemi tanár, a PTE-ÁOK dékánja

A Konferencia Védnökei

Prof. Dr. Reglődi Dóra

egyetemi tanár, PTE-ÁOK tudományos dékánhelyettes

Prof. Dr. Tényi Tamás

egyetemi tanár, PTE-ÁOK általános, diákjóléti
és kapcsolatokért felelős dékánhelyettes

Dr. Czopf László

egyetemi docens, PTE-ÁOK oktatási dékánhelyettes

Prof. Dr. Ertl Tibor

egyetemi tanár, szak- és továbbképzésért felelős
dékáni megbízott

A Konferencia Szervezőbizottsága

Dr. Filipánits Kristóf, főszervező

Dr. Bognár Dávid

Dr. Bosnyák Inez

Csonka Zétény

Fekete András Albert

Peresztegi Míra Zsófia

Schmidt Marcell

Simon Dávid Vince

Dr. Szemes Máté

Toller Kata Anna

Tóth Boglárka

Dr. Török Izabella

A Konferencia fő támogatói

PTE ÁOK Romhányi György Szakkollégium

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Pécsi Tudományegyetem Hallgatói Szolgáltatási Központ



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR



PTE ÁOK
Romhányi György
Szakkollégium



A Pécsi Tudományegyetem
Hallgatói Szolgáltatási Központ
támogatásával

KÖSZÖNTŐ

Kedves Vendégeink!

Nagy örömmel üdvözljük a harmadik Romhányi György Konferencián, amely 2025-ben megújult formában, ROMCON 2025 néven kerül megrendezésre! Az eseménynek a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara ad otthont. Külön örömünkre szolgál, hogy mind a 4 magyar orvosi egyetem hallgatói, valamint a PTE Szakkollégiumaiból egészségtudományi és gyógyszerésztudományi területen kutatást folytató hallgatók is csatlakoztak az eseményhez.

Az idei konferenciára összesen 88 előadás és 7 poszter került benyújtásra, melyeket több tudományos szekció keretében hallgathatunk meg. Az ünnepélyes eredményhirdetésre március 22-én kerül sor, melyet gálavacsora követ, ahova szeretettel várjuk minden résztvevőnket, a bírálóbizottság tagjait és vendégeinket a hétvége kötetlen hangvételű lezárására, mely a kialakult kapcsolatok erősítését is szolgálja.

Hagyományteremtő szándékkal az idei évtől kezdve egy-egy fontos egészségügyi témára igyekszünk a figyelmet irányítani, ezért az idei évben a konferencia középpontjában a **ritka betegségek** állnak.

Célunk, hogy a konferencia ne csak a tudományos kutatások bemutatásáról szóljon, hanem erősítse az Egyetemek, illetve a hallgatók közötti kapcsolatokat is.

Nagyon köszönjük mindazon hallgatóink és oktatók áldozatos munkáját, valamint minden közreműködő segítségét, akik hozzájárultak a ROMCON 2025 megszervezéséhez! Hálásak vagyunk az előadók, társszerzőknek, témavezetőknek és a zsűri tagjainak is! Köszönet illeti a PTE ÁOK Dékáni Vezetőségét, illetve a PTE Hallgatói Szolgáltatási Központ Munkatársait, akik kiemelten támogatták a konferencia megvalósulását. Mindenkinek eredményes munkát és sikeres szereplést kívánunk!



Dr. Filipánits Kristóf
főszervező

SZEKCIÓK

Elméleti Orvostudományok

IDEGTUDOMÁNYOK

- Schmidt Marcell**
A mesencephalon dopaminerg területeinek időskori változásai vad típusú és PACAP-génkiütött egerekben
- Simon Dávid Vince**
Nemi különbségek és a hemokinin-1 szerepének feltérképezése időskori motoros változások egérmmodelljében
- Pájer Barnabás**
Az NLRP3 inflammaszóma aktivációjának gátlása előmozdítja a sérült gerincvelő morfológiai és funkcionális regenerációját
- Németh Anna**
Az intraneurális doxorubicin kezelés hatása a velőhüvelyes primer afferens idegrostok gerincvelői megoszlására
- Nagy Kamilla** | Márka Emese Róza
Nemi eltérések az agyi erek edzés indukálta szövettani remodellációjában
- Bodó Angelika**
Tranziens neurokognitív zavarok kiváltása subcorticalis agyterületek kemogenetikai csendesítésével patkányokban, potenciális preklinikai betegségmodellek létrehozása céljából
- Riszt Rafaella Mínea**
A multi-task approach of non-human primate short-term memory measurement

KÍSÉRLETES KARDIOLÓGIA

- Urbán Zsófia**
Kis extracelluláris vezikulák modifikálásának optimalizálása és targetálása cardiomyocytákhoz
- Gellén Balázs** | Szepesszentgyörgyi Fanni
Intravénás miR-125b* mikroRNS kardioprotektív hatásának vizsgálata akut miokardiális infarktus egér modelljében
- Vágó Rebeka Rita**
Dapagliflozin: A szív titkos edzője

4. **Mohácsi Gábor** | *Paskuj Benjámin*
A hesperetin citrus flavonoid szív elektrofiziológiai hatása
5. **Paskuj Benjámin** | *Mohácsi Gábor*
Az SGLT2 inhibitorok szívelektrofiziológiai hatásának vizsgálata humán és kutya kamrai preparátumokon
6. **Király Győző**
A vegetatív tónus és az intrinzik szívfrekvencia változásainak vizsgálata nagyállat sportszív modellben
7. **Deák Zsigmond**
Az intenzív állóképességi edzés hatására létrejövő kamrai elektromos remodeláció és aritmia érzékenység vizsgálata nagyállat sportszív modellben

IMMUNOLÓGIA, MIKROBIOLÓGIA

1. **Váradi Kata**
Az Nkx2-3 gén-dózis hatása a lép érrendszeri mintázódására
2. **Cselei Nóra**
Multiplex immunfenotipizálás antifoszfolipid szindrómában
3. **Svorenj Gergő Dávid**
Mikrobiális fertőzések humán szájüregi rákos sejtekre gyakorolt hatásának vizsgálata
4. **Szilágyi Fruzsina**
Az ACE2-t targetáló, SARS-CoV-2-t neutralizáló nanobody kötődésének vizsgálata
5. **Szoboszlai Nóra**
Diffúz nagy B-sejtes limfóma molekuláris klasszifikációja és genetikai háttere
6. **Huber Emese** | *Balogh Lili Fruzsina*
A cirkadián óra vizsgálata humán epidermális melanocitákban és melanóma sejtekben
7. **Balogh Lili Fruzsina** | *Huber Emese*
A Copine-ok mint potenciális biomarkerek vizsgálata humán epidermális melanocitákban és melanóma sejtekben

BIOFIZIKA, BIOKÉMIA

1. **Veres Kristóf Domonkos**
Simaizom titin izolálása és szerkezeti-mechanikai vizsgálata
2. **Fehér Olivér**
Kék fény érzékelésért felelős OaPAC-BLUF domén fotofizikai karakterizálása

3. Csonka Illés

A SALS fehérje szerkezeti és funkcionális vizsgálata

4. Csonka Zétény Előd

Klinikai gyakorlatban használt kontrasztanyagok hatása az aktin citoskeletonra

5. Szalai Donát

Nanohidrogél szálak szövetek pH-függő duzzadásának vizsgálata

ÉLETTAN, KÓRÉLETTAN 1.

1. Husznai Albert József

A jobb és bal szívkamra eltérő fehérjeexpressziós profiljai szívelégtelenségben - új molekuláris célpontok?

2. Magyar Tárek Zoltán

Sleep Deprivation in Mice: Looking Beyond the Slow Wave Rebound

3. Fülöp Vince Attila

A UCP2 receptor szerepének feltérképezése patkány szorongás és depresszió-szerű viselkedésben

4. Horváth Krisztina Edina

Belsőfül organoid modell létrehozása humán iPS sejtekből

5. Bosnyák Inez

A plant hormone as a potential therapeutic option in the treatment of ischemic retinopathy

6. Kiss Fanni Dóra | Pólai Fanni

Effects of long-term caloric restriction and 12-week treadmill training on the central thermoregulatory responses to leptin in middle-aged male Wistar rats

7. Lászlófy Levente

Neuroektodermális őssejtek intravitreális alkalmazása nervus opticus sérülést követően

ÉLETTAN, KÓRÉLETTAN 2.

1. Gyéresi Attila

A nem-szteroid gyulladáscsökkentő meclofenamat enyhíti a kaininsav által kiváltott görcsrohamokat a TRPM4-ioncsatorna gátlásán keresztül

2. Kovács Lili Sarolta | Diószegi Szabó Bence

A PACAP hatása hypoxiás chondroprogenitor őssejtek differenciációjára

3. Fábián Kálmán

Teratológiai hatások molekuláris vizsgálata korai embrionális fejlődésben

4. **Juhász Gábor**
Új láncszem a szekréciós rendszerben – A Snazarus Drosophila vesesejtes modellben
5. **Petrák Rebeka**
Krónikus stressz-indukált fájdalom csillapítása Interleukin-1 receptor gátlásával fibromyalgia egérmodelljében

Klinikai Orvostudományok

KLINIKAI KARDIOLÓGIA

1. **Szabolcs Maja Dóra**
A bal és jobb szívfél strain paramétereinek szerepe az abláció sikerességében perzisztens pitvarfibrilláló betegcsoportban
2. **Toller Kata Anna**
A hypophysis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) vizsgálata transzkatéteres aortabillentyű beültetés (TAVI) során
3. **Papp Angelika Lilla**
Kamrai tachycardia indukálhatóság és hosszú távú utánkövetés strukturális szívbetegeken végzett kamrai tachycardia ablációt követően
4. **Mandel Maja**
Konvencionálisan végzett, valamint intrakardiális ultrahang-vezérelt technikák összehasonlító vizsgálata AV-csomó ablációk során
5. **Novák Adél**
Az amiodarone előkezelés során elért sinus konverzió előrejelzi a pulmonális véna izoláció sikerét perzisztens pitvarfibrillációban

ONKOLÓGIA

1. **Hanza Richard**
Az EZH2 mutációk és prognózis összefüggéseinek vizsgálata follikuláris limfómában - egy hazai multicentrikus betegcsoport vizsgálat eredményei
2. **Besenczi Benedek**
A COVID-19 járvány hatása a késlekedési időre, a megjelenési stádiumra, a kezdeti panaszokra és a tumor lokalizációra a fej-nyaki daganatos betegek esetében

3. Ferenczi Ádám

Az invazív emlőrák szövettani grade-jének prognosztikai értéke posztneoadjuváns környezetben

4. Erdődi Anna

Szükséges-e az axilláris blokkdiszekció pozitív preoperatív aspirációs citológiai nyirokcsomó eredmények esetén? – 5 éves utánkövetés eredményei

5. Gelencsér Rebeka

3D bionyomtatott glioma modellek: preklinikai alkalmazások és gyógyszerérzékenységi vizsgálatok

6. Magyar Balázs

Mikrobiom-alapú prediktorai az immunellenőrzőpont-gátló terápiának urológiai rákokban

7. Korda Sára

CXCL13, mint prediktív biomarker az urothelsejtes daganatok immunellenőrzőpont-gátló terápiájában

8. Biró Petra Erzsébet

Perifériás neprilizin potenciális biomarker szerepe és klinikai jelentősége

BELGYÓGYÁSZAT, BŐRGYÓGYÁSZAT

1. Érseki Tamara

A bél mikrobiom kompozíciójának, valamint a szérum és széklet calprotectin összefüggéseinek vizsgálata psoriasisos betegek körében

2. Czákó Bálint

A perorális kolangioszkópia vezérelt intraduktális litotripszia hatékonysága és biztonságossága a nehéz epeúti kövek esetén

3. Ambrus Barbara

Potenciális nem léziós állapotot fenntartó folyamatok a pikkelysömörös tünetmentes bőrben

4. Peresztegi Míra Zsófia

Szteatózis hepatitisz cöliákiában

5. Veres Liliána

Vírusreaktivációk előfordulása és lehetséges kockázati tényezői allogén őssejt-transzplantáción átesett felnőtt betegekben

6. Hegede Réka | Dr. Berke Gergő

A Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid 6 (TRPV6) szerepének vizsgálata krónikus pankreatitiszben

RADIOLÓGIA

1. Fábíán Kálmán

A fehérállományi hyperintenzitások tractus szintű jelentősége akut középsúlyos-súlyos koponyatraumát szenvedett betegekben

2. Fónagy Zsanna

A prosztata és a periprostatikus tér automatizált, MR alapú szegmentációja konvolúciós neurális hálózat használatával

3. Kovács Réka | Zsifkó Ábel

A szív MRI szerepe a HCM fenokópiák differenciáldiagnosztikájában

4. Bognár Dávid | Petneházy Zsolt

A koponyatrauma hatására kialakuló diffúz axonkárosodás hosszútávú követéses vizsgálatának tractus szintű elemzése

5. Fekete András Albert

Recanalizáció utáni vérzéses szövődmények diagnosztikájának határai ischaemiás strokeban

6. Varga Medárd

A vena azygos anatómiája - variációk elemzése cadaveren és CT felvételeken

7. Papp Dóra Ágota | György Réka

Intervenciós radiológus sugárexpozíciójának összehasonlító elemzése az alsó végtagi diagnosztikus angiográfia során különböző betegpozícióban: Randomizált kontrollált vizsgálat

SEBÉSZET

1. Menkó Gábor

Laparoszkópia vagy Laparotómia? Obes páciensek endometrium carcinoma műtéteinek összehasonlítása operatív szempontból és posztoperatív Quality of Life felméréssel

2. Fodor Máté

Változások a szövődményes divertikulitiszek kezelésében

Grinácz Apolka Cicelle

3. Szinkron és kétüléssel járó májműtétek colorectalis tumorok májmetasztázisai esetén

Garcia Elisabeth

4. A rectum tumor miatt primér műtéten átesett betegek preoperatív MR vizsgálatának újraértékelése a szövettani eredmény ismeretében

5. Cseszlai Annabella

Craniosynostosis műtéti megoldása során alkalmazott rocuronium által kiváltott neuromuszkuláris blokk hatástartamának vizsgálata

6. Vigh Barbara

M. adductor pollicis (AP) és m. abductor digiti minimi (ADM) izomreakcióinak elektromiográfiás összehasonlítása neuromuscularis monitorozás során

GYERMEKGYÓGYÁSZAT

1. Czirják Janka Lili

Gyermekkori papilláris pajzsmirigy karcinómák első átfogó genomikai profilozása hazánkban – úton az innovatív, célzott gátlószeres kezelés felé

2. Juhász Boglárka Ágnes

Akut veseelégtelenség vizsgálata nagyon alacsony születési súlyú (VLBW) koraszülöttek körében

3. Papik Flóra | Péterfia Blanka Linda

Virtuális valóság alapú felkészítés hatása MRI vizsgálatban részesülő gyermekekben – előzetes elemzés

4. Hajdú Anna | Dr. Nagy Péter

Kardiális funkció, carotis intima-media falvastagság összefüggése szérum folsav és B12 vitaminszintekkel obez serdülők esetében-előzetes eredmények

5. Hegyi Barna Péter

Az antikonvulzív terápia hatásosságát meghatározó tényezők újszülöttkori görcsökben

6. Ambrus Adrienn

Teljes nagyér-transzpozíció miatt alkalmazott Senning és Mustard műtéti technikák hosszú távú eredményeinek összehasonlítása

Egészségtudományok, Magatartástudomány

1. Dr. Csaba Gergely József

Szóbeli és írásbeli vizsgákra való felkészülés összehasonlítása orvostanhallgatók körében

2. Varga András

Személyiség, érzelem és pszichobiológia: A mentális adaptáció vizsgálata versenyszezonban

3. Pierson-Bartel Róbert | Wael Taji Miller

Az első éjszaka hatása vizsgálata egészséges populációban többnapos obszervációs vizsgálat részeként

4. László Hunor Dávid

A pszichoszociális, kognitív és szubjektív fizikális képességek hosszú távú változása intenzív osztályon kezelt gyermekeknél

5. Tar Sarolta

A nyálban lévő szteroid hormonok segíthetnek-e a felső légúti infekciók előrejelzésében futóknál?

6. Szilovics Lilla

Stroke betegek járás, valamint egyensúly fejlesztése ciklikus és hagyományos módszerekkel

Gyógyszerész- tudományok

1. Nagymihály Bence

Nehezen támadható fehérje-fehérje kölcsönhatási felszínek feltérképezése UV-reaktív felszín fragmensek segítségével a KRas G12D fehérjén

2. Sótér Fruzsina | Szilágyi Dóra

Az etanol képződést serkentő és részecskeméret-moduláló hatása kohleát gyógyszerhordozó rendszerekre

3. Nagy Anett

Illóolajok a kórházi fertőzést okozó baktériumok ellen: kakukkfű és teafa illóolajok in vitro vizsgálata

4. Shubail Sarah

Gaultheria fragrantissima és Nigella sativa kivonatának vizsgálata kontakt dermatitisben és pszoriázisban

5. Kovács Tamara

Alacsony molekulatömegű kitozán oligoszacharidok előállítása, szerkezetjellemezése és kölcsönhatásvizsgálata

6. Müller Júlia

Fibromyalgia egérmodell farmakológiai validálása

E-Poszter

Interdiszciplináris

1. Losonczy Márta | *Pál Laura*

Hagyományos és alternatív dohánytermék használók parodontális státuszának vizsgálata

2. Ungvári Dorka Réka | *Lányi Ambrus*

A sejt-sejt interakciókat biztosító SLAMF receptorok expressziós mintázatának karakterizálása humán dendritikus sejt altípusokban

3. Molnár Petra

Per os alkalmazásra szánt liposzómás formuláció fejlesztése

4. Várkonyi Beáta

Génexpressziós heterogenitás vizsgálata SABER-FISH módszerrel CAR-makrofágokban

5. Englőhner Angelika

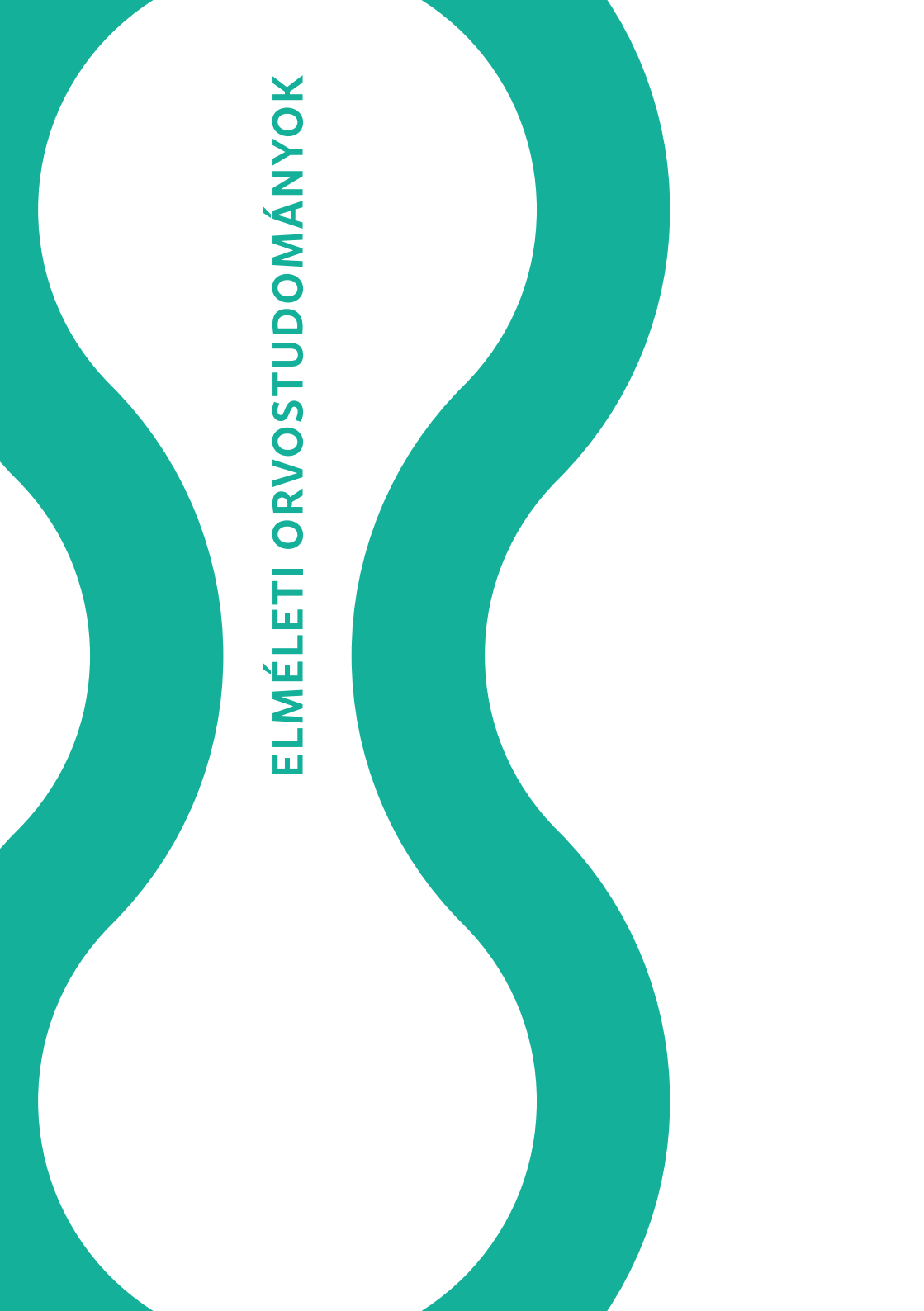
Repetitív prenatalis UH expozíció hatása a kognitív funkcióra

6. Peresztegi Míra Zsófia

Kardiovaszkuláris rizikó, anyagcsereparaméterek, testösszetételi mutatók cöliákiában (ARCTIC Study)

7. Márton Zsombor

Hypothalamic orexigenic and anorexigenic neuropeptides in the rotenone model of Parkinson's disease, in the rat

The background of the page features a large, stylized teal graphic that resembles a continuous, wavy line or a ribbon. This graphic forms a central vertical band that is wider in the middle and tapers towards the top and bottom, creating a sense of movement and depth. The teal color is a vibrant, slightly muted green.

ELMÉLETI ORVOSTUDOMÁNYOK

Idegstudományok

A mesencephalon dopaminerg területeinek időskori változásai vad típusú és PACAP-génkiütött egerekben

Témavezető: Dr. Pham Dániel¹ | Társtémavezető: Dr. Tamás Andrea¹

1 – PTE ÁOK Anatómiai Intézet

Bevezetés

A hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) neuroprotektív hatását számos Parkinson-kór modellben bizonyították, hiánya pedig felgyorsult öregedéshez vezet PACAP-génkiütött (KO) egerekben. Korábbi kísérleteinkben vad típusú és PACAP KO egerek dopaminerg régióit vizsgáltuk 8 hónapos korig. A substantia nigra (SN) területén nem találtunk dopaminerg sejtpusztulást, azonban a mikrogliák száma emelkedett. A ventralis tegmentalis area (VTA) területén szignifikáns dopaminerg sejtpusztulást figyeltünk meg az életkorral, ami a KO állatoknál kifejezettebb volt. A mikrogliák számában folyamatos csökkenést detektáltunk 8 hónapos korig.

Módszerek

Jelen vizsgálatunkban a SN és a VTA területét hasonlítottuk össze 4 hónapos és 1,5 éves vad [n=5;5] és PACAP KO [n=8;9] egerekben. A dopaminerg neuronokat tirozin-hidroxilázzal (TH), a mikrogliákat Iba1 markerrel jelöltük, aktivitásukat morfológiájuk alapján osztályoztuk. Megvizsgáltuk a PACAP-specifikus PAC1 receptor expresszióját is.

Eredmények

A SN területén szignifikáns dopaminerg sejt csökkenést találtunk az életkorral, és mindkét területen szignifikánsan kevesebb TH+ sejtet detektáltunk az 1,5 éves KO csoportban a vad egerekhez képest. Az aktív és inaktív mikrogliák száma is szignifikánsan emelkedett a KO egerekben, azonban a vad egereknél csak a VTA területén találtunk emelkedést az életkorral. A PAC1 receptor expressziója minimális volt.

Megbeszélés

A dopaminerg sejtek szignifikáns csökkenése az idős PACAP KO egerekben alátámaszthatja az állatok fokozott vulnérabilitását a Parkinson-kórban is detektálható időskori neurodegeneratív folyamatokkal szemben. A mikrogliák számának és aktivitásának emelkedését az 1,5 éves KO állatokban vélhetően az endogén PACAP immunszuppresszív hatásának hiánya okozhatja, mely a dopaminerg sejtpusztulás lehetséges patomechanizmusa lehet. Eredményeinkkel bizonyítottuk, hogy endogén PACAP hiányában a Parkinson-kórra jellegzetes morfológiai eltérések az életkorral előrehaladottabb képet mutatnak, ezzel is alátámaszva a PACAP szerepét a betegség patomechanizmusában.

Támogatás

TKP2021-EGA-16, K135457, Natural Brain Research Programme NAP3.0., ELKH-TKI-1401, PTE-KITEP-2024-453

Nemi különbségek és a hemokinin-1 szerepének feltérképezése időskori motoros változások egérmodelljében

Témavezető: Dr. Borbély Éva¹ | Tártémavezető: Kepe Eszter¹

1 – PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Bevezetés

Az időskori mozgáskoordinációs (MK) problémák, következményes csonttörések jelentősen rontják az idős korosztály életminőségét. A neuropeptidek közé tartozó tachykininek szabályozó funkcióval bírnak az idegrendszerben és a periférián, mely család tagja a hemokinin-1 (HK-1) is. Jelen van a kisagyban, nemiszervekben, csontokban és izmokban. Kutatásunkban a MK-ban és izomerőben (IE) betöltött szerepét, illetve a nemi különbségeket vizsgáltuk 3-4, 12 és 18 hónapos C57BL/6 vad típusú (WT) és HK-1 hiányos (KO) hím (H) és nőtényi (N) egerekben.

Módszerek

A MK-t statikus rúd tesztben vizsgáljuk. Az egereknek különböző vastagságú rudakon kell megfordulni és végéig haladni. A grid tesztben egy fém rácsra helyezve kell fejfel lefelé kapaszkodniuk az egereknek. A horizontális rúd tesztben az állatoknak mellső lábaikkal kell a rudakba kapaszkodniuk. Utóbbiak az IE-t mérik.

Eredmények

A fiatal állatoknál nem találtak különbséget a WT és a KO csoportok között. Az idősödő állatoknál a MK jelentős romlását figyeltük meg, amely a H középkorú KO állatoknál szignifikánsan nagyobb mértékű volt WT-hez képest, de az idős N-nél a génhány ellentétes hatása volt megfigyelhető. Az idősebb WT állatoknál az IE szignifikáns romlása is kimutatható volt. A grid tesztben az IE csökkenése jelentősen kisebb volt a N-nél mint a H-nél.

Megbeszélés

A HK-1 komplex szabályozó szerepet játszhat az időskori MK változásokban, de nem befolyásolja az IE-t. A HK-1 hatásmechanizmusának tisztázása fontos lehet gyógyszerfejlesztési szempontból.

Támogatás

Magyar Kutatóhálózat (Krónikus Fájdalom Kutatócsoport), Pécs, Nemzeti Agykutatási Program 3.0, Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal - OTKA K138046 és OTKA FK137951, TKP2021-EGA-16, TKP2021-EGA-13, MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00592/19/5), Project no. RRF-2.3.1-21-2022-00015 számú pályázat az Európai Unió támogatásával valósult meg.

Az NLRP3 inflammaszóma aktivációjának gátlása előmozdítja a sérült gerincvelő morfológiai és funkcionális regenerációját

Témavezető: Dr. Pajer Krisztián¹ | Tártémavezető: Kristóf Rebeka¹

1 – Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Anatómia, Szövet- és Fejlődéstan Intézet

Bevezetés

A neuroinflammáció lényeges szerepet tölt be az akut neurodegenerációs folyamatokban. A gerincvelőt ért károsodás következményeként megjelenő aktív inflammaszómák pro-inflammatórikus mechanizmusok sorát indítják el, mely folyamatok jelentős gyulladáshoz vezetnek. Jelen munkánk során azt vizsgáltuk, hogy a gerincvelő-sérülést követő inflammaszóma aktiváció gátlásával jelentős morfológiai és funkcionális javulást érhető-e el.

Módszerek

Kísérleteinkben Sprague-Dawley patkányokat a thoracalis 10-es szegmentum magasságában kiváltott kontúziós gerincvelői sérülést követően az NLRP3 inflammaszóma specifikus inhibitorával (MCC950) kezeltük intraperitoneális injekció formájában a 3. posztoperatív napig. Kontroll csoportok esetében nem alkalmaztunk kezelést vagy DMSO-t injektáltunk az intraperitoneális térbe. Rövidtávú kísérleteinkben megvizsgáltuk a különböző gyulladásos elemek génexpressziós változását qPCR technikával, valamint immunhisztokémiával feltérképeztük a mikrogliát/makrofág reakciót a sérült szegmentumban. Hosszú távú kísérleteinkben funkcionális és morfológiai elemzést végeztünk, továbbá retrográd jelöléssel vizsgáltuk az érintett pályarendszerek megőrződését/regenerációját.

Eredmények

Az MCC950 kezelés szignifikánsan csökkentette a CD68 és Iba1 denzitás mértékét és az inflammatórikus komponensek génexpresszióját (IL-1 β , NLRP3) kontroll állatokhoz viszonyítva. Ezen felül az MCC950 kezelt állatok jelentős funkcionális javulást mutattak a kontroll csoporthoz képest. Ezt morfológiai vizsgálataink is alátámasztották, ugyanis az MCC950 kezelt csoportban a retrográdan jelölt neuronok száma a sérüléstől rostralisán (C6, C2 gerincvelői szegmentum, agytörzs és motoros cortex) szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportok esetében. Mindez a proprio-, illetve szupraspinális pályák megőrződését/regenerációját jelezte. A lézió területét szignifikánsan kisebbnek, míg a megkímélt szövettomeget nagyobbak találtuk a kezelt csoport állataiban a kontrollokhoz képest.

Megbeszélés

Eredményeink azt mutatják, hogy az NLRP3 inflammaszóma aktivációjának gátlásával jelentős mértékben csökkenthető a sérülést követően fellépő neuroinflammáció, melynek eredményeként jelentős morfológiai és funkcionális felépülés érhető el gerincvelő-sérülést követően.

Támogatás

Richter Gedeon Talentum Alapítvány, UNKP-21-3- SZTE-60, ÚNKP-23-3-SZTE-298.

Az intraneurális doxorubicin kezelés hatása a velőhüvelyes primer afferens idegrostok gerincvelői megoszlására

Témavezető: Dr. Sántha Péter PhD² | Tártémavezető: Prof. Dr. Jancsó Gábor DSc¹

1 – SZTE SZAOK, Élettani Intézet

2 – SZTE SZAOK, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstan Intézet

Bevezetés

A fájdalomérző ingerek gerincvelői továbbításában és feldolgozásában kiemelt szerepet játszanak a hátsó szarv I. és II. laminái, amelyek velőhüvelyes (A delta) és velőtlen (C) primer afferenseket fogadnak. E laminák pontos azonosítása kulcsfontosságú a gerincvelői szenzoros rendszerek szerkezeti és funkcionális működésének megértésében. Kutatásunk során egy új, beágyazást nem igénylő, a velőhüvelyes idegrostok kimutatására alkalmas szövettani eljárást alkalmaztunk az intakt gerincvelő vizsgálatára, valamint a doxorubicin által kiváltott neurotoxikus károsodás hatásainak elemzésére.

Módszerek

Kontroll és intraneurálisan doxorubicinnel kezelt (nervus ischiadicus; 2%, 4 µl) állatok lumbális (L3-L6) gerincvelői szegmentumait formalinos fixálás után eltávolítottuk. A gerincvelőből 700 µm vastag vibratóm szeleteket készítettünk, amelyeket 1%-os ozmium oldattal kezeltünk (90 perc), majd ezekből 9-13 µm vastag kriosztát metszeteket állítottunk elő fénymikroszkópos vizsgálatok céljára.

Eredmények

Módszerünk lehetővé tette a vékony velőhüvelyes idegrostok közvetlen kimutatását, valamint az I. lamina dorsoventrális és mediolaterális kiterjedésének pontos meghatározását. A doxorubicin intraneurális beadását követően 4 és 7 nappal minimális vagy enyhe morfológiai elváltozásokat észleltünk. Hat hét elteltével azonban az érintett ideg projekciós területén jelentős csökkenést figyeltünk meg a velőhüvelyes axonok számában az I. lamina területén. Emellett az ipsilaterális hátsó kötegben kiterjedt axonvesztést, következményes atrófiát és fagocitáló sejtek megjelenését dokumentáltuk. Ezen megállapításunkat kiegészítő markerek (Iba1, IB4, β-tubulin III) által ellenőriztük, amelyek megerősítették eredményeinket.

Megbeszélés

Kutatásunk igazolja, hogy a kidolgozott festési módszer alkalmas az intakt és degenerálódó velőhüvelyes primer afferensek vizsgálatára. Megállapítottuk, hogy az intraneurálisan adott doxorubicin – amelyet klinikailag is alkalmaznak fájdalom és krónikus izomspazmus kezelésére – jelentős károsodást okoz a gerincvelő érintett primer afferenseiben. Eredményeink arra utalnak, hogy az intraneurális doxorubicin-kezelés súlyos, nem kívánt következményekkel járhat és felhívják a figyelmet a szisztémás adagolás esetleges neurotoxikus hatásaira is.

Támogatás

A kísérletek részben az NKFIH K138568 kutatási támogatásból készültek.

Nemi eltérések az agyi erek edzés indukálta szöveti remodellációjában

Témavezető: Dr. Török Marianna PhD¹ | Társtémavezető: Dr. Hainzl Tobias^{2,3}

1 – Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyete, Budapest

2 – Belgyógyászati és Onkológiai Klinika Semmelweis Egyetem, Budapest

3 – Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, Budapest

Bevezetés

A krónikus testmozgás jótékony hatással van az agyi vérkeringésre, kognitív funkciókra. Más szervrendszerekben már kimutattak sport indukálta jellegzetes szöveti képet, melyekben jelentős nemi eltérések voltak megfigyelhetők. Az agy esetében azonban jórészt funkcionális vizsgálatok készültek. Célunk az úszóedzés által kiváltott intracerebrális és piális erek szöveti változásainak kimutatása volt, fókuszálva a nemi eltérésekre.

Módszerek

Kísérletünkben felnőtt Wistar patkányokat osztottunk 4 csoportra: nőstény úszó (NU, n=5), hím úszó (HU, n=6), nőstény kontroll (NK, n=5), hím kontroll (HK, n=5) csoportok. Az úszó állatokat 12 hetes, intenzitásában fokozódó edzésnek vetettük alá (heti 5x, maximális úszási idő 200 perc/nap). A 12 hetes tréning végén az állatok agyából, állatonként 4-5, összesen 20 simaizom aktin (SMA) és 25 rezorcinfukszin (RF) festett szöveti metszetet készítettünk. Metszetenként 25-30 intracerebrális (ic) és piális (p) arteriolát vizsgáltunk (nSMA=845, nRF=719). Az érfaalak szöveti felépítésének különbségeit kvantitatív kolorimetriával állapítottuk meg, az erek összesített keresztmetszetét használva.

Eredmények

A kontroll hím és nőstény állatok esetén mind a simaizom-, mind a rugalmas rostok sűrűsége a piális erekben volt nagyobb az intracerebrális arteriolákhoz képest (HK (nic=59, np=28), NK (nic=89, np=73); χ^2 -próba $p<0,01$). Úszóedzés hatására a piális erekben mindkét nemben alacsony simaizom- és magas elasztikus rostdenzitást tapasztaltunk (HK (nSMA=142, nRF=76), NK (nSMA=89, nRF=42), HU (nSMA=160, nRF=84), NU (nSMA=118, nRF=57); χ^2 -próba $p<0,01$). Az úszó nőstényeknél a magas elasztikus rostsűrűség az intracerebrális arteriolákban is megmutatkozott a kontroll nőstényekhez képest. A hímek vizsgált intracerebrális ereiben ez az adaptáció nem történt meg. (HK (nic= 21), NK (nic=42), HU (nic=84), NU (nic=57); χ^2 -próba $p<0,01$).

Megbeszélés

Az agyi erek sport indukálta rugalmassága és jól működő regulációs funkciója mögött jellegzetes szöveti képet figyeltünk meg: érfali alacsony simaizom és magas elasztikus rostdenzitást mutattunk ki. A hímekkel ellentétben a nőstényeknél edzés hatására ez a remodelláció nem csak a piális, hanem az intracerebrális ereknél is látható volt. A különbség alátámaszthatja a női nem kardiovaszkuláris védeltségét. Arra következtettünk, hogy a krónikus testedzés jelentősebb védelmet adhat a nőstényeknek az agyi öregedéssel összefüggő vaszkuláris változásokkal szemben.

Támogatás

Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal Új Nemzeti Kiválóság Program a Kulturális és Innovációs Minisztérium támogatásával Semmelweis Tudományos és Innovációs Alap Magyar Hypertonia Társaság Magyar Tudományos Akadémia Boljai János Kutatási Ösztöndíj

Tranziens neurokognitív zavarok kiváltása subcorticalis agyterületek kemogenetikai csendesítésével patkányokban, potenciális preklinikai betegségmodellek létrehozása céljából

Témavezető: Prof. Dr. Hernádi István^{1,2,3} | Társtémavezető: Dr. Bali Zsolt Krisóf^{1,2}

1 – PTE Grastyán E. Transzlációs Kutatási Központ

2 – PTE Szentágotthai János Kutatási Központ

3 – Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Bevezetés

A Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD) kemogenetikai módszer lényege, hogy kizárólag ún. aktuátorok által reverzibilisen aktiválható módosított receptorok génjét expresszáltatjuk kiválasztott sejttypusokban. A technológia agyi régiók működésének átmeneti befolyásolására alkalmas, azonban preklinikai gyógyszerfejlesztésben történő felhasználása kevésbé elterjedt. Kísérleteink célja neurokognitív kórképek patológiás viselkedési tüneteit mutató transzlációs állatmodellek létrehozása volt. Ehhez a nucleus basalis magnocellularis (NBM) és a ventralis tegmentalis areát (VTA) csendesítettük DREADD módszerrel, a kiváltott kognitív zavarokat magatartásfarmakológiai tesztekkel vizsgáltuk.

Módszerek

Sztereotaxikus műtéttel olyan adeno-asszociált vírusvektorokat injektáltunk patkányok NBM vagy VTA agyterületére (n=5/csoport), melyek hM4D(Gi) receptor és mCherry riporter génjét expresszálták neuronokban. Az állatokat a kísérletek előtt 30 perccel 3 különböző deschloroclozapine(DCZ) aktuátor dózis ill. vehikulum subcutan beadásával kezeltük random elrendezésben. Kontrollként 6 műteten állatot használtunk. A figyelmi funkciókat pszichomotoros vigilancia feladatban (PVT), a deklaratív memória érintettségét új tárgy felismerési tesztben (NOR) vizsgáltuk. A térbeli memóriát Morris-féle úszás tesztel (MWM), a szorongás jelenlétét emelt zéró labirintus (EOM) tesztel vizsgáltuk egyszeri nagy dózisú DCZ kezelést követően.

Eredmények

A PVT feladatban az NBM csoportban a kihagyott próbák számának növekedése passzivitás, ellenben a VTA csoport nagyszámú korai válasza impulzivitás jelenlétét mutatja. A NOR tesztben az NBM csoport diszkriminációs képessége romlott DCZ hatására, ugyanakkor a VTA-csendesített állatoknál javult. Az MWM tesztben az NBM és VTA csoportoknál hiányzott a tanulási görbe, valamint felidézéskor szignifikánsan kevesebb időt töltöttek a célkvadránsban. Az EOM teszt null eredményei alapján szorongás és csökkent lokomotoros aktivitás zavaró szerepe valószínűtlen. A transzfekció sikerességét post mortem fluoreszcencia mikroszkópos vizsgálatainkon az mCherry riporter expressziója is megerősítette.

Megbeszélés

A bemutatott kísérletekben megcélzott agyterületektől függően sikeresen idéztünk elő kognitív zavarokat, melyek potenciálisan humán neurokognitív kórképek állatmodelljeivé fejleszthetők.

Támogatás

A kutatómunka a Nemzeti Orvosbiológiai Alapítvány Nemzeti Tudósképző Akadémia Szent-Györgyi Hallgatói Ösztöndíjprogram támogatásával valósult meg. A kísérletet az „OTKA” tematikus kutatási projekt részeként végeztük: K_22 143816: „A vigilancia és a figyelem elektrofiziológiai korrelátumainak transzlációs vizsgálata és neuromodulációja patkányokban és nem-humán főemlősökben”

A multi-task approach of non-human primate short-term memory measurement

Témavezető: Dr. Hernádi István^{1,2,3} | Tártémavezető: Dr. Knakker Balázs^{1,3}

1 – Pécsi Tudományegyetem Grastyán Endre Transzlációs Kutatási Központ

2 – Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

3 – Pécsi Tudományegyetem Idegtudományi Centrum

Bevezetés

Human cognitive test batteries involve multiple tasks to achieve multidimensional characterization of cognition or a specific cognitive function. However, in preclinical translational research test batteries that are suitable for human and also animal (especially non-human primate) studies are usually used as a set of tasks measured and analyzed separately from each other. The present research aims to explore the challenges and opportunities of a systematic multi-task approach in preclinical research with non-human primates.

Módszerek

In a pilot project, 4 adult male rhesus macaques (*M. mulatta*) were introduced to a day-by-day alternation of 4 different touchscreen tasks covering object memory (delayed matching to sample, DMTS), location memory (self-ordered spatial search, SOSS), associative object-location memory (paired associates learning, PAL) and visual discrimination and attentional set shifting (intra-extra dimensional set shifting, IDED). The animals had been previously trained and tested in these tasks, but only one task was used for an extended period of time. Thus, we asked the following questions: 1) how fast do the animals reach their target performance level, 2) whether day-by-day alternation deteriorates performance in contrast to single-task measurement, 3) whether any combination in the order of tasks interferes with performance.

Eredmények

Preliminary results suggest that the animals' performance was not deteriorated in contrast to baseline days with contiguous performance in the same task, meaning that day-by-day alternation itself did not have an effect on performance. We also observed that the more complex the task was, the more time animals needed to reach target performance level (SOSS ~ 6 days, IDED ~ 8 days, DMTS ~ 31 days, PAL ~ 69 days) yet, once they reached target level, the animals' performance remained consistent regardless of the sequence of task administration.

Megbeszélés

Based on our preliminary results, a day-by-day alternation of mentioned tasks can be the first step of establishing a new cognitive battery paradigm that is suitable for testing non-human primate short-term memory and is also more similar to the ones used in human studies. As a next step, a within-session multi-task designs will be introduced with the same touchscreen tasks to probe task switching costs and to establish the adequacy of the multi-task design for behavioral pharmacological experiments in a translational setting.

Támogatás

This project has been supported by the Assessment of brain function and pathology using a multidisciplinary approach has been implemented with the support provided from the National Research, Development and Innovation Fund of Hungary, financed under the [TKP EGA 16] funding scheme; the RRF-2.3.1-21-2022-00011, National Laboratory of Translational Neuroscience and by Gedeon Richter Plc. The scientific work and results publicized in this poster were reached with the sponsorship of Gedeon Richter Talentum Foundation in the framework of Gedeon Richter Excellence PhD Scholarship of Gedeon Richter.

Kísérletes kardiológia

Kis extracelluláris vezikulák modifikálásának optimalizálása és targetálása cardiomyocytákhoz

Témavezető: Hambalkó Szabolcs¹

1 – Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Bevezetés

Az extracelluláris vezikulák (EV-k) membrános képletek, amik kulcsszerepet töltenek be a sejt-sejt kommunikációban. Számos fiziológiás és patológias folyamatban részt vesznek, széleskörű lehetséges terápiás lehetőséggel rendelkeznek. Jelenleg azonban a szív célzott targetálására az EV-k hatékonysága igen alacsony. A specificitás növelésére a cardiac homing peptide-ok (CHP-k) használata ígéretes megközelítés, de a CHP-k hatékonysága szintén kicsi. Kutatásunkban olyan módosított CHP-kat (mCHP-k) hozunk létre és vizsgálunk, amik feltételezhetően hatékonyabban célozzák a szívet, így új terápiás lehetőségeket nyithatnak meg. Célunk egy olyan EV-konjugációs rendszer létrehozása, amelynek segítségével HEK293-sejtekről származó EV-ket mCHP-ekkel konjugálhatunk.

Módszerek

HEK293-sejtek felülszójából ultracentrifugálás segítségével EV-ket izoláltunk, majd ezek membránjába DOPE-PEG-streptavidin (DPS) komplexet illesztettünk, amit fluoreszcens biotinilált AZDye-488 festékkel és biotinilált CHP-Cy5 komplexekkel konjugáltunk. Áramlási citometriával meghatároztuk az AZDye optimális titrálási arányát. Az AZDye segítségével áramlási citométerrel vizsgálhatóvá tettük az EV-ket. A szerkezetileg módosított CHP molekulák Cy5 jelölése lehetővé teszi, hogy áramlási citometriával kimutathatóakká váljanak a felszínükön CHP-t tartalmazó EV-k.

Eredmények

Kollaborációs partnerünk segítségével létrehoztunk egy biotinált, Cy5-jelölt mCHP-t. Konjugációval AZDye-jelölt EV-ket állítottunk össze, lehetővé téve az áramlási citometriával történő vizsgálatot. Emellett beállítottuk az AZDye optimális titrálási arányát (1:10000), ami 78%-os specifikus kötődést eredményezett szemben ugyanilyen koncentrációban létrejött 18%-os nem specifikus kötődéssel. A biotinált, Cy5-jelölt mCHP eddig nem mutatott specifikus kötődést.

Megbeszélés

Eredményeink azt mutatják, hogy a DPS alkalmas az EV-k módosítására, valamint igazolják, hogy a DPS-AZDye konjugációs módszer lehetővé teszi az EV-k áramlási citometriával történő vizsgálatát. Az mCHP-k vizsgálatához további optimalizálási lépések elvégzésére van szükség, azonban a streptavidin-biotin konjugációs rendszer ígéretes lehetőség az EV-k felszínének funkcionális megváltoztatásához.

Intravénás miR-125b* mikroRNS kardioprotektív hatásának vizsgálata akut miokardiális infarktus egér modelljében

Témavezető: Szabados Tamara¹ | Tártémavezető: Dr. Bencsik Péter¹

1 – SZTE SZAOK Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Bevezetés

A mikroRNS-ek (miRNS) kisméretű, nem kódoló RNS szekvenciák, melyek jelenleg intenzív kutatás alatt állnak számos betegség esetén potenciális „multi-target” farmakológiai terápiás lehetőségként. Korábban patkány izolált szívben azonosítottuk a miRNS-125b*-t (microRNS-125b-2-3p), mint lehetséges kardioprotektív hatással rendelkező miRNS-t. Ennek a miRNS-nek vizsgáltuk a hatását az infarktus méretére in vivo egér akut szívinfarktus modellben.

Módszerek

C57Bl/6 egereknek miokardiális iszkémiát okoztunk koronária lekötéssel 45 percig, melyet 24 óra reperfúzió követett. Az iszkémia 10. percében 10 µg miRNS-125b* mimic-et injektáltunk intravénásan. A terápiás csoport mellett alkalmaztunk kontroll miRNS-t és vivőanyaggal kezelt csoportokat is. A reperfúzió végén az iszkémiás rizikóterület és az infarktus méretétét vizsgáltuk kettős, Evans-kék és trifenil-tetrazólium-klorid festést követően.

Eredmények

Az infarktus mérete szignifikánsan csökkent a terápiás csoportban ($20.7 \pm 2.6\%$, $n=15$) mind a vivőanyaggal kezelt ($32.2 \pm 2.7\%$, $n=14$, $p<0.01$), mind a kontroll miRNS-sel kezelt ($36.1 \pm 3.9\%$, $n=14$, $p<0.01$) csoporthoz képest közel azonos iszkémiás rizikó terület mellett.

Megbeszélés

Kimutattuk, hogy a miR-125b* intravénás adása szignifikánsan képes csökkenteni az infarktus méretét in vivo egér modellben. Eredményeink alapján várható, hogy a multi-target természetű miRNS-ek terápiás alkalmazása alkalmas lehet olyan összetett etiológiájú betegségek kezelésére, mint az iszkémiás szívbetegség.

Támogatás

Pharmahungary Group, Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (OTKA-138223), Gyorsítósáv Program (2020-1.1.5-GYORSÍTÓSÁV-2021-00011), Nemzeti Kardiovaszkuláris Laboratórium RRF-2.3.1-21-2022-00003.

Dapagliflozin: A szív titkos edzője

Témavezető: Dr. Bódi Beáta¹

1 – Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék

Bevezetés

A rendszeres testedzés hatására kialakuló fiziológiai hipertrófia a szívizom tömegének növekedésével jár (sportszív). Az antidiabetikus gyógyszerként kifejlesztett SGLT2-gátló dapagliflozin ígéretes terápiává vált a szívelégtelenség kezelésében, de szívvédő hatásmechanizmusa nem teljesen ismert. Az edzés okozta szívizom-hipertrófia és az SGLT2-gátló kölcsönhatásait eddig nem vizsgálták részletesen. Kutatásom célja a dapagliflozin hatásának feltárása a szívizomsejtek kontraktilitására sportszív patkánymodellben.

Módszerek

Kísérleteinkhez a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika által beállított sportszív patkánymodellt alkalmaztuk. Izometriás erőméréseinket membrán fosztott bal kamrai szívizomsejteken végeztük, mely során meghatároztuk a maximális Ca^{2+} -aktivált aktív erőt (F_{max}), a Ca^{2+} -érzékenységet ($p\text{Ca}50$), valamint a Ca^{2+} -független passzív erőt ($F_{\text{passzív}}$). Biokémiai vizsgálataink során nyomon követtük a kardialis troponin I (cTnI) foszforilációs státuszát ProQ Diamond és Western immunoblot technikákkal.

Eredmények

Mind a fizikai edzés, mind pedig a dapagliflozin kezelés az Faktív értékek szignifikáns javulásával jártak (Kontroll: $16,76 \pm 0,74 \text{ kN/m}^2$ vs. Edzett: $22,81 \pm 1,91 \text{ kN/m}^2$ vs. Kontroll+DA: $21,07 \pm 1,31 \text{ kN/m}^2$ vs. Edzett+DA: $26,42 \pm 2,26 \text{ kN/m}^2$, $P < 0,05$, $n = 8-10$). A $p\text{Ca}50$ értékek az edzett csoportban szignifikánsan magasabbak voltak ($5,91 \pm 0,01$) a kontroll csoporthoz ($5,85 \pm 0,01$, $P < 0,05$, $n = 8-10$) viszonyítva, ugyanakkor a kezelt csoportok $p\text{Ca}50$ értékeiben nem volt különbség ($p\text{Ca}50$: Kontroll+DA: $5,89 \pm 0,01$ vs. Edzett+DA: $5,88 \pm 0,01$, $P < 0,05$, $n = 8-10$). Az $F_{\text{passzív}}$ értékek nem változtak a csoportok között. Biokémiai vizsgálatok során, a cTnI összfoszforilációja csökkent a fizikai edzés ($0,69 \pm 0,03$) és a dapagliflozin kezelés hatására (Kontroll+DA: $0,66 \pm 0,06$ vs. Edzett+DA: $0,61 \pm 0,03$) a kontroll csoporthoz viszonyítva ($1,00 \pm 0,06$; $n = 3$, relatív egységek). A cTnI a Ser22/23 és Thr144 helyeken alulfoszforilált volt az edzett ($0,77 \pm 0,02$ és $0,61 \pm 0,10$) és SGLT2-gátlóval kezelt állatokban (Kontroll+DA: $0,70 \pm 0,02$ és $0,84 \pm 0,08$ vs. Edzett+DA: $0,52 \pm 0,04$ és $0,58 \pm 0,10$) a kontrollhoz képest ($1,00 \pm 0,04$ és $1,00 \pm 0,03$; $P < 0,05$, $n = 3$, relatív egységekben). A cTnI Ser43 helyén nem találtunk különbséget a csoportok között.

Megbeszélés

Eredményeink alapján az SGLT2-gátló dapagliflozin alkalmazása olyan szupernormális szív működést idézhet elő, amely az edzéshez hasonló funkcionális javulást eredményez.

Támogatás

EKÖP-24-2-DE-167 Egyetemi Kutatói Ösztöndíj

A hesperetin citrus flavonoid szív elektrofiziológiai hatása

Témavezető: Prof. Varró András^{1,2} | Tártémavezető: Dr. Topal Leila¹

1 – Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem, Szeged

2 – HUN-REN-SZTE Keringésfarmakológiai Kutatócsoport, Magyar Kutatási Hálózat, Szeged

Bevezetés

A hesperetin egy citrusfélékben található flavonoid, amely antioxidáns és kedvező kardiovaszkuláris hatásairól széleskörben ismert. Azonban egyre több kutatás utal arra, hogy a hesperetin hatással lehet a szív elektrofiziológiai folyamataira is, különösen a repolarizációs mechanizmusokra. A repolarizáció megnyúlása és az ionszatornák működésének befolyásolása növelheti az aritmiás események kockázatát, különösen azoknál, akik csökkent repolarizációs tartalékkal rendelkeznek (hosszú QT-szindróma, Brugada-szindróma, szívélég-telenség). Jelen kutatás célja a hesperetin különböző koncentrációinak (3–30 μM) hatásvizsgálata volt a főbb ionáramokra és az akciós potenciál időtartamára (APD90) nyúl és kutya kamrai szívizomsejteken

Módszerek

A kísérletek során nyúl és kutya izolált kamrai szívizomsejtjein patch-clamp technikával vizsgáltuk az IKs, IKr, IK1, Ito, INaL és ICaL ionáramokat. Az APD90 változásait intracelluláris mikroelektroda technikával követtük nyomon, normál és csökkent repolarizációs tartalék mellett, kutya jobb kamrai papilláris izmokon.

Eredmények

A hesperetin dóziszfüggően csökkentette az IKs áram amplitúdóját (pA/pF). A kontrollcsoportban mért $1,04 \pm 0,08$ értékhez képest a 3 μM koncentráció alkalmazásakor az áram $0,81 \pm 0,11$ -re csökkent ($p < 0,05$), 10 μM esetén tovább mérséklődött $0,64 \pm 0,06$ -ra ($p < 0,01$), míg 30 μM hesperetin jelenlétében az amplitúdó $0,38 \pm 0,07$ értéket mutatott ($p < 0,001$). Az IKr és IK1 ionáramok esetében mérsékeltebb gátlás volt megfigyelhető, míg az INaL és ICaL ionáramok 30 μM hesperetin hatására 20–25%-os csökkenést mutattak. A hesperetin a repolarizációs tartalék csökkentése után szignifikáns mértékben megnövelte az akciós potenciál időtartamát. Csökkent repolarizációs tartalék esetén az APD90 értéke $434,4 \pm 6,4$ ms volt, amely 10 μM hesperetin alkalmazását követően $520,4 \pm 10,3$ ms-ra emelkedett ($p < 0,01$).

Megbeszélés

Eredményeink arra utalnak, hogy a hesperetin IKs gátlása csökkenti a repolarizációs tartalékot, ami bizonyos esetekben QT-megnyúláshoz és fokozott proaritmiás kockázathoz vezethet. Ez különösen fontos lehet olyan betegek esetében, akik eleve csökkent repolarizációs tartalékkal rendelkeznek, például hosszú QT-szindróma, szívélég-telenség vagy bizonyos gyógyszerek együttes alkalmazása esetén. Mivel a hesperetin számos élelmi-szerben előfordul, és széles körben fogyasztják, klinikai szempontból fontos lehet az arra érzékeny egyének monitorozása és az EKG-kontroll alkalmazása.

Az SGLT2 inhibitorok szívelektrofiziológiai hatásának vizsgálata humán és kutya kamrai preparátumokon

Témavezető: Prof. Baczkó István¹ | Társtémavezető: Dr. Topal Leila¹

1 – Farmakológia és Farmakoterápiai Intézet, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem, Szeged

Bevezetés

A 2020-as évek kezdetétől számos nagy elemszámú klinikai vizsgálat számolt be arról, hogy az eredetileg anti-diabetikus terápiaként alkalmazott nátrium-glükóz kotranszporter 2 gátlók (SGLT2i-k) kardioprotektív hatással rendelkeznek, a diabetes meglététől függetlenül. Az SGLT2i-k kedvező klinikai hatást gyakoroltak a krónikus szívelégtelenség és a pitvarfibrilláció kimenetelére, továbbá csökkentették az SCD bekövetkezésének a kockázatát. Az SGLT2i-k kimagasló kardioprotektív, például antiaritmiás hatásmechanizmusa azonban meglepően tisztázatlan és ellentmondásos. Célunk két, klinikailag bizonyított kardioprotektív SGLT2i, az Empagliflozin (EMPA) és a Dapagliflozin (DAPA) lehetséges szívelektrofiziológiai hatásainak vizsgálata volt.

Módszerek

Vizsgálatainkat végstádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek explantált szívizomszövetein (Város-majori Szív- és Érgyógyászati Klinika) és egészséges Beagle kutyákból származó kamrai szívizom preparátumokon végeztük. Az akciós potenciálokat (AP) konvencionális mikroelektród technikával rögzítettük és az AP számos paramétere mellett a két anyag lehetséges frekvenciafüggő hatását is vizsgáltuk.

Eredmények

Az EMPA 1 μ M és 3 μ M koncentrációja a kontrollhoz képest kutya preparátumon szignifikánsan ($p < 0.05$) növelte a depolarizáció meredekségét (166.5 $\pm$ 14.5 vs. 194.5 $\pm$ 15.7 és 207 $\pm$ 15.5, $n=9$, V/s) és az AP amplitúdóját (115.1 $\pm$ 3.1 vs. 118.9 $\pm$ 3 és 122.1 $\pm$ 2.7, $n=9$, mV), miközben csökkentette a szövetben a vezetéshez szükséges időt (6.49 $\pm$ 1.35 vs. 6.19 $\pm$ 1.41 és 5.94 $\pm$ 1.36, $n=9$, ms) és kismértékben megnövelte az AP időtartamát (219.5 $\pm$ 4.9 vs. 226.2 $\pm$ 4.1 és 225.6 $\pm$ 6.1, $n=12$, ms), amely magasabb frekvenciákon kifejezettebb volt. A szívelégtelen humán minták esetében hasonló tendenciák voltak megfigyelhetők, azonban az eltérések nem adódtak szignifikánsnak. A DAPA 1 μ M és 10 μ M koncentrációja kutya szívizom preparátumokban mutatott szignifikáns AP amplitúdó növekedést ($p < 0.05$), hasonlóan EMPA által kiváltott hatásokhoz (115.6 $\pm$ 4.3 vs. 117.0 $\pm$ 4.3 és 117.9 $\pm$ 4.6, $n=7$, mV).

Megbeszélés

Az EMPA által indukált elektrofiziológiai hatások alapján, a hatóanyag a csúcs nátriumáram (INa) aktiválásán keresztül járulhat a szívelégtelenségben tapasztalható vezetési zavarok enyhítéséhez. Az EMPA és DAPA különböző vagy eltérő intenzitású elektrofiziológiai hatást fejthetnek ki a szívben, jelen eredményeink alapján. A jövőben direkt ionáram méréseket (patch-clamp) és molekuláris biológiai (immuncitokémia) vizsgálatokat tervezünk, hogy mélyebben megértsük az SGLT2i-k kardioprotektív mechanizmusát.

A vegetatív tónus és az intrinzik szívfrekvencia változásainak vizsgálata nagyállat sportszív modellben

Témavezető: Dr. Topal Leila¹ | Társtémavezető: Dr. Pintér Jenő¹

1 – SZTE Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Bevezetés

A sportolók szíve alkalmazkodik a rendszeres fizikai aktivitáshoz, amit sportszívnek nevezünk. Irodalmi adatok támasztják alá, hogy az állóképességi sportolók nyugalmi szívfrekvenciája alacsonyabb nem sportoló társaiénál. A sportkardiológia egyik máig vitatott legizgalmasabb kérdése, hogy az edzés által kiváltott bradikardia a fokozott vagus tónus vagy a szinuszcsomó átalakulásának a következményeként alakul-e ki. Kutatómunkánkban célul tűztük ki a bradikardia hátterében álló folyamatok vizsgálatát farmakológiai blokáddal nagyállat sportszív modellen.

Módszerek

Hím beagle kutyákat véletlenszerűen „pihenő” és „edzett” csoportokba osztottunk ($N = 14 - 14$). Az edzett csoport 4 hónapos intenzív állóképességi tréningben vett részt. A tréning elején és végén megvizsgáltuk a vegetatív idegrendszeri változásokat szermentes nyugalmi EKG felvételeken paraszimpatolitikum (0,04 mg/kg és 0,08 mg/kg atropin; ATR) és szimpatolitikum (0,2 mg/kg propranolol; PROP) adása mellett.

Eredmények

Az edzés protokoll végén az edzett állatokban szignifikáns nyugalmi bradikardia alakult ki a kontroll csoporthoz képest ($85,3 \pm 3,1$ ütés/perc vs. $111,1 \pm 3,3$ ütés/perc; $p < 0,05$), amely a nyugalmi frekvencia variabilitásának szignifikáns emelkedésével járt együtt. A kettős, teljes farmakológiai blokáddal vizsgált szinuszcsomó intrinzik frekvenciája szignifikánsan alacsonyabb volt az edzett éber állatokban a kontroll csoporthoz képest (0,2 mg/kg PROP + 0,04 mg/kg ATR; $144,7 \pm 2,3$ ütés/perc vs. $177,6 \pm 9,8$ ütés/perc; $p < 0,05$). Ugyanakkor magasabb dózisu atropinnal kiváltott kettős farmakológiai blokáddal nem találtunk szignifikáns eltérést az intrinzik frekvenciában ($191,8 \pm 8,9$ ütés/perc vs. $201,7 \pm 9,4$ ütés/perc). A farmakológiai blokáddal a szimpatikus és paraszimpatikus tónusokban tendenciózus változásokat tapasztaltunk a csoportok között.

Megbeszélés

A kapott frekvencia és variabilitás változások hasonlóak a humán állóképességi sportolóknál megfigyeltekkel. A bradikardia egy jótékony adaptációs folyamat a fokozott fizikai terheléssel szemben, azonban hozzájárulhat a hosszú távú magas intenzitású sportot folytatók körében megfigyelt magasabb aritmia kockázathoz. Adatainkból arra következtethetünk, hogy a vegetatív idegrendszer egyensúlyának változása és a szinuszcsomó intrinzik átalakulása egyaránt hozzájárul a bradikardiához. A jövőben elengedhetetlenek olyan további vizsgálatok, amelyek révén pontosabb képet nyerhetünk az edzés következtében kialakuló bradikardia jelentőségéről és következményeiről.

Támogatás

EKÖP-24-4 - SZTE-403

Az intenzív állóképességi edzés hatására létrejövő kamrai elektromos remodeláció és aritmia érzékenység vizsgálata nagyállat sportszív modellben

Témavezető: Dr. Topal Leila¹ | Társtémavezető: Dr. Polyák Alexandra Júlia¹

1 – SZTE SZAOK Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Bevezetés

A rendszeres testmozgás jótékony hatásai vitathatatlanok. Azonban az egészségesnek vélt elit sportolók körében előfordulhatnak kamrai ritmuszavarok, amelyek hirtelen szívhalálhoz is vezethetnek. Kutatómunkánk során célul tűztük ki a tartós intenzív állóképességi edzés talaján kialakuló kamraizomzat strukturális és elektromos inhomogenitásának vizsgálatát nagyállat sportszív modellben.

Módszerek

Hím beagle kutyákat véletlenszerűen „pihenő” és „edzett” csoportokba soroltunk (N=14–14). Az edzett állatok 4 hónapos intenzív futópados edzésprogramban vettek részt. Éber kutyák nyugalmi mellkasi EKG-felvételeit a 0. és a 16. héten rögzítettük. Az edzésprogram végétével az altatott állatokban magas frekvenciájú kamrai burst ingerlést végeztünk. Ezt követően Langendorff-perfúziós módszerrel perfundáltuk a jobb és balkamrai izolált szegmensekről EKG-jeleket vezettünk el. Vizsgáltuk a kamrai aritmia érzékenységet és incidenciát.

Eredmények

Az „edzett” csoportban jelentős bradycardia alakult ki ($87,2 \pm 27,25$ ütés/perc vs $125,6 \pm 24,8$ ütés/perc; $p < 0,05$). Az edzett csoportban a QRS-intervallum szignifikánsan kiszélesedett ($59,6 \pm 1,7$ ms vs. $70,8 \pm 1,7$ ms; $p < 0,05$) illetve a QTc szignifikánsan növekedett ($268,4 \pm 26,1$ ms vs $259,7 \pm 21,8$ ms $p < 0,05$). A QT-variabilitási paraméterek és a TpeakTend idő ($25,9 \pm 7,9$ vs. $34,7 \pm 2,3$; $p < 0,05$) szignifikánsan növekedett az edzett csoportban. Az izolált jobb és bal kamrai szegmensekről elvezetett EKG-felvételeken a QT-intervallum ideje szignifikánsan megnyúlt az edzett csoportban (jobb kamra: $216 \pm 30,6$ ms vs $178,8 \pm 45,3$ ms; bal kamra: $232,1 \pm 34,8$ ms vs $203,1 \pm 20,6$ ms; $p < 0,05$). A magas frekvenciájú burst ingerlés során a kamrai aritmiák incidenciája magasabb volt a kontroll csoporthoz képest.

Megbeszélés

Az in vivo és az ex vivo tapasztalt repolarizációs eltérések fokozhatják a kamrai aritmiák iránti érzékenységet, amelyet a burst ingerlés során tapasztalt emelkedett aritmia incidencia is megerősít.

Immunológia, Mikrobiológia

Az Nkx2-3 gén-dózis hatása a lép érrendszeri mintázódására

Témavezető: Prof. Dr. Balogh Péter¹

1 – Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

Bevezetés

Az Nkx homeodomain transzkripciós faktorok alapvető szerepet játszanak a lép morfogenezisében, hiányuk aspleniához vezethet. Korábbi vizsgálatok során Nkx2-3^{-/-} egerekben markáns eltérések mutatkoztak a lép érspecializációjában, ektópiás magas endotélsejtes venulák (HEV-ek), LYVE-1-pozitív nyirokkapillárisok kialakulásával és vörös pulpa-érhálózat atrófiával. Az Nkx2-3 sejtvonal-specifikus hatásainak és géndózisfüggő szerepének feltárása új megvilágításba helyezheti a perifériás nyirokszervek fejlődési mechanizmusait. Jelen kutatásunk célja az Nkx2-3 transzkripciós faktor stromális és érrendszeri szerveződésben betöltött szerepének vizsgálata, különös tekintettel az endotél sejtvonal-specifikus funkciókra, továbbá az Nkx2-3 gén dózisfüggő hatásainak feltárása a limfatikus- (LEC) és vérér-endotél (BEC) elkülönülésének mechanizmusában és a limfoid struktúrák kialakulásában, Nkx2-3 hiányos és heterozigóta állatokban.

Módszerek

Immunfluoreszcens festéssel és morfometriai elemzéssel analizáltuk a mutáns lépek LYVE-1+ struktúráiban a limfocita szubpopulációk eloszlását, valamint „whole mount” technikával elemeztük az ektópiás nyirokerek térbeli elrendeződését. A keringő limfoid sejtek migrációját adoptív sejtranszfer módszerrel követtük. A heterozigóta lépek addresszin-mintázatát intravénás anti-MaDCAM-1 és anti-PNAd ellenanyagokkal, valamint immunhisztológiai festéssel elemeztük.

Eredmények

Az Nkx2-3^{-/-} egerekben LYVE-1+ ektópiás nyirokerek (korábban Prox-1+ is) jelenlétét mutattuk ki, amelyekben a vérpályába juttatott jelölt limfociták is detektálhatók voltak. Nkx2-3^{+/-} egerekben MaDCAM-1+ vérerek jelennek meg a marginális zónán kívül, azonban ektópiás LYVE-1+ nyirokerek nem voltak kimutathatók. Az Nkx2-3 teljes hiányában a MaDCAM-1 expresszió elmaradt, míg előzetes eredményeink szerint az Nkx2-3 endotélre korlátozott csendesítésekor ektópiás PNAd/MaDCAM-1+ struktúrák jelennek meg a lépben.

Megbeszélés

Eredményeink igazolják az Nkx2-3 szerepét a vérerek HEV-specifikációjában és a vénás endotél limfatikus endotél sejtje történő differenciálódásában. Haploinsufficiens egerekben ez a folyamat részleges, ami ektópiás MaDCAM-1+ erek megjelenését eredményezi, míg teljes hiány esetén a folyamat blokkolt. A LYVE-1+ képletek morfológiai sajátosságai a korai nyirokkapillárisok struktúrájára emlékeztetnek. Az Nkx2-3 gén dózisfüggő hatásainak további vizsgálata hozzájárulhat a lép vaszkuláris szerveződésének és kialakulásának mélyebb megértéséhez.

Támogatás

A jelen előadás alapjául szolgáló kutatást a Nemzeti Orvosbiológiai Alapítvány Nemzeti Tudósképző Akadémia Programja támogatta a Kulturális és Innovációs Minisztérium pénzügyi hozzájárulásával.

Multiplex immunfenotipizálás antifoszfolipid szindrómában

Témavezető: Prof. Dr. Balog Attila¹ | Társtémavezető: Dr. Szebeni Gábor János²

1 – Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,

Reumatológiai és Immunológiai Klinika

2 – HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Funkcionális Genomika Laboratórium

Bevezetés

Az antifoszfolipid szindróma (APS) egy autoimmun betegség, amelyre jellemzők a keringésben jelenlévő foszfolipidkötő fehérjékhez kapcsolódó antitestek. Ezek az antitestek lényegesen növelik a trombózis kialakulásának esélyét. A trombotikus esemény gyakorlatilag bármely szervet érintheti, és akár végzetes lefolyású is lehet. Az APS-ben egyaránt előfordulhatnak artériás és vénás trombózisok, valamint krónikus obstruktív kisérbetegség is kialakulhat. A betegség legsúlyosabb formája a katasztrofális antifoszfolipid szindróma (CAPS), amelyet több egyidejűleg fellépő trombotikus szövödmény jellemez. Célunk, hogy elemzéseink hozzájáruljanak olyan molekuláris mintázatok azonosításához, amelyek pontosabban előre jelezhetik az APS klinikai kimenetelét és terápiás válaszát.

Módszerek

Kutatásunk során négy csoportot vizsgáltunk. 1) primer APS; 2) szekunder APS; 3) szerológialag pozitív, klinikai manifesztáció nélkül; 4) korban és nemből illesztett egészséges kontroll csoport. A páciensektől levett perifériás vérből PBMC izoláció történt Leucosep csövek felhasználásával. Az immunfenotipizálás CyTEK Aurora spektrális FACS technológiával történt. A multicolor immunfluoreszcens panel 25 markert foglalt magába, melyek a következők voltak: CD45RA, CD20, CD141, CD8, CD14, HLA-DR, CD25, CD4, CD16, IgD, TCRg/d, CD11c, CD127, CD1c, CD19, CD123, CD45, CD27, CD197, IgM, CD3, CD28, CD38, CD56, CD279. A szubpopulációkba történő rendezést a UMAP és a FlowSOM algoritmusok tették lehetővé.

Eredmények

Az APS-ben szenvedő alanyok és a kontrollcsoportok egysejt immunofenotipizálása jelenleg még folyamatban van, de eddig is számos szignifikáns eltérést találtunk a kontrollok és az APS alcsoportok, valamint az egyes APS alcsoportok között is. Egyelőre a Cytek 25-Color immunoprofilozási módszer és a Cytek Aurora spektrális sejtsortter alkalmazhatóságát van lehetőség bemutatni a PBMC alcsoportjainak meghatározására.

Megbeszélés

Az antifoszfolipid szindrómát is magába foglaló szisztémás autoimmun betegségek pontos patomechanizmusa a mai napig nem teljesen tisztázott. Fontos megjegyezni, hogy az APS-ben szenvedő betegek jelentős része biológiai terápiákra, valamint más autoimmun betegségekben sikeresen alkalmazott hagyományos immunoszuppresszív szerekre, rezisztens. Éppen emiatt olyan vizsgálatokra van szükség, amelyek mélyebben feltárják a patológiai eltérések hátterében álló kóros sejtfunkciókat, illetve lehetővé teszik a korai diagnosztikai és prognosztikai markerek azonosítását.

Mikrobiális fertőzések humán szájüregi rákos sejtekre gyakorolt hatásának vizsgálata

Témavezető: Prof. Dr. Gácsér Attila¹ | Tártémavezető: Dr. Tóth Renáta¹

1 – SZTE TTIK, Biotechnológiai és Mikrobiológiai Tanszék

Bevezetés

A leggyakoribb szájüregi tumor, a szájüregi laphámsejtes karcinóma (OSCC) kialakulásában több környezeti faktor mellett szerepet játszhatnak bizonyos fertőzések is, például a *Candida albicans* okozta szájüregi candidiasis, amely gyakran fordul elő OSCC-s betegeknél. Korábbi munkánk során kimutattuk, hogy ezen faj jelenléte elősegíti az OSCC progresszióját. A *C. albicans* OSCC progresszióra kifejtett hatásában szerepet játszhatnak a gomba által szekretált extracelluláris vezikulák (EV-k) és az ECE1 gén által kódolt toxin (candidalysin) is ezért munkánk céljából tűztük ki az EV-k és a candidalysin hatásának vizsgálatát az OSCC progressziójára.

Módszerek

A candidalysin hatásának vizsgálatára egy vad típusú és egy ECE1 deléciós *C. albicans* törzset használtunk. Az EV-k hatásának vizsgálatára a vad típusú *C. albicans* törzs élesztő és hifa formájából izolált EV-kat alkalmaztuk a HSC-2 humán OSCC sejtvonal kezelésére. Az EV izolálás sikerességét nanopartikulum analízissel és transzmissziós elektronmikroszkópiával ellenőriztük. Az EV-k tumorsejtek általi felvételét fluoreszcens mikroszkópiával és áramlási citometriával elemeztük. A kezelések hatását vizsgáltuk a tumorsejtek migrációjára, valamint szekretált MMP-k aktivitására. Eredményeinket transzkriptomikával validáltuk.

Eredmények

Kimutattuk az EV-k tumorsejtek általi felvételét. A humán OSCC tumorsejtek kezelésekor a candidalysin-t termelő törzsek és a hifa EV-k jelenlétében fokozott számú, egymástól elszakadva migráló tumorsejtet figyeltünk meg, melyhez a tumorsejtek által szekretált MMP-k fokozott aktivitása társult. A transzkriptomika eredménye alapján, a candidalysin jelenléte nagymértékű génexpressziós változásokat indukált. Számos onkogén fokozottabb, míg tumor szupresszor csökkentebb kifejeződést mutatott.

Megbeszélés

A toxin-termelő *C. albicans* törzsek és hifa EV-k jelenléte leszakadó, megváltozott morfológiával migráló tumorsejtek megjelenését eredményezte, melyet a fokozott MMP aktivitás okozhat. A transzkriptomika alátámasztja a candidalysin tumor progresszióban betöltött szerepét, tumorasszociálta gének kifejeződésének megváltoztatásával.

Támogatás

A Nemzeti Orvosi Biológiai Alapítvány Nemzeti Tudósképző Akadémia Programja a Kulturális és Innovációs Minisztérium pénzügyi hozzájárulásával, HCEMM-SZTE „Gomba patogén” Kutatócsoport

Az ACE2-t targetáló, SARS-CoV-2-t neutralizáló nanobody kötődésének vizsgálata

Témavezető: Dr. Kocsis Béla¹

1 – Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézet - Pasteur Tanszéki Csoport

Bevezetés

Az új SARS-CoV-2 variánsok ellenállóbbá váltak a meglévő vakcinákkal és az S tüskefehérjét (S) célzó antivirális kezelésekkel szemben. Éppen ezért további stratégiákra van szükség a COVID-19 elleni védekezés érdekében. A kameloid antitestek (más néven nanobody-k) széles körben alkalmazhatóak biotechnológiai kutatásokban. A kutatócsoport, amelyhez csatlakoztam létrehozott egy új, az angiotenzin-konvertáz 2 (ACE2) enzimet célzó Fc-kapcsolt nanobody-t (Bo7-Fc), amely kompetitíven gátolja a SARS-CoV-2 variánsok kötődését receptorkhoz. A projekt részeként két kérdésre kerestem a választ: Az ACE2 polimorfizmusok (SNP) befolyásolják-e a B07-Fc nanotestek kötődését a fehérjéhez? Az ACE2 mely epitópján kötődik a B07-Fc nanotest?

Módszerek

Több SNP-t (S19P, I21T, K26R, T27A, H34N, E35K, E37K, K68E, M82I, P84T) illetve deléciókat választottunk ki az ACE2 N-terminális részén, az S kötködési helyének közelében. Klónozási technikák alkalmazásával előállítottam egy plazmidkonstrukciót, amely az emberi ACE2 (hACE2) génjet tartalmazza. A mutáns plazmidok elkészítése Q5[®] mutagenézis kit segítségével történt. A mutáns hACE2-t tartalmazó plazmidokat HEK293 sejtekbe transzfektáltam, majd specifikus antitestek alkalmazásával immunfestést végeztem. A sejtfelszíni hACE2 expressziót és a B07-Fc nanobody kötődését flow citometriás analízissel vizsgáltam. Az eredményeket a hACE Wild Type (WT)-ot expresszáló sejtek értékéhez hasonlítottuk.

Eredmények

Az hACE2 SNP-ket tartalmazó plazmidok sejtfelszíni expressziója hasonló volt a hACE WT-t tartalmazó plazmidokéhoz. A 10 vizsgált SNP-ből 8-nál nem változott B07-Fc kötési hatékonyság, azonban a H34N és E35K mutációk a B07-Fc kötési hatékonyságát drasztikusan csökkentették (12,5% és 0,06% a WT-hoz képest). Az eredményeinket megerősítették a deléciókat tartalmazó hACE2 mutánsokon végzett vizsgálatok, illetve az „alanine screening” teszt is.

Megbeszélés

A B07 nanobodynak, amely új terápiás perspektívát jelenthet a COVID-19 elleni harcban, az ACE2-hez való kötődése kritikusán dependens a H34 és E35 aminosavaktól jelenlétén, így ezek nagy valószínűleg az epitóp részét képezik.

Támogatás

Erasmus+

Diffúz nagy B-sejtes limfóma molekuláris klasszifikációja és genetikai háttere

Témavezető: Dr.Bödör Csaba¹ | Társtémavezető: Varga Luca¹

1 – Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

Bevezetés

A diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) a non-Hodgkin limfóma esetek 30-40%-át teszi ki. Az elsővonalbeli kemoterápia 60%-ban kuratív, a fennmaradó betegekben agresszív refrakter/relabáló DLBCL alakul ki. Jelenleg nem ismert jól meghatározható marker a relapszus előrejelzésére, a betegség nagyfokú molekuláris heterogenitása mindössze részben magyarázza a klinikai heterogenitást.

Módszerek

Újgenerációs szekvenálás segítségével meghatároztuk a betegek mintájában 251 gén mutációs státuszát, transzlokációs töréspontokat és kópiaszám-változásokat, saját fejlesztésű "SU-DLBCL Predictor" panelünk segítségével.

Eredmények

Hans-algoritmus alapján 118 főből álló kohortunk 83%-a kategorizálható volt a sejteredet szerinti non-GC vagy GC DLBCL alcsoportok valamelyikébe. A LymphGen klasszifikáció öt genetikailag meghatározott alcsoport egyikébe osztja a mintát, a kohortunk 47,5%-át sikeresen kategorizáltuk. Mutációk legnagyobb számban a kromatin moduláló génekben voltak megfigyelhetők (KMT2D, KMT2C). Kópiaszám-eltéréseket leggyakrabban a BCL2 és BCL6 protoonkogéneknél találtunk. Kromoszómasáv-szerinti analízis alapján a 4-es kromoszómát szinte csak deléción, míg a 12-es kromoszómát főleg kópiaszám-nyerés jellemezte. Gének asszociációját tekintve a legerősebb korrelációt együttes előfordulás szempontjából a MYD88 és CD79B génekben; kölcsönös kizárást tekintve pedig a HIST1H1E és a CREBP génekben találtunk. A mieloproliferatív betegségekre jellemző TET2 mutációt a betegek 16%-ában azonosítottuk; TP53 mutációt 22%-ban mutattunk ki.

Megbeszélés

Kutatásunk során sikeresen elemeztük 118 DLBCL-es beteg diagnosztikus mintájának genetikai hátterét. Reményeink szerint eredményeink hozzájárulnak a DLBCL genetikai profiljának részletesebb megismeréséhez, valamint a jövőben a liquid biopsziás minták analízise is segítheti a terápia optimalizálását.

A cirkadián óra vizsgálata humán epidermális melanocitákban és melanóma sejtekben

Témavezető: Dr. Hajdú Tibor¹ | Tártémavezető: Katona Éva¹

1 – Debreceni Egyetem, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstan Intézet

Bevezetés

A sejtek életfolyamatait a cirkadián óra szabályozza, amely egy belső időmérő rendszer és 24 órás ciklusokban működik. A molekuláris óra pontos működéséért az óragének (BMAL1/2, CLOCK, PER1/2/3, CRY1/2, REVERB, RORA) felelnek, amelyek expressziós ingadozásai számos óra kontrollált gén működésén keresztül szabályozzák egy sejt életét. A cirkadián óra zavarait számos daganatban megfigyelték már. Jelen munkánk célja humán epidermális melanociták és különböző grádusú melanóma sejtek cirkadián óraműködésének vizsgálata és összehasonlítása.

Módszerek

Kísérleteinkhez humán bőrből izolált melanocitákat, valamint in situ (WM35) és metasztatikus melanómából (A2058) létrehozott sejtvonalakat alkalmaztunk. A sejtenyésztestet kontroll körülmények és az óraműködést szinkronizáló szérum sokk kezelés (50% FBS-sel kiegészített RPMI médium) mellett párhuzamosan végeztük. A mintagyűjtés 3 napon keresztül, 8 óránként, összesen 7 időpillanatban történt. A minták egyik csoportjából az óragénekhez köthető mRNS expressziós profil meghatározása céljából RT-qPCR analízist végeztünk. A minták másik csoportján a cirkadián óra működéséhez köthető fehérjék (BMAL1, CRY, PER3) expresszióját western blottal vizsgáltuk teljes sejtlizátumokon. Ezt követően expressziós adatainkat szemikvantitatívan feldolgoztuk és kiértékeljük.

Eredmények

Az egészséges és daganatos pigmentsejtekben igazoltuk a BMAL1/2, CLOCK, PER2/3, CRY1/2, REVERB és RORA mRNS expresszióját, amelyek mintázatai melanocitákban szabályosak és az ellentétes hatású molekulák antifázisával jellemezhetőek, míg melanóma sejtek esetében szabálytalanok és esetenként 24 órát meghaladó periódusidejűek. Szérum sokkal történő szinkronizáció hatására a melanóma sejtekben az expressziós mintázatok a kontrollhoz képest rendszerezettebbé váltak és periódusidejük is közelített a 24 órához. Western blottal a pozitív regulátor BMAL1, valamint a negatív regulátor CRY és PER3 fehérje expresszióját igazoltuk. A három vizsgált sejttípusban a fehérjeexpresszió időbeli változását, valamint a szérum sokk hatását is megfigyeltük, de az adatok részletes elemzése még folyamatban van.

Megbeszélés

Munkánk során sikeresen leírtuk és összehasonlítottuk a cirkadián óra működéséért felelős molekulák expressziós mintázatait epidermális melanocitákban és melanóma sejtekben. Igazoltuk továbbá, hogy a daganatos sejtek szabálytalan mintázatai szinkronizáció segítségével módosíthatóak. Eredményeink alapján a cirkadián óraműködésének melanómában betöltött szerepe feltételezhető.

A Copine-ok mint potenciális biomarkerek vizsgálata humán epidermális melanocitákban és melanóma sejtekben

Témavezető: Dr. Hajdú Tibor¹ | Társtémavezető: Dr. Kovács Patrik¹

1 – Debreceni Egyetem Anatómia- Szövet- és Fejlődéstan Intézet

Bevezetés

A copine-ok (CPNE) szolubilis vagy membrán-kötött, kalcium-függő és foszfolipid-kötő tulajdonságokkal rendelkező proteinek. Szerepük elsősorban jelátviteli folyamatokban, illetve membránok transzportjában van. A fehérjecsalád kilenc taggal rendelkezik (CPNE1-9), amelyek közül laboratóriumunk nyolcat (CPNE2-9) azonosított humán epidermális melanocitákban egészséges és daganatos pigmentsejtek sejtfelszíni fehérjéinek összehasonlító tömegspektrometriai vizsgálatai során. A UniProt adatbázis és az irodalom kevés információval rendelkezik a copine-okról melanocitákban, míg melanóma sejtekről egyáltalán nincsenek adatok. Jelen munkánk célja, hogy vizsgálatainkkal egészséges és daganatos pigmentsejtekben pontos képet kapjunk az egyes copine-ok expressziójáról és sejten belüli lokalizációjáról.

Módszerek

Kísérleteinkhez általunk humán bőrből izolált melanocitákat, valamint in situ (WM35) és metasztatikus melanómából (A2058) létrehozott sejtvonalakat alkalmaztunk. A copine-ok mRNS expressziós vizsgálatához primereket terveztünk, majd a melanociták és melanóma sejtek copine expressziós mintázatait RT-qPCR segítségével határoztuk meg. A fehérjeexpresszió vizsgálatához western blotokat végeztünk teljes sejtlizátumokon, amelyek során a CPNE3, 6 és 7 kifejeződését ellenőriztük, és ezek szubcelluláris lokalizációját immuncitokémiai reakcióval térképeztük fel.

Eredmények

Az analízis igazolta a vizsgált fehérjék expresszióját valamennyi sejtkultúrában. A CPNE3 és 6 esetében a melanóma sejtekben erősebb kemilumineszcens szignálokat kaptunk a melanocitákhoz képest, míg a CPNE7 expressziójában nem tapasztaltunk különbséget. Az immuncitokémiai reakciókat követő konfokális mikroszkópos elemzések a CPNE3, 6 és 7 erősebb immunpozitivitását igazolták a melanóma sejtekben a melanocitákhoz viszonyítva. Az immunfluoreszcens jelek diffúz eloszlást mutattak, ugyanakkor a CPNE7 inkább a melanociták nyúlványaiban, míg a CPNE6 a metasztatikus sejtek plazmamembránjához közeli területeken halmozódott.

Megbeszélés

Munkánkkal humán melanóma sejtekben elsőként igazoltuk a copine-ok jelenlétét, továbbá pontos képet kaptunk az egészséges és daganatos pigmentsejtek copine expressziós mintázatai közötti eltérésekről. Kísérletek tapasztalataink hozzájárulhatnak klinikailag releváns új biomarkerek azonosításához, amelyek a melanóma korai azonosításában, kezelésében vagy követésében nagy jelentőséggel bírhatnak.

Támogatás

A Kulturális és Innovációs Minisztérium EKÖP-24-2-DE-103 kódszámú egyetemi kutatói ösztöndíj programjának a nemzeti kutatási, fejlesztési és innovációs alpból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Biofizika, Biokémia

Simaizom titin izolálása és szerkezeti-mechanikai vizsgálata

Témavezető: Dr. Kellermayer Miklós¹ | Társtémavezető: Dr. Mártonfalvi Zsolt¹

1 – Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

Bevezetés

A titin a természetben található legnagyobb fehérje. Génszekvenciája alapján tömege elérheti a 4 MDa-t. Harántcsíkolt izomban, ahol az aktin és miozin után a harmadik legnagyobb mennyiségben előforduló fehérje, molekuláris rugó, szerkezeti integrátor és mechanoszenzor szerepet tölt be. Bár simaizomban is expresszálódik (smitin), pontos celluláris elhelyezkedése, molekuláris interakciós rendszere és funkciója nem ismert. Célunk a simaizom titin (smitin) izolálása simaizomban dús szövetből, majd szerkezeti és nano-mechanikai karakterizálása.

Módszerek

A smitint csirke zuzából izoláltuk. A zuzát homogenizálást követően centrifugálás- reszuszenzió ciklusokban tisztítottuk, majd magas sókoncentrációjú oldattal kezeltük. Az extraktumból az ionerősség csökkentésével frakcionáltan kicsaptuk a miozint, majd a smitint. A végső tisztítást sepharose CL-2B gélszűrőréssel végeztük. A fehérje-összetételt agaróz gélelektroforézissel, a topográfiai szerkezetet atomi erőmikroszkóppal (AFM), a molekuláris rugalmasságot erőspektroszkópiával vizsgáltuk.

Eredmények

A smitin frakció az elektroforézis alapján heterogén összetételű és a teljes hosszúságú smitin mennyisége elenyésző volt. Az AFM felvételek alapján a smitin fő kontaminánsai: a jellegzetes kétfejű miozin II; kollagén I, amely vékony, merev filamentum, kontúrhossza 284,5 nm ($\pm 22,4$ nm S.D.); és kollagén VI, jellegzetes szegmentált szerkezettel (szegmens hossz 109,1 nm, $\pm 13,1$ nm S.D.). Erőspektroszkópia segítségével, mely során AFM-mel megnyújtottuk a mintában fellelhető molekulákat, jellegzetes fűrészfog alakú erőválaszt detektáltunk. Az átlagos erőcsúcs 202,7 pN ($\pm 46,4$ pN S.D.), és az erőcsúcsok közötti távolság 30,4 nm ($\pm 10,9$ nm S.D.) volt. Az erőcsúcsok fehérjedomének szekvenciális kitékeredésével kapcsolatosak, és a paraméterek alapján jellegzetesek a titinre.

Megbeszélés

Sikerrel izoláltunk simaizom titint. A smitin minta kopurifikálódó fehérjéket is tartalmazott, melyek feltehetően in vivo kölcsönhatnak a smitinnel. Jelentős smitin degradációt is tapasztaltunk, amely a proteolitikus érzékenységgel magyarázható. Az erőspektroszkópia feltárta a jellegzetes titinre jellemző nanomechanikai tulajdonságokat. Eredményeink elvezethetnek a smitin izomsejtbeli funkcióinak feltárásához és megértéséhez.

Kék fény érzékelésért felelős OaPAC-BLUF domén fotofizikai karakterizálása

Témavezető: Prof. Dr. Lukács András¹ | Társtémavezető: Dr. Telek Elek¹

1 – Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Biofizikai Intézet

Bevezetés

A fotoreceptorok olyan fehérjék, melyekhez flavin koenzimek képesek kapcsolódni. Kék fény hatására konformáció változáson mennek keresztül, aminek következtében az enzimatis funkciók aktiválódnak. A flavoproteinek csoportjába sorolhatók a fotoaktív adenilát cikláz (PAC) enzim fehérjék, melyek tartalmaznak egy flavin kötő-, és kék fény érzékelésért felelős N-terminális 'Blue-Light Using-FAD' (BLUF) domént, valamint egy C-terminális adenilát cikláz (AC) katalitikus domént. Fotoaktiváció hatására a BLUF doménben történő konformáció változást követően a flavin (FAD) elektronokat szállít az AC doménhez, ahol ATP-ből cAMP szintetizálódik.

Módszerek

Vizsgálataink első felében az OaPACBLUF domén konformáció változását tanulmányoztuk kék fény megvilágítás hatására és a spektrális eredményeket analizáltuk. Továbbiakban időfelbontásos fotometriás mérésekkel az OaPACBLUF konformáció változás kinetikáját is vizsgáltuk. Arra voltunk kíváncsiak, hogy a WT és W90F OaPAC kék fény hatására milyen gyorsan kerül bekapcsolt konformációs állapotba. A fényforrás kikapcsolását követően pedig a fehérje alap konformációs állapotba történő visszatérését is vizsgáltuk.

Eredmények

Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy a W90F OaPAC mutáns eltérő abszorpciós tulajdonságokkal rendelkezik. A mutáció hatására lassul a fehérje alap konformációs állapotba történő visszatérés kinetikája, azaz konformáció változás sebessége, aminek funkcionális hatása lehet az OaPAC enzimaktivitására nézve.

Megbeszélés

Eredményeink alapján létrehoztunk egy fehérje funkció szabályozás modell, miszerint a W90F mutáció hatására feltehetően átrendeződik a hidrogén kötés rendszer a FAD környezetében, emiatt lassulhat a sötét-világos állapot konformációs kinetika, ami lassabb elektron transzfert eredményezhet. Mindezek eredményeként a mutáns több időt tölt bekapcsolt állapotban, ami alatt több cAMP termelődhet. Tehát a W90F mutáció megnövelheti az OaPAC enzimatis funkcióját.

A SALS fehérje szerkezeti és funkcionális vizsgálata

Témavezető: Dr. Bugyi Beáta¹ | Társtémavezető: Dr. Szűtsné Dr. Tóth Mónika Ágnes¹

1 – Orvosi Biológiai Intézet, PTE ÁOK

Bevezetés

A harántcsíkolt izmok funkcionális egységei a szarkomerek. Működésük a vékony (aktin) és a vastag (miozin) filamentumok, valamint számos szabályozó fehérje kölcsönhatásán alapul. Ezen gépezetben bekövetkező leg-
apróbb hiba is a harántcsíkolt izom rendellenes működéséhez vezethet. Ilyen például a gerinces Leiomodin
fehérjét kódoló gén mutációja miatt fellépő súlyos izombetegség, a nemaline miopátia. A Leiomodin funkció-
nális homológja alacsonyabb rendű élőlényekben a SALS (Sarcomere length short) lehet. A SALS szarkomerben
betöltött esszenciális szerepét tükrözi, hogy hiánya már embrionális korban letális. A sals gén csendesítése
a vékony filamentumok rövidülését és rendezettségének megbomlását eredményezi. A SALS fehérjében két,
néhány tíz aminosavból álló Wiskott-Aldrich szindróma homológia 2 (WH2) domént azonosítottak (SALS-
WH2). Korábbi funkcionális elemzésünk azt jelzi, hogy a SALS-WH2 aktinkötő tulajdonsággal rendelkezik.
Biokémiai aktivitásai azonban nem rekonstruálják a fehérje biológiai funkcióját.

Módszerek

A SALS működési mechanizmusának pontosabb megértése érdekében rekombináns úton előállított fehérjék
kölcsönhatásainak szerkezeti és funkcionális aspektusait vizsgáltuk in vitro biofizikai és biokémiai módszerek-
kel. A SALS-WH2 szerkezeti sajátosságait az aminosav-sorrendje alapján bioinformatikai eszközökkel becsültük.
Ismert, hogy az aktin jól meghatározott térszerkezettel rendelkezik, így megfelelő összehasonlítási alapként
szolgált a szerkezetet vizsgáló kísérletekhez. In silico elemzésünk arra utal, hogy a SALS-WH2 a fehérje egy
sajátosan rendezetlen régiója (IDR).

Eredmények

Munkánk során kísérletileg igazoltuk a SALS-WH2 IDR jellegét fluoreszcencia spektroszkópia, és limitált pro-
teolízis segítségével.

Megbeszélés

Érdekes módon bioinformatikai eredmények alapján a teljes hosszúságú SALS nagymértékben rendezetlen
szerkezetű fehérje (intrinsically disordered protein). Ennek funkcionális jelentőségének tisztázása további vizs-
gálatokat igényel.

Klinikai gyakorlatban használt kontrasztanyagok hatása az aktin citoszkeletonra

Témavezető: Dr. Ujfalusi Zoltán¹

1 – PTE ÁOK Biofizika Intézet

Bevezetés

Az aktin egy alapvető, konzervált fehérje az eukarióta sejtekben, amely kulcsszerepet játszik a mozgásban, a sejtosztódásban és a vezikulák mozgatásában. Képzalkotásban a kontrasztanyagok, mint a jódtartalmú (CT) és gadolínium-tartalmú (MRI) szerek, javítják a felbontást, de mellékhatásokat, például vesekárosodást okozhatnak, amelynek sejt szintű mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Kutatásunk célja, hogy megvizsgáljuk, befolyásolják-e ezek az anyagok az aktin dinamikáját. A jódtartalmú Iomeron (Iomeprol), Visipaque (iodixanol), Xenetix (Iobitridol) és a paramágneses Dotarem (gadotersav) hatásait különböző koncentrációkban teszteltük, hogy jobban megértsük a kontrasztanyagok sejt szintű hatásait.

Módszerek

Aktin-preparálás, koszedimentáció (polimerizáció után beállt dinamikus egyensúly vizsgálata), DSC (diffrenciális pásztázó kalorimetria – fehérje stabilitás vizsgálata), fluoreszcencia spektroszkópia (kritikus koncentráció mérése).

Eredmények

A koszedimentációs mérés során a polimerizáció utáni G-aktin : F-aktin arány kontrollhoz viszonyított normált értéke a jódtartalmúak esetén egy növekvő tendenciájú, ám ágens és koncentrációfüggő karakterisztikát mutatott, míg a Dotarem esetében fordított tendenciát kaptunk. DSC vizsgálataink eredményei szerint Visipaque jelenlétében az aktin egy kevésbé stabil konformációt vesz fel, amely magasabb kontrasztanyag-koncentráción kifejezettebbé válik. Fluoreszcencia spektroszkópiás méréseink rávilágítanak arra, hogy egyes kontrasztanyagok jelenléte jelentősen megemeli az aktin kritikus koncentrációját.

Megbeszélés

Mindegyik kontrasztágens befolyásolta az aktin valamely jelentős tulajdonságát (dinamikus egyensúly, fehérjestabilitás, kritikus koncentráció), koncentrációfüggő módon. Az esetek többségében a jelentősebb hatás ugyan nem szisztémás, hanem lokális koncentrációknál jelenik meg, ám a klinikai felhasználás során is például vesében vagy szívkatéterezés során jelentős a kontrasztanyag halmozódás, így itt számíthatunk megváltozott aktin dinamikára. Akár a jódtartalmúak destabilizáló, akár a Dotarem aktin szerveződésére és dinamikájára kifejtett túlzott stabilizáló hatása káros lehet az egészséges sejtek működésére.

Nanohidrogél szálás szövetek pH-függő duzzadásának vizsgálata

Témavezető: Dr. Molnár Kristóf¹

1 – Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Nanokémiai Kutatócsoport

Bevezetés

A hidrogélek a gyógyászatban régóta ismert anyagok, amelyek anyagi intelligenciájuk révén térfogatváltozással reagálnak külső behatásokra, például pH-változásra. Elektrosztatikus szálképzéssel (ES) előállíthatók szálás struktúrák, melyek szerkezetükben hasonlítanak a természetes szövetekhez. Ezek a puha, rostos hidrogélek egyre nagyobb figyelmet kapnak a medicinális kutatásokban, de duzzadási tulajdonságaikról kevés információ áll rendelkezésre. A kutatás célja az 1,4-diaminobutánnal (DAB) térhálósított poli(aszparagin sav) (PASPDAB) szálás szövetek duzzadási kinetikájának vizsgálata, valamint pH-függő térfogatváltozás mérésére alkalmas módszer fejlesztése és alkalmazása. Előadásom bemutatja a PASPDAB alapú hidrogél szövetek morfológiáját és pH-indukált duzzadási viselkedését.

Módszerek

A szövetek poliszukcinimid-ből (PSI) ES-sel lettek előállítva. A szálak morfológiájának vizsgálata pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) történt. A szöveteket DAB etanolos oldatában egyórás áztatással térhálósítottam, majd pH 8-as pufferben hidrolizáltam, így PASPDAB hidrogél szöveteket kaptam. A kémiai szerkezetet infravörös spektroszkópiával (FTIR) igazoltam. A térfogatváltozást a minták különböző koncentrációjú NaCl oldataiban és ismételt pH 3 és pH 8 közötti váltásokkal vizsgáltam. A nyomkövetéshez Samsung Galaxy S21+ készülékkel készítettem nagyfelbontású képeket és videókat, amelyeket ImageJ szoftverrel elemeztem.

Eredmények

Sikeresen állítottam elő PSI és PASPDAB szöveteket, amelyek kémiai szerkezetét FTIR-rel igazoltam. A SEM vizsgálatok szerint a szálak térhálósítás közben kissé összeolvadtak. SEM alapján a szálak átmérője 400-850 nm között változott. A minták pH 8-ban megduzzadtak, míg pH 3-ban zsugorodtak, azonban különböző koncentrációjú NaCl oldatokban a méretük nem változott jelentősen. A kinetikai vizsgálatok alapján a zsugorodás ~50%-a 63 perc, míg a duzzadás ~50%-a 6 perc, a teljes méretváltozás mindkét esetben 360 perc alatt zajlott le. A térfogatváltozás lineáris ábrázolásban két fázisra osztható, féllogaritmikus ábrázolásban szigmoid görbét mutat.

Megbeszélés

A PASPDAB szövetek reprodukálható, gyors duzzadást mutattak, azonban a mérési elrendezés további fejlesztésre szorul a pontosabb időfelbontás és megbízhatóság érdekében. A jövőbeli munkálatok során a duzzadási viselkedés részletesebb és pontosabb elemzésére alkalmas mérési módszer kidolgozása kerül előtérbe.

Támogatás

NKFIH FK 137749, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet Békésy György Kutatói díj

Élettan, Kórélettan 1.

A jobb és bal szívkamra eltérő fehérjeexpressziós profiljai szívelégtelenségben - új molekuláris célpontok?

Témavezető: Dr. Barta Bálint András¹ | Társtémavezető: Prof. Dr. Radovits Tamás¹

1 – Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Kísérletes Kardiológiai és Sebészeti Műtéttani Tanszék, Juhász-Nagy Sándor Tudományos Kutatólaboratórium

Bevezetés

A szívelégtelenség kialakulása során a bal és jobb szívkamra eltérő molekuláris átépülésen megy keresztül. Ezen differenciák terápiák különböző hatékonyságához vezetnek a két szívfélben, bal kamrában hatékony gyógyszerek sokszor hatástalannak bizonyulnak a jobb kamra esetében. Vizsgálatunkban a bal és jobb kamrai szívizom proteomjának karakterizálását és összehasonlítását tűztük ki célul nyomásterhelés okozta szívelégtelenségben, ezzel diagnosztikai és terápiás célpontok meghatározását előkészítve.

Módszerek

A nyomásterhelés indukálta bal és következményes jobb kamrai szívelégtelenséget az aorta leszűkítésével (transverse aortic constriction, TAC) modelleztük patkányokban. Kontrollcsoportunkat korban és nemből egyeztetett áloperált állatok alkották. A bal és jobb kamrai szövetminták fehérjeexpresszióját tömegspektrometrián alapuló exploratív proteomikai mérésekkel határoztuk meg, majd dimenzioredukciós elemzéssel (PLS-DA) és differenciálexpressziós analízissel hasonlítottuk össze. Ezt követően génontológiai vizsgálatokkal és STRING adatbázis alapú hálózatkutatás segítségével értelmeztük eredményeinket. Találatainkat immunfluoreszcens festéssel is vizsgáltuk.

Eredmények

Dimenzioredukciós vizualizációnkban a szívelégtelen bal és jobb kamra proteomja egyértelműen elkülönült. A kamrák között nyugalomban 59, szívelégtelenségben 700 fehérje expressziója tért el szignifikánsan. A patológias remodelláció során a jobb kamrában 2326, a bal kamrában 1666 fehérje kifejeződése változott. Interakciós vizsgálatban 248 olyan fehérjét találtunk, melyeknek szignifikáns eltérése az oldaliság és a kezelés (TAC vagy álműtét) együttes hatásának eredménye volt. Az így meghatározott elégtelen bal szívkamraspecifikus fehérjék a celluláris respirációban és mitokondriális folyamatokban játszanak szerepet. A patológiásan átépült jobb kamrára specifikus fehérjehálózatunk extracelluláris mátrix komponensekből, integrinekből és szabályozó faktorokból áll, tagjai közül az ALPL fehérjét immunfluoreszcens festéssel is kimutattuk.

Megbeszélés

Eredményeink rámutatnak a két szívfél nyomásterhelés hatására jelentkező patológias remodellációjának proteomikai eltéréseire. A detektált fehérjék, fehérjehálózatok és molekuláris folyamatok kamraspecifikus diagnosztikai vagy terápiás célpontként szolgálhatnak. A korlátozott terápiás lehetőségek miatt különösen érdekes lehet jobb kamrára specifikus fehérjehálózatunk.

Sleep Deprivation in Mice: Looking Beyond the Slow Wave Rebound

Témavezető: Prof. Dr. Bódizs Róbert¹ | Társtémavezető: Dr. Szalárdy Orsolya¹

1 – Semmelweis Egyetem, Kronobiológia és Pszichofiziológia Kutatócsoport

Bevezetés

Sleep is a fundamental process by which the brain achieves an optimal computational regime; it has been suggested that criticality is an appropriate theoretical framework in which such a process can be understood. Studying the critical and fractal dynamics of the brain involves modelling the nonlinearity of brain signals (such as EEG or ECoG) yielding, among others, the following metrics: spectral slope, spectral intercept, spectral knee, and normalized spectral entropy

Módszerek

Therefore, the present study investigates the nonlinear and critical dynamics of the brain in relation to sleep deprivation in mice, by comparing the sensitivity of the above-mentioned metrics to classical band-limited spectral indices. Mice were exposed to a 9 day-long sleep deprivation paradigm with baseline, sleep deprivation, and recovery phases. Spectral parameters were computed using the FOOF algorithm.

Eredmények

The results suggest that the classical approach (slow wave activity; 0.75-4.5 Hz) to neural signal processing differentiates between baseline sleep and rebound sleep only during the NREM phase. In contrast, the spectral slope and the spectral intercept both capture sleep deprivation related effects during REM and NREM episodes as well. This is particularly notable considering that the spectral knee is shifted towards higher frequencies, essentially rendering the spectral slope unreflective of slow wave activity – traditionally considered the biomarker of sleep homeostasis. Lastly, normalized spectral entropy fails to differentiate between baseline sleep and sleep following sleep deprivation in mice.

Megbeszélés

These results support the sensitivity of fractal spectral parameters indexing the intricate balance between sleep and wake states.

Támogatás

Ministry of Culture and Innovation in Hungary (TKP2021-EGA-25; TKP2021-NKTA-47)

A UCP2 receptor szerepének feltérképezése patkány szorongás és depresszió-szerű viselkedésben

Témavezető: Dr. Tékus Valéria PhD¹ | Társtémavezető: Dr. Bani Ata Mohammad¹

1 – PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Bevezetés

A hektikus életstílusból származó fokozott stresszhatás következtében egyre több ember szenved alvászavartól, szorongástól, és mutat depresszió-szerű tüneteket. Az uncoupling protein 2 (UCP-2), a mitokondrium belső membránján található fehérje, amelynek fontos szerepe van a mitokondriális membránpotenciál csökkentésében, és az oxidatív stressz mérséklésében. Szerepe ismert különböző kardiovaszkuláris megbetegedésekben, azonban viselkedésben betöltött jelentőségéről kevés adat áll rendelkezésre. Ismert, hogy különböző neuronokon is expresszálódik, és közreműködik agyi plaszticitás változásokban. Kísérleteinkben kollaborátorunk által létrehozott UCP-2 génhíányos és vad típusú patkányokon vizsgáljuk ezen mitokondriális fehérje szerepét szorongás és depresszió szerű viselkedés kialakulásában.

Módszerek

Három-négy hónapos, hím és nőstény vad típusú és UCP-2 génhíányos patkányokat használtuk, megvizsgáltuk open field tesztben (OFT) az állatok sebességét, a mozgással vagy középén töltött időt; marble burying tesztben (MBT) az elásott golyók számát. Szukróz splash tesztben (SST) a mosakodással; míg az elevated plus maze tesztben (EPM) a nyílt karon töltött időt határoztuk meg.

Eredmények

OFT-ben a génhíányos állatokban minkét nemben a sebesség, és a megtett út is szignifikánsan nagyobb volt. MBT-ben a nőstény génhíányos állatok szignifikánsan ($p < 0.0106$) több golyót ástak el vad típusú nőstényekhez és KO hímekhez képest. EPM-ben a hím KO állatok szignifikánsan kevesebb időt töltöttek a nyitott karon vad típusú megfelelőikhez viszonyítva. Ezzel ellentétben a SST-ben a KO nőstények szignifikánsan ($p < 0.0006$) kevesebb időt töltöttek tisztálkodással kontroll megfelelőikhez képest.

Megbeszélés

OFT-ben a génhíányos, míg SST-ben a vad típusú patkányoknál figyeltünk meg kevesebb szorongásra utaló viselkedési mintázatot. Az ellentmondásos eredmények ellenére a UCP-2 receptor feltehetően fontos szerepet játszik a szorongásban és depresszióban.

Támogatás

Dr. Rainer Schulz, Institute of Physiology, Justus Liebig University Giessen támogatása

Belsőfül organoid modell létrehozása humán iPS sejtekből

Témavezető: Dr. Raphaël Etournay¹ | Tártémavezető: Dr. Kocsis Béla²

1 – Institut de l'Audition (Institut Pasteur) - Párizs

2 – Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézet

Bevezetés

A szenzorineurális halláskárosodás jelentős globális egészségügyi kihívást jelent, amelyet a jelenlegi terápiás megoldások, mint a hallókészülékek és a cochleáris implantátumok, csak korlátozottan képesek kezelni. Az összejt-technológia fejlődése új lehetőségeket kínál a regeneratív medicinában, amelyek révén lehetővé válik a károsodott halló szőrsejtek pótlása. Bár korábbi organoid modellekben már sikeresen differenciáltak humán összejtek az otikus vonal irányába, a protokollok változó hatékonyságúak, és csak korlátozott mértékben reprodukálhatók, ami szükségessé teszi újabbak kifejlesztését. Projektünk célja az volt, hogy reprodukáljuk a belső fül epithelizációját, és létrehozzunk egy olyan organoid modellt, amely potenciálisan felhasználható gyógyszeresztelésre, betegségmodellezésre és a károsodott halló szőrsejtek pótlására.

Módszerek

Kutatásunkhoz az AICS-0023-as iPS sejtvonalat használtuk. A sejteket bioreaktorokban tárolt, mikrofluidikailag tervezett mikrokapszulákban differenciáltattuk. A differenciáláshoz választott protokoll a TGF β , FGF és Wnt jelátviteli útvonalakat modulálja. A 6. és 13. napon begyűjtött organoidokat immuncitokémiával festettük meg, otikus markerek elleni antitesteket (6. nap: Gata3, Pax2; 13. nap: MYO7A) és Phalloidint alkalmazva. Az eredmények értelmezése spinning disk konfokális mikroszkóppal és Fiji szoftverrel történt.

Eredmények

12 darab 6. és 13. napi mintát elemeztünk, kontrollmintákkal összevetve. A képeket kontrasztarány alapján értékeltük, 0,7 felett szignifikánsnak tekintve. A 6. napi minták 100%-ánál szignifikáns jelet adtak a szekunder antitesttel konjugált fluorokrómok, de eloszlásuk nem volt specifikus. A 13. napi minták mindegyikénél erős jelet adott az aktin citoskeleton. A MYO7A szignifikáns jelet adott, de nem mutatott specifikus eloszlást. Ezekben a mintákban neurális rozettákra emlékeztető struktúra figyelhető meg.

Megbeszélés

Az eredmények arra utalnak, hogy a sejtek nem differenciálódtak hallószervi irányba. A 13. napi minták morfológiája neurális differenciációra utalhat, amit meg kell erősíteni immuncitokémiával. Összességében tanulmányunk rávilágít a belső fül fejlődésének in vitro reprodukálásának komplexitására és a protokoll további optimalizálásának szükségességére.

Támogatás

Erasmus+ ösztöndíj

A plant hormone as a potential therapeutic option in the treatment of ischemic retinopathy

Témavezető: Prof. Dr. Reglödi Dóra¹ | Társtémavezető: Dr. Váczy Alexandra¹

1 – Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Anatómiai Intézet

Bevezetés

Retinal ischemia can easily lead to visual impairment. The prevalence of hypoxia-caused eye diseases is increasing, but effective, non-invasive treatment options are not available. Absciscic acid (ABA) is a plant hormone with anti-inflammatory and antioxidant effects. ABA is also present in various mammalian tissues and plays an important role in metabolic processes. Although many protective effects of ABA have been described in ischemic conditions, little is known about its role in the eye. Based on our previous experiments, ABA treatment in the form of intravitreal injection could attenuate the release of pro-apoptotic factors. We therefore aimed to investigate the potential protective role of ABA eye drops in ischemic retinopathy.

Módszerek

Retinal ischemia was induced by permanent unilateral common carotid artery occlusion (UCCAO) in CD1-IGS mice. Half of the animals received ABA eye drops three times a day for two weeks. Optical coherence tomography (OCT) was used for following the changes in retinal thickness. OCT measurements were taken before the surgeries and 14 days later. Retinas were then isolated, and immunohistochemistry was performed. Retinal ganglion cells were labelled with Brn3a on whole retinal preparations and glial fibrillary acidic protein staining was also performed.

Eredmények

Based on our OCT measurements, ischemic retinopathy successfully developed. As in our previous results, the retinal layers showed different sensitivities to ischemia. The number of retinal ganglion cells was evaluated in the central and peripheral regions. The ganglion cell number decreased significantly after UCCAO ($p=0.04$) in the central region of the retina. However, ABA treatment could moderate the damage. We experienced more severe ganglion cell loss in the peripheral region. The ganglion cell number decreased after UCCAO ($p=0.001$), but ABA eye drops could prevent this damage.

Megbeszélés

In conclusion, ABA eye drops may represent a new potential therapeutic option for the treatment of ischemic retinopathy.

Támogatás

The project EKÖP-24-3-I-PTE-392 funded by the Ministry of Culture and Innovation, National Fund for Research, Development and Innovation, under the University Research Grant Programme EKÖP-24-3-I.

Effects of long-term caloric restriction and 12-week treadmill training on the central thermoregulatory responses to leptin in middle-aged male Wistar rats

Témavezető: Dr. Balaskó Márta¹

1 – Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Transzlációs Medicina Intézet

Bevezetés

Obesity rates increase with age. Adipose tissue-derived leptin shows central anorexigenic and hypermetabolic effects. Both ageing and obesity lead to leptin resistance and hyperleptinaemia, which may contribute to the development of age-related obesity. Previous findings suggest that caloric restriction (CR) and physical activity reduce leptin levels, which may indicate an improvement in leptin efficiency.

Módszerek

We tested the effects of 12-week treadmill training (TR12) and long-term 30% caloric restriction (CR12) on the hypermetabolic responses to intracerebroventricularly administered leptin in middle-aged male Wistar rats (NF12). Training started at 9 months (45 min/day, 5 days/week) CR at 6 weeks of age. We tested the hypermetabolic effects of centrally applied leptin in an indirect calorimeter (OxyletPro). Core temperature was recorded by colon thermocouples (Tc) connected to a Benchtop Thermometer. Permit: BA/35/66-6/2020.

Eredmények

The hyperthermic response to leptin was not increased in TR12 animals with higher muscle mass, and their hypermetabolic response was markedly low. The Tc and metabolic responses of CR12 rats were significantly higher than those of the NF12 group.

Megbeszélés

Long-term CR is effective in enhancing the central hypermetabolic response to leptin, but hypermetabolic leptin efficacy was not improved in TR12 animals. Our results underline the importance of the early prevention of obesity. (OTKA K138452)

Neuroektodermális őssejtek intravitreális alkalmazása nervus opticus sérülést követően

Témavezető: Bellák Tamás¹

1 – Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi kar,
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Bevezetés

A látóideg sérülés súlyos következménye a retina ganglionsejtjeinek pusztulása, a látótér beszűkülése, végső soron pedig a látás elvesztése. Kísérleteink célja az volt, hogy nervus opticus sérülésének kiváltása után meghatározzuk a retinális ganglionsejtek pusztulásának mértékét, és megvizsgáljuk az intravitreálisan beültetett neuroektodermális őssejtek neuroprotektív hatását.

Módszerek

Kutatásunkhoz 10-12 hetes nőstény Sprague-Dawley patkányokat (tömeg: 220-250 gramm) használtunk. A bal oldali n. opticus zúzódását órascsipecsszel idéztük elő. A műtét után 3 nappal az üvegtestbe egér eredetű előagyi neuroektodermális őssejteket (NE-TR-4C) ültettünk be, míg a kontroll állatok esetében tenyésztőmediumot (HDMEM) injektáltunk. A sértés kiváltását követően a patkányoknak 1, 2 és 12 hetes túlélési időt biztosítottunk, majd meghatároztuk a retinális ganglionsejtek számát, az asztrocita és a mikroglia reakció mértékét, a beültetett őssejtek sorsát, illetve a nervus opticus és a discus opticus változásait.

Eredmények

A kontroll csoportban a retinális ganglionsejtek száma folyamatosan csökkent, míg az őssejtkezelés mérsékelte a sejtpusztulást. Kimutattuk, hogy a javulás hátterében az asztroglia reakció, illetve mikroglia aktiváció modulálása állhat. A transzplantációt követően 4, illetve 11 nappal a beültetett sejtek jelentős része túlélte és csoportokat alkottak a retina közelében. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal kimutattuk, hogy ezek a sejtek neuronális irányba differenciálódtak, azonban nem integrálódtak a retina rétegeibe. A discus opticus esetében nem találtunk jelentős különbséget a csoportok között, viszont a nervus opticus esetén a rostok denzitása kifejezettebb volt az őssejt kezelés hatására.

Megbeszélés

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy az intravitreálisan alkalmazott NE-TR-4C őssejtek képesek a pusztulásra ítélt ganglionsejteket megmenteni, elősegíteni a neuroprotektív/regenerációt, valamint módosítani az asztrocita és mikroglia reakciót a nervus opticus sérülését követően.

Élettan, Kórélettan 2.

A nem-szteroid gyulladáscsökkentő meclofenamat enyhíti a kaininsav által kiváltott görcsrohamokat a TRPM4-ioncsatorna gátlásán keresztül

Témavezető: Dr. Kecskés Miklós¹

1 – PTE ÁOK, Élettani Intézet

Bevezetés

A TRPM4 egy kalcium-aktivált, nem-szelektív kationcsatorna, amely az excitábilis sejtek sokféle fiziológiai funkcióját szabályozza. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a TRPM4 jelen van és funkcionálisan aktív a hilaris mohasejtekben, és szerepe van a görcsrohamokra való fogékonyságban.

Módszerek

In vivo elektrofiziológiai, valamint hisztológiai kísérletek sorozatával vizsgáltuk a TRPM4 csatorna farmakológiai blokkolásának hatását kaininsav által kiváltott görcsrohamok során.

Eredmények

Kimutattuk, hogy a meclofenamat, egy új TRPM4-antagonista, in vivo alkalmazása az intraperitonealis kainát injekció előtt csökkenti a görcsrohamok gyakoriságát és időtartamát hím C57BL/6N egerekben akut, illetve krónikus kísérletekben egyaránt. Továbbá bebizonyítottuk, hogy meclofenamat-kezelést követően csökken a mohasejtek pusztulása szelektíven a ventrális hippocampusban a görcsrohamok után. Érdekes módon magasabb TRPM4-expressziót találtunk a ventrális hippocampusz mohasejtjeiben, ami ezen sejtek inhomogenitására utal. Végül emberi mohasejtekben is kimutattuk a TRPM4-expresszió jelenlétét.

Megbeszélés

A kapott adataink arra utalnak, hogy a TRPM4 farmakológiai blokkolása csökkentheti a görcsrohamok gyakoriságát és ezáltal protektív hatást fejt ki a mohasejtekre.

A PACAP hatása hypoxiás chondroprogenitor őssejtek differenciációjára

Témavezető: Dr. Juhász Tamás¹ | Tártémavezető: Fillér Csaba¹

1 – DE ÁOK, Anatómiai Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Bevezetés

A hypothalamusból izolált neuropeptid a hypophysis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) számos szövet differenciációjában, pl. a porcszövet fejlődésében tölt be fontos szerepet. Ez a neuropeptid G-fehérje kapcsolt PAC1 receptoron keresztül fejti ki hatását. A PACAP KO egerekben korai osteoarthritisra (OA) jellemző elváltozások jelentkeztek PACAP hiányában. A porcszövetben fiziológiás környezetben élő sejtek alacsony pH és oxigénkoncentráció mellett tartják fent a porc egészséges szerkezetét. OA-ben szenvedő betegek synovialis folyadékából izolált chondroprogenitor (CPC) sejtekre gyakorolt PACAP hatás azonban még nem teljesen ismert. Kutatásunk célja a PACAP kezelés hatásainak vizsgálata hypoxiás körülmények között fenntartott CPC sejtek differenciációjára.

Módszerek

A CPC sejteket speciális termosztátban tartottuk fent, melyben alacsony oxigéntenziót biztosítottunk, majd a sejteket PACAP 1-38-al kezeltük. A sejtek életképességét MTT assay-vel vizsgáltuk. Hematoxinin-eosin festési eljárást követően a sejtek rövidebb és hosszabb átmérőjét lemértük. A P-Sox9 és P-CREB transzkripciósi faktorok expresszióját és intracelluláris lokalizációját immuncitokémiával vizsgáltuk.

Eredmények

A PACAP-al történő kezelés nem vezetett apoptotikus folyamatok beindulásához. A PACAP 1-38 adagolás a sejtek lekerekedését eredményezte, illetve a tenyészetek esetében a nodulusok képződése is megfigyelhető volt. A Sox9 foszforilált formájának nukleáris lokalizációja megemelkedett PACAP 1-38 jelenlétében, azonban a P-CREB nukleáris jelenléte enyhe csökkenést mutat.

Megbeszélés

Az eddigi kutatásaink során kapott eredményeink a PACAP in vivo gyógyászati alkalmazására teremthetnek lehetőséget OA-ben szenvedő betegek esetében.

Támogatás

NKFIHK139396

Teratológiai hatások molekuláris vizsgálata korai embrionális fejlődésben

Témavezető: Dr. Márk László¹

1 – PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet Analitikai Biokémiai Tanszék

Bevezetés

Az asszisztált reprodukciós technikák fejlődése ellenére alacsony, 20-25% a sikeres terhességek száma. Ennek okai multifaktoriálisak, részleteiben még nem tisztázottak. A lipidek számos funkcióval bírnak az emberi szervezetben, a sejtmembránok felépítésében, illetve jelátviteli útvonalak elemeiként. A foszfatidilkolin (PC) és foszfatidiletanolamin aránya meghatározza a sejtmembrán stabilitását. A CDP-kolin útvonalban egymás prekurzorai, eikozanoid prekurzorok legnagyobb mennyiségű raktár molekulái. Számos prosztaglandinnak jelentős az embrionális fejlődés korai szakaszában. Ezek miatt kutatásunk, a kolin-kináz inhibitorok molekuláris hatásait vizsgálja in vitro fertilizáción (IVF) átesett egerekben, korai embrionális fejlődésben.

Módszerek

54 CD-1 nőstény egeret két csoportra osztottunk. Az egyik csoportban pszeudoterhességet alakítottunk ki vaszektomizált hímekkel és később IVF-ben részesültek az embriók megtermékenyítése utáni 3,5 napon. A másik csoportban normál terhességek alakultak ki. A beágyazódást követően (4,5 nap) mindkét csoportban néhány egyednél (5-5) ultrahang asszisztált amniocentézis segítségével in-uteri kolin-kináz alfa inhibitorral kezeltük a kiválasztott embriókat, míg 5-5 egyednél fiziológiás sóoldattal végeztük el a beavatkozást. Az eutanáziát követően (4,5 és 16,5 nap között) 5 és 15 µm-es metszeteket készítettünk. Előbbieket hematoxilin-eozin festéssel, szkennelés után Panoramic Viewer szoftver segítségével értékeltük ki. Utóbbiak lipidomikai vizsgálata MALDI TOF/TOF tömegspektrométerrel történt.

Eredmények

Az IVF hatására számos foszfolipid (PC32:0 PC34:0, PC36:1, PC36:4, stb.) metabolizmusa megváltozott, a spon-tán abortuszok aránya megemelkedett. A ChoKα inhibitor hatására a 8,5 embrionális napon megnövekedett az abortálódó embriók száma, illetve csökkent a foszfatidil-kolin szintézise.

Megbeszélés

Képzalkotási tömegspektrometria segítségével elsőként bizonyítottuk az IVF lipidomikai hatásait. Új technikát dolgoztunk ki embriók in-vivo kezelésére, amely alkalmas lehet teratogén és egyéb farmakonok embriológiai vizsgálatára.

Új láncszem a szekréciós rendszerben – A Snazarus *Drosophila* vesesejtes modellben

Témavezető: Dr. Maruzs Tamás¹ | Tártémavezető: Dr. Juhász Gábor¹

1 – HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet

Bevezetés

A gének szerepe egyre nagyobb hangsúlyt kap a betegségek diagnosztikájában és terápiájában, ám számtalan gén funkciója még ismeretlen. Ilyen gén az SNX25 is, melynek mutációját kimutatták epilepszia, colorectalis rák, pikkelysömör, illetve krónikus vesebetegség esetén is. A humán SNX13-14-19-25 csoport feladatát ecet-muslicában egyetlen fehérje látja el, a Snazarus. Az SNX fehérjék jellemzően endomembránokhoz kapcsolódnak, melyek kutatására a *Drosophila* vesesejt gyakran használt modell. Ezen sejtek a humán podociták megfelelői, feladatuk a testfolyadék szűrése a felszínükön található résmembránon keresztül, majd a felvett anyag válogatása és hatástalanítása.

Módszerek

Vizsgálatainkhoz *Drosophila* nyálmirigyait és kiboncolt vesesejtjeit használtuk. Fő módszerünk az immunofluorescens mikroszkópia, amellyel fixált illetve élő, immunfestett, taggelt és tracert felvett sejteket vizsgáltunk. A mutáns és RNSi génvonalakat törzsközpontból illetve szerzőktől szereztük be. Kollégáink által elektronmikroszkópos és ko-immunoprecipitációs vizsgálatok is történtek.

Eredmények

A vesesejtek általunk vizsgált organellumai közül a Snazarus kizárólag a reciklizáló endoszómákon található Rab11-gyel kolokalizál szignifikánsan. A snazarus csendesítése a Rab11 lokalizációját felborította, ráadásul a két fehérje között ko-immunoprecipitáció biokémiai kapcsolatot is igazolt. A snazarus csendesítése a Rab11 aktivitásnövekedéssel és egy ismert Rab11 inhibitor csendesítésével azonos hatású: a plazmamembrán és résmembrán felgyülemzése és a sejt belsejébe tűródése. A mutációk kombinálva egymás hatását erősítik. Továbbá a snazarus leütése növelte, overexpressziója gátolta a nyálmirigyek szekrécióját is beabozódáskor.

Megbeszélés

Eredményeink alapján a Snazarus Rab11-hez kapcsolódóan a szekréció inhibitora vesesejtekben, illetve nyálmirigyekben is. A Snazarus funkció kiesése a vesesejtek résmembrán akkumulációját okozza, ami magyarázhatja a humán krónikus vesebetegség kialakulását. Feltehetően a Snazarus más sejtípusokban is ilyen funkcióval rendelkezik, ezáltal az SNX25 mutációjában a fent említett, illetve más, még ismeretlen betegségek kialakulásában is szerepet játszhat.

Támogatás

Munkánkat a Nemzeti Tudósképző Akadémia programja támogatta az Innovációs és Technológiai Minisztérium pénzügyi hozzájárulásával (FEIF/646-4/2021-ITM_SZERZ).

Krónikus stressz-indukált fájdalom csillapítása Interleukin-1 receptor gátlásával fibromyalgia egérmodelljében

Témavezető: Dr. Borbély Éva¹ | Társtémavezető: Dr. Fülöp Barbara¹

1 – Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Bevezetés

A populáció jelentős részét érintő krónikus fájdalom, a fibromyalgia, kezelése terápiás kihívás, hiszen a betegek fájdalmát a hagyományos fájdalomcsillapítók (opioidok, NSAID-ok) nem csökkentik megfelelően. A betegség kialakulását befolyásoló tényezők nem teljesen tisztázottak, viszont a krónikus stressz ismert tényezője a betegségnek. Irodalmi adatok alapján a fibromyalgia kialakulásában szerepe van a központi idegrendszeri gyulladásnak, a neuroinflammációnak, amelyben az interleukin-1 (IL-1) proinflammatoikus citokin fontos szerepet játszik. Kísérleteinkben az IL-1 receptor antagonistá anakinra hatását vizsgáltuk fibromyalgia-szerű fájdalom egérmodelljében.

Módszerek

Kísérleteink során hím C57BL/6 egereket krónikus immobilizációs stressznek tettük ki 2 héten keresztül, így váltva ki a fibromyalgia-szerű fájdalmat. A stressz-okozta fokozott fájdalomérzékenységet, mechanikai hiperalgéziát dinamikus plantaris aesthesiometerrel, a hideg hiperalgéziát a hátsó láb jeges vízbe mártásával, a fájdalomreakcióig eltelt idő segítségével vizsgáltuk. Hetente vizsgáltuk a fájdalomküszöb változását, valamint napi egy alkalommal anakinrát (10 mg/kg) vagy kontrollként fiziológiás só adagoltunk intraperitoneálisan (n=7-10/csoport). A kísérlet végén nyílt terep és faroknál történő fellógatás tesztek végeztünk az állatok szorongás- és depresszió-szerű viselkedésének vizsgálatára.

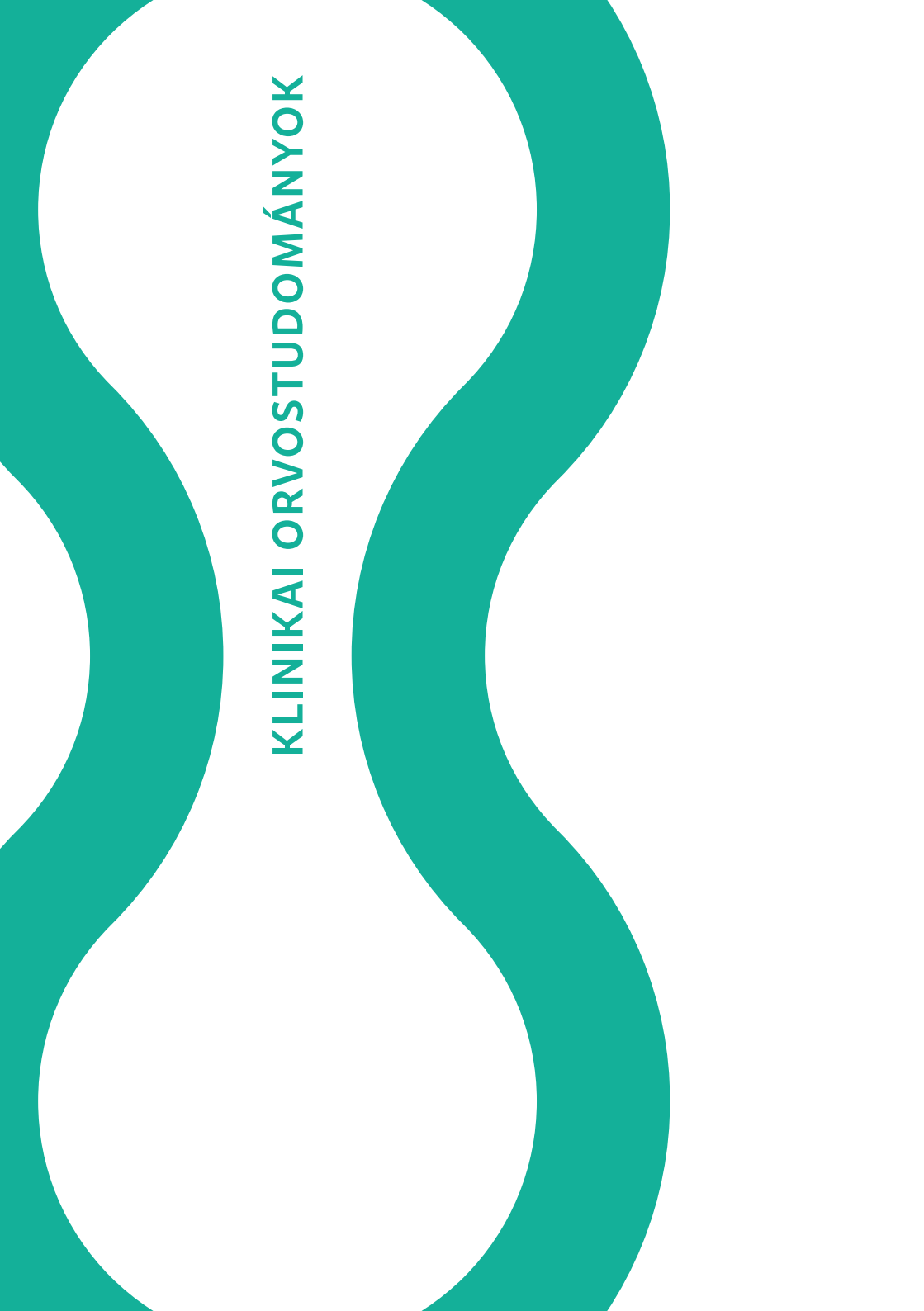
Eredmények

A modellben megjelenő közel 20%-os mechanikai fájdalomküszöb csökkenés nem alakult ki IL-1 antagonistával kezelt egerekben ($p=0,0001$). A hidegtolerancia vizsgálatban a kontroll állatokban stressz hatására megjelenő hideg hiperalgédia szignifikánsan kisebb mértékű volt a második héten az anakinrát kapott állatokban ($p=0,0008$). A viselkedés vizsgálatokban nem mutatkozott különbség a csoportok között sem a kezelés, sem a stressz hatására.

Megbeszélés

A fibromyalgia gyógyszeres kezelése világszerte nehézséget jelent, ezért fontos lenne a betegség kialakulására specifikus, hatékony gyógyszerek kifejlesztése. Preklinikai kísérleti eredményeink alapján az anakinra hatékony kezelési módszer lehet a stressz-indukálta fájdalmak csillapítására.



The background features a large, stylized teal graphic that resembles a continuous wave or a series of overlapping loops, creating a dynamic and organic feel. The teal color is a vibrant, slightly muted green.

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK



Klinikai kardiológia

A bal és jobb szívfél strain paramétereinek szerepe az abláció sikerességében perzisztens pitvarfibrilláló betegcsoportban

Témavezető: Dr. Herczeg Szilvia PhD¹ | Társtémavezető: Dr. Ladányi Zsuzsanna¹

1 – Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Bevezetés

A pitvarfibrilláció (PF) ritmuskontrolljának egyik leghatékonyabb módja a katéteres abláció, azonban perzisztens PF-ben szenvedő betegeknél magas a kiújulás kockázata. Ezért kulcsfontosságú a sikerességet befolyásoló tényezők azonosítása ezen betegcsoportban. Prospektív, multimodális vizsgálatunk célja a szívultrahang segítségével mért strain értékek abláció sikerességére gyakorolt prediktív szerepének meghatározása, valamint e paraméterek abláció utáni változásainak kimutatása volt.

Módszerek

Vizsgálatunkba olyan perzisztens PF-val rendelkező betegeket vontunk be, akik első alkalommal estek át pulmonális véna izoláción (PVI). Az egyéves sikeresség meghatározása után a sikeres és sikertelen csoportokat összehasonlítottuk anamnesztikus adatok és 2D speckle-tracking analízis alapján a következő paraméterek tekintetében: bal pitvari térfogat index (LAVI), bal és jobb kamrai globális longitudinális strain (LV-, RV-GLS), valamint a bal és jobb pitvari (LA, RA) rezervoár (Sr), konduit (Scd), és kontraktilitási (Sct) strain értékek. Ezt követően ezen paraméterek egyéves abláció utáni változásait is elemeztük.

Eredmények

A részt vevő 46 beteg átlagéletkora 61 ± 11 év volt, 70%-uk férfi. Az abláció egyéves sikerességi aránya 63% lett. A rekuráló betegcsoportban az LA- és RA-Sct értékek szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak a sikeres csoporthoz képest (-10,5 vs. -0,5 %; $p=0,004$, illetve -6,0 vs. -0,5 %; $p=0,007$). Egy évvel az abláció után a teljes betegcsoportban csökkent a LAVI ($p=0,008$), valamint javulást mutatott az LV- és RV-GLS ($p=0,02$ és $p=0,01$), az LA- és RA-Sct ($p=0,005$ és $p=0,003$), illetve az RA-Sr is ($p=0,02$). A sikeres betegcsoportban a preablációs értékekhez képest csökkent a LAVI (34 vs. 31 ml; $p=0,006$), továbbá javulást figyeltünk meg az LV-GLS (-12,8 vs. -14,3 %; $p=0,03$), az LA-Sct (-6,0 vs. -10,0 %; $p=0,01$) és az RA-Sct (-9,5 vs. -13,0 %; $p=0,02$) tekintetében. Ezzel szemben a rekuráló csoportban egyik paraméternél sem volt szignifikáns változás.

Megbeszélés

Prospektív megfigyeléses vizsgálatunk eredményei alapján a bal és jobb pitvari kontraktilitást jelző strain értékek előre jelezhetik az abláció sikerességét. A sikeres betegcsoportban az egyéves utánkövetés során a ritmuskontroll kedvező, reverz remodelling hatása figyelhető meg. Eredményeink tovább erősítik az ablációs terápia pozitív hatásait perzisztens pitvarfibrillációban szenvedő betegek esetében.

A hypophysis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) vizsgálata transzkatéteres aortabillentyű beültetés (TAVI) során

Témavezető: Dr. Tamás Andrea¹ | Társtémavezető: Dr. Magyar Balázs²

1 – PTE ÁOK Anatómiai Intézet

2 – PTE KK Szívgyógyászati Klinika

Bevezetés

A hypophysis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) egy multifunkcionális fehérje, melynek kardiális és kardioprotektív hatásai is jól ismertek. Korábban bizonyítottuk, hogy a PACAP plazma szintje szignifikánsan változik különböző kardiovaszkuláris kórképekben, és pulmonális vénaizolációs beavatkozás során magasabb PACAP szinteket detektáltunk a pitvarokban a perifériás erekben mért PACAP szintekhez képest.

Módszerek

Jelen vizsgálatunkban transzkatéteres aortabillentyű beültetésen áteső páciensektől gyűjtöttünk vérmintákat a vena (v.) jugularisból (n = 20), az aortából (n = 15), valamint a bal kamrából (n = 15). Négy mintavételi időpontot határoztunk meg: elsőként a műbillentyű beillesztése előtt, majd közvetlenül a szív rapid ingerlése és a billentyű beillesztése után, majd a beavatkozás végén gyűjtöttünk mintát mindhárom helyről, végül a beavatkozás másnapján v. jugularisból vettünk mintát. Az 5 ml alvadásgáttolt vérmintákban az endogén PACAP szintet ELISA módszerrel határoztuk meg.

Eredmények

A plazmaminták analízise során a legalacsonyabb PACAP szinteket a v. jugularis mintákban mértük, ami szignifikáns emelkedést mutatott az aortából és a bal kamrából származó mintákban. Közvetlenül a rapid ingerlést követően a v. jugularisban szignifikánsan magasabb PACAP szinteket mértünk, mint a beavatkozás előtt, ami a beavatkozás másnapján visszatért az eredeti szintre. Az aortában is szignifikánsan magasabb PACAP szintet mértünk a beavatkozás végén, mint a beavatkozás előtt.

Megbeszélés

A bal kamrában és az aortában mért magasabb PACAP szintekkel a korábbi vizsgálatainkhoz hasonlóan szintén sikerült bizonyítanunk, hogy lokálisan a szívben nagyobb mennyiségű PACAP detektálható, mely feltehetően a myocardialis sejtekből és/vagy idegelemekből származik. A beavatkozás során a v. jugularisban mérhető emelkedett PACAP szintek központi idegrendszeri felszabadulásra utalhatnak, amely az akut beavatkozás következménye lehet, de a pontos hatásmechanizmus feltérképezésre további vizsgálatok szükségesek.

Támogatás

PTE ÁOK Romhányi György Szakkollégium, PTE-KITEP-2024-335, NAP 3.0 Project, Kriszbacher Ösztöndíj

Kamrai tachycardia indukálhatóság és hosszú távú utánkövetés struktúrális szívbetegségeken végzett kamrai tachycardia ablációt követően

Témavezető: Dr.Clemens Marcell¹

1 – Debreceni Egyetem Klinika Központ

Bevezetés

A katéterabláció egy effektív terápiás lehetőség struktúrális szívbetegséghez társuló kamrai tachycardia (KT) kezelésére. Ezen betegek jelentős részében pitvarfibrilláció is fennáll, ami kedvezőtlenül befolyásolja a prognózist. A kamrai tachycardia indukálhatóságról nincsenek elérhető adatok ebben a betegcsoportban, emiatt jelen vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a KT indukálhatóságát és a katéterabláció eredményességét pitvarfibrilláló, KT ablációra kerülő betegeink körében.

Módszerek

A 2014-2024 között KT miatt katéterablációra kerülő, struktúrális szívbetegségben szenvedő betegeink adatait dolgoztuk fel. A redo ablációkat kizártuk az elemzésből. A beavatkozás elején KT indukció céljából programozott stimulációt végeztünk. Akut procedurális sikernek azt tekintettük, ha monomorf KT nem volt indukálható a beavatkozás végén (a posztablációs tesztet csak hemodinamikai instabilitás esetén nem végeztük el). Hosszú távon rekurrenciának tekintettünk bármilyen ICD terápiát igénylő kamrai ritmuszavart.

Eredmények

Összesen 125 beteg került be a vizsgálatunkba (átlag életkor: $64,2 \pm 11,3$ év, 103 férfi), közülük 45 esetben állt fenn pitvarfibrilláció is. Az átlagos utánkövetési idő $3,3 \pm 2,5$ év volt. A pitvarfibrilláló betegek esetében nagyobb volt az átlagos bal pitvari átmérő ($51,0 \pm 7,8$ vs. $46,6 \pm 8,7$ mm, $p=0,01$) és gyakrabban részesültek amiodarone terápiában [80% (36/45) vs. 56,3% (45/80), $p=0,008$] a katéterabláció idején a sinus ritmusban lévő betegekkel összehasonlítva. A beavatkozás során pitvarfibrilláló betegek esetén 66,7% (30/45)-ban volt KT indukálható, míg sinus ritmus esetén a betegek 85%-ában (68/80), $p=0,017$. Az akut procedurális sikerarány hasonló volt a két csoportban [71,8% (23/39) pitvarfibrilláció és 78,0% (57/73) sinus ritmus esetén, $p=NS$], azonban hosszú távon pitvarfibrilláció esetén magasabb volt az aritmia rekurrencia [64,4% (29/45) vs. 47,5% (38/80), log rank $p=0,005$] és a mortalitás is magasabb volt [51,1% (23/45) vs. 38,8% (31/80), log rank $p=0,003$].

Megbeszélés

Pitvarfibrilláció társulása esetén kamrai tachycardia ritkábban indukálható a beavatkozás során, azonban a hosszú távú aritmia rekurrencia magasabb struktúrális szívbetegségeken végzett katéterablációt követően sinus ritmusban lévő betegekkel összehasonlítva.

Konvencionálisan végzett, valamint intrakardiális ultrahang-vezérelt technikák összehasonlító vizsgálata AV-csomó ablációk során

Témavezető: Dr. Kupó Péter¹ | Társtémavezető: Dr. Debreceni Dorottya¹

1 – PTE KK Szívgyógyászati Klinika

Bevezetés

Az atrioventrikuláris (AV) csomó katéterablációja - pacemaker implantációval kombinálva - hatékony eszközös terápia a kiterjesztett farmakológiai frekvenciacsökkentő kezelés ellenére is magas kamrafrekvenciájú pitvarfibrilláció kezelésére. Ezen eljárások hagyományosan röntgensugárzás-vezéreltek, de az utóbbi időben elérhetővé vált az intrakardiális ultrahang alkalmazása (ICE) is, melynek használatával a röntgensugárzás jelentősen csökkenthető ezen procedúrák során.

Módszerek

Retrospektív, egycentrumos vizsgálatunkba 62 konsekutív beteget vontunk be, akik AV-csomó abláción estek át a PTE KK Szívgyógyászati Klinikán. 34 esetben konvencionálisan, röntgensugárzás-vezérelten történt a beavatkozás, míg 28 páciens ablációjára ICE-vezérelte került sor. Statisztikai analízisünkben a procedurális adatokat, akut és hosszútávú sikerarányt és a komplikációk előfordulását hasonlítottuk össze.

Eredmények

ICE használata szignifikánsan csökkentette a fluoroszkópiás időt (0.30 [0.06; 0.85] perc vs. 7.95 [3.23; 6.59] perc, $p<0.01$), az első ablációtól az utolsó ablációig eltelt időt (4 [2; 16.3] perc vs. 26.5 [2.3; 72.5] perc, $p=0.02$) és a procedurális időt (40 [34; 55] perc vs. 60 [45; 110] perc, $p=0.02$). Nem találtunk különbséget az összlablációs időben (199 [91; 436] másodperc vs. 294 [110; 659] másodperc, $p=0.22$), és az összlablációs energiában (8272 [4004; 14651] J vs. 6065 [2708; 16406] J, $p=0.28$). Az akut sikerarány hasonlóan bizonyult a csoportokban (ICE: 100% vs. konvencionális: 94%, $p=0.49$). Az ICE-vezérelt csoportban egy alkalommal történt vaszkuláris komplikáció, míg szövődmény a konvencionális csoportban nem fordult elő. Mindkét csoportban 1-1 betegnél dokumentáltunk recidívát ($p=0.94$).

Megbeszélés

ICE alkalmazásával a fluoroszkópia időtartama, a procedurális idő, valamint az első és utolsó abláció között eltelt idő szignifikánsan csökkenthető AV-csomó abláción áteső betegek esetén konvencionális, röntgensugárzás-vezérelt procedúrákkal összehasonlítva, megegyező hatékonyság és biztonságosság mellett.

Az amiodarone előkezelés során elért sinus konverzió előrejelzi a pulmonális véna izoláció sikerét perzisztens pitvarfibrillációban

Témavezető: Dr. Pap Róbert¹ | Társ témavezető: Dr. Krányák Dóra¹

1 – SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika,
Kardiológiai Centrum, Elektrofiziológiai Részleg

Bevezetés

A sinus ritmus (SR) helyreállítása és fenntartása pulmonális véna izoláció (PVI) előtt antiarrhythmias gyógyszer (AAD) segítségével jobb PVI kimenetelhez vezethet perzisztens pitvarfibrilláció (PF) esetén. Az amiodarone az egyetlen AAD, amelyről kimutatták, hogy nemcsak a ritmuskontroll elérésében, hanem a pitvari remodelling visszafordításában is hatékony. Nem ismert, hogy perzisztens PF-ben az amiodarone hatására bekövetkező cardioversio esetén kedvezőbb a PVI utáni hosszútávú kimenetel, szemben azon betegekkel, akiknél elektromos cardioversiora (ECV) is szükség van a SR eléréséhez. Továbbá vitatott, hogy az amiodarone előkezelés során jelentkező PF-epizódok rosszabb kimenetelt jósolnak-e az abláció után. Célunk az amiodarone kezelésre adott válasz prediktív értékének meghatározása perzisztens PF miatt PVI-on átesett betegek esetén.

Módszerek

Azon perzisztens PF-ben szenvedő betegek adatait gyűjtöttük, akik 2013-2023 között PVI-on estek át és átmeneti amiodarone terápiában részesültek a sinus ritmus helyreállítása (szükség szerint elektromos cardioversioval kiegészítve), ill. fenntartása céljából az ablációt megelőzően.

Eredmények

Összesen 353 beteget (61% nő, átlagéletkor: $63,76 \pm 9,275$ év) vontunk be a vizsgálatba. A SR elérése kizárólag amiodarone hatására (AmioConv) 96 betegnél (27%) valósult meg, míg 257 esetben (73%) az antiarrhythmias gyógyszeres kezelés mellett elektromos cardioversio (ECV) elvégzésére is szükség volt. A két csoport között nem volt különbség a társbetegségek, echocardiographiás paraméterek és a CHA2DS2-VASc pontszám tekintetében ($2,46 \pm 1,43$ vs. $2,26 \pm 1,48$, $p=0,27$), azonban az AmioConv csoportban rövidebb volt a PF fennállásának időtartama ($2,22 \pm 2,96$ év vs. $3,74 \pm 4,64$ év, $p<0,01$). A PVI-t követő $3,01 \pm 2,4$ éves átlagos utánkövetés során az AmioConv csoport betegei ritkábban tapasztaltak PF-recidívát (41% vs. 56%, $p=0,016$), és hosszabb volt az átlagos recidíva-mentes túlélési idő ($5,21 \pm 0,45$ év vs. $3,6 \pm 0,35$ év, $p=0,006$) az ECV csoporthoz képest. Az amiodarone terápiával történő spontán sinus konverzió a PVI sikerének független előrejelzője (OR 1,96, 95% CI 1,10-3,49, $p=0,022$), ezzel szemben az amiodarone előkezelés alatti PF-epizódok előfordulása nem mutat rosszabb PVI utáni kimenetelt (51% vs. 54%, $p=0,57$).

Megbeszélés

Perzisztens PF-ben a PVI sikerességét előrejelzi az amiodarone hatására bekövetkező cardioversio, de az abláció sikerességét nem befolyásolja az előkezelés alatti PF-epizódok jelenléte.

| Onkológia

Az EZH2 mutációk és prognózis összefüggéseinek vizsgálata folliculáris limfómában - egy hazai multicentrikus betegcsoport vizsgálat eredményei

Témavezető: Prof. Dr. Bődör Csaba¹ | Társtémavezető: Dr. Bátai Bence²

1 – Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

2 – Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika

Bevezetés

A folliculáris limfóma (FL) a leggyakoribb indolens B-sejtes limfóma heterogén körlefolyással. Az elsővonalban alkalmazott rituximab, bendamustin (R-B) és a rituximab, ciklofoszamid, hidroxidaunorubicin, vinkrisztin, prednizolon (R-CHOP) kombináció hatására a betegség túlélése napjainkra sokat javult, de jelenleg kevés megbízható prognosztikai marker áll rendelkezésünkre. A relabáló/refrakter FL-ben terápiás célpontként szereplő EZH2 mutációinak szerepe a kockázatbecslésben is előtérbe került, azonban az eddigi tanulmányok eredményei alapján vitatott ezen eltérés prognosztikus jelentősége. Vizsgálatunk célja az EZH2 mutációk prediktív és prognosztikus jelentőségének feltérképezése volt a hazai FL-es betegek körében.

Módszerek

Munkánk során 167, 2008 és 2021 között diagnosztizált, az ország hematológiai centrumaiból bevont, és digitális droplet PCR alapú EZH2 vizsgálaton átesett beteg klinikopatológiai adatait elemeztük. Az adatok elemzése Kaplan-Meier analízis, log-rank teszt és Cox modell alkalmazásával történt, az Rstudio (v. 4.4.0) szoftver segítségével. Az irodalomban elérhető tanulmányok eredményeit metaanalízis segítségével összegeztük a metaanalysisonline.com platformon.

Eredmények

A betegek 28,7%-a (48/167) hordozott EZH2 mutációkat. Mutációs státusz szerint stratifikálva a pácienseket sem a teljes betegcsoportban ($n=167$, $p=0,43$), sem az R-CHOP-val ($n=90$, $p=0,31$), sem az R-B-vel ($n=77$, $p=0,83$) kezelt betegcsoportban nem volt szignifikáns eltérés a progressziómentes túlélés (PFS) alakulásában. A mutáns EZH2 allállal rendelkező betegeket csoportosítva az első vonalbeli kezelés szerint, az R-CHOP-val és R-B-vel kezelt betegek PFS-ében szintén nem volt különbség ($n=48$, $p=0,35$). A hagyományos prognosztikai markerekkel és EZH2 mutációs státusszal végzett univariancia analízis során a közepes (HR: 2,46, $p=0,03$) és magas (HR: 2,44, $p=0,02$) FLIPI pontszám bizonyult szignifikánsnak a PFS tekintetében. A metaanalízis eredménye alapján szintén nem voltak kisebb rizikónak kitéve az EZH2 mutáns betegek, mint a vad típusúak R-CHOP ($n=457$, ORR=0,72; $p=0,43$) és R-B ($n=417$, ORR=0,95; $p=0,75$) alkalmazása mellett sem.

Megbeszélés

Eredményeink cáfolják azon korábbi megfigyeléseket, melyek az EZH2 mutációkhoz kedvező prognózist társítottak FL-ben, azonban ennek alátámasztásához további prospektív kutatásokból történő adat-elemzés szükséges.

Támogatás

Egyetemi Kutatói Ösztöndíj Program; pályázati azonosító: EKÖP-2024-121

A COVID-19 járvány hatása a késlekedési időre, a megjelenési stádiumra, a kezdeti panaszokra és a tumor lokalizációra a fej-nyaki daganatos betegek esetében

Témavezető: Dr. Dános Kornél¹ | Tártémavezető: Dr. Horváth Angéla¹

1 – Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika

Bevezetés

Magyarország élen jár a fej-nyaki daganatok incidenciájában és mortalitásában. Fontos prognosztikai faktor a stádium, a lokalizáció és a beteg késlekedési idő. Még nem teljesen ismert a járvánnyal kapcsolatos korlátozások hatása az egészségügyi rendszerre. Kutatásunk célja a 2012-2022 közötti fej-nyaki tumoros betegeknél a lokalizáció, a kezdeti panaszok, a megjelenési stádium, a beteg késlekedési idő és a túlélés megváltozásának vizsgálata a COVID-19 járvánnyal kapcsolatos korlátozások hatására.

Módszerek

Retrospektív kohorszvizsgálatot végeztünk. A betegeket két csoportra osztottuk. A COVID-19 korlátozások előttiekre (A csop.: 427 fő) és a korlátozások kezdete utániakra (B csop.: 193 fő). Statisztikai analízist az SPSS programban végeztük.

Eredmények

A szájgarati daganatok előfordulása nőtt (A: 34,2% B: 45,6%), míg az algaratiaké csökkent (A: 19,7% B: 13,5%) a járvány kezdete utáni csoportban. A nyaki terimére (A: 26,2% B: 41,5%) és a fogyásra (A: 5,6% B: 16,6%) panaszodók arányának szignifikáns emelkedését találtuk. A megjelenési stádiumot vizsgálva az N+ kategória aránya szignifikáns növekedését találtuk (A: 54,1% B: 69,6%). A beteg késlekedési idő és a T3-4 státuszuk aránya nem szignifikánsan emelkedett. Az A és a B csoport között nem volt szignifikáns túlélésbeli eltérés. A TNM és a tumorregió szignifikáns prediktorai a túlélésnek. Legjobb túlélése a glottikus daganatoknak van.

Megbeszélés

A lokalizációs eloszlás változása és a nyaki terimére panaszodók arányának emelkedése magyarázható a HPV-asszociált daganatok emelkedő tendenciájával. A megváltozott TNM stádium és a beteg késlekedési időre magyarázatot adhat a túlterhelt kórházak, a betegek féltek orvoshoz fordulni, féltek az egészségügyi környezettől, valamint a korlátozó intézkedések akadályozhatták a betegek és az egészségügyi dolgozók mobilitását is. Az, hogy a túlélés nem változott a két csoport közt, az magyarázható azzal, hogy a daganatellátás a járványtól függetlenül folyamatos volt. A glottikus daganatok jobb túlélése magyarázható a kevésbé agresszív növekedési mintázattal. Kutatásunk alapot szolgáltat ahhoz, hogy megértsük a COVID-19 járvány hatását erre a betegcsoportra és ezzel felkészülhessünk az egészségügyet érintő jövőbeli hasonló eseményekre.

Az invazív emlőrák szövettani grade-jének prognosztikai értéke posztneoadjuváns környezetben

Témavezető: Prof. Dr. Cserni Gábor^{1,2}

1 – Patológiai Intézet, Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szeged

2 – Patológiai Osztály, Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház, Kecskemét

Bevezetés

Az invazív emlőrák független prognosztikai faktori közé tartozik a differenciációt tükröző grade. Neoadjuváns kemoterápia után az esetek harmadában értéke megváltozhat. A posztneoadjuváns grade (yG) prognosztikai szerepe bizonytalan, kevés irodalmi adat vonatkozik rá. Célunk az yG túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata volt.

Módszerek

Neoadjuváns kemoterápiában részesült emlőrákos betegek szövettani mintái közül azon eseteket vizsgáltuk, amelyekben biopsziás és reziduális tumort tartalmazó műtéti minta is rendelkezésre állt. A grade és egyéb prognosztikai markerek túlélésre gyakorolt hatását elemeztük. Az alkalmazott statisztikai módszerek Kaplan-Meier elemzés, log-rank teszt, Cox-féle arányos kockázat regressziós modell és Chi2-próba voltak.

Eredmények

Vizsgálatunkban 355 beteg biopsziás és műtéti preparátumát elemeztük. A grade leggyakrabban a lumínális-szerű tumorokban változott (Chi2: 22.26, $p < 0.0001$). A magas yG (3 vs 1) szignifikáns prognosztikai prediktor volt egyváltozós elemzésben mind teljes túlélés (OS) (HR: 3.39, $p = 0.019$), mind kiújulásmentes túlélés (RFS) (HR: 1.88, $p = 0.041$) tekintetében. Többváltozós modellben a yG nem bizonyult független prognosztikai tényezőnek. A Kaplan-Meier analízis során OS és RFS tekintetében is az yG1+2 tumorú betegek szignifikánsan jobb túlélést mutattak, mint az yG3 tumorosok.

Megbeszélés

Az yG1+2 tumorok teljes és kiújulásmentes túlélése jobb volt mint az yG3 tumoroké, így a szövettani grade csökkenése neoadjuváns kemoterápia után jobb prognózist jelezhet, ami amellet szól, hogy van értelme meghatározni ilyen esetekben is. Többváltozós elemzés alapján azonban az yG nem bizonyult független prognosztikai tényezőnek. Az International Collaboration on Cancer Reporting kötelező elemként követeli meg az yG meghatározását; eredményeink ezt nem cáfolják.

Támogatás

Magyar Szenológiai Társaság Dr. Nagykálnai Tamás-Dij

Szükséges-e az axilláris blokkdisszekció pozitív preoperatív aspirációs citológiai nyirokcsomó eredmények esetén? – 5 éves utánkövetés eredményei

Témavezető: Dr. Horváth Zoltán¹ | Társtémavezető: Prof. Dr. Lázár György¹

1 – SZTE-SZAKK Sebészeti Klinika

Bevezetés

A nemzetközi irányelvek alapján az axilláris blokkdisszekció (ABD) indikációja egyre szűkül még neoadjuváns kezelés után is. Jelen vizsgálatunk célja, hogy a korábban publikált eredményeinket 5 éves időtartamra kiterjesztve megvizsgáljuk, hogy mennyire állják meg helyüket korábbi felvetéseink, miszerint a neoadjuváns terápiában részesülő betegeknél, amennyiben a preoperatív sentinel nyirokcsomó aspirációs citológia metastasiszt véleményezett, a tumor preoperatív mérete <20mm, valamint a nyirokcsomó preoperatív mérete <15mm, akkor sem kell elvégeznünk az axilláris blokkdisszekciót.

Módszerek

Az SZTE SZAKK Sebészeti Klinikáján 2018. január 1. és 2022. december 31. között malignus emlődaganat miatt operált 1398 beteg adatait elemeztük retrospektív módon. 292 esetben történt neoadjuváns terápia. A preoperatív ultrahang vizsgálat 280 esetben véleményezett metastaticus nyirokcsomót, melyből 234 esetben történt aspirációs citológiai mintavétel. Az aspirációs citológia 123 esetben írt le metastasiszt. Ebből 71 betegnél neoadjuváns kezelés, majd műtét, axilláris blokkdisszekció is történt. Vizsgáltuk, hogy a korábbi felvetésünk alapján hány esetben lett volna még biztonságosan elhagyható az ABD.

Eredmények

A korábbi felvetésünk kritériumainak megfelelően összesen 2 esetben történt feleslegesen ABD, de már 4 esetben elhagyható volt. Összesen azonban 71 esetben történt ABD preoperatív pozitív sentinel nyirokcsomó aspirációs citológiai eredménnyel rendelkező, neoadjuváns kezelésén is átesett betegeknél, melyből csak 14 esetben igazolódott 4 vagy több metastaticus nyirokcsomó, tehát 57 betegnél elhagyható lett volna az axilláris nyirokcsomó teljes eltávolítása.

Megbeszélés

Az eredményeink azt mutatják, hogy a preoperatív tumor- és nyirokcsomóméret megbízható prediktív tényezők lehetnek a betegség stádiumának meghatározásában, viszont a méretek és a preoperatív paraméterek pontosítása szükséges a pontosabb stádium megíslásához.

3D bonyomtatott glioma modellek: preklinikai alkalmazások és gyógyszerérzékenységi vizsgálatok

Témavezető: Dr. Sebestyén Anna¹ | Tártémavezető: Moldvai Dorottya¹

1 – Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

Bevezetés

A központi idegrendszeri daganatok, így a gliomák kezelése napjainkban is nagy kihívást jelent. A klinikumban leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás szer, a temozolomide (TMZ) hatékonysága limitált és az új fejlesztésű hatóanyagok sem hoztak áttörést. Több sikertelen klinikai vizsgálat hátterében a nem megfelelő modellekben végzett preklinikai kísérletek is állhatnak. Az alkalmazott sejtenyészetekben nehezen modellezhetők a sejtek növekedését, túlélését biztosító anyagcserefolyamatokban bekövetkező változások. Ezen metabolikus folyamatok jelentősen eltérhetnek hagyományos kétdimenziós (2D) sejtenyészetekben és különféle háromdimenziós (3D) in vitro modellekben, mely hozzájárulhat a jelentős terápia-rezisztencia különbségekhez.

Módszerek

Kísérleteinkben többféle 3D bonyomtatott glioblastoma (U373 MG, U251 MG) tumormodellt hoztunk létre GeSiM Bioscaffold 3.2 bonyomtatóval. A 3D bonyomtatott struktúrákat in vitro körülmények között három hétig tartottuk fenn. A 2D és 3D modellek gyógyszerérzékenységét (rapamycin – 50 ng/ml, TMZ – 100 µM) proliferációs esszék (Alamar Blue, Sulforhodamine B) segítségével hasonlítottuk össze. Állatkísérletekben is vizsgáltuk az in vivo gyógyszerérzékenységet.

Eredmények

Az mTOR gátló monoterápiás kezelés U251 és U373 sejtvonal esetén proliferációgátlást mutatott, ám a TMZ-re rezisztensnek bizonyultak a sejtek. 3D-ben mindkét sejtvonalon mindkét kezelőszert hatástalan volt. Kombinációban 2D tenyészetek esetén proliferációgátlást figyeltünk meg, ám 3D bonyomtatott modelljeink rezisztensebbnek bizonyultak. Az in vivo eredményeink TMZ rezisztenciát, míg rapamycinnel és kombinált kezeléssel szemben érzékenységet mutattak.

Megbeszélés

Kísérleteinkben U251 és U373 sejtvonal esetén is terápiás érzékenységsökkenést figyeltünk meg 3D környezetben. A humán fázisvizsgálatokban tapasztalt gyógyszerérzékenység különbségek hátterében a 2D és 3D környezetben növekvő tumorsejtek eltérő tulajdonságai is állhatnak. Eredményeinket alátámasztja, hogy a TMZ és rapalóg kombináció klinikai vizsgálatokban sikertelennek bizonyult. Mindez felhívja a figyelmet az új 3D sejtenyésztési technológiák fejlesztésének jelentőségére. Ezek az új modellek hozzájárulhatnak a gyógyszerhatóanyag preszelekciós vizsgálatok hatékonyságának növeléséhez.

Támogatás

EKÖP-2024-116

Mikrobiom-alapú prediktorai az immunellenőrzőpont-gátló terápiának urológiai rákokban

Témavezető: Dr. Szarvas Tibor¹

1 – Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika

Bevezetés

Az immunellenőrzőpont-gátlók (IEG) használata egyre nagyobb teret nyer urothelialis carcinomák (UC) és vesesejtes carcinomák (RCC) kezelésében, azonban hatékonyságuk jelentős variabilitást mutat. A gyomor-bélrendszeri mikrobiom összetétele bizonyított hatással van ezen kezelés sikerességére, lehetőséget nyitva mikrobiom alapú prediktív faktorok feltérképezésére. Célunk a székletmikrobiom összetétele és az IEG-terápia hatékonysága közti összefüggések vizsgálata urológiai dagantos betegeknél, az irodalomban leírt prediktív faktorok validálása és új biomarkerek azonosítása érdekében.

Módszerek

2020 és 2024 között prospektív módon 35 székletmintát gyűjtöttünk urológiai rákokban szenvedő betegektől, akik IEG-kezelésben részesültek két onkológiai központban. Ezek közül 19 UC-s és 11 RCC-s beteg kezelés előtti mintája képezte jelen vizsgálatunk alapját. Ezen mintákból Illumina Nova-Seq platformon shotgun metagenom szekvenálást, Kraken2 segítségével taxonómiai profilalkotást és HUMAnN3 szoftverrel kvantitatív metabolikus útvonal meghatározást végtünk. Az elemzett taxonok és útvonalak mennyiségi eloszlását korreláltattuk túlélési és radiológiai végpontokkal.

Eredmények

Az irodalomban kiemelt, általunk is elemzett 20, valamint eredményeink alapján legígéretesebbnek tűnő, további 10 taxon közül 6 mutatott szorosabb összefüggést több klinikai kimenettel egyaránt. Ezek közé tartozik a többször leírt, a terápiahatékonyságra ellentmondásos hatású Akkermansia muciniphila, a Segatella nemzetség, illetve Bacteroides stercoris. Az összevont csoportban az B. stercoris a teljes túléléssel (OS) (HR: 4,07; 95%CI: 1,38–11,99; p=0,011) és az objektív válaszadási aránnyal (p=0.005) is korrelált. A 4, több végponttal is összefüggést mutató metabolikus útvonal közül az összes végponttal korrelált az arginin bioszintetikus útvonal több változata is.

Megbeszélés

Vizsgálatunk több mikrobiális biomarkert is azonosított, melyek összefüggést mutatnak az UC- ben és RCC-ben szenvedő, IEG-kezelésben részesülő betegek klinikai kimeneteleivel. Eredményeink megerősítik egyes világirodalomban megjelent taxonok (pl. Akkermansia muciniphila) biomarkerként való potenciálját, és új, ígéretes biomarkereket mutatnak be, melyek segíthetnek a jövőben egyénre szabott terápiás tervek kialakításában, miközben hozzájárulnak ezen markerek biológiai relevanciájának feltérképezéséhez metabolikus nézőpontból.

Támogatás

Ezt a munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap forrásából a Innovációs és Technológiai Minisztérium K139059 számú támogatása támogatta.

CXCL13, mint prediktív biomarker az urothelsejtes daganatok immunellenőrzőpont-gátló terápiájában

Témavezető: Dr. Szarvas Tibor¹ | Tártémavezető: Hermann-Váradí Melinda¹

1 – Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika

Bevezetés

Az előrehaladott urothelsejtes carcinoma (UC) kezelésében egyre szélesebb körben elérhetőek az immunellenőrzőpont-gátló (IEG) szerek, amelyek jelentősen javíthatják a terápiás kimenetelt egyes betegek esetében, de a szerek hatékonyságában nagy egyéni variancia figyelhető meg. Az IEG szerek magas költsége és lehetséges mellékhatásai miatt fontos olyan biomarkerek meghatározása, amelyek segítségével megjósolható a terápiás válasz. Kutatócsoportunk által korábban végzett tumorszöveti génexpressziós vizsgálatok eredményei alapján a CXCL13 prediktív biomarkerként szolgálhat IEG-kezelt UC betegek esetében. Kutásunk célja a CXCL13 fehérje szöveti expressziójának, illetve kezelés előtti szérumszintjének meghatározása IEG-kezelt UC betegek esetében, különös tekintettel annak potenciális prediktív és/vagy prognosztikus értékére.

Módszerek

34 IEG-kezelt UC beteg CXCL13 szérumszintjét vizsgáltuk ELISA módszerrel, majd ezt összevetettük a CXCL13 génexpresszióval, a klinikopatológiai adatokkal, valamint a betegek túlélésével és a radiológiai válaszával. Továbbá, 79 betegről származó FFPE tumorszövet mintán a CXCL13 fehérjeexpresszió immunhisztokémiai (IHC) meghatározását patológus segítségével végeztük el, jelenleg a metszetek digitális kiértékelésén dolgozunk.

Eredmények

A magasabb CXCL13 szérumszintek összefüggést mutattak a rövidebb túléléssel ($p=0,06$). A szérumszint CXCL13 szignifikáns összefüggést mutatott a betegek általános állapotát leíró faktorokkal (ECOG, Bellmunt), viszont nem mutatott összefüggést sem a radiológiai válasszal, sem pedig a CXCL13 szöveti expresszióval. A CXCL13 szöveti IHC pozitivitás szignifikáns összefüggésben volt a hosszabb teljes túléléssel ($p=0,033$), ezen kívül a radiológiai válasz tekintetében is szignifikáns összefüggést találtunk mind az objektív válaszarány (ORR) ($p=0,041$), mind pedig a betegségkontroll ráta (DCR) ($p=0,004$) tekintetében.

Megbeszélés

A CXCL13 szöveti expressziója ígéretes IEG-terápia hatékonyságot előrejelző biomarker lehet UC betegek számára. A CXCL13 szérumszintje viszont inkább az általános egészségi állapotot tükrözi, mivel kevésbé specifikus a daganat aktivitására.

Támogatás

Ez a munka a Kulturális és Innovációs Minisztérium támogatásával a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal közreműködésével a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból valósult meg (K139059).

Perifériás neprilizin potenciális biomarker szerepe és klinikai jelentősége

Témavezető: Pintér Tamás Bence¹ | Társtémavezető: Dr. Fagyas Miklós¹

1 – Debreceni Egyetem, Áltanános Orvostudományi Kar,

Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék

Bevezetés

A neprilizin egy membránkötött metallopeptidáz, mely megtalálható a tüdő és a bél epithelsejtjein, továbbá egyes mieloid sejteken, mint például a neutrofil granulocitákon. A neprilizin a hematológia területén CD10 néven is ismert és klinikai jelentősége napjainkban is kiemelkedő az akut limfoblasztos leukémia diagnosztikájában. A sejtfeszíni megjelenése mellett szolúbilis formájának jelenléte is ismert a perifériás vérben, azonban megbízható kimutatását eddig technikai akadályok korlátozták. Az utóbbi években a neprilizin kiemelt figyelmet kapott a rákkutatásban. Megjegyezték, hogy szolid tumorok áttétképző képességét növeli, ugyanakkor a szolúbilis formában jelenlevő neprilizin élettani és kórélettani funkciója napjainkig tisztázatlan. Célunk ezért egy olyan analitikai módszer kifejlesztése volt, amellyel hatékonyan mérhetővé válik a szolúbilis neprilizin aktivitása, megnyitva ezzel az utat annak esetleges diagnosztikai alkalmazása előtt.

Módszerek

A szérumban neprilizin koncentrációját kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kittel határoztuk meg. A szérumban neprilizin aktivitása, az általunk optimalizált kinetikus kromogén assay segítségével került mérésre. Vizsgálataink során 52 egyén szérumban mintáját vizsgáltuk, akik eltérő kórképekkel rendelkeztek.

Eredmények

A mért neprilizin koncentrációk és aktivitások között nem találtunk közvetlen összefüggést ($r^2=0,01722$) amely hátterében a neprilizin periférián történő degradációját feltételeztük. A kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kittel meghatározott koncentrációk a tumoros és nem tumoros betegek esetében nem mutattak jelentős különbséget (medián=3620 ng/L, [min-max: 1158-33001 ng/L]; $n=11$ vs. medián= 2213 ng/L, [min-max: 149-39633 ng/L]; $n=41$; $p=0,0814$). Ezzel szemben az általunk optimalizált módszerrel mért szolúbilis neprilizin aktivitása szignifikánsan magasabbnak bizonyult az onkológiai betegek mintáiban (medián= 29,77 U/L [min-max: 0,9-65,25 U/L]; $n=11$) azon személyek neprilizin aktivitásához képest, mint akik nem rendelkeztek daganatos elváltozással (medián= 1,388 U/L [min-max: 0,1-27,06 U/L], $n=41$; $p=0,0005$).

Megbeszélés

Eredményeink alapján a szolúbilis neprilizin aktivitás szignifikánsan magasabb lehet tumoros egyéneknél. Az általunk optimalizált szolúbilis neprilizin aktivitásmérő assay jelentős mértékben hozzájárulhat a klinikusok munkájához a tumoros elváltozások korai felismerésében, valamint a gyógyszeres kezelések hatékonyságának monitorozásában.

Támogatás

Debreceni Egyetem Tehetséggondozó Program (DETEP), Sántha Kálmán Szakkollégium



Belgyógyászat, Bőrgyógyászat

A bél mikrobiom kompozíciójának, valamint a szérum és széklet calprotectin összefüggéseinek vizsgálata psoriasisos betegek körében

Témavezető: Dr. Bánvölgyi András¹ | Társtémavezető: Dr. Kiss Norbert¹

1 – Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

Bevezetés

A psoriasis hátterében számos adat áll rendelkezésre a bőr és bél mikrobiom szerepéről, valamint leírták, hogy egyes baktériumtörzsek megjelenése korrelál a betegség aktivitásával. A bél gyulladása befolyással van a bél és bőr mikrobiomjára. A bélgyulladás intenzitásának markere a neutrofil granulociták által termelt calprotectin. Célunk a psoriasisban szenvedő és egészséges kontroll személyek mikrobiom és calprotectin vizsgálata, ezen eredmények összehasonlítása.

Módszerek

A prospektív vizsgálat során 20 psoriasisos és 20 kontroll személy vér- és székletmintájának calprotectin szintjét, valamint a széklet mikrobiom összetételét vizsgáltuk. Az alábbi paramétereket értékeltük: BMI, PASI, nem, életkor, dohányzás megléte, betegség fennállásának ideje. Analizáltuk az alpha- és béta-diverzitást, valamint összehasonlítottuk a különböző csoportok calprotectin szintjét és a mikrobiom jellemzőit.

Eredmények

Psoriasisban szenvedő páciensek körében *Olsenella*, míg *Bacteroides*, *Frisingicoccus*, *Streptococcus*, *Lachnospira*, *Lachnospiraceae*, UCG-008 és *Marvinbryantia* előfordulása volt magasabb a kontroll csoportban. Psoriasisos betegeknél emelkedett szérum calprotectin mellett *Lachnospiraceae* UCG-008 baktériumot nagyobb, míg normál calprotectin esetében UCG-002, UCG-003 baktériumokat kisebb számban detektáltunk. Emelkedett széklet calprotectin mellett Family XIII UCG-001, normál széklet calprotectin esetében pedig *Gemella*, *Coriobacteriales* fordult elő gyakrabban. Obez betegeknél *Bifidobacterium*, *Eubacterium* szám a magasabb, *Marvinbryantia* száma alacsonyabb volt. Kevesebb, mint 5 éve fennálló psoriasisban szenvedő pácienseknél *Faecalibacterium*, *Oscillibacter*, 5 évnél tovább tartó betegség esetén pedig UCG-010 fordult gyakrabban elő. Nők körében *Clostridia* számát nagyobb arányban detektáltuk. Dohányzóknál *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Parabacteroides* fordult elő nagyobb számban. Alfa- és béta diverzitásban nem volt szignifikáns különbség a psoriasis és kontroll csoport között.

Megbeszélés

Számos jelentős különbséget találtunk a vizsgált csoportok bél mikrobiom összetételében. Jövőbeli kutatások tárgyát képezheti a gyulladás által érintett bél kezelése, valamint a bél mikrobiom befolyásolása psoriasis terápiája során. Ennek egyik terápiás markere a bél gyulladásával korreláló calprotectin vérben és székletben mért szintje lehet.

A perorális kolangioszkópia vezérelt intraduktális litotripszia hatékonysága és biztonságossága a nehéz epeúti kövek esetén

Témavezető: Dr. Czakó László¹

1 – SZTE SZAKK Belgyógyászati Klinika

Bevezetés

A kolangioszkóp asszisztált elektrohidraulikus litotripszia (KA-EHL) egy új, hatékony módszer a nehéz epeúti kövek esetében, amelyek a hagyományos endoszkópos terápiával (HET) nem távolíthatók el.

Módszerek

Endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfiával diagnosztizált nehéz epeúti köves betegeket retrospektíven két csoportba osztottuk: I. csoport: KA-EHL (2023. január 1. – 2024. szeptember 30.), II. csoport: HET (2022. január 1. – 2022. december 31.). Vizsgáltuk a betegjellemzőket, a köeltávolítás sikerességét, a komplikációk arányát, halálozást, 30 napon belüli nem tervezett újrafelvételt, az intenzív osztályos felvételi arányt, a kórházban töltött időt és a kumulatív kezelési költséget.

Eredmények

Az I. csoportba 30, a II. csoportba 37 beteg került. A betegek medián életkorában (74 vs 73 év), nemi arányban (férfi:nő arány= 11:19 vs 16:21) és Charlson komorbiditási indexében (medián: 4 vs 3) nem volt szignifikáns különbség a két csoport között ($P>0,05$). Az endoszkópos beavatkozások sikerességi aránya jelentősen magasabb volt az I. csoportban (93,3% vs 29,7%; $P<0,001$). A sebészeti megoldás szükségessége szignifikánsan magasabb volt a II. csoportban (7,7% vs 29,7%; $P=0,028$). A kumulatív kezelési költség szignifikánsan magasabb volt az I. csoportban (3.888.163 vs 1.498.331 Ft/páciens; $P<0,001$). A komplikációk aránya (16,7% vs 8,1%), a kórházban töltött idő (medián: belgyógyászat: 8,5 vs 7 nap; átlag: sebészet: 0,5 vs 2,8 nap), a halálozás, 30 napon belüli nem tervezett újrafelvétel és az intenzív osztályos felvételi arány esetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között ($P>0,05$).

Megbeszélés

A KA-EHL hatékony és biztonságos módszer a nehéz epeúti kövek kezelésében.

Támogatás

A kulturális és innovációs minisztérium ÚNKP-23-2 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alapról finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Potenciális nem léziós állapotot fenntartó folyamatok a pikkelysömörös tünetmentes bőrben

Témavezető: Dr. Bozó Renáta¹

1 – SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

Bevezetés

Pikkelysömörben a látszólag egészséges megjelenésű tünetmentes bőrterületek bizonyos eltérései egyrészt hajlamosíthatnak a léziók kialakulására, másrészt a tünetek megjelenését visszaszorító protektív tényezőként is jelen lehetnek. Mivel a tünetmentes bőrben a szöveti környezet befolyásolhatja a tünetek megjelenését, ezért célunk volt olyan folyamatok vizsgálata, melyek szerepet játszhatnak ebben, és segíthetik a tünetmentes állapot fenntartását.

Módszerek

Protein array-vel vizsgáltuk a citokinek, kemokinek, proteázok, és proteáz inhibitorok kifejeződését az egészséges (EG), és az enyhe és súlyos pikkelysömörös betegek tünetmentes (PS-TM) bőrmintáiban. A kétszeres változást mutató fehérjékkel Reactome over-reprezentációs tesztet végeztünk. Az eredmények validálásaként brain-derived neurotrophic factor (BDNF) immunfluoreszcens festés szolgált. A BDNF szerepét a keratinociták proliferációjában különböző állapotú HaCaT keratinocitákban, valamint siRNA-mediált csendesítés hatására vizsgáltuk MTT esszével és CytoSmart Lux2 mikroszkópos elemzéssel.

Eredmények

Az elváltozások az EG-hez képest az enyhe és súlyos PS-TM bőrben különböző pro- és anti-inflammációs folyamatokat tártak fel. Főként a citokinek/kemokinek mutattak súlyosság szerinti elváltozást a PS-TM bőrtípusokban, melyek által leginkább érintett folyamatok között azonosítottuk a metil-CpG-kötő fehérje-2 (MECP2) szabályozott transzkripciót. A súlyos versus enyhe PS-TM bőr az MECP2 és az extracelluláris mátrix szerveződésével kapcsolatos mechanizmusok különbözőségére utalt. Az MECP2-kapcsolt folyamat a vizsgált fehérjék közül a BDNF-hez volt köthető, melynek a pikkelysömör súlyossága szerinti csökkent kifejeződését azonosítottuk a PS-TM keratinocitákban. Megfigyeltük, hogy a növekvő állapotú HaCaT keratinociták BDNF kifejezése magasabb. A BDNF siRNA-mediált csendesítése pedig csökkent metabolikus aktivitást és proliferációs sebességet eredményezett.

Megbeszélés

Eredményeink alapján elmondható, hogy az enyhe és súlyos PS-TM bőrterületeknek az egészségestől eltérő a gyulladásos szöveti környezete, melynek szerepe lehet a tünetmentes állapot fenntartásában. A csökkenő BDNF szint a PS-TM epidermiszben hozzájárulhat a bőr nem-hiperproliferatív állapotban tartásához.

Szteatózis hepatitisz cöliákiában

Témavezető: Dr. Bajor Judit²

1 – Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

2 – Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I.sz. Belgyógyászati Klinika

Bevezetés

Irodalmi adatok szerint a szteatózis hepatitisz előfordulása gyakoribb cöliákiás (CD) betegek körében, mint az általános populációban. Ennek hátterében felszívódási zavarok, proinflammatorikus folyamatok, testsúly-növekedés és kedvezőtlen metabolikus változások állhatnak, amelyek a gluténmentes diéta (GFD) mellett is jelentkeznek. Tanulmányunk célja a szteatózis hepatitisz és CD közötti kapcsolat feltárása, különös tekintettel a GFD alkalmazásának hatásaira.

Módszerek

Prospektív, multicentrikus eset-kontroll vizsgálatunkban (ARCTIC vizsgálat) ultrahanggal meghatározott szteatózis előfordulását, InBody 770 géppel mért testösszetételi paramétereket, laboratóriumi eredményeket vizsgáltunk legalább egy éve GFD-t tartó CD betegeknél, újonnan diagnosztizált CD betegeknél, valamint nem-cöliákiás kontrolloknál. A minimum egy éve GFD-t követő CD-s betegeket két csoportra osztottuk a máj-szteatózis jelenléte szerint, majd R platform segítségével összehasonlítottuk a szteatózisos és nem-szteatózisos CD betegek adatait.

Eredmények

A vizsgálatba összesen 199 fő került bevonásra. Az új CD betegek között gyakoribb volt a májelzsírosodás ($n=12/23$, 52%), mint a minimum 1 éve GFD-t tartó cöliákiásoknál ($n=35/123$, 28%) ($p=0.031$), valamint a kontrollcsoportban ($n=12/53$, 23%) ($p=0.016$). A minimum egy éve GFD-t követő CD betegek közül a nem-szteatózisos csoportba 88, míg a szteatózisos csoportba 35 beteg került. A testzsírszázalék, testzsírtömeg, testtömeg, BMI, viscerális zsírtérfogat (mindegyik $p<0.001$) és derék-csípő arány ($p=0.016$) magasabb volt a szteatózisos csoportban ($p<0.001$), míg az InBody Score ($p=0.012$) és a vázizomarány ($p<0.001$) alacsonyabb volt. A CRP ($p=0.002$), GOT ($p=0.003$), GPT ($p<0.001$), inzulin ($p<0.001$) és folsav ($p=0.011$) szint magasabb értékeket mutatott a szteatózisosban szenvedőknél.

Megbeszélés

A szteatózis hepatitisz a CD betegek jelentős hányadát érinti, ezért normál BMI mellett is fokozott figyelmet kell fordítani az ellátás során a szteatózis megelőzésére, szűrésére és nyomon követésére.

Támogatás

PTE-KITEP-2024-433

Vírusreaktivációk előfordulása és lehetséges kockázati tényezői allogén őssejt-transzplantáción átesett felnőtt betegekben

Témavezető: Dr. Szabó Bálint Gergely¹

1 – Dél-Pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet

Bevezetés

Haploidentikus őssejt-transzplantáció, és a graft-versus-host betegség (GvHD) profilaxisára alkalmazott post-graft ciklofoszfamid (PGCy) bevezetésével több virális szövődményt figyeltek meg, így az antivirális stratégiákat támogató adatok fontosabbá válnak. Centrumunkban 2018-ban allogén őssejt-transzplantáción (HSCT) átesett felnőtt betegek körében elemeztük a vírusreaktivációk előfordulását, kockázati tényezőit.

Módszerek

A vérplazma citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr vírus (EBV), adenovírus (ADV) és humán herpeszvírus-6 (HHV-6) vírusterhelését valós idejű polimeráz-láncreakcióval monitoroztuk, a mintákat fekvőbetegektől min. heti 1x gyűjtöttük. Magas kockázatú betegeknel foszkarnet-, standard kockázatúaknál aciklovirprofilaxist alkalmaztunk a +1.naptól az engraftmentig vagy reaktivációig. Klinikailag szignifikáns vírusreaktiváció esetén az aktuális irányelvek szerinti antivirális kezelést, refrakter esetben, amikor elérhető volt, vírusspecifikus T-sejtterápiát végeztük.

Eredmények

98 betegnél végeztünk HSCT-t, rejekció miatt retranszplantált 4 beteget kivontunk az elemzésből. A végleges kohorsz 55 férfiból és 39 nőből állt, a medián életkor 43 ± 38 (19-66) volt. A HSCT indikációja 64 esetben akut leukémia, 23 esetben egyéb hematológiai malignitás volt. A medián követési idő 170 ± 102 (15-560) nap volt. Klinikailag szignifikáns CMV-fertőzés medián +33 [0-18] napnál 38 (40%), EBV-fertőzés medián +72 [13-285] napnál 32 (34%), ADV-fertőzés medián +113 [6-320] napnál 14 (15%), míg HHV6-fertőzés medián +88 [5-121] napnál 7 (7%) betegnél fordult elő. A PGCy-t kapott 71 betegnél statisztikailag non-szignifikáns mértékű növekedést figyeleztünk meg az EBV-fertőzések kockázatában (RR 1,40; 95%CI 0,66–2,98; $p=0,38$), ADV-fertőzésekben (RR 4,21; 95%CI 0,58–30,47; $p=0,15$), valamint a BK-poliomavírus által okozott vérzéses hólyaghurutban (RR 1,69; 95%CI 0,73–3,88; $p=0,22$). Az ADV-fertőzés fiatalabb betegeknel (33 vs. 45 év; $p=0,004$) és akut lymphoblastos leukémiában (RR 3,36; 95%CI 1,20–9,41; $p=0,02$) gyakoribb volt. A jelenlegi antivirális stratégiák mellett a vírusfertőzések valószínűleg nem befolyásolják a relapszusmentes mortalitást (RR 1,04; 95%CI 0,49–2,23; $p=0,91$).

Megbeszélés

A jelenlegi őssejt-transzplantációs módszerek mellett a vírusfertőzések monitorozása szükséges. Az antivirális stratégiák segítségével az esetek többsége valószínűleg hatékonyan kezelhető.

A Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid 6 (TRPV6) szerepének vizsgálata krónikus pankreatitiszben

Témavezető: Dr. Hegyi Eszter¹ | Társtémavezető: Dr. Hegyi Péter^{1,2,3}

1 – Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet

2 – Semmelweis Egyetem, Transzlációs Medicina Központ

3 – Semmelweis Egyetem, Pankreász Betegségek Intézete

Bevezetés

A krónikus pankreatitisz (KP) a hasnyálmirigy idült gyulladásos megbetegedése, mely a szerv exokrin és endokrin funkcióinak zavarával, illetve strukturális károsodásával jár. Felnőtteknél a fő etiológiai tényezők a krónikus alkoholizmus és dohányzás, míg gyermekeknél a genetikai tényezők dominálnak. A Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid 6 (TRPV6) fehérje egy epitheliális kalcium szelektív csatorna, melynek szerepe van a kalcium-homeosztázis fenntartásában és aminek zavara KP során is megfigyelhető. A közelmúltban olyan funkcionálisan defektív TRPV6 génmutációkat azonosítottak, melyek hajlamosíthatnak KP kialakulására. Célunk a TRPV6 teljes kódoló régiójának vizsgálata volt magyar, nem-alkoholos krónikus hasnyálmirigy-gyulladásos (NAKP) populációban.

Módszerek

A vizsgálatba 145 NAKP beteget és 300 egészséges kontrollt egyént vontunk be a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport Pankreász Regiszteréből. Vérmintákból való DNS izolálást követően a TRPV6 gén exonjait PCR módszerrel amplifikáltuk, az egyes szakaszokat pedig Sanger-féle szekvenálással vizsgáltuk.

Eredmények

Összesen 7 gyakori (p.C197R, p.T400=, p.M418V, p.N504=, p.T641=, p.G666=, p.M721T), 9 novel (p.P143L, p.T159I, p.R194C, p.T309=, p.P352=, p.R449K, p.G501C, p.I581=, p.A606T) és 3 már korábban leírt ritka variáns (p.R220W, p.L299Q, p.T309M) azonosítottunk. A gyakori polimorfizmusok közül a p.N504= szignifikánsan gyakrabban fordult elő a betegcsoportban ($P=0,04$; $OR=1,6$; $95\% \text{ CI}=1-2,5$). Az újonnan azonosított ritka missense variánsok esetében in silico analízist végeztünk (REVEL), amely két variáns (p.T159I, p.G501C) patogénként azonosított.

Megbeszélés

A korábban azonosított, funkcionálisan defektív TRPV6 variánsok egyike sem volt kimutatható a vizsgált magyar betegcsoportban. Ugyanakkor két új, potenciálisan patogén missense TRPV6 variáns (p.T159I, p.G501C) azonosítottunk. A gyakori p.N504= variáns szignifikánsan dúszult a magyar betegcsoportban, azonban további genetikai asszociációs vizsgálatokra van szükség a KP kialakulásában való szerepüknek az eldöntéséhez.

Támogatás

Egyetemi Kutatói Ösztöndíj Program (EKÖP), Romhányi György Szakkollégium

Radiológia

A fehérállományi hyperintenzitások tractus szintű jelentősége akut középsúlyos-súlyos koponyatraumát szenvedett betegeknél

Témavezető: Dr. Bognár Dávid¹ | Társtémavezető: Dr. Környei Bálint¹

1 – PTE Klinikai Központ Orvosi Képzőképző Klinika

2 – Transzlációs Idegtudományi Nemzeti Laboratórium

Bevezetés

A traumás agykárosodás (Traumatic brain injury - TBI), súlyos társadalmi és gazdasági hatással bíró kórkép, a fejlett társadalmak egyik vezető halál oka. A TBI során a kimenetelt súlyosan befolyásoló fehérállományt érintő elváltozás a diffúz axonális károsodás (Diffuse axonal injury - DAI), mely diagnosztikája kizárólag indirekt jelek alapján történik. Ilyen jelek fokális fehérállományi hiperintenzitások (Focal White Matter hyperintensities - FWMH). A diffúziós tenzor képalkotás (Diffusion Tensor Imaging – DTI) azonban lehetővé teszi a szövetek mikrostrukturális elemzését. Ezen kutatás során az FWMH-k indirekt körjelző tulajdonságait vizsgáltuk tractus szinten a DAI-ra vonatkoztatva DTI modalitással.

Módszerek

A kutatás során 20 MAYO középsúlyos-súlyos TBI-t elszenvedett személy adatai kerültek vizsgálatra. Az alanyok korábbi koponya traumára, pszichiátriai és neurológiai kórképekre negatív anamnézissel rendelkeztek. Az adataikat korra egyeztetett (+/-3 év) kontroll személyekével vetettük össze. A vizsgálatokhoz Siemens MAGNETOM Prisma 3T MRI készüléket használtunk. A FLAIR (Fluid Attenuated Inversions Recovery) modalitáson azonosítottuk az FWMH-k középponti koordinátáit a TBI érintett alanyokban. Az FSL FDT moduljainak használatával probabilitásikus tractográfiával 42 fehérállományi pályát rekonstruáltunk. Az FWMH-k által érintett tractusok, a TBI érintett alanyokékontralaterális tractusai, továbbá a kontroll alanyokékontralaterális tractusai kerültek összevetésre. A statisztikai analízist SPSS v29 szoftverrel végeztük Friedman tesztet alkalmazva páronkénti Bonferroni korrigált post hoc összevetéssel.

Eredmények

Kiértékelésünkbe 59 tractus csoportosítás került bevonatásra. A TBI pozitív alanyok FWMH érintett és kontralaterális pályái esetén szignifikáns ($p < 0,05$) diffúziós paraméter eltérést kaptunk a kontroll alanyok adataihoz képest. Az FWMH érintett és kontralaterális pályák között nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget.

Megbeszélés

Eredményeink alapján a FWMH nem tekinthető a DAI tractus szintű képi markerének.

Támogatás

RRF-2.3.1-21-2022-00011

A prosztata és a periprosztatikus tér automatizált, MR alapú szegmentációja konvolúciós neurális hálózat használatával

Témavezető: Dr. Fejes Zsuzsanna¹ | Társtémavezető: Dr. Palásti Péter¹

1 – Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika

Bevezetés

A prosztatarák a férfiak körében a leggyakoribb malignus daganatos betegség, mely diagnózisának felállításában a mágneses rezonancia képalkotás (MR) kiemelkedő jelentőségű. A struktúrák eltérő megjelenése egyenként megnehezíti a prosztata MR alapú szegmentálását, a hagyományos szektortérképezés módszere nem kielégítő pontosságú. Kutatásunk célja egy konvolúciós neurális hálózat (CNN) betanítása, amely automatikusan végrehajtja a prosztata, a vezikula szemínális (SV) és a periprosztatikus köteg (PPB) zonális szegmentációját. Az automatizált szegmentálás alkalmazásával célunk a manuális kontúrozás idő- és munkaigényének csökkentése, miközben növeljük a diagnosztikai pontosságot és a kezelési stratégiák hatékonyságát, hozzájárulva ezzel a sugárkezelési tervek egyénre szabott optimalizálásához, különös figyelmet fordítva a húgycső és a környező szövetek védelmére.

Módszerek

A nyilvánosan elérhető ProstateX adathalmazból véletlenszerűen választottunk ki 200 vizsgálatot, melyek T2-súlyozott méréseket tartalmaztak. A szegmentációk manuálisan, szeletenként készültek a 3D Slicer 5.6.2 program segítségével. Az eljárás során elkülönítésre került a perifériás (PZ), az átmeneti (TZ) és a centrális zóna (CZ), az elülső fibromuszkuláris stróma (AFS), emellett, 6 mm-es biztonsági zónával, az uretra. A periprosztatikus köteg és az ondóhólyag kontúrozásával bővítettük a kutatást. A szegmentációs folyamatban több kontúrozó vett részt, az elkészült szegmentációkat kettő, a prosztata MR leletezésében legalább 3 éves tapasztalattal rendelkező orvos ellenőrizte.

Eredmények

A kvalitatív eredmények alapján a PZ és TZ szegmentálását a perifériás zóna atrofíja és az átmeneti zóna hiperpláziájának mértéke nem befolyásolta. A CZ, valamint az uretra elkülönítése nagyobb eltéréseket mutat. Az interreader variabilitás a SV ($0,765 \pm 0,097$) és PPB ($0,577 \pm 0,104$) esetében nagyobb volt, mint a prosztata esetében ($0,913 \pm 0,027$). A +3 mm-es hibahatár esetén az interreader variabilitás javult. A létrehozott tanuló adatbázis alapján a program-konstruálta szegmentációk megbízhatónak bizonyultak, követni látszottak az interreader variabilitás tendenciáját és értékeit.

Megbeszélés

Eredményeink szerint az általunk tanított konvolúciós neurális hálózat segíthet a prosztatarák diagnosztikájában, terápiájában. Kutatásunk kiindulási alapot nyújthat nagyobb mintaszámú vizsgálatokhoz, az automatizált szegmentációk további validálásához.

A szív MRI szerepe a HCM fenokópiák differenciáldiagnosztikájában

Témavezető: Dr. Meiszerics Zsófia¹ | Tártémavezető: Dr. Gaszner Balázs¹

1 – Szívgyógyászati Klinika

Bevezetés

Az új ESC-irányelv a cardiomyopathiák fenotípusos osztályozását javasolja, hangsúlyozva a szív MRI vizsgálat kiemelt szerepét az azonos fenotípussal bíró, különböző etiológiájú kórképek differenciálásában. A bal kamra-hypertrophiával jellemezhető, primér szívizombetegségként definiált hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) és az egyéb HCM fenokópiák (amyloidosis, Fabry-kór) elkülönítésében a szív MRI jelentős segítséget nyújt a szív morfológiai, funkcionális és szöveti karakterizálása révén.

Módszerek

Retrospektív kutatásunk során, 2019 és 2024 között a Pécsi Diagnosztikai Központ, Siemens Magnetom Avanto fit 1.5 T készülékén végzett szív MRI vizsgálatokat elemeztük, különös tekintettel a bal kamra hypertrophiával járó cardiomyopathiás esetekre. Meghatároztuk a bal kamrai volumetrikus és funkcionális paramétereket, a fibrózist jelző késői típusú kontraszthalmozás mintázatát, valamint mapping technikák alkalmazásával a natív T1 és extracelluláris volumen (ECV) értékeket.

Eredmények

Az 5 éves vizsgálati időszakban 96 beteget referáltak szív MRI elvégzésére HCM fenotípus iránydiagnózissal. Ezen betegek körében 65,6 %-ban HCM-et, 8,3 %-ban amyloidosis, 7,3 %-ban Fabry betegséget igazoltunk. A betegek 11,5 %-ában érdemi bal kamra hypertrophia nem volt detektálható, míg 7,3 %-ban a hypertrophia mértéke nem merítette ki a HCM diagnosztikus kritériumát. A betegcsoportok a maximális bal kamrai falvastagság és bal kamrai izomtömeg indexált értékeiben, valamint a fibrotikus eltérések mintázatában mutattak szignifikáns eltéréseket.

Megbeszélés

A szív MRI által nyújtott diagnosztikai és prognosztikai információk segítik a HCM fenokópiák pontos diagnózisát, lehetővé téve a jelenleg már Magyarországon is egyre inkább elérhető, betegségspecifikus kezelési stratégiák mielőbbi alkalmazását.

A koponyatrauma hatására kialakuló diffúz axonkárosodás hosszútávú követéses vizsgálatának tractus szintű elemzése

Témavezető: Tóth Arnold^{1,2} | Társtémavezető: Környei Bálint^{1,2}

1 – PTE KK OKK

2 – Transzlációs Idegtudományi Nemzeti Laboratórium

Bevezetés

A koponyasérülések (Traumatic Brain Injury – TBI) a fejlett országok vezető halálakai közé tartozó népegészségügyi problémát jelentenek. A patológia nagymértékben érinti a fiatal munkaképes korosztályt. A betegek számára mindennapi nehézségeket jelentenek a trauma hatására kialakuló késői következmények. A koponyatrauma hatására kialakuló diffúz axonkárosodás (Diffuse axonal injury – DAI) a kimenetel szempontjából meghatározó patológia, mely az axonok vongalódásából fakadóan alakul ki.

Módszerek

Vizsgálataink a Pécsi Diagnosztikai Központ Siemens MAGNETOM Prisma 3 Tesla térerősségű MRI berendezésével készültek, képalkotó protokollunk magában foglalta az MPAGE, SWI és DTI modalitásokat. Vizsgálatunkba 16 a MAYO skála alapján középsúlyos-súlyos TBI-t elszenvedett, 1 éves követéses felvételekkel rendelkező beteg, valamint 16 kor szerint egyeztetett (± 3 év) egészséges kontroll alany vett részt. Kutatásunkban az FSL szoftver moduljait alkalmaztuk. Probabilisztikus tractographia alkalmazásával binarizált tractus szintű fehérállományi maszkokat rekonstruáltunk. A mikrovérzések középponti koordinátáit az alanyok SWI felvételein rögzítettük, majd ezek fehérállományban való elhelyezkedését ko-regisztrált MPAGE modalitáson ellenőriztük majd rögzítettük azon tractusokat, melyek átfedést mutattak a mikrovérzésekkel. A kiértékelésbe 32 mikrovérzéssel érintett tractus és megfelelő identikus kontralaterális párja, 1 éves követéses adataik, továbbá a kontroll alanyok identikus tractusainak adatai kerültek be. Diffúziós paraméterek közül vizsgáltuk az FA, MD, AD, RD értékeket. A kiértékelés során nonparametrikus Friedman tesztet alkalmaztunk post hoc BONFERRONIVAL KORRIGÁLT páronkénti összevetéssel (Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks). A globális fehérállományi vizsgálatokhoz a TBSS szoftvert használtuk.

Eredmények

A trauma akut fázisában mért paraméterek és hozzájuk tartozó 1 éves követés között nem volt szignifikáns különbség. Az MD, RD vonatkozásában a kialakuló kontrolhoz viszonyított szignifikáns emelkedés 1 éves követéses felvételen is megtartott maradt. A mikrovérzéssel érintett tractusok és kontralaterális párjaik között nem mutatkozott szignifikáns különbség. A tractus szintű vizsgálat eredményeit a TBSS vizsgálatok is megerősítették.

Megbeszélés

A mikrovérzések nem jelzik tractus szinten szignifikánsan súlyosabb károsodás meglétét. A koponyatrauma hatására akut stádiumban kialakuló diffúziós paraméter eltérések 1 éves követéses távlatban is fennmaradnak.

Támogatás

A kutatás a Transzlációs Idegtudományi Nemzeti Laboratórium (RRF-2.3.1-21-2022-00011), a Kulturális és Innovációs Minisztérium, Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, az EKÖP-24-3-I-PTE-375 kódszámú Egyetemi Kutatói Ösztöndíj Programjának finanszírozásában valósult meg.

Recanalizáció utáni vérzéses szövődmények diagnosztikájának határai ischaemiás strokeban

Témavezető: Dr. Trajtler Andrea¹

1 – PTE KK Orvosi Képzőképző Klinika

Bevezetés

Ischaemiás stroke utáni recanalizációt követő, vérzés kizárása céljából készült 24 órás kontroll CT-n a vérzés detektálása, és thrombectomy esetén kontraszt extravazációtól való elkülönítése a megfelelő antithromboticus terápia szempontjából kiemelkedő fontosságú, azonban rutin single-energy CT-vel (SECT) korlátozottan lehetséges. Célunk az irodalomban vér és jódkülönítésére alkalmasnak véleményezett dual energy CT (DECT) vérzés detektáló teljesítményének összehasonlítása az erre alkalmas MR SWI-vel.

Módszerek

78 akut ischaemiás stroke miatt thrombolízisen (n=28), thrombectomyán (n=33) és ezek kombinációján (n=17) átesett betegen (47 férfi, 31 nő, 68,4±11,7 év) recanalizáció után 24 órával SECT, DECT és MR SWI képsorozat készült. A SECT-n hyperdenzitást mutató és nem mutató esetekben egyaránt a DECT-n vérzés jelenlétét három pontos skálán értékeltük, majd teljesítményét bináris logisztikus regresszióval, ROC analízissel és Cohen Kappa tesztel viszonyítottuk az SWI-éhez. A thrombectomyizált betegekben a DECT jódkülönítésében nyújtott teljesítményét vizsgáltuk.

Eredmények

Az SWI-n vérzést jelző esetek közül a DECT 51%-ban fals negatív volt, biztos vérzésnek DECT-n 14%-uk mutatkozott. A DECT szenzitivitása csupán 48,6%, specificitása 92,7%, AUC 0,712, $\kappa=0,42$. Thrombectomy után a DECT által jódnak véleményezett 8 eset közül 7 valójában vérzés volt SWI alapján. Csak egyetlen eset támasztotta alá a contrast staining jelenségét DECT jódkülönítésével és SWI vérzés kizárásával. SWI-n vérzést jelző esetek 41%-a SECT-n fals negatív volt (negatív prediktív érték 71,7%).

Megbeszélés

A DECT megbízhatósága a post-recanalizációs vérzéses transzformáció kizárása céljából megkérdőjelezhető a magas fals negativitási arány miatt. A DECT-n jódnak differenciált hyperdenzitások is vérnek bizonyultak, így nem segíti a SECT-n látható hyperdenzitás differenciáldiagnózisát. A SECT negatív prediktív értéke nem meggyőző vérzéses transzformáció kizárására. Ahol elérhető, vérzéses transzformáció detektálására a CT-vel szemben az MR vizsgálatot érdemes előnyben részesíteni.

Támogatás

RRF-2.3.1-21-2022-00011 Transzlációs Ideg tudományi Nemzeti Laboratórium

A vena azygos anatómiája - variációk elemzése cadaveren és CT felvételeken

Témavezető: Dr. Fábán Eszter¹ | Társtémavezető: Dr. Faluhelyi Nándor²

1 – PTE ÁOK Anatómiai Intézet

2 – PTE KK Orvosi Képző Kórház

Bevezetés

A vena azygos a mediastinumban található gyűjtőér, amely a hátsó testfal és a mellkasi zsigerek vérért szedi össze, majd a vena cava superiorba ömlik. A v. azygos a legtöbb anatómia tankönyv szerint teljes hosszában paravertebralisán, jobb oldalt található. Azonban a PTE-ÁOK Anatómiai Intézet oktatói a boncolások során a véna gyakori középvonali lefutását, illetve bal oldalra való áttérését figyelték meg. Jelen tanulmány célja a vena azygos leggyakoribb anatómiai variációinak számszerűsített leírása, és azok klinikai jelentőségének feltérképezése.

Módszerek

A v. azygos lefutásának vizsgálatát kétféleképpen végeztük. Először az Anatómiai Intézet kadaverein kiboncoltuk a v.azygost, majd mértük a véna elhelyezkedését a középvonalhoz képest. Az elemszám bővítésének céljából második módszerként az Orvosi Képző Kórház adatbázisából származó axiális síkú mellkasi CT felvételeket is elemeztünk, vizsgálva a véna lefutását, vena cava superiorba ömlésének magasságát, a hemiazygos meglétét, és mindezeknek a korfüggését is.

Eredmények

A kutatás során megállapítottuk, hogy a vena azygos a korábban megfigyelteknek megfelelően gyakran mutat prevertebrális vagy kissé baloldali elhelyezkedést, főként Th6-os és Th8-as csigolyák közötti szakaszon. Kimutattuk, hogy a véna bal oldalra történő kitérése pozitív korrelációt mutat az életkorral. Bizonyítottuk továbbá, hogy a vena cava superiorba ömlés magassága gyakorlatban eltér a tankönyvekben leírtaktól, illetve a balra tolódás szignifikánsan összefügg a hemiazygos hiányával.

Megbeszélés

A vizsgálat eredményei alátámasztják, hogy a vena azygos anatómiai variációinak ismerete fontos szerepet játszhat a mellkassebészeti műtéti tervezésben, valamint egyes ortopédiai kórképek műtéti korrekciójának esetében is. Ezen kívül az ilyen jellegű kutatások felhívják a figyelmet arra a tényre is, hogy a tankönyvekben fellelhető leíró adatok elavultak vagy hibásak lehetnek, ezért érdemes lehet felülvizsgálni őket.

Intervenciós radiológus sugárexpozíciójának összehasonlító elemzése az alsó végtagi diagnosztikus angiográfia során különböző betegpozícióban: Randomizált kontrollált vizsgálat

Témavezető: Dr. Bérczi Ákos¹ | Társémavezető: Dr. Csobay-Novák Csaba¹

1 – Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

Bevezetés

A minimál-invazív endovaskuláris diagnosztikai vizsgálatok, a revaszkularizációt igénylő betegek ellátásának standard módszerévé vált. A fluoroszkópia és a digitális szubtrakciós angiográfia az orvosi képkötés olyan formái, amelyek röntgensugarakat használnak az anatómia valós idejű, dinamikus megjelenítésére. Az endovaskuláris katéteres angiográfia (KA) sikeressége nagymértékben függ az erek megfelelő vizualizálásától, mivel a vizsgálat minősége alapvető szerepet játszik a betegút kimenetelében. Az angiográfias vizsgálatok során az operatőrt érő szórt sugárzás jelentős része a beteg és az elsődleges sugárnyaláb találkozási pontjáról indul ki. Az ALARA (as low as reasonably achievable) elvnek megfelelően az angiográfias laborokban minimalizálni kell a sugárterhelést a betegek, az operatőrök és a személyzet számára.

Módszerek

A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán 24 beteg bevonásával végeztünk randomizált kontrollált vizsgálatot, ahol a betegek véletlenszerűen kerültek LB vagy FB pozícionálásra. A vizsgálatot végző intervenciós radiológus sugárexpozíciója 3 régióban került mérésre (test, szem, ujj) termolumineszcens doziméterek segítségével. Ezenfelül dokumentálásra kerültek a betegek demográfiai adatai és a beavatkozással kapcsolatos információk is. Statisztikai analízis során Kruska-Wallis tesztet és kétmintás t-próbát végeztünk.

Eredmények

Az átlagos testtömeg-index, a beavatkozás időtartama, a dózis-terület szorzat, és a dózisértékek hasonlóak voltak a két csoportnál. A sugárzás dózisosok 976 μSv , 914 μSv , és 777 μSv voltak a testen, a szemnél és az ujjon mérve a FB csoportnál és 990 μSv , 887 μSv , és 1111 μSv a LB csoportnál. A két csoport esetén mért sugárexpozíciók közötti különbségek statisztikailag nem-relevánsak ($p=0.76$, $p=0.44$, $p=0.74$). Bár statisztikailag nem szignifikáns, de az ujjon mért dozimetriai mérések esetében magasabb értékek voltak megfigyelhetőek a LB csoportnál.

Megbeszélés

A betegek pozícionálása (LB vagy FB hanyatt fekvő pozíció) szignifikánsan nem befolyásolja a beavatkozást végző orvos sugár expozícióját. Ezek az eredmények alátámasztják a betegpozícionálás lehetőségeinek rugalmasságát sugárvédelmi szempontból.

Sebészet

Laparoszkópia vagy Laparotómia? Obes páciensek endometrium carcinoma műtéteinek összehasonlítása operatív szempontból és posztoperatív Quality of Life felméréssel

Témavezető: Dr. Frakas Zsolt¹ | Társtémavezető: Dr. Krasznai Zóárd PhD¹

1 – Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Bevezetés

Az endometrium carcinoma miatt végzett laparoszkópos (TLH) és laparotómiás (TAH) teljes méheltávolító műtétek a nőgyógyászati daganatsebészetben ismert eljárások. A nyugatias életmód következtében egyre több nőt érint az obesitas, ami által megnő a rizikó az endometrium daganatos elváltozására. Az általunk tervezett vizsgálat egy retrospektív kohorszvizsgálat, a TLH és TAH eredményeinek összehasonlítása obes betegek körében. Ezáltal szeretnénk arról megfelelő bizonyítékot kapni, hogy a laparoszkópos eljárás az obes páciensek számára is ugyan olyan biztonságos és annak előnyei mérvadóak.

Módszerek

Kutatásunk alapjául 2018-2021 között, a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján végzett méheltávolító műtéteket vettük alapul. Az összesen 357 elvégzett műtétből 223 páciens felelt meg az (BMI > 30 kg/m²) beválogatási kritériumának. (BMI átlag: 35,684 kg/m², SD: 5,126) A vizsgálathoz szükséges adatokat az UD Med és az EESZT elektronikus adatbázis, valamint az irattárban található papír alapú dokumentációból gyűjtöttük össze. Az adatelemzés elvégzéséhez az IBM SPSS Statistics 27 programot használtuk. Mivel adataink nem normál eloszlást követnek, így a statisztikai próbákat Shapiro-Wilk, Mann-Whitney, Log Rank és Khi2 próbával végeztük el.

Eredmények

A két műtéttípushoz tartozó hospitalizációs idő szignifikáns ($p < 0,01$) különbséget mutat, TAH esetén átlagosan 8,77, míg TLH esetén 4,77 nap. Az operációk idejét figyelembe véve TAH során 1,58 óra, TLH során 1,40 óra, mely szintén statisztikailag szignifikáns ($p < 0,02$). A műtétek során bekövetkezett komplikációk (TAH: 6,3%, TLH: 4,7%) szignifikáns különbséget nem mutatnak ($p < 0,535$). Az elvégzett beavatkozások során 3 esetben történt műtéti konverzió, mely során TLH műtétet nyitott hasi formában folytatták. Ennek oka mindhárom esetben olyan jelentős hasi összenövések voltak, melyek a laparoszkópos beavatkozás kivitelezését nem engedte. A posztoperatív után követés során az 5 éves túlélés Kaplan-Meyer és Log Rank teszttel statisztikailag nem szignifikáns ($p < 0,425$) eredménnyel szolgált.

Megbeszélés

Kutatásunk eredményeképpen tehát elmondható, hogy az obes betegek laparoszkópos méheltávolító műtéte biztonságos, gyorsabb felépülési időt eredményez, valamint időben kisebb műtéti megterhelést. A műtétek kockázata nem jelentősebb, mint nyitott hasi műtétek esetén, azonban az 5 éves túlélés megegyezik a két típus között.

Támogatás

Pályázati támogatásban részesült: EKÖP-24-2-DE-181 mesterképzés. Etikai engedély: DE RKEB.IKEB No. 7048-2024

Változások a szövődményes divertikulitiszek kezelésében

Témavezető: Dr. Simonka Zsolt¹

1 – Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Sebészeti Klinika

Bevezetés

Szövődményes divertikulitiszek esetén a perforáció és tályogképződés akut hasi katasztrófát jelent, mely kezelés nélkül a beteg halálához vezethet. A klasszikus Hartmann-műtét mellett megjelenő minimálisan invazív ellátási formák lehetőséget nyújtanak a sztómaviselés elkerülésére. Arra kerestük a választ, hogy a Klinikánkon megjelenő paradigmaváltás hogyan befolyásolta a sztómaképzéssel járó műtétek arányát és milyen más hatásai lehetnek a kórkép ellátásában.

Módszerek

Retrospektív vizsgálatunkban az SZTE SZAKK Sebészeti Klinikán a szövődményes divertikulitisz miatt kezelt betegek adatait hasonlítottuk össze két időszak (2013-2017 és 2018-2023) között. Vizsgáltuk a konzervatív kezelések, a radiológiai intervenciók és a különböző műtéti beavatkozások arányát. Elemeztük a sürgős és a tervezett műtétek gyakoriságát. Az első időszakban 129 beteg 170 beavatkozását, míg a második periódusban 219 beteg 307 beavatkozását dolgoztuk fel az EMedSolution rendszer segítségével.

Eredmények

Az első periódushoz képest a második időszakban a képalkotó által vezérelt sikeres drenázsok aránya hétszeresére nőtt ($p=0,0005$). A második periódusban a drenált betegek 92,45%-ban elkerülték a sürgős műtétet és mindössze 7,55%-ban kényszerültünk akut műtéti beavatkozásra. A drenázsok arányának növekedésével párhuzamosan megfigyelhető a Hartmann-műtétek számának csökkenő tendenciája a második időszakban ($p=0,0301$). A betegek háromnegyede a későbbiekben csak gasztroenterológiai gondozásra szorult és mindössze 17,4825%-a került tervezett műtétre.

Megbeszélés

A tályoggal szövődött divertikulitiszek kezelésének algoritmusában a gold standarddá vált radiológiai intervenció és drenázs a betegek számára esélyt nyújt az operáció nélküli gyógyulásra, segíthet elkerülni a rosszabb életminőséggel társuló sztómaképző műtéteket. Hosszútávon belgyógyászati követést igénylő „végleges gyógyulást” eredményezhet vagy megteremtheti a lehetőséget „a froid” stádiumban a tervezett szigmareszekció elvégzésének primer anasztomózis kialakításával.

Szinkron és kétüléses májműtétek colorectalis tumorok májattéte esetén

Témavezető: Dr. Géczi Tibor¹

1 – Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Sebészeti Klinika

Bevezetés

A tumoros megbetegedések között a colorectalis carcinoma (CRC) a három leggyakoribb tumortípus közé tartozik, incidenciája minden évben növekszik. Ezen betegekben gyakori az áttétképződés; legjellemzőbb lokalizációja a máj, ami az esetek közel felében érintett. A májmetasztázisok (CRLM) fele szinkron, azaz a primer tumorral egyszerre kerül diagnosztizálásra. A betegségben megfelelő onkológiai kezeléssel, a CRC és a CRLM radikális műtéti eltávolításának kombinációjával 40-60% közötti 5 éves túlélés érhető el. Kutatásunk célja, hogy megvizsgáljuk, mikor végezhető szinkron műtét, kedvezőbb-e a betegeknek a külön ülésben végrehajtott műtétekhez képest.

Módszerek

SZTE Sebészeti Klinikán 2018 és 2024 között 251 CRLM miatt operált beteg adatait elemeztük retrospektíven. A szinkron műtét elvégezhetőségének, esetleges előnyének megítélésére az alábbi adatokat hasonlítottuk össze: betegek általános állapota, életkora, májfunkciója, ASA státusza; CRC és CRLM lokalizációja, tervezett műtét típusa (nyitott/laparoscopos) és hossza, vérvesztesség és az ápolási napok száma.

Eredmények

Vizsgált betegeink közül 12 esetben (4.78%) végeztünk szinkron vastagbél és májműtétet. 6 esetben jobb, míg 6 esetben a bal colonfél műtéte történt. A vastagbélműtétek 2 esetben nyitva, 10 esetben laparoskopósan, míg a májrezekciók 4 esetben nyitva, 8 esetben laparoskopósan történtek. Az átlagos vérvesztességben ($p=0,197$), a betegek ASA besorolásában ($p=0,462$) és életkorában ($p=0,639$), illetve májfunkciójában, valamint a morbiditásban, mortalitásban szignifikáns eltérés nem volt észlelhető a szinkron és a külön ülésben végzett műtétek között, mint ahogy az átlagos ápolási idő is megegyezett ($p=0,102$). Az átlagos műtéti idő a szinkron műtéteknél hosszabb volt ($227 \text{ perc} \pm 33 \text{ perc}$ vs. $156 \text{ perc} \pm 46 \text{ perc}$, $p=0,0001$).

Megbeszélés

Véleményünk szerint a szinkron műtétek gondos betegszelekció mellett jó eredményekkel végezhetőek. A betegek számára kedvező, hogy a sebészeti kezelés két műtét helyett egyetlen beavatkozással megvalósítható, emellett az időben elkezdett adjuváns terápia miatt onkológiai szempontból is profitálnak.

A rectum tumor miatt primér műtéten átesett betegek preoperatív MR vizsgálatának újraértékelése a szövettani eredmény ismeretében

Témavezető: Dr Kondor Ariella Edina¹ | Társtémavezető: Dr Faluhelyi Nándor²

1 – PTE KK Sebészeti Klinika

2 – PTE Orvosi Képző Intézet

Bevezetés

A localisan előrehaladott rectum tumor kezelése nagy kihívást jelent. A kezelési terv felállítása a preoperatív staging vizsgálatok alapján multidiszciplináris onkoteam keretein belül történik. A localis terjedés mértéke alapján a beteg primér műtéten esik át vagy neoadjuváns kezelést kap. Ennek megítélésében a néhány éve még kizárólagos CT vizsgálat mellett egyre nagyobb szerepet játszik az MR vizsgálat.

Módszerek

A PTE KK Sebészeti Klinikán 2014. március 01-től fokozatosan vezettük be a CT mellett az MR vizsgálatot is a rectum tumor localis terjedésének a megítélésére. 2023. július 31-ig a 659 rectum tumor miatt operált beteg közül 258 esetben történt MR vizsgálat, végül 114 esetben végeztünk primér resectiós műtétet. A pT2 stádiumot 25,8%-ban, a pT3-at 60,0%-ban jósolta meg pontosan az MR. A nyirokcsomók tekintetében az MR 48,7%-ban jelezte helyesen a N+ stádiumot. Mindezek alapján gyakorlott radiológus kollégával együtt újraértékeljük az MR felvételeket a patológiai lelet ismeretében és kerestük a hibákat, illetve hogy hogyan lehetne azokon javítani és jobb eredményt elérni.

Eredmények

Az áttekintett esetek alapján az MR lelet értékelhetősége szempontjából fontos jelentősége van a tumor rectumon belüli lokalizációjának. Az exophit tumoros növedék, a zsírinfiltráció illetve a peritumoralis gyulladás nehezen elkülöníthető bizonyos esetekben. A technikailag rosszul elvégzett vizsgálat, főként a tumorosan érintett szakaszra nem megfelelően döntött mérési sík (a rectum nem egyenes lefutása miatt ezt közben sokszor változtatni is kell) a lelet értékelhetőségét jelentősen rontja. A T2 és a T3a stádium között még patológiailag is minimális eltérés van. A hisztológiailag pozitív nyirokcsomók sokszor az utólagos revízió sem beazonosíthatóak.

Megbeszélés

Alapvető feltétel a technikailag jól elvégzett vizsgálat, illetve a döntési síkok megfelelő alkalmazása. Nem a T stádium önmagában, hanem a mesorectalis fascia (MRF) érintettsége határozza meg a neoadjuváns terápia szükségességét, mivel a T stádiumok közötti különbség sokszor minimális. A falat mélyen infiltráló T2 stádium és a felületes perirectalis infiltrációt mutató T3a stádium közt nehéz differenciálni, de ennek kisebb jelentősége van, mint az MRF érintettségének. Mivel a nyirokcsomók tumoros voltának megítélésére az MR saját elemzésünk és az irodalmi adatok alapján is csak korlátozottan alkalmas, a neoadjuváns terápia indikálásánál ezt feltehetően kevésbé hangsúlyosan szükséges figyelembe venni.

Craniosynostosis műtéti megoldása során alkalmazott rocuronium által kiváltott neuromuszkuláris blokk hatástartamának vizsgálata

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla¹

1 – Debreceni Egyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika

Bevezetés

A neuromuszkuláris blokk kvantitatív monitorizálása nincs rutinszerűen elterjedve a mindennapos aneszteziológiai gyakorlatban - ez különösen igaz a csecsemő-, és gyermek populációra. Az izomrelaxánsok hatásának kvantitatív monitorizálása esetén akkor biztonságos az extubáció, ha a Train-of-Four (TOF) arány eléri a 0,9-et. Bizonyos tanulmányok szerint akár 0,95 TOF arányra is szükség van a posztoperatív légzési szövődmények rizikójának csökkentéséhez. A kvantitatív monitorozási technikák lehetőséget nyújtanak a relaxáció pontos nyomkövetésében és a posztoperatív reziduális blokk okozta szövődmények minimalizálásában. Felnőtteknél egyértelműen igazolódott az inhalációs anesztetikumok izomrelaxánsokra gyakorolt potenciózó hatása. Csecsemő populációban sevofluran, illetve propofol fenntartó anesztetikum adása mellett a különböző dózisban alkalmazott rocuronium hatás lezajlására vonatkozóan irodalmi adat nem áll rendelkezésre. Vizsgálatainkkal tehát a csecsemő populáció posztoperatív betegbiztonságának fokozásához kívánunk hozzájárulni.

Módszerek

Előzetes power analízist követően 10-10, craniosynostosis miatti decompressió műtéten áteső randomizáltunk két csoportba annak megfelelően, hogy a narkózis fenntartása inhalációs-, vagy intravénás anesztetikum alkalmazásával történt. EMG alapú neuromuszkuláris monitor, a TetraGraph® segítségével mértük a rocuronium hatástartamát a TOF 0.9 értékének eléréséig. A vizsgálat végpontja annak tanulmányozása, hogy az inhalációs anesztézia fenntartására alkalmazott sevofluran és a teljes intravénás anesztézia fenntartására alkalmazott propofol csecsemő korban milyen mértékben potenciózza a rocuronium farmakokinetikai tulajdonságait.

Eredmények

Az inhalációs anesztézia mellett rocuronium hatásának átlagos visszatérési ideje (TOFc1) 80.7 perc, TOF_≥0.9 érték eléréséhez szükséges átlagos idő 137,1 perc. Ezzel szemben a propofollal fenntartott narkózis esetén az átlagos visszatérési idő 21,4 perc, míg a TOF 0,9 érték eléréséhez szükséges idő átlagosan 69,6 perc.

Megbeszélés

Az inhalációs anesztézia alkalmazása mellett egyértelműen elhúzódó izomrelaxáns hatást tapasztaltunk a propofollal végzett anesztéziával szemben. Megállapítható, hogy speciális gyermek elektródák használatával a kvantitatív neuromuszkuláris monitorozás csecsemő korban is biztonságosabbá teszi a narkózis vezetését.

M. adductor pollicis (AP) és m. abductor digiti minimi (ADM) izomreakcióinak elektromiográfiás összehasonlítása neuromuscularis monitorozás során

Témavezető: Dr. Nagy Görgy¹

1 – Debreceni Egyetem Klinikai Központ Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika

Bevezetés

Amennyiben az anesztézia során alkalmazott izomrelaxánsok hatása a műtét végeztével nem szűnik meg, posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokkról (PRNB) beszélünk, amely súlyos légúti szövődmények kialakulásához vezethet. A PRNB diagnosztizálása megbízhatóan, kvantitatív neuromuszkuláris monitorok (NMM) alkalmazásával lehetséges. A NMM-k objektíven mérik és numerikusan megjelenítik az izomrelaxáció mértékét, melyet az ulnaris ideg train-of-four (TOF) ingerlésével és a AP izom válaszáának mérésével végzik. Többféle mérési pont lehetőségei közül az Európai Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaságának és az Amerikai Aneszteziológusok Társaságának irányelvei egyaránt az AP izmot javasolják az izomrelaxáció monitorozására. Számos klinikus azonban egy új, hordozható, az elektromiográfia (EMG) elvű NMM használatokor az ADM-izmot használja intraoperatív monitorozásra, mivel a rögzítő elektródák elhelyezése ezen izom mentén egyszerűbb és kevésbé valószínű, hogy az elektródák elmozdulnak a kéz esetleges mozgatása miatt a sebészeti beavatkozások során. Vizsgálatunk célja az EMG elvű TetraGraph NMM működésének összehasonlítása az AP, valamint az ADM izmokban.

Módszerek

Vizsgálatunkba 21, laparoscopus, elektív műtetre váró beteget vontunk be. A betegek karjaira a két NMM-t előzetes randomizációt követően helyeztük fel a megfelelő pozíciókba. A betegek BMI-ét és a kéz dominanciáját rögzítettük. Az izomrelaxáns beadását követően a teljes izomrelaxációig-, illetve a műtét végén a relaxációt függessztő szer beadásától, a teljes izomerő visszatérésig 20 mp-ként, párhuzamos méréseket végeztünk. A készülékekből kinyert adatokat TetraViewer software segítségével elemeztük.

Eredmények

Az AP-re, illetve a ADM-re felhelyezett NMM-ből kinyert adatok alapján nem volt szignifikáns különbség az izomrelaxáns hatásának beállási idejében ($4,1 \pm 3,16$ perc; $3,72 \pm 2,63$ perc; $p=0,15$). Az izomrelaxáció felfüggesztése és a teljes izomerő visszatéréséig eltelt időben sem mutatkozott szignifikáns különbség ($6,96 \pm 3,42$ perc; $7,59 \pm 4,05$ perc; $p=0,59$). Sem a betegek súlya, sem a kéz dominanciája nem befolyásolta szignifikánsan a két kar mérési pontjaiból származó eredményeket.

Megbeszélés

Eredményeink alapján az EMG alapú NMM-okkal hasonló biztonsággal monitorozhatjuk az izomrelaxációt az ADM izmon, mint a nemzetközi ajánlásokban szereplő AP izmon.



Gyermekegyógyászat

Gyermekekori papilláris pajzsmirigy karcinómák első átfogó genomikai profilozása hazánkban – úton az innovatív, célzott gátlószeres kezelés felé

Témavezető: Dr. Bedics Gábor¹ | Társtémavezető: Dr. Bödör Csaba¹

1 – Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Bevezetés

A gyermekekori pajzsmirigy daganatok ritkán fordulnak elő, a malignitások mindössze 0,7%-át teszik ki ebben az életkorban. Az utóbbi években jelentősen megemelkedett ezen betegség incidenciája, melynek pontos háttere mindeddig ismeretlen. A betegség kezelésében rutinszerűen tiroidektómiát és radioaktív jód (RAI) terápiát alkalmaznak, melyek hosszútávú toxicitással és szekunder malignitások kialakulásának rizikójával jelentős mértékben ronthatják a betegek életminőségét. Papilláris pajzsmirigy karcinómával diagnosztizált gyermekek egy hazai kohorszának komprehenzív genomikai profilozását tűztük ki célul - mely vizsgálat az első ilyen az országban és a régióban - annak érdekében, hogy detektáljunk olyan variánsokat, melyek célzott terápiás kezelés bevezetését indikálhatják a betegeknek.

Módszerek

Tanulmányunkban 20 papilláris pajzsmirigy karcinómával diagnosztizált gyermek formalinban fixált, paraffinba ágyazott mintájának komprehenzív genomikai profilozását végeztük el az Illumina TruSight Oncology 500 (TSO-500) platform alkalmazásával. A bioinformatikai analízis a TSO-500 Local App segítségével történt, a klinikai interpretációt a QIAGEN Clinical Insight rendszer alkalmazásával végeztük.

Eredmények

A húsz vizsgált betegminta közül tizennégy esetben (70%) azonosítottunk génfúziót. Ezek közül kilenc esetben (45%) RET fúzió volt kimutatható. Ebből hét betegnél CCDC6::RET, két betegnél pedig NCOA4::RET és TIMM23B::RET fúziót azonosított a vizsgálat. Emellett két betegnél igazolódott TFG::NTRK1 génfúzió, két betegnél ALK fúzió (egyik esetben EML4, másik esetben CCDC149 a génpartner), és egy betegnél KLHL3::BRAF fúzió. A fennmaradó hat esetben patogén pontmutációkat igazoltunk: köztük BRAF p.V600E, TET2 p.P398fs*45, NTRK1 p.Q308fs*160, EGFR p.R776C és CBL p.Y371H mutációkat. A betegek 90%-ában felderültek célzott terápiás lehetőségek.

Megbeszélés

A célzott terápia ígéretes alternatíva lehet a gyermekekori papilláris pajzsmirigy tumorok kezelésében, az általunk komprehenzív genomikai profilozással vizsgált kohorszban a betegek 90%-ában merült fel ilyen célzott terápiás gátlószerek alkalmazásának lehetősége. A célzott terápiák biztonságosabb és hatékonyabb alternatívát jelenthetnek a hagyományos kezelésekkel, például a radioaktív jódterápiával szemben. A személyre szabott orvoslás alkalmazása jelentősen javíthatja a betegség kimenetelét, miközben csökkenti a hosszú távú szövődeményeket.

Támogatás

ÚNKP-23-4-I

Akut veseelégtelenség vizsgálata nagyon alacsony születési súlyú (VLBW) koraszülöttek körében

Témavezető: Dr. Kiss Judit¹

1 – SZTE Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ,
Perinatális Intenzív Centrum

Bevezetés

Nemzetközi irodalmi adatok alapján az akut veseelégtelenség (AVE) egy aluldiagnosztizált kórkép az újszülött populációban, melynek kockázati tényezője a koraszülöttség és az alacsony születési súly. Kutatási célunk volt, hogy meghatározzuk a 2019.01.-2021.12. között, 1500 grammnál kisebb súllyal született, szegedi Perinatális Intenzív Centrumban (PIC) kezelt koraszülöttek között az AVE incidenciáját, valamint mortalitásra, kórházi tartózkodás időtartamára gyakorolt hatását és társbetegségekkel való összefüggését. A veseelégtelenségnek oka és következménye is lehet a hipertenzió, így megvizsgáltuk az AVE és a vérnyomás kapcsolatát is.

Módszerek

Meghatároztuk az AVE incidenciáját osztályos diagnózisok és retrográd alkalmazott KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kritériumok alapján. Megvizsgáltuk, hogyan befolyásolja az AVE a mortalitást, a kórházi tartózkodást és a társbetegségek (méhén belüli növekedésbeli elmaradás: IUGR, nyitott Botallo-vezeték: PDA, szepszis, bronchopulmonális displázia: BPD) jelenlétét. A kapott eredményeket az AWAKEN (Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates) tanulmány eredményeivel hasonlítottuk össze. A KDIGO pozitív betegcsoport első 60 életnapon non-invazívan mért vérnyomásértékeit egy hemodinamikailag stabil kontrollcsoport értékeivel hasonlítottuk össze. Etikai engedély száma: TUKEB BM/15221-1/2023.

Eredmények

Az AVE incidenciája az eMedSolution rendszerből lekérdezett diagnózisok alapján 17.2% (30/174), ugyanezen populációra a KDIGO laboratóriumi paramétereket alkalmazva 30.5% (53/174) volt. Az AVE újszülöttek között szignifikánsan alacsonyabb volt a születési súly átlaga, nagyobb a mortalitás és hosszabb a kórházi tartózkodás. A vizsgált időszakban a mortalitás 10.9% (19/174), az AVE letalitása 32.08% (17/53) volt. Szepszis és PDA esetén jelentősen nagyobb az AVE előfordulásának esélye. Az első 60 életnapban az AVE csoportban a szisztolés és az artériás középnyomás értékek (MAP) szignifikánsan, míg a diasztolés értékek nem szignifikánsan meghaladták a kontroll csoport értékeit. Az eredmények az AWAKEN tanulmány eredményeivel korreláltak.

Megbeszélés

Jelenleg alkalmazott diagnosztikus paraméterek mellett az AVE egy aluldiagnosztizált kórkép a VLBW koraszülött populációban. Ez befolyásolja a betegek utánkövetését és későbbi betegségeik korai felismerését. Egységes kritériumrendszer alkalmazása az osztályos gyakorlatban növelheti az ellátás hatékonyságát, hozzájárulva a mortalitás és későbbi morbiditások csökkentéséhez.

Virtuális valóság alapú felkészítés hatása MRI vizsgálatban részesülő gyermekekben – előzetes elemzés

Témavezető: Dr. Hováth Klára PhD¹ | Társtémavezető: Dr. Erdős Sándor¹

1 – Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó Utcai Részleg

Bevezetés

A mágneses rezonancia képalkotás (MRI) gyermekek számára szorongást keltő vizsgálat. Megfelelő minőségű felvétel készítéséhez gyakran általános anesztéziára van szükség. Korábbi vizsgálatok alapján a gyermekek edukációja révén a szorongás szint, valamint az altatások száma csökkenthető. Ebben a felkészítésben nyithat új kapukat a virtuális valóság (VR) technológia, ami egy 360 fokos immerszív környezet, amely képes megteremteni a jelenlét érzését. Kutatásunk célja egy saját fejlesztésű VR alapú felkészítő élmény feszültség- és félelemcsökkentő, illetve hangulat- és vizsgálattal kapcsolatos tájékozottságjavító hatásának vizsgálata.

Módszerek

Randomizált kontrollált kutatásunkban 121 4-16 év közötti (átlag: 5,59±2,06), általános anesztéziával végzett MRI vizsgálatra előjegyzett gyereket három kondícióba randomizáltunk. A VR csoportban a játék során a vizsgáló helyiség kerül bevonásra, majd egy elfogadás és elköteleződés terápián alapuló élményben vesznek részt. A tájékoztató füzet kondícióban egy edukációs brosúra kerül bemutatásra. A passzív kontroll csoportban a jelenlegi standard ellátás történik. Minden kondícióban az intervenció előtt (T0), az MRI vizsgálat előtt (T1) és után (T2) vizuális analóg skálákkal mérjük a gyermekek félelemérzetét, feszültségét, hangulatát és tájékozottságát. Az adatokat ismételt mérések varianciaanalízissel elemeztük.

Eredmények

A gyermekek feszültségének vizsgálatakor az időnek szignifikáns főhatása ($p=0,034$) volt, interakciós hatást nem észleltünk. A post-hoc tesztek alapján az idő hatása a T0 és T1 mérések között csökkentette szignifikánsan a feszültséget ($p=0,039$), valamint a VR alapú felkészítés hatásosabban csökkentette a feszültséget a kontroll kondícióhoz képest ($p=0,024$). A vizsgálattal kapcsolatos tájékozottság elemzésekor az idő szignifikáns főhatását ($p=0,001$) és az idő és kondíció interakciós hatását ($p=0,006$) találtuk. A post-hoc tesztekkel T1 mérésnél a VR előnyét ($p=0,02$), míg T2-nél a tájékoztató füzet előnyét ($p=0,003$) észleltük a kontrollcsoporttal szemben. Az idő hatását post-hoc tesztekkel a T0 és T1, valamint a T0 és T2 mérések között találtuk szignifikánsnak. A hangulat és félelem elemzésekor nem találtunk szignifikáns különbségeket.

Megbeszélés

A VR alapú felkészítés alkalmas lehet az MRI vizsgálatkor fellépő feszültség csökkentésére és a vizsgálattal kapcsolatos tájékozottság növelésére gyermekekben.

Támogatás

ÚNKP-23-3-II-SE-86

Kardiális funkció, carotis intima-media falvastagság összefüggése szérumsav és B12 vitaminszintekkel obez serdülők esetében-előzetes eredmények

Témavezető: Dr. Bokor Szilvia¹ | Társémavezető: Prof. Dr. Molnár Dénes^{2,3}

1 – Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pécs

2 – Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ-Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs

3 – Pécsi Tudományegyetem, Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium, Pécs

Bevezetés

A kardiovaszkuláris diszfunkció korai jelei és az emelkedett arteria carotis intima media falvastagság (CIMT) kimutathatóak már obez serdülők esetében is. Egyes tanulmányok korrelációt mutatnak a szérumsav és a kardiovaszkuláris mortalitás között. Kutatásunk célja a kardiális funkció és CIMT, szérumsav és B12-vitamin szintek korrelációjának vizsgálata obez serdülőknél.

Módszerek

31 obez (O csoport) (BMI $35,2 \pm 7,2 \text{ kg/m}^2$), és 17 normál súlyú (K csoport) (BMI: $19,7 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$) serdülő került eddig bevonásra (átlag életkor: $15,2 \pm 1,6$ év). Antropometriai paraméterek, szérumsav és B12-vitamin szint mérése történt. A kardiális funkciót echocardiográfiás vizsgálattal, a CIMT mérését nyaki ultrahanggal végeztük. Statisztikai analízishez kétmintás T-próbát használtunk. A korreláció vizsgálatát Pearson-féle korrelációs teszttel végeztük. Szignifikancia szintet $p < 0.05$ szintnél határoztuk meg.

Eredmények

Szignifikáns különbséget találtunk a K és O csoport között az epicardiális zsír mennyiség (K: $3,86 \pm 0,10$, O: $5,73 \pm 1,50 \text{ mm}$, átlag $\pm$ SD; $p: 0,001$), a bal oldali CIMT (K: $0,34 \pm 0,05$, O: $0,38 \pm 0,04 \text{ mm}$, $p: 0,001$; átlag $\pm$ SD), jobb oldali CIMT (K: $0,34 \pm 0,04$, O: $0,37 \pm 0,04 \text{ mm}$, $p: 0,001$; átlag $\pm$ SD), a szisztolés vérnyomás (K: $117,53 \pm 15,9$, O: $127,53 \pm 6,46 \text{ Hgmm}$ $p: 0,005$; átlag $\pm$ SD), a diasztolés vérnyomás (K: $66,00 \pm 7,59$, O: $71,40 \pm 6,50 \text{ Hgmm}$, $p: 0,02$, átlag $\pm$ SD), valamint a szérumsav szint (K: $5,39 \pm 2,42$, O: $4,07 \pm 1,61 \text{ ng/l}$, $p: 0,033$; átlag $\pm$ SD) esetében. Korreláció volt a szérumsav és testzsír százalék (R = $-0,315$, $p = 0,035$), a szérumsav és CIMT (R = $-0,315$, $p = 0,035$), a B12-vitamin és CIMT (R = $-0,311$ $p = 0,035$), a testzsír százalék és az ejekciós frakció (R = $-0,302$, $p = 0,017$), a testzsír százalék és a CIMT (R = $-0,302$, $p = 0,017$) között.

Megbeszélés

Eredményeink kapcsolatot mutatnak az obezitás, a kardiális diszfunkció, és a CIMT között már serdülőkorban, melyben a szérumsav és B12-vitamin szint fontos szerepet játszhat. A kardiovaszkuláris betegségek megelőzése már adolezcens kor előtt meg kell kezdődjön elhízottak esetében.

Támogatás

RRF-2.3.1-21-2022-00012, azonosítószámú, Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium megnevezésű projekt a Széchenyi Terv Plusz program keretében, az Európai Unió Helyreállítási és Ellenállóképességi Eszközének támogatásával, valamint a TKP2021-EGA-10 számú projekt az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA pályázati program finanszírozásában valósult meg.

Az antikonvulzív terápia hatásosságát meghatározó tényezők újszülöttkori görcsökben

Témavezető: Dr. Méder Ünöke¹

1 – Semmelweis Egyetem, Gyermekgyógyászati Klinika, Neonatológia Tanszék

Bevezetés

Az újszülöttkori görcs a leggyakoribb perinatalis neurológiai sürgősségi állapot, melyet elsőként phenobarbitallal (PHB) javasolt kezelni a kiváltó októl függetlenül. Az antikonvulzív terápia újszülöttkori görcsökben mutatott hatásosságát a legújabb hipotézisek szerint a kezelésig eltelt idő és a kezelés előtti maximális görcsterhelés értéke is befolyásolhatja. Célunk a phenobarbital 24 órás hatásosságát befolyásoló tényezők elemzése közepes és súlyos hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) esetén.

Módszerek

Egycentrumos, retrospektív vizsgálatunkba 2013-2021 között született, a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika PIC osztályán HIE miatt hypothermiás kezelésben részesült újszülötteket vontunk be. Betegünk agyi háttéraktivitását, illetve görcsaktivitását az első 84 életóra alatt amplitúdó-integrált EEG (aEEG) segítségével folyamatosan monitoroztuk. Elsődleges célunk a PHB terápia 24 órás hatásosságának vizsgálata, másodlagos célunk pedig az ezt befolyásoló tényezők elemzése volt.

Eredmények

Primeren elektrofiziológiai convulsio miatt 56 újszülött részesült phenobarbital kezelésben, melynek során 16%-ban (9/56) értünk el 24 órás görcsmentességet. A kezelésig eltelt idő a sikeres 24 órás görcskontrollal rendelkezők esetében medián 12 perc (7 perc – 218,5 perc), sikertelen görcskontroll esetén medián 120 perc (14 perc – 375 perc) volt, a különbség szignifikáns ($p < 0,0001$). A sikeres görcskontrollal rendelkezők maximális görcsterhelése kezelés előtt medián 3 perc/óra (1,5 perc/óra – 6,5 perc/óra), sikertelen görcskontroll esetén medián 10 perc/óra (3 perc/óra – 16 perc/óra) volt, mely különbség szintén szignifikáns ($p < 0,0001$). A 84 órás aEEG háttéraktivitás medián értéke sikeres görcskontroll esetén 1 (1-2), sikertelen görcskontroll esetén 2,75 (2-3) volt, mely eltérés szignifikáns ($p < 0,001$).

Megbeszélés

A phenobarbital hatásossága HIE során kialakult elektrofiziológiai görcsökben a kezelésig eltelt idő és ezzel együtt a kezelés előtti maximális görcsterhelés növekedésével szignifikánsan csökkent. A kedvező aEEG háttéraktivitással rendelkező újszülöttek szignifikánsan nagyobb eséllyel reagáltak az antikonvulzív kezelésre.

Teljes nagyér-transzpozíció miatt alkalmazott Senning és Mustard műtéti technikák hosszú távú eredményeinek összehasonlítása

Témavezető: Dr. Havasi Kálmán¹ | Társtémavezető: Dr. Bagó Éva¹

1 – Szegedi Tudományegyetem II.sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

Bevezetés

A teljes nagyér-transzpozíció (TGA) az egyik leggyakoribb, cyanosissal járó veleszületett szívfejlődési rendellenesség. Jelen vizsgálatunk célja a Senning- és Mustard szerint operált TGA-s betegek hosszútávú túlélésének, funkcionális stádiumának, aritmológiai kontrolljának és hosszútávú életminőségének elemzése és összehasonlítása volt.

Módszerek

A Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központjának Szívsebészeti Osztályán 1961-től 2013-ig 197 teljes nagyér-transzpozícióval született csecsemőt operáltak meg úgy, hogy nem „artériás switch” műtét történt. Az általunk végzett vizsgálatban 86 TGA-s beteg vett részt, közülük 37 Senning-műtét, míg 49 esetben Mustard-műtét történt. Valamennyi esetben utánkövetéses vizsgálatot végeztünk. A betegcsoportok közti összehasonlításhoz kétmintás t-próbát, Chi2 próbát, Fischer-féle egzakt tesztet illetve Kaplan-Meier túlélésanalízist végeztünk.

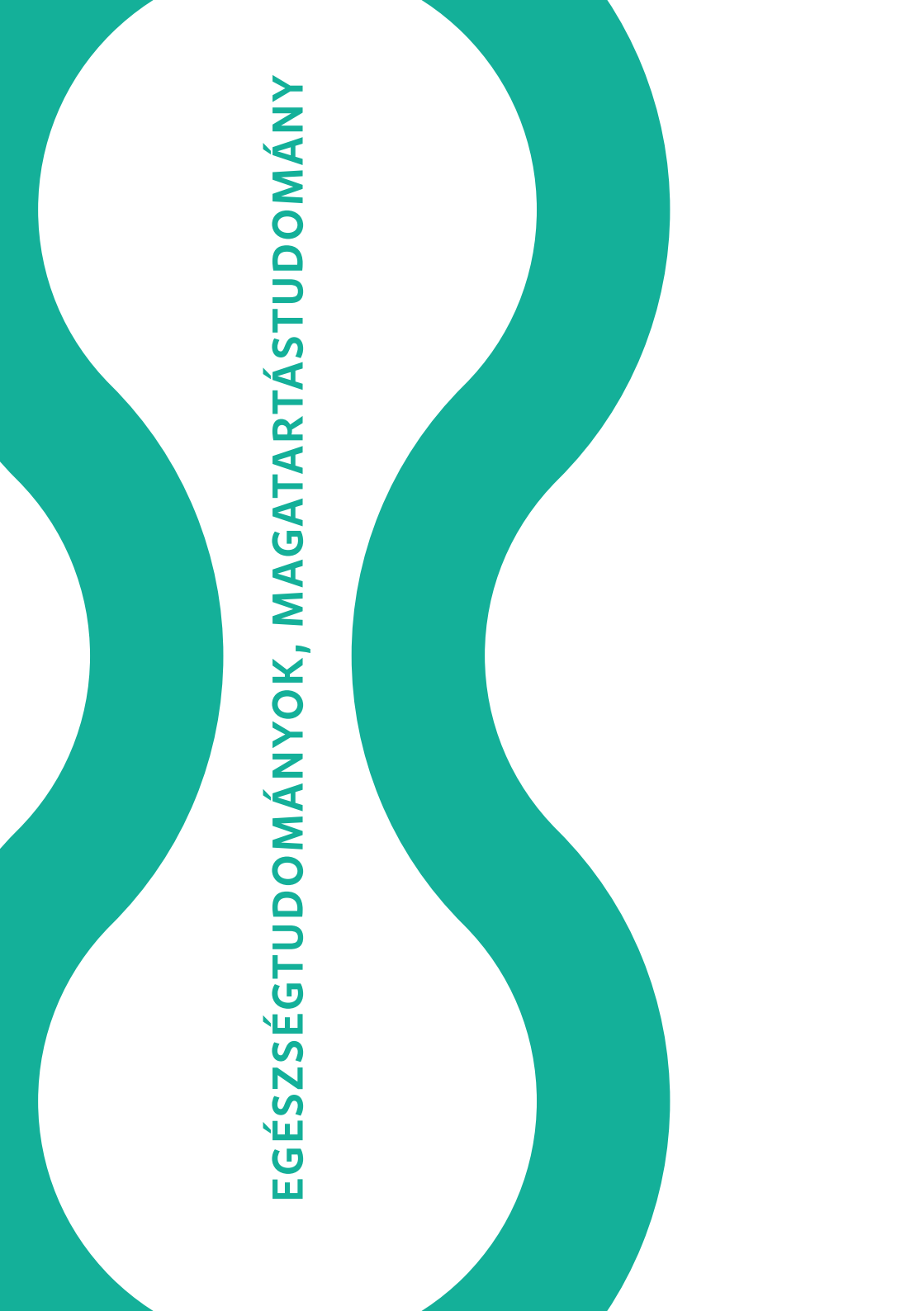
Eredmények

Vizsgálatunk utánkövetési aránya 66,3%. A 30 utánkövetett Senning-műtött közül 13-an hunytak el a követés során (43%), míg a 27 Mustard-műtött közül 22-en haláloztak el (81%). A túlélési görbe alapján a Mustard-csoportban szignifikánsan magasabb volt a mortalitás ($p=0,003$). Nem volt szignifikáns különbség a szíve-légtelenség és az aritmiák jellemzői tekintetében a két betegcsoportban. Az életminőséget és a funkcionális kapacitást jellemző paraméterek kedvezőbbnek bizonyultak a Senning-műtött betegekben.

Megbeszélés

A TGA-s betegek morbiditásában szignifikáns különbség nem volt igazolható. A mortalitás a Mustard-csoportban magasabb volt. A hosszútávú utánkövetés eredményei alapján a Senning-műtött betegek életminősége és funkcionális kapacitása kedvezőbb.



The background features a large, stylized teal graphic that resembles a continuous wave or a series of overlapping loops, creating a sense of movement and flow. The teal color is a vibrant, slightly muted green.

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK, MAGATARTÁSTUDOMÁNY

Szóbeli és írásbeli vizsgákra való felkészülés összehasonlítása orvostanhallgatók körében

Témavezető: Dr. Csathó Árpád¹ | Társtémavezető: Prof. Dr. Füzesi Zsuzsanna¹

1 – Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézet

Bevezetés

A szubjektívnek és emiatt kevésbé megbízhatónak tartott szóbeli vizsgák a nyugati orvosképzésben nagyrészt háttérbe szorultak, ezzel szemben a magyar orvosképzésnek továbbra is jelentős részét képezik. A szóbeli vizsgák fő előnye a tanulásra kifejtett pozitív hatás lehet, azonban az írásbeli és szóbeli vizsgatípusok ilyen szempontból való összehasonlítása kevésbé vizsgált terület. Jelen kutatás célja annak vizsgálata volt, hogy van-e érdemi különbség a két típusú elméleti vizsgákra való felkészülésben.

Módszerek

Online anonim kérdőíves felmérést végeztünk három egymást követő tanévben (2022–2025) a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán másod-, harmad-, negyed- és ötödéves orvostanhallgatók körében. A vizsgálat 19 elméleti vizsgára való felkészülést elemezte, melyek közül 8 írásbeli és 11 szóbeli vizsga volt. A hallgatók a kérdőív kitöltése során kiválasztották egy teljesített tantárgyukat, majd egy 4-fokozatú skálán értékelték, hogy mennyire tanulták meg az adott vizsga egyes témáit („egyáltalán nem tanultam meg” – „alaposan megtanultam”). Ezen túl a hallgatók egy 5-fokozatú Likert-skálán összességében értékelték a felkészülésüket.

Eredmények

1042 válasz összesítése alapján a hallgatók összességében szignifikánsan részletesebb felkészülésről számoltak be a szóbeli vizsgák esetében, mint írásbeli vizsgák kapcsán (4,25 vs. 3,49, $p < 0,001$). Továbbá a tanulás mértéke jelentősen magasabb volt a szóbeli vizsgák tételei kapcsán az írásbeli vizsgák témaköreihez képest: az „alaposan megtanultam” átlagos aránya magasabb (70,0% vs. 47,8%, $p < 0,001$), míg az „egyáltalán nem tanultam meg” átlagos aránya szignifikánsan alacsonyabb volt (1,2% vs. 5,8%, $p < 0,001$). A legtöbb szóbeli vizsga esetében az „alaposan megtanultam” arány meghaladta a 60%-ot, míg az írásbeli vizsgáknál ez az érték általában 60% alatt maradt.

Megbeszélés

Eredményeink arra mutatnak, hogy a szóbeli vizsgák kedvezőbb tanulási hatást fejthetnek ki az írásbeli vizsgákhoz képest, mivel a hallgatók úgy érzik, hogy ezek alaposabb felkészülést igényelnek. Ez összhangban áll korábbi kutatásokkal, amelyek szerint a hallgatók a szóbeli vizsgákat hitelesebbnek és hasznosabbnak tartják, annak ellenére, hogy ezek nagyobb stresszel járhatnak, és a megbízhatóságuk, objektivitásuk korlátozott.

Személyiség, érzelem és pszichobiológia: A mentális adaptáció vizsgálata versenyszezonban

Témavezető: Paic Róbert² | Tártémavezető: Karsai István³

1 – Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Anatómia Intézet

2 – Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Kar, Sporttudományi és Testnevelési Intézet

3 – Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Testnevelés- és Mozgásközpont

Bevezetés

A kutatás célja annak feltárása volt, hogy a Cloninger-féle pszichobiológiai modell temperamentum- és karakterdimenziói (TCI55) milyen kapcsolatot mutatnak a sportolók affektivitásával, stressz- és szorongásszintjével, önértékelésével és testi tüneteivel versenyszezon alatt.

Módszerek

A vizsgálatban 182 sportoló (102 nő, 80 férfi) vett részt. A személyiségméréshez a Cloninger-féle pszichobiológiai modell, az affektivitás méréséhez a PANAS, az önértékeléshez a Rosenberg Önértékelési Skála, a pszichés distresszhez a DASS-42, illetve a Szubjektív Testi Tünetek Skála került alkalmazásra.

Eredmények

Az ártalomkerülés erős kapcsolatot mutatott a negatív affektivitással ($r=0.519$), a szorongással ($r=0.479$) és a testi tünetekkel ($r=0.473$). Az önirányítottság pozitív összefüggést mutatott a pozitív affektivitással ($r=0.324$), és fordított kapcsolatban állt a testi tünetekkel ($r=-0.351$). A transzcendenciaélmény és a pozitív érzelmek között szintén találtunk kapcsolatot ($r=0.367$).

Megbeszélés

A sportolók mentális adaptációja és stresszkezelése jelentősen befolyásolja a személyisége. Az ártalomkerülés magasabb szorongás- és stresszszinttel, valamint erősebb testi tünetekkel jár együtt, míg az önirányítottság és a pozitív affektivitás segítheti a mentális ellenállóképességet. A transzcendenciaélmény és a pozitív affektivitás kapcsolata új nézőpontot adhat a mentális állóképesség fejlesztéséhez.

Támogatás

Az EKÖP-24-2-I számú projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium, Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, az EKÖP-24-2-I-PTE-326 kódszámú egyetemi kutatói ösztöndíj programjának finanszírozásában valósult meg.

Az első éjszaka hatás vizsgálata egészséges populációban többnapos obszervációs vizsgálat részeként

Témavezető: Dr. Ujma Péter¹

1 – Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet

Bevezetés

Az első éjszaka hatás (FNE) az alvásmínőség kezdeti romlása, amely laboratóriumi és otthoni alvásvizsgálatok során egyaránt megfigyelhető. Jellemzői a hosszabb elalvási idő, alacsonyabb alváshatékonyság, több éjszakai ébredés és csökkent REM alvás. Ezek a változások torzíthatják a mérések eredményeit, ezért fontos megérteni, hogy az alvásszerkezet milyen ütemben stabilizálódik. Kutatásunk célja az FNE időbeli alakulásának vizsgálata egy többnapos otthoni alvásmonitorozás segítségével.

Módszerek

A vizsgálat a BSETS adatbázis 270 résztvevőjének hét éjszakányi alvásadataira épült, amelyeket DREEM2 EEG-fejpánttal rögzítettünk. Az alvásmínőséget és szerkezetet lineáris vegyes modellezéssel (LME) elemeztük MATLAB program segítségével, random intercept modell alkalmazásával az egyéni különbségek figyelembevételére. Az éjszakák változásait post-hoc páronkénti összehasonlítással értékeltük két egymást követő éjszaka között. A szignifikanciát z-próbával és p-érték számítással ellenőriztük.

Eredmények

Az első éjszaka hatás alvásmínőség tekintetében valóban lecseng a második mért éjszakára. Az alváshatékonyság 1,2%-kal nőtt, míg a Groningen alvásmínőség skálán 1,6 pontos csökkenés volt megfigyelhető. Ugyanakkor több alvási paraméter lépcsőzetesen változott az elsőtől a negyedik éjszakáig. Így a teljes alvási idő 20 perccel, a REM-ben töltött idő 8 perccel, míg a N2-ben töltött idő 9 perccel nőtt naponta. Eközben az alvás kezdete nem tolódott későbbre szignifikánsan, azonban az ébredés időpontja igen.

Megbeszélés

Eredményeink alapján az első éjszaka hatás az alvásmínőség szempontjából valóban csak az első éjszakát érinti, mivel a második éjszakára az alváshatékonyság javul és a szubjektív alvásmínőség kedvezőbbé válik. Ugyanakkor az EEG-fejpánttal kapcsolatos habituáció fokozatos folyamatként jelentkezik, amely a későbbi, felületesebb alvásciklusok megszakadásán érhető tetten. Az alvásszerkezet teljes normalizálódása csak a negyedik éjszakára következik be. Ez különösen fontos, ha a REM alvás folytonosságát vagy mennyiségét kívánjuk vizsgálni, mivel számos pszichiátriai kórkép (pl. affektív zavarok, szorongásos betegségek) esetében ennek precíz mérése elengedhetetlen. Eredményeink azt sugallják, hogy ilyen kutatásokhoz legalább négy éjszakányi adaptációra van szükség az adatok megbízható kiértékeléséhez. Vizsgálatunk közvetlenül hozzájárulhat a klinikai alvásvizsgálatok protokolljának finomhangolásához, javítva azok diagnosztikai megbízhatóságát.

Támogatás

Nemzeti Felsőoktatási Ösztöndíj, Kerpel-Fronius Ödön Tehetséggondozó Program, Egyetemi Kutatói Ösztöndíj Program, A Kulturális és Innovációs Minisztérium 2024-2.1.1-EKÖP-2024-00004 kódszámú egyetemi kutatói ösztöndíj programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

A pszichoszociális, kognitív és szubjektív fizikális képességek hosszú távú változása intenzív osztályon kezelt gyermekeknél

Témavezető: Dr. Horváth Klára¹

1 – Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó utcai részleg

Bevezetés

Az intenzív osztályos környezet több tényező révén befolyásolhatja a gyermekek pszichoszociális, kognitív, és fizikális státuszát, azonban ezen tényezők felderítése még várat magára. Klinikai megfigyelések alapján az említett tulajdonságok az intenzív osztályos tartózkodás során sok gyermeknél hosszú távon zavart szenvednek, ezen tünetek összességét poszt-intenzív terápiás szindrómának (PICS) nevezi az irodalom. Kutatásunk célja egy prospektív kohort vizsgálat keretében leírni a gyermekintenzív osztályos ápolást követő pszichoszociális, kognitív, és fizikális változásokat a hazabocsátás után 2 és 6 hónappal, és feltérképezni az ezen változásokat esetlegesen befolyásoló klinikai paramétereket.

Módszerek

Az adatgyűjtés az intenzív osztályon kezdődik, ahol a szülőkkel kérdőíveket töltetünk ki gyermekük pszichoszociális, kognitív és fizikális jellemzőire vonatkozóan, amit a hazabocsátás után 2 és 6 hónappal megismétlünk. Az intenzív osztályos tartózkodás alatt rögzítjük a kérdőívvel vizsgált változókra esetlegesen ható paramétereket és egy csuklón hordható eszköz segítségével monitorozzuk a beteg napi aktivitását, amelyet a Nappali aktivitási aránnyal (Daytime Activity Ratio [DARE]) jellemzünk. A különböző időpontban felvett kérdőívek eredményeit egymással, és az ápolás alatt rögzített adatokkal vetjük össze.

Eredmények

Előzetes adataink azt mutatják, hogy a PICS számos eleme megjelenik a hazabocsátást követő hónapokban, kiemelkedő a viselkedési tünetek romlása az utánkövetés második havában ($p=0,011$). Az ápolást jellemző számos vizsgált körülmény hatást gyakorol a mért paraméterekre, ezek közül kiemelendő az invazív lélegeztetés negatív hatása az életminőséget jellemző pontszámokra. Az alacsonyabb nappali aktivitási arányok mérsékelt korrelációt mutattak a hiperaktivitási és kortárskapcsolati problémák, a kognitív és fizikális tulajdonságok romlásával. A prezentált eredmények 46 főnyi kiindulási kérdőív, 23 főnyi két hónapos, és 16 főnyi 6 hónapos utánkövetéses kérdőív elemzéséből származnak.

Megbeszélés

Eddigi eredményeink azt valószínűsítik, hogy a gyermekintenzív osztályos tartózkodás pszichológiai szempontból megterhelő élmény, melynek feldolgozása a fizikális gyógyulás idejét jóval meghaladhatja. Az intenzív terápia bizonyos körülményeinek, kiemelten az IMV-nek, és DARE-nek a PICS egyes elemeire kimutatható szignifikáns hatása van.

A nyálban lévő szteroid hormonok segíthetnek-e a felső légúti infekciók előrejelzésében futóknál?

Témavezető: Dr. Tékus Éva¹

1 – PTE ÁOK Sportmedicina Tanszék

Bevezetés

A sportolók aktuális fizikai állapotának meghatározására szolgáló eljárások a sporttudományi vizsgálatok egy lényeges kutatási területét képezik. A nyálban található szteroid hormonok mérése nem invazív módon nyújthat információt a fizikai stressz mértékéről. Célkitűzésünk volt amatőr futók körében vizsgálni a nyál szteroid-hormon szinteket egy kéthónapos időszakban, illetve azok összefüggéseit a kialakuló felső légúti infekciókkal (URTI), alkalmazhatóságukat a felső légúti fertőzések előrejelzésében.

Módszerek

A vizsgálati személyek (N=23; $39,16 \pm 7,89$ év) egészséges, középkorú amatőr futók voltak. Egy kéthónapos időszakban vizsgáltuk őket, heti rendszerességgel. A kutatás kezdetén alanyaink részt vettek egy testösszetétel mérésen, majd ezt követően egy maxima futópados terhelést végeztünk. Minden héten az adat- és mintagyűjtés része volt: a 21 kérdéses Wisconsin felső légúti kérdőív kitöltése, és a nyálminta gyűjtés. A nyál szabadhormon koncentrációit ELISA teszt segítségével mértük. A következő statisztikai próbákat végeztük: egyszempontos varianciaanalízis, ismételt mérések ANOVA, diagnosztikai specificitás meghatározása.

Eredmények

PILOT vizsgálatunk során a nyál szteroid hormonjai közül csak a kortizol esetében találtunk szignifikáns különbséget a 8 hét során az egészséges és URTI-n átesett sportolók között. A sportolók közel 40%-ánál fordult elő URTI a kéthónapos vizsgálat során. Az URTI megléte alapján alanyainkat két csoportba soroltuk: egészséges csoport, illetve a beteg csoport (URTI csoport). A két csoport között nem volt szignifikáns különbség antropometriai eredményeikben. Azok az URTI sportolók, akik folyamatos tüneteket mutattak a Wisconsin kérdőív alapján, az ő kortizol szintjük szignifikánsan magasabb volt. Azoknál a sportolóknál, akiknél sikerült meghatározni a nyugalmi kortizol szintet, de betegek lettek a vizsgálati időszakban, náluk megfigyelhető volt, hogy ha 2 hétig legalább 50%-os kortizol szint változás van az egyéni nyál kortizol szinthez képest, akkor alakul ki legtöbbször URTI. A nyál kortizol teszt szenzitivitása 75,0% volt.

Megbeszélés

Következésképpen állóképességi sportolóknál a nyál kortizol szint folyamatos nyomon követése egyik potenciális eszköze lehet a felső légúti infekciók megelőzésének, megakadályozva így a nem funkcionális túlterhelés és túledzettségi szindróma kialakulását.

Támogatás

László János Doktorandusz Kutatói Ösztöndíj

Stroke betegek járás, valamint egyensúly fejlesztése ciklikus és hagyományos módszerekkel

Témavezető: Melczer Csaba¹

1 – Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Sporttudományi Intézet

Bevezetés

A stroke agyi perfúzióvesztés talaján kialakuló neurológiai betegség, amely gyakran járást, egyensúlyt, életminőséget rontó maradványtünetekkel jár. Célom krónikus szakaszban lévő stroke betegekben 2 hónapos hagyományos gyógytorna (egyensúly- és járásfejlesztés, izomerősítés, funkcionális gyakorlatok) és annak szobabiciklizéssel való kiegészítésének (ciklikus csoport) komplex paraméterekkel történő összehasonlítása volt.

Módszerek

Prospektív, longitudinális vizsgálatomban 12 beteget (56,5±9,3 év; min. 12 hónap stroke után; 7 férfi, 5 nő) randomizáltam kísérleti (heti 3-3 óra gyógytorna+szobabicikli) és kontroll csoportokba (heti 3 óra gyógytorna). A kezelés előtt és után az egyensúlyt Berg Balance skálával és Timed Up and Go teszttel, járássebességet és állólóképességet 10 m és 6 perc járásteszttekkel, önellátást Functional Independent Measurement és Stroke Impact skálákkal mértük fel. Statisztikai elemzést páros és páratlan t-próbával végeztünk.

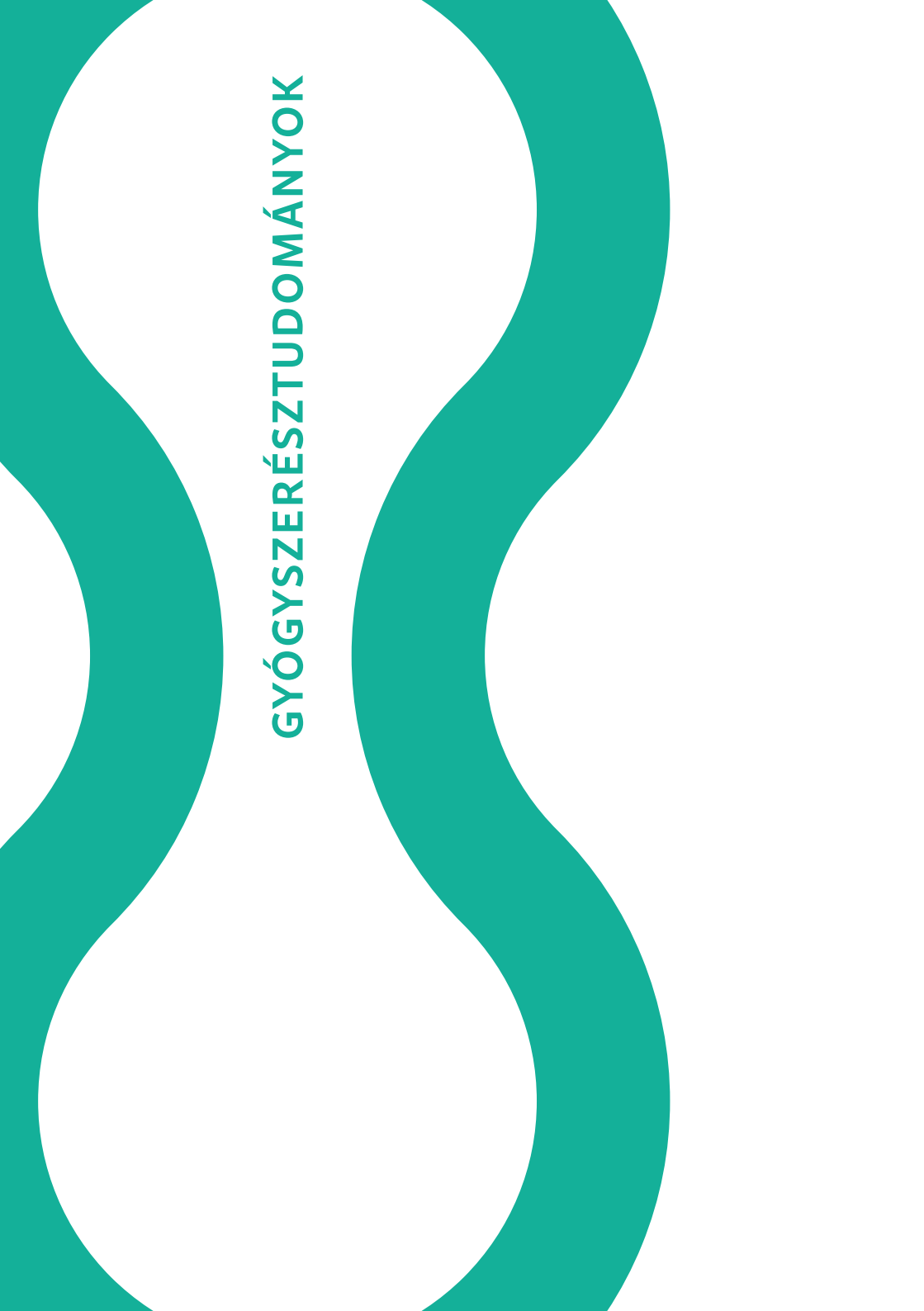
Eredmények

Mindkét protokoll hatására minden paraméter fejlődést mutatott a kezdeti értékekhez viszonyítva, de a szobabiciklizéssel kiegészített hagyományos gyógytorna szignifikánsan jobb egyensúly-javulást eredményezett. Kiemelendő, hogy a Berg Balance skála előre nyújtott lábbal történő állás pontszáma a ciklikus csoportban 162,5%-os javulást mutatott a hagyományos csoport 70%-os fejlődéséhez képest. A járás- és életminőség funkciók is jobban javultak a kombinált tornás csoportban, de az alacsony elemszámok mellett a különbség statisztikailag nem szignifikáns.

Megbeszélés

A szobabicikliztetés könnyen megvalósítható, költséghatékony és az egyensúly-javítást jelentősen elősegítő terápia, ezért stroke betegek hagyományos gyógytornájának kiegészítésére egyértelműen javasolt a mozgás-rehabilitáció optimalizálása. A jövőben több beteg bevonásával alcsoport elemzéseket tervezünk.



The background of the page features a large, teal-colored graphic that resembles a stylized, continuous wave or a series of overlapping loops, creating a dynamic and organic feel. The teal color is a vibrant shade of green.

GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYOK

Nehezen támadható fehérje-fehérje kölcsönhatási felszínek feltérképezése UV-reaktív felszín fragmensek segítségével a KRas G12D fehérjén

Témavezető: Prof. Dr. Martinek Tamás¹ | Társtémavezető: Dr. Wéber Edit¹

1 – SZTE SZAOK Orvosi Vegytani Intézet

Bevezetés

A fragmens alapú hatóanyagfejlesztés az egyik leghatékonyabb stratégia a gyógyszerkutatásban. Viszont, a kismolekulás fragmensek szűrése, majd a célfehérjéhez gyengén kötődő fragmensek összekapcsolása olyan fehérje célpontok esetén lehet sikeres megközelítés, melyek kötőzsebbel rendelkeznek, tehát képesek a kismolekulás hatóanyagok megkötésére. A humán proteom 80%-a azonban nehezen támadható fehérje, melyek nagy és oldószernek kitett felszínük miatt nem képesek a kismolekulát megkötni. Célunk volt, hogy fehérje felszínét utánzó foldamer fragmensekkel nehezen támadható célpontok felszínét feltérképezzük, majd a megfelelő foldamer építőelemeket összeépítve nagyobb affinitású foldamert hozunk létre, így kiterjesztve a fragmens alapú hatóanyagfejlesztést a kötőzsebbel nem rendelkező célpontokra.

Módszerek

Vizsgálatainkat az egyik legnagyobb gyógyszerkémiai kihívást jelentő KRas G12D, fehérjén végeztük. Egy 100-tagú foldamer könyvtárat teszteltünk, melyek UV-reaktív csoportot tartalmaztak, így a kötődő foldamerek a célpontot kovalensen jelölték. A szűrést HPLC-MS-sel végeztük. A leghatékonyabb fragmensek kötődési helyét proteomikai tömegspektrometriás módszerrel, illetve 15N HSQC NMR titrálással határoztuk meg. Dinamikus kovalens könyvtár (DCL) kísérletekben nagyobb affinitású foldamer dimereket hoztunk létre. A legjobbnak bizonyuló dimereket karakterizáltuk.

Eredmények

A felszín fragmensek két proteinogén aminosav oldalláncukkal képesek voltak a célfehérje felszínét felismerni és a célponthoz kötődni. Számos foldamer fragmens találatunk volt, melyek kötődése oldallánc-függő mintázatot mutatott. Az UV-reaktív jelölő a szűrést hatékonyá tette és a foldamer fragmensek kötőhelyét lokalizálni tudtuk. A foldamerek felismerték a KRas fehérje-fehérje kölcsönhatási felszíneit, továbbá felderítettek új, potenciálisan támadható régiókat is. Fehérje-templátolt DCL kísérletekben a fragmensek affinitását növelni tudtuk, majd a dimereket karakterizáltuk.

Megbeszélés

A létrehozott UV-reaktív foldamer fragmens könyvtár alkalmazása, majd az építőelemek összekötése általános megoldást jelenthet a nehezen támadható fehérje célpontok ellen.

Támogatás

EKÖP-24-2-SZTE-301, NKFIH K134754, TKP2021-EGA-32 A jelen közlemény alapjául szolgáló kutatást a Nemzeti Orvosi Biológiai Alapítvány Nemzeti Tudósképző Akadémia Programja támogatta a Kulturális és Innovációs Minisztérium pénzügyi hozzájárulásával.

Az etanol képződést serkentő és részecskeméret-moduláló hatása kohleát gyógyszerhordozó rendszerekre

Témavezető: Dr. Bozó Tamás¹

1 – Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

Bevezetés

A kohleátok foszfolipidekből felépülő, szőnyegtekercsre emlékeztető szerkezetű, potenciális hatóanyag-hordozó nanorendszerek. Biofarmáciai tulajdonságaik ígéretesek, azonban alkalmazásukat korlátozza, hogy méreteloszlásuk nem optimális, és képződésük során nem-kohleát lipidstruktúrák is megjelennek. Megfelelő méreteloszlású, nagy tisztaságú kohleátoskaságot eredményező, nagy hatékonyságú gyártási eljárás mindmáig nem áll rendelkezésre. Kutatómunkánk célja az etanol kohleátképződésre, valamint a kialakuló struktúrák szerkezeti és nanomechanikai tulajdonságaira gyakorolt hatásának vizsgálata.

Módszerek

A kohleátokat unilamelláris dioleoil-foszfátidilszerin (DOPS) liposzómákból ($d = 100$ nm), ill. a foszfolipid alkoholos oldatából állítottam elő CaCl_2 hozzáadásával. Az egyes minták etanoltartalma 0–100 térfogatszázalék között változott. A képződött részecskék szerkezeti és nanomechanikai tulajdonságait atomerő-mikroszkópos képalkotással és erőspektroszkópiával vizsgáltam.

Eredmények

A kalcium hozzáadására a DOPS liposzómákból több mikrométer átmérőjű részecskeaggregátumok képződtek. Etanol hiányában az aggregátumokban a kohleátok mellett multilamelláris vezikulák (MLV) és egyéb lipidstruktúrák is megjelentek. A képződött formák arányát a lipidkoncentráció befolyásolta: magasabb koncentráció esetén az MLV-k voltak többségben, míg alacsonyabbnál egyre nagyobb számban jelentek meg kohleátok az aggregátumokban. Etanol jelenlétében ($\geq 50\%$) a kohleátok aránya jelentősen megnőtt. Az etanolkoncentráció 70% fölé emelése a részecskék hosszmeretét 2–3 μm -ról 300–500 nm-re csökkentette. Az ennél magasabb (80–100%) etanoltartalom a részecskehatárok fokozatos elmosódását eredményezte, az inkubációs időtől függően. A részecskék a nanomechanikai analízis során a kohleátokra jellemző erőspektrumot mutatták, jól elkülöníthető erőválasz-összetevőkkel.

Megbeszélés

Az etanol kettős, koncentrációfüggő hatást gyakorol a kohleát nanorészecskékre: egyrészt jelentősen elősegíti kialakulásukat, másrészt csökkenti a hosszmeretüket. A jelenség hátterében valószínűleg az áll, hogy az etanol fellazítja a kalciumkött membránkettősrétegek szerkezetét, így kedvezve a tekercsszerkezet kialakulásának. Érdekes megfigyelés, hogy a részecskék zsúfoltságának csökkentése önmagában is elősegíti a kohleátképződést, valószínűleg az MLV-k és kohleátok közötti átalakulás térbeli akadályozottságának mérséklésével. Eredményeink hozzájárulhatnak optimális részecskeméret-eloszlású kohleát alapú hatóanyag-hordozó rendszerek fejlesztéséhez.

Illóolajok a kórházi fertőzést okozó baktériumok ellen: kakukkfű és teafa illóolajok in vitro vizsgálata

Témavezető: Dr. Ormai Edit¹ | Társémavezető: Dr. Balázs Viktória Lilla¹

1 – Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziai Intézet

Bevezetés

Az antibiotikum-rezisztencia, amely többek között összefüggésbe hozható a baktériumok biofilmképző sajátosságával, napjainkban világszerte rendkívül súlyos problémát okoznak az egészségügyben. Az Egészségügyi Világszervezet várakozásai szerint a rezisztens baktériumok által okozott fertőzések évente 10 millió áldozatot követelnek. Az antibiotikum-rezisztencia növekvő előfordulása miatt egyre nagyobb figyelem irányul alternatív megoldásokra, például az illóolajok alkalmazására. Kísérleteink középpontjában a kórházi fertőzések elsődleges kórokozói, a *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), illetve a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (ATCC 700698) álltak. Kutatásunk célja, hogy vizsgáljuk a kakukkfű és a teafa illóolajok in vitro hatékonyságát az egészségügyi ellátással összefüggésbe hozható megbetegedések és a biofilmképződés elleni küzdelemben.

Módszerek

Az illóolaj összetételét GC-MS analitikai módszerrel, majd a minimális gátló koncentrációs (MIC) értékeket mikrodilúciós módszerrel határoztuk meg. A biofilmképződést gátló kísérletek elvégzése során kristályibolya festést használtunk, majd gátlási ráta értékeket számoltunk. Eredményeink szemléltetésére pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) felvételeket készítettünk.

Eredmények

A GC-MS analízis eredményei alapján megállapítottuk, hogy a kakukkfű illóolajának főkomponense a timol (53,9%), míg a teafa illóolajban a terpinén-4-ol dominál (38,4%). Eredményeink szerint a *P. aeruginosa* esetében a biofilmképződés gátlásában a legjobb hatékonyságot a teafa és a kakukkfű 2:1 arányú elegye mutatta (85,30%-os gátlási ráta). Az MRSA biofilm képződésének csökkentésében pedig a teafa és kakukkfű 1:2 arányú kombinációja volt a leghatékonyabb, 89,03%-os gátlási rátával. Az illóolajok biofilm-degradáló képességét SEM felvételeink is alátámasztják.

Megbeszélés

In vitro eredményeink alapján a kakukkfű és a teafa illóolajának kombinációi biofilmképződést gátló tulajdonságai révén lehetőséget adhatnak arra, hogy alternatív, kiegészítő terápiás megoldásként alkalmazásra kerüljenek a nosokomiális fertőzések elleni harcban.

Támogatás

A Pécsi Tudományegyetem Kriszbacher Ildikó Tehetséggondozó Program 2024/2025. tanévi támogatásával készült.

Gaultheria fragrantissima és Nigella sativa kivonatának vizsgálata kontakt dermatitiszben és pszoriázisban

Témavezető: Dr. Csíkós Eszter¹ | Tártémavezető: Dr. Horváth Györgyi¹

1 – Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar Farmakognóziái Intézet

Bevezetés

A *Nigella sativa*, azaz a feketekömény zsírsolaját az arab országokban már évszázadok óta alkalmazzák gyógyászati célokra. A *Gaultheria* nemzetség fajainak illóolaját napjainkban gyakran használják gyulladáscsökkentő és ízületi megbetegedések esetén. Kutatásunk során arra kerestük a választ, hogy a *Nigella* zsírsolaja és a *Gaultheria* illóolaja külön-külön és kombinációjukban hogyan hat az allergiás kontakt dermatitiszre és a pszoriázisra. Az allergiás kontakt dermatitisz egy krónikus, gyulladásos bőrbetegség, ami például fémek vagy egyes növényi anyagok által kiváltott késői típusú allergiás reakció. A pszoriázis egy krónikus, autoimmun bőrbetegség; vastag, pikkelyes, vörös foltok kialakulásához vezet, ami gyakran jár fájdalommal és viszketéssel. A pszoriázis és a kontakt dermatitisz kezelése főként a tünetek csökkentéséből áll, amire gyógyszeres kenőcsöket alkalmaznak, viszont ezek gyakran mellékhatásokkal járnak.

Módszerek

Kutatásunk során a két növényi kivonatot az oxazon-indukálta kontakt dermatitisz modellben és az imikimod által kiváltott pszoriázis modellben vizsgáltuk. Kísérletünkben bőrvastagságot, vérátáramlást, vízáteresztő képességet, immunológiai méréseket (citokin koncentráció, MPO enzim aktivitás) és szövettani vizsgálatokat végeztünk.

Eredmények

Kísérleteink során a kontakt dermatitiszes modellben a kontrollhoz viszonyítva az oxazon szignifikánsan megnövelte az ödémát, a vérátáramlást, az MPO-aktivitást és a mért pro-inflammatorikus citokinek szintjét a fülben. A *Nigella* zsírsolaj és a *Gaultheria* illóolaj önmagában is csökkentett bizonyos oxazon-indukálta változásokat, a kettő keveréke viszont szignifikánsan csökkentett minden paramétert. A pszoriázis modellünkben az imikimoddal kezelt bőrterület vastagsága, perfúziója és vízvesztő képessége egyaránt megnövekedett. A *Gaultheria* illóolaja kis mértékben csökkentette a bőrvastagságot a pozitív kontrollcsoporthoz képest. A *Nigella*–*Gaultheria* kombinációja nem befolyásolta jelentősen sem a bőrvastagságot, sem a vízáteresztő képességet, ugyanakkor a vérátáramlást a második naptól kezdve csökkenteni kezdte.

Megbeszélés

Eredményeink alapján a feketekömény zsírsolájának és a kúszó fajdbogyó illóolájának kombinációja hatásos lehet az allergiás bőrgyulladás kezelésében. A pszoriázis esetében annak ellenére, hogy a két növény olaja mutatott néhol biztató eredményeket a vizsgált paraméterek esetén, gyulladáscsökkentő tulajdonságuk eddigi tapasztalataink alapján nem jelenthető ki egyértelműen.

Támogatás

A kutatás a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal EKÖP-24-4-II-PTE-242 pályázatának támogatásával valósult meg. A Pécsi Tudományegyetem Kriszbacher Ildikó Tehetséggondozó Program 2024/2025. tanévi támogatásával készült.

Alacsony molekulatömegű kitozán oligoszacharidok előállítása, szerkezetjellemezése és kölcsönhatásvizsgálata

Témavezető: Dr. Béni Szabolcs¹

1 – Eötvös Loránd Tudományegyetem

2 – Semmelweis Egyetem

Bevezetés

A hulladékként nagy mennyiségben rendelkezésre álló kitinből előállítható kitozán biokompatibilitása, alacsony toxicitása, biodegradálhatósága, valamint antitumor, antimikrobiális és antioxidáns hatása miatt kiemelt figyelmet kap a gyógyszeriparban, különösen bioaktív segédanyagként és hatóanyag-hordozóként. Gyenge vízoldhatósága azonban jelentősen korlátozza közvetlen alkalmazását. Az alacsony molekulatömegű kitozán oligoszacharidok (COS) jobb oldhatóságuk és fokozott biológiai aktivitásuk révén ígéretes alternatívát kínálnak a készítményfejlesztés során. Szerkezetük pontos jellemezése és szabályozott előállításuk azonban még nem megoldott, ami akadályozza gyógyszerkönyvi standardizációjukat és széles körű ipari alkalmazásukat.

Módszerek

Munkánk során a COS-okat kémiai depolimerizációval állítottuk elő, az emésztés előrehaladását pedig ¹H NMR-mérésekkel követtük nyomon. A kapott hidrolizátum elemzésére több kromatográfiás technikát is teszteltünk, és az oligoszacharidok izolálására a méretkizárásos kromatográfia bizonyult a legalkalmasabbnak. A kitobióz és kitotrióz NMR-asszignációját, valamint bázicitásának meghatározását 1D és 2D NMR-spektrumok alapján végeztük el. Továbbá vizsgáltuk az anionos fondaparinux és sugammadex oligoszacharidokkal való kölcsönhatásait is.

Eredmények

A kémiai depolimerizáció során sikeresen állítottunk elő teljesen deacetilált kitotriózt és kitobiózt, amelyeket méretkizárásos kromatográfiával egymástól, valamint az acetilált származékoktól is elválasztottunk. A szakirodalomban felvetett batch-to-batch eltéréseket a savas hidrolízis során mi nem tapasztaltunk. Elsőként végeztük el a kitobióz és kitotrióz teljes NMR-jellemezését, valamint megállapítottuk, hogy míg a lineáris, anionos fondaparinux esetében a COS-ok változatos sztöchiometriájú asszociátumokat hoznak létre, a ciklikus, anionos sugammadexszel nem alakítanak ki kölcsönhatást.

Megbeszélés

A kitozán leggyakrabban egy széles móltömegtartománnyal jellemzett, polikationos, lineáris poliszacharid, amelynek fizikai, kémiai és biológiai tulajdonságait a polimerizáció és az acetiláltság mértéke jelentősen befolyásolja. A heterogén tulajdonságai nemcsak a gyógyszeripari alkalmazását korlátozzák, hanem az irodalomban előforduló ellentmondásokat is magyarázzák. Eredményeink rámutatnak, hogy a COS-ok szerkezetének pontos ismerete új utakat nyithat a bioaktív oligoszacharidokra épülő rendszerek fejlesztésében.

Fibromyalgia egérmodell farmakológiai validálása

Témavezető: Dr. Borbély Éva¹ | Társtémavezető: Dr. Fülöp Barbara²

1 – PTE-ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Bevezetés

A krónikus primer fájdalom állapotok (mely fájdalmakban nem azonosítható lokális szervi vagy szöveti kiváltó tényező), mint például a fibromyalgia (FM), növekvő populációt érintő problémák. Az FM gyógyszeres kezelése nem megoldott, a kialakulására vonatkozó ismereteink hiányosak, így a megfelelő fájdalomcsillapítás megtalálása sürgető kérdés. Célunk egy megfelelő transzlációs értékű FM állatmodell vizsgálata, mely hozzájárulhat új, célzott terápiák kifejlesztéséhez.

Módszerek

Az általunk vizsgált, FM-szerű fájdalmat a krónikus immobilizációs stressz modellel hoztuk létre C57Bl/6 hím és nőstény állatokban. Az egerek naponta 6 órát töltenek egy, az állat mozgását korlátozó csőben, 2 héten át. A mechanikai fájdalomküszöböt dinamikus plantaris eszteziométerrel, a hidegtolerancia változását a láb-kirántás latencia méréssel vizsgáltuk. A modellben kialakult fájdalomra az állatok a fibromyalgia terápiájában elsővonalban használatos adjuváns analgetikum gabapentint (10 mg/kg) és duloxetint (30 mg/kg), illetve a betegek fájdalmát minimális mértékben csillapító opioid, tramadolt (20 mg/kg), NSAID, diclofenacot (20 mg/kg) vagy fiziológiás sóoldatot kaptak intraperitonealisan a kísérlet 2. hetétől kezdődően naponta, a mérések előtt fél órával.

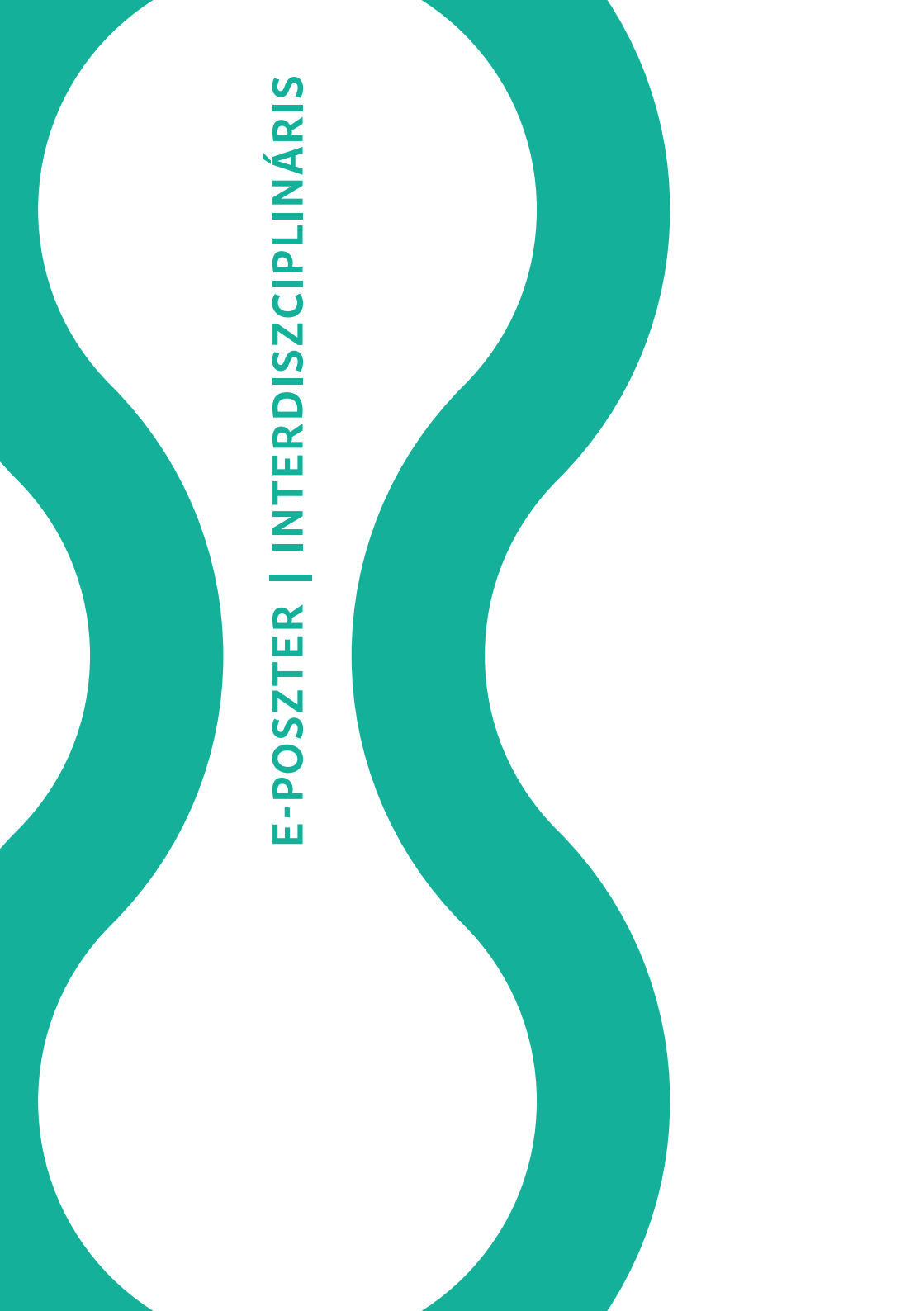
Eredmények

A stressz hatására kialakult szignifikáns mechanikai hiperalgéziát (20-30%) a duloxetin mindkét nemben ($\sigma p < 0,0001$; $\varphi p = 0,0058$), a gabapentin csak a hím állatokban csökkentette ($\sigma p = 0,0044$; $\varphi p = 0,396$), azonban a tramadol ($\sigma p = 0,1152$; $\varphi p = 0,1479$) és a diclofenac ($\sigma p = 0,1006$; $\varphi p = 0,5205$) nem tudta jelentősen csökkenteni az állatok mechanikai fájdalomérzetét. A hidegtolerancia-tesztben nem volt szignifikáns különbség a különböző kezelést kapott csoportok között.

Megbeszélés

Ezek alapján elmondható, hogy az adjuváns analgetikumok hatásosnak bizonyultak a modellben, míg az opioid és NSAID csoportokba tartozó vegyületek nem, tehát a modell farmakológiai szempontból hasonló az emberi megbetegedésben adott gyógyszerválaszhoz, farmakológiai validitása megfelelő.



The background features a large, stylized teal graphic that resembles a continuous wave or a series of overlapping loops, creating a dynamic and modern aesthetic.

E-POSZTER | INTERDISZCIPLINÁRIS

Hagyományos és alternatív dohánytermék használók parodontális státuszának vizsgálata

Témavezető: Dr. Kispélyi Barbara PhD¹ | Társtémavezető: Dr. Vámos Orsolya²

¹ – Semmelweis Egyetem Fogpótlástani Klinika

Bevezetés

A dohányzás egészségre káros hatása mára köztudottá vált. A világszerte érvényben levő korlátozásoknak hála a hagyományos cigaretta használata visszaszorulóban van, azonban a hevített dohánytermékek (pl. IQOS) egyre nagyobb népszerűségnek örvendenek, főleg a fiatalabb generáció körében. Sokan úgy gondolják, hogy ezek a hagyományos cigaretta kevésbé káros alternatívái, azonban az irodalomban ellentmondásos eredményeket találunk egészségre kifejtett hatásairól. Még egy kutatás sem vizsgálta a hevített dohánytermékek parodontális egészségre gyakorolt hatását. Kutatásunk célja összehasonlítani a hagyományos cigarettázók (HC), a hevített dohánytermék használók (HDT), illetve a nemdohányzók (ND) klinikai és radiológiai parodontális paramétereit.

Módszerek

Kutatásunkban 90 (30 HC, 30 HDT, 30 ND) páciens vett részt. Egy kérdőív segítségével összegyűjtöttük az adatokat a páciensek dohányzási és szájápolási szokásairól, valamint demográfiai háttéréről. A klinikai vizsgálat során a plakindex (PI), szondázási ínyvérzés (BOP), szondázási tasakmélység (PPD) és a klinikai tapadásvesztés (CAL) kerültek rögzítésre. A radiológiai vizsgálathoz digitális periapikális röntgenfelvételek készültek, ezeken történt a marginális csontvesztés (mm) kiértékelése. Mintát vettünk a gingivális crevicularis folyadékból (GCF), melynek mennyisége (μL) Periotron 8000 segítségével került megállapításra.

Eredmények

Releváns klinikai tapadásvesztés és marginális csontvesztés egyik vizsgálati csoportban sem volt megfigyelhető. A PI, BOP, PPD $\geq$ 4 mm, PPD $\geq$ 3 mm+BOP+ 34,83 $\pm$ 15,60; 20,17 $\pm$ 8,38; 4,40 $\pm$ 6,06; 15,57 $\pm$ 8,47 volt a HC csoportban; 27,50 $\pm$ 12,66; 21,23 $\pm$ 10,15; 4,30 $\pm$ 7,25; 14,63 $\pm$ 7,85 volt HDT csoportban; 22,30 $\pm$ 12,58; 17,43 $\pm$ 9,79; 0,77 $\pm$ 2,40; 4,27 $\pm$ 5,25 volt a ND csoportban. A GCF mennyiség a HC esetében 0,43 $\pm$ 0,39, HDT körében 0,56 $\pm$ 0,56, ND pedig 0,27 $\pm$ 0,35 volt.

Megbeszélés

A hevített dohányterméket használók parodontális paraméterei hasonlóak a hagyományos cigarettázókéhoz. A legkedvezőbb értékekkel a nemdohányzók rendelkeznek.

Támogatás

Kari Kutatási Pályázat 2023

A sejt-sejt interakciókat biztosító SLAMF receptorok expressziós mintázatának karakterizálása humán dendritikus sejt altípusokban

Témavezető: Dr. Pázmándi Kitti Linda¹

1 – Debreceni Egyetem, Immunológiai Intézet

Bevezetés

A sejtek közötti homo-, illetve heterotípusos interakciókat biztosító szignalizációs limfocita aktivációs molekula család (SLAMF) tagjai esszenciálisak az immunsejtek fejlődéséhez, differenciálódásához, éréséhez, aktivációjához és ezáltal a megfelelő immunválaszok kialakításához. A SLAMF receptorok jelentősége főként a limfociták esetében ismert, míg a dendritikus sejtekben (DS) kevésbé feltárt, holott a DS-ek a veleszületett immunitás nélkülözhetetlen elemei, melyek altípusai különböző effektor funkcióval és változatos immunmoduláló hatással rendelkeznek, valamint számos patológiás állapot kulcsszereplői. Így célunk a SLAMF receptorok expressziós mintázatának részletes feltárása volt a különböző, specializált immunológiai funkcióval bíró humán DS altípusokban, úgymint az antivirális válaszra specializálódott plazmacitoid DS-ekben és a gyulladásos mieloid DS-ek modelljeiben, a monocita-eredetű DS-ekben (moDS).

Módszerek

A humán DS-eket Toll-szerű receptor (TLR) ligandokkal kezeltük időfüggő módon, majd a SLAMF receptorok alap-, és aktiváció-indukált expressziós mintázatát mRNS szinten Q-PCR módszerrel, protein szinten többszínű áramlási citometria segítségével vizsgáltuk.

Eredmények

Megállapítottuk, hogy az moDS-ekben a SLAM család 9 tagjából 5 (SLAMF1, 2, 5, 7, 8) erős mRNS expressziót mutat, míg a pDS-ekben csak a SLAMF2 és SLAMF7 expresszálódik magas szinten. Továbbá a SLAMF receptorok eltérő aktiváció-indukált expressziós mintázatát is azonosítottuk a kétféle DS altípusban. A pDS-eknél az összes SLAMF receptor expressziója fokozódott aktivációt követően és főként a késői aktivációs időpontok esetében érte el a maximumot. Ezzel szemben az aktivált moDS-ekben a legtöbb SLAMF receptor mRNS szintje csökkent vagy szignifikáns fokozódást követően visszatért az alapszintre. Az áramlási citometriával végzett, sejtfelszíni protein szintű méréseink eredményei a pDS-ek esetében hasonló SLAMF receptor mintázatot mutattak, mint mRNS szinten. Az moDS-eknél viszont protein szinten eltérő aktiváció-indukált mintázat rajzolódott ki és több SLAMF receptor esetében is a csökkenő helyett növekvő expressziót detektáltunk aktivációt követően, mely a pDS-ektől eltérő szabályozási mechanizmusokra utal.

Megbeszélés

Eredményeink szerint a különböző DS altípusok eltérő SLAMF receptor mintázatot mutatnak, mely döntően befolyásolhatja a DS-ek specializált immunológiai funkcióit és az általuk közvetített immunválaszok kimenetelét.

Támogatás

NKFIH FK22 142782

Per os alkalmazásra szánt liposzómás formuláció fejlesztése

Témavezető: Dr. Kovács Andrea¹ | Társtémavezető: Dr. Mike-Kaszás Nóra¹

1 – Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézet

Bevezetés

A liposzómális hatóanyagéhordozó rendszerek többsége parenterálisan alkalmazható, per os formulációk ritkábbak, esetükben a gasztrointesztinális stabilitás és célzott felszívódás biztosítása komoly gyógyszer-technológiai kihívást jelent. A lipidösszetétel és stabilitást fokozó segédanyagok megválasztása kulcsfontosságú. A riboflavin (B2 vitamin) alapvető szerepet tölt be a celluláris energiaháztartásban. Rendkívül fényérzékeny, és szinergista hatást mutat egyes antibiotikumokkal. Stabilitásának és hatékonyságának megőrzésére per os alkalmazás esetén ígéretes megoldás a liposzómák használata.

Módszerek

Célunk volt olyan liposzómák előállítása, amelyek hatóanyag-tartalmú per os készítmények alapjául szolgálnak. A fejlesztési folyamat hatékonyságának fokozása érdekében olyan vékonyréteg hidratációs technika optimalizálására törekedtünk, amellyel gyorsítható a mintakészítés és lehetővé teszi egyszerre különböző összetételek reprodukálható előállítását. Az összetételek elemzése után további célunk volt hatóanyagtartalmú liposzómák előállítása és vizsgálatuk. A módszeroptimalizáláshoz a lipidfilmeket vákuum centrifugával állítottuk elő különböző hőmérsékleten, amely hatását vizsgáltuk a filmek makroszkópos megjelenésére és az azokból előállított liposzómák méreteloszlására. Az ideális összetétel meghatározása érdekében 9, eltérő arányban koleszterint és epesavót tartalmazó, lecitin alapú liposzómát állítottunk elő és hasonlítottunk össze. Hidrálat követően extrudáltuk, majd a minták méreteloszlását, zéta potenciálját Zetasizerrel vizsgáltuk. A hatóanyagot tartalmazó liposzómák bezárási hatásfokát UV-spektroszkópiával határoztuk meg.

Eredmények

Egy gyorsított lipidfilmképzési eljárást dolgoztunk ki (50°C, 200 rpm), amely homogén, stabil liposzóma szuszpenziókat eredményezett. Az epesavó-tartalom növelése szignifikánsan csökkentette a liposzómák méretét, míg növelte zéta potenciáljukat ($p < 0,05$), a koleszterin hatása nem volt szignifikáns. A B2 tartalmú liposzómák homogének ($PDI < 0,1$) átlagos méretük 120–140 nm közötti. Zeta potenciáljuk abszolút értéke 30 mV feletti. Bezárási hatásfokuk 50% alatt volt, ez antioxidáns hatású komponenssel növelhető.

Megbeszélés

Módszerünk alkalmas lipidfilm előállításra, segítve a nagy számú mintát igénylő kutatásokat. Megfelelő összetételű liposzómák per os alkalmazás esetén képesek lehetnek megővni a hatóanyagot a gasztrointesztinális traktus körülményeitől, külső fizikai hatásoktól, biztosítva a stabilitást és a hatékonyságot a terápiás alkalmazásban.

Támogatás

EKÖP-2024

Génexpressziós heterogenitás vizsgálata SABER-FISH módszerrel CAR-makrofágokban

Témavezető: Prof. Dr. Virág László¹ | Társtémavezető: Dr. Demény Máté Ágoston^{2,3}

1 – Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Orvosi Vegytani Intézet

2 – Debreceni Egyetem Tehetséggondozó Program (DETEP)

3 – Debreceni Egyetem Sántha Kálmán Szakkollégium

Bevezetés

A mai géntechnológia lehetővé teszi a rákos betegek immunsejtjeinek ex vivo módosítását a betegség kezelésére. Bár a mesterséges tumorfelismerő receptorral felszerelt T-sejtek (chimeric antigen receptor/CAR-T) forradalmasították egyes hematológiai malignitások kezelését, szolid tumorokkal szemben más módosított immunsejttípusoktól, talán, jobb eredmény remélhető. Laboratóriumunkban HER2+ emlődaganat elleni CAR-makrofágok (CAR-M) létrehozásán dolgozunk. Biztosra vehető, hogy a CAR-M-ok sem kerülhetik el a tumor milieu tumor-asszociált makrofág (TAM)-okra gyakorolt immunszuppresszív hatásait. Ezek a CAR-M daganaton belüli elhelyezkedésétől, közvetlen mikrokörnyezetétől függően mások és mások lehetnek. A CAR-M-ok a daganatban in situ eddig még nem tanulmányozott fenotípusos/funkcionális karakterizálása a hatásosságuk fokozásának feltétele.

Módszerek

Az ehhez szükséges spatial transzkriptomikai vagy proteomikai módszerek a legtöbb magyar laboratórium költségvetésébe nem férnek bele, de hasznos adatokat szolgáltathat már egy célzottan kiválasztott kisebb gén panel sejtenkénti in situ vizsgálata is. Poszterünk egy egyedi molekula fluoreszcencia in situ hibridizáció (FISH), a SABER (signal amplification by exchange reaction) – FISH alkalmazhatóságáról számol be.

Eredmények

A génexpresszió tanulmányozása során egy mRNS-t lefedő oligonukleotid szonda sorozatot ún. primer exchange reakció (PER) révén egy konkátamer szekvenciával hosszabbítottuk meg, amit egy fluoreszcensen jelölt oligonukleotid szondával detektálunk a fixált sejten. Az mRNS transzkriptumoknak megfelelő fluoreszcens pöttyök mikroszkópos lefényképezése, és képanalízissel történő számszerűsítése révén a génexpresszió egyedi sejtekhez kötötten értékelhető. A THP-1 monociták leukémia sejtvonalból lentiivirális géntranszdukción segítségével HER2-ellenes CAR-t hordozó sejteket hoztunk létre, melyekből forbol-mirisztát-acetát hozzáadásával CAR-M-ot differenciáltattunk. A módszer beállítását során a TAM-ok polarizációjára jellemző Spp1 és a Cxcl9 gének expresszióját vizsgáltuk sejtenként.

Megbeszélés

A SABER-FISH-t a későbbiekben HER2+ emlőtumor sejtekből, fibroblasztokból, a CAR-M sejtekből, NK és T sejtekből álló organoidokból, ill. egerekben létrehozott emlőtumor+CAR-M xenograftból készített paraffinos szövetmetszeteken szeretnénk alkalmazni olyan TAM-okon jelenlévő funkcionális markerek kifejeződésének meghatározására, melyek informálnak a tumorsejtekkel kapcsolatba kerülő CAR-M-ok heterogenitásáról és a működésüket befolyásoló faktorokról.

Támogatás

A Kulturális és Innovációs Minisztérium EKÖP-24-2 kódszámú egyetemi kutatói ösztöndíj programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Repetitív prenatális UH expozíció hatása a kognitív funkcióra

Témavezető: Dr. Papp Tamás¹

1 – Debreceni Egyetem Orvosi Képző Intézet Radiológia nem önálló Tanszék

Bevezetés

A repetitív alkalmazott prenatális ultrahang alapvető szűrő módszer a magzat követésére, fejlődési rendellenességek kimutatására. Korábban kimutatott adatok, illetve korábbi saját kutatásaink alapján ismer, hogy az ultrahang fizikai paraméterei hatással vannak a fejlődő neuronok morfológiájára: az általunk vizsgált frontális és hippocampális CA1-es régióban a dendritfa elágazása dúsabbá vált, a dendrittüske sűrűsége is megnövekedett az ultrahang expozíció hatására, mellyel egyidejűleg valószínűsíthető, hogy a neuronok receptív mezőjét is befolyásolja. Korábbi adatok alapján a nem diagnosztikus ultrahang expozíció negatív és pozitív irányba is módosítani tudja a kísérleti állatok kognitív funkcióját. Célul tűztük ki, hogy vizsgáljuk a diagnosztikus ultrahang hatására kapott morfológiai eltérésekből adódó kognitív funkciókat is a kísérleti állatainkon.

Módszerek

Vizsgálatainkhoz CD1-es egértörzs nőtény egyedeket alkalmaztunk. Az egyedeket 5 alkalommal UH expozíciónak vetettük alá, ahogyan a prenatális szűrő jelleggel alkalmazott klinikai gyakorlatban is alkalmazzák. A használt ultrahang gép GE Logiq V2 típusú, FR 3,5mHz, MI<1, TI<1, időtartam alkalmanként 8 perc. Az UH expozíció az embrionális 18,5. napon, majd posztnatálisan 7, 14, 21 és 28 napokon történt. Az utolsó ultrahang expozíció után 2 nappal Morris water maze tesztet alkalmaztunk, hogy vizsgáljuk az állatok memóriafunkcióját.

Eredmények

Ezen teszt eredményei azt mutatták, hogy az első napon szignifikánsan gyorsabban érték el a pallót az ultrahang expozíciónak kitett egerek, mint a kontroll egyedek, azonban a második és harmadik napra a két csoport korrelált egymással. Szignifikáns különbséget kaptunk még a cél quadránsban eltöltött időben, ekkor a kezelt állatok hosszabb időt töltöttek a célquadránsban, mint a kontroll társaik.

Megbeszélés

Eredményeink alapján a szűrő jelleggel alkalmazott prenatális ultrahang nem fejt ki adverz hatást a kognitív funkcióra nézve, rövid távon kismértékben javíthatja azokat.

Támogatás

Sántha Kálmán Szakkollégium, DETEP

Kardiovaszkuláris rizikó, anyagcsereparaméterek, testösszetételi mutatók cöliákiában (ARCTIC Study)

Témavezető: Dr. Bajor Judit¹

¹ – I.sz. Belgyógyászati Klinika

Bevezetés

A cöliákia (CD) egy immun-mediált betegség, amely glutén hatására alakul ki arra genetikailag hajlamos egyéneknél. A betegség, valamint a kezelésére alkalmazott gluténmentes diéta (GFD) kardiovaszkuláris és metabolikus hatásai nem teljesen ismertek. Az ARCTIC prospektív, multicentrikus vizsgálat célja, hogy teljesebb képet kapjunk a CD legfontosabb kardiovaszkuláris kockázati tényezőiről és azok változásairól a GFD alatt.

Módszerek

A kutatás során cöliákiás betegek és nem-cöliákiás kontrollok testösszetételét InBody 770 készülékkel mértük, és vizsgáltuk a mediterrán és gluténmentes diétához való adherenciát is. Emellett komplex labor- és vizeletvizsgálatokat végeztünk, valamint hasi ultrahang készült a szteatózisz hepatisz értékelésére. Az összegyűjtött adatokat statisztikai módszerekkel elemeztük az R platform segítségével.

Eredmények

Eset-kontroll vizsgálatunkba összesen 215 főt vontunk be: 128 legalább 1 éve GFD-t tartó CD beteget, 24 újonnan diagnosztizált CD beteget és 63 nem-cöliákiás kontrollt. A testösszetételi paraméterekben, BMI-ben és mediterrán diétahűségben nem találtunk szignifikáns eltérést a csoportok között ($p > 0.05$). A szteatózisz hepatisz gyakorisága az új CD betegeknél magasabb volt, mint a GFD-t tartó betegeknél ($p = 0.031$) és a kontrolloknál ($p = 0.016$). A kontrollcsoport HDL- és összkoleszterin-szintje magasabb volt a GFD-t tartó CD betegeknél ($p = 0.002$, $p = 0.012$). Az új betegeknél magasabb HbA1c ($p = 0.006$) és homocisztein szintet ($p = 0.003$) találtunk, a B12- és D-vitamin szintek a GFD-t tartó betegek csoportjában voltak kedvezőbbek ($p = 0.040$).

Megbeszélés

A cöliákiások több metabolikus paramétere kedvezőtlenebb a kontrollcsoporténál, ugyanakkor testösszetételi mutatóik nem különböznek lényegesen az egészséges populációtól. Vizsgálatunk alátámasztja, hogy a CD betegek kardiovaszkuláris és metabolikus paramétereinek felmérése, a szteatózisz hepatisz szűrése és a betegdukáció különös figyelmet igényel a diagnózis idején és a későbbi gondozás során.

Támogatás

PTE-KITEP-2024-433

Hypothalamic orexigenic and anorexigenic neuropeptides in the rotenone model of Parkinson's disease, in the rat

Témavezető: Dr. Gaszner Balázs¹

1 – Department of Anatomy, Medical School, UPMS

2 – Research Group for Mood Disorders, Centre for Neuroscience, Medical School, UPMS

Bevezetés

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder that involves both motor and non-motor symptoms. The motor symptoms are associated with damage of the dopaminergic neurons of the substantia nigra, while the neurobiological background of non-motor symptoms such as disturbances of the metabolic balance is not fully understood. Our primary aim was to characterize the changes in the expression of hypothalamic anorexigenic and orexigenic neuropeptides in a rat model of rotenone-induced Parkinson's disease. In the arcuate nucleus (ARC), we focused on cocaine- and amphetamine- regulated transcript mRNA (Cart) and peptide, proopiomelanocortin mRNA (Pomc) and alpha melanocyte-stimulating hormone (alpha-MSH) as well as neuropeptide Y mRNA (Npy) and peptide (NPY). Orexin-1 mRNA and peptide was examined in the lateral hypothalamus (LH). We aimed to explore the possible therapeutic effects of benserazide/levodopa (B/L) and fluoxetine on the observed molecular changes.

Módszerek

The Parkinson's disease-like state was induced by six-week subcutaneous rotenone administration, vs. vehicle-injected controls. From the fourth week on, one-third of the neurotoxin-treated group received B/L treatment, one third underwent fluoxetine therapy combined with B/L medication, while the last subgroup received no further therapy. The motor coordination was assessed by rotarod test, the anxiety by open field test, while anhedonia was examined in sucrose preference test. RNAscope in situ hybridization and immunofluorescence were used to examine the hypothalamic neuropeptides.

Eredmények

Rotenone administration resulted in impaired motor skills, elevated depression level, and increased anxiety. B/L improved motor performance, unlike anxiety and anhedonia. Fluoxetine had a positive effect on anhedonia in the antidepressant-treated group. Rotenone treatment reduced Pomc, alfa-MSH and Cart mRNA while elevated the NPY peptide content in the ARC. In the LH, orexin-1 decreased at both the mRNA and peptide level. B/L treatment resulted in decreased Npy mRNA expression. In animals subjected to combined therapy, Cart mRNA and alfa-MSH peptide density decreased.

Megbeszélés

Our results suggest complex regulatory alterations in orexinergic and anorexigenic neuropeptides in the rotenone model of Parkinson's disease, that is modulated by the therapy. Disturbed orexinergic and anorexigenic peptidergic signaling may contribute to the metabolic aspects of PD.

Támogatás

NKFIH 146117, TKP2021-EGA-16, EKÖP-24-3-I-PTE-219

ROMCON

Romhányi György Konferencia

PTE ÁOK Romhányi György Szakkollégium

A Szakkollégium, a Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar keretein belül
működő önálló szervezeti egység.

Pécs, 2025



ROM
CON



