TISZTELETTEL MEGHÍVJUK A DEBRECENI EGYETEM ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

2004. ÉVI TUDOMÁNYOS DIÁKTALÁLKOZÓJÁRA

A KONFERENCIA HELYSZÍNE:

I. Belklinika tanterme

és

Szülészeti Klinika tanterme

A KONFERENCIA IDEJE:

2004. április 5-9.

A DE OEC ÁOK DOKTORI TANÁCSA:

Prof. Dr. Gergely Pál, a Doktori Tanács elnöke
Prof. Dr. Ádány Róza
Prof. Dr. Berta András
Prof. Dr. Damjanovich Sándor
Prof. Dr. Fésüs László
Prof. Dr. Gergely Lajos
Prof. Dr. Kovács László
Prof. Dr. Módis László
Prof. Dr. Muszbek László
Prof. Dr. Nemes Zoltán
Prof. Dr. Szegedi Gyula
Prof. Dr. Szentirmai Attila
Prof. Dr. Székely György
A Doktori Tanács titkára: Dr. Mátyus László

A DE OEC ÁOK TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI TANÁCSA:

Prof. Dr. Sziklai István, elnök
Friedländer Elza V. é. oh, hallgatói elnök
Dr. Balla József, titkár
Dr. Szűcs Péter, titkár
Groska Zsuzsa III. é. oh, hallgatói titkár

Dr. Altorjay István	Erdei Nóra	6. é.
Dr. Biró Tamás	Gábor Petra	5. é.
Dr. Fülöp László	Kark Tamás	4. é.
Dr. Losoncy Gergely	Nagy Béla	6. é.
Dr. Lőrincz István	Rácz Éva	4. é.
Dr. Nánási Péter	Sipka Sándor	6. é.
Dr. Papp Zoltán	Szabó Gergely	5. é.
Dr. Somodi Sándor	Szöllősi Attila	3. é.
Dr. Törőcsik Dániel	Varga Zsuzsa	5. é.
Dr. Vereb György	Viszokay Kornél	5. é.

Dr. Kelentey Barna	FOK
Dr. Vecsernyés Miklós	GYTK
Dr. Kalapos István	EFK

A KONFERENCIA SZPONZORAI

BIOGAL Gyógyszergyár Rt.

BioMarker Kft

Családorvos Kutatók Országos Szervezete (CSAKOSZ)

EGIS Gyógyszergyár Rt.

Kéri Pharma Kft.

Magyar Élettani Társaság

Magyar Nephrologiai Társaság

Magyar Pharmacologiai Társaság

Magyar Szemorvostársaság

Medicor Kéziműszer Rt.

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

Sanofi-Synthelabo Rt.

Sigma-Aldrich Kft.

A KONFERENCIA PROGRAMJA

Megnyitó:

2004. április 5., hétfő, 13:00
I. Belklinika tanterme

Dr. Berta András egyetemi tanár,
a Debreceni Egyetem OEC ÁOK Dékánja

Iskolateremtő mesterek sorozat keretében:

Dr. Gergely Pál akadémikus, egyetemi tanár
DE OEC Orvosi Vegytani Intézet
KALANDOZÁSOK A GLIKOGÉNANYAGCSERÉN INNEN ÉS TÚL

Weszprémi-díjas előadás:

Dr. Gál István
Kenézy Gyula Kórház Rendelőintézet II. Belklinika
CD44 ÉS SZEREPE KÍSÉRLETES ARTHRITIS MODELLEKBEN

A szekciók hely- és időbeosztása

I. Belklinika tanterme

Hétfő, április 5.,	14.30-18.45	Élettan, farmakológia: ÉF 1-2
Kedd, április 6.,	13.30-18.15	Konzervatív orvostudomány: K 1-2
Szerda, április 7.,	10.00-12.00	PhD szekció: P 3
Szerda, április 7.,	13.00-14.45	PhD szekció: P 4
Szerda, április 7.,	15.00-18.45	Operatív orvostudomány, diagnosztikus eljárások: O 1-2
Csütörtök, április 8.,	13.00-19.00	PhD szekció: P 6-8
Péntek, április 9.,	10.00-12.00	PhD szekció: P 9
Péntek, április 9.,	13.00-16.00	PhD szekció: P 10-11

Szülészeti Klinika tanterme

Hétfő, április 5.,	14.30-18.30	PhD szekció: P 1-2
Kedd, április 6.,	13.30-18.15	Biokémiai, molekuláris biológia: B 1-2
Szerda, április 7.,	13.00-16.45	Morfológia-patomorfológia, celluláris és molekuláris diagnosztika: M 1-2
Szerda, április 7.,	17.00-19.00	PhD szekció: P 5
Csütörtök, április 8.,	13.00-17.00	Epidemiológia, preventív medicina: E 1-2

A konferencia zárása, díjak átadása, fogadás:

2004. április 9., péntek, 16:30
DOTE III. Kollégium ebédlője

Prof. Dr. Gergely Pál egyetemi tanár, akadémikus,
a DE OEC tudományos igazgatója

Prof. Dr. Sziklai István egyetemi tanár,
a DE OEC ÁOK TDT elnöke

A SZEKCIÓK RÖVID PROGRAMJA

ÉF1. Szekció április 5., hétfő, 14:30-16:30

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Kovács László
Szabó Gergő ÁOK V.
Előadások: *Szöllősi Attila, Juhász Tamás, Matta Csaba, Groska Zsuzsa, Páyer Edit, Garai Eszter, Docsa Marianna, Jakab Anita*

ÉF2. Szekció április 5., hétfő, 16:45-18:45

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Rajnavölgyi Éva
Szabó Gergő ÁOK V.
Előadások: *Orosz Zsuzsa, Almássy János, Gáll Katalin, Horváth Balázs, Márton Attila, Pap Attila, Szabó Miklós, Udvari Noémi Izabella*

K1. Szekció április 6., kedd, 13:30-15:30

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Paragh György
Erdei Nóra ÁOK VI.
Előadások: *Kormány Elvira, Opraugo Peter, Csuth Ágnes, Horváth Ildikó Fanny, Czuczor Viktória, Szalóki Nikoletta, Szima Sándor, Varga Zsuzsa*

K2. Szekció április 6., kedd, 16:00-18:15

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Oláh Éva
Erdei Nóra ÁOK VI.
Előadások: *Sinka Rozália, Egervári Kristóf , Bartalos Petra, Kádár András, Kiss Flóra, Kónya Judit, Magyar László, Simon Szilvia, Varga Zsuzsa*

B1. Szekció *április 6., kedd, 13:30-15:30*

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Dombrádi Viktor
Rácz Éva Mol. Biol. IV.
Előadások: *Duris Róbert, Farkas Krisztina, Késmárky-Kodak András, Vad Eszter, Magna Melinda, Szabó Attila, Adnan, Awid, Molnár Gábor*

B2. Szekció *április 6., kedd, 16:00-18:15*

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Szabó Gábor
Rácz Éva Mol. Biol. IV.
Előadások: *Várkonyi Andrea, Balogh Attila, Bander Pálma, Batta Zoltán, Csomós Krisztián, Czikora István, P. Szabó Réka, Székely Éva, Brázda Péter*

O1. Szekció *április 7., szerda, 15:00-16:45*

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Berta András
Nagy Béla ÁOK VI.
Előadások: *Fodor Eszter, Hunya Zsolt, Kékedi Rita, Kurkó Júlia Emese, Lukács Szilveszter, Molnár Zsuzsanna, Szabó Lilla*

O2. Szekció *április 7., szerda, 17:00-18:45*

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Sápy Péter
Nagy Béla ÁOK VI.
Előadások: *Nyeste Katalin, Dér Henrietta, Ormos Márk, Pokol Evelin, Sipka Sándor, Gomez Izabella, Gomez Izabella*

M1. Szekció *április 7., szerda, 13:00-14:45*

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Dr. Varga Mihály
Viszokay Kornél ÁOK VI.
Előadások: *Fábián Ákos, Zolnai Antal Csaba, Zolnai Antal Csaba, G Kiss Orsolya, Fazekas Brigitta, Markó Zoltán Lóránt, Benyó Mátyás*

M2. Szekció *április 7., szerda, 15:00-16:30*

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Gomba Szabolcs
Viszokay Kornél ÁOK VI.
Előadások: *Friedländer Elza, Fábián Ákos, Dajnoki Angéla, Boczonádi Veronika, Elek Norbert, Gazdag László*

E1. Szekció *április 8., csütörtök, 13:00-14:45*

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Hunyadi János
Gábor Petra ÁOK V.
Előadások: *Végső Aranka, Tóth László, Maráz Judit, Puskás Szilvia, Fekete Gábor, Bakos Mónika, Bíró Éva*

E2. Szekció *április 8., csütörtök, 15:00-17:00*

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Degrell István
Gábor Petra ÁOK V.
Előadások: *Sztanek Ferenc, Bényei Péter, Lajtos Tímea, Sinka Boglárka, Szatmári Edina, Szűcs Ágota, Újj Anikó, Velegi Marietta*

P1. Szekció *április 5., hétfő, 14:30-16:30*

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Nemes Zoltán
Szíjgyártó Zsolt III. é. PhD hallgató
Előadások: *Erdős Erika, Katona Klára, Oros Melinda, Oskolás Henriett, Ponyi Andrea, Szíjgyártó Zsolt, Tárkányi Ilona, Tóth Enikő*

P2. Szekció *április 5., hétfő, 16:45-18:30*

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Gergely Pál
Sperka Tamás III. é. PhD hallgató
Előadások: *Erdélyi Katalin, Kemény-Beke Ádám, Kakuk Annamária, Simkó József, Sperka Tamás, Székvölgyi Lóránt, Tóth Beáta*

P3. Szekció *április 7., szerda, 10:00-12:00*

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Ádány Róza
Ujlaky-Nagy László II. é. PhD hallgató
Előadások: *Fenyvesi Ferenc, Lizanecz Erzsébet, Márkász László, Mezey Géza, Molnár Andrea, Pataki Judit, Széles Lajos, Ujlaky-Nagy László*

P4. Szekció *április 7., szerda, 13:00-14:45*

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Berta András
Barok Márk III. é. PhD hallgató
Előadások: *Barok Márk, Horváth László, Krasznai Zoárd Tibor, Leny András, Makkai Boglárka, Méhes Leonóra, Tsorbatzoglou Alexis*

P5. Szekció *április 7., szerda, 16:45-18:45*

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Fésüs László
Szántó Attila III. é. PhD hallgató
Előadások: *Baráth Sándor, Király Róbert, Kiss Ildikó, Muszil Dóra, Pályi Krekk Zsuzsanna, Sarang Zsolt, Szántó Attila, Tar Krisztina*

P6. Szekció *április 8., csütörtök, 13:00-14:45*

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Módis László
Halasi Gábor II. é. PhD hallgató
Előadások: *Borbély Ágnes Anikó, Halasi Gábor, Lukács Balázs, Máthéné Szigeti Zsuzsa, Pocsai Krisztina, Szokol Karolina, Tóth István Balázs*

P7. Szekció *április 8., csütörtök, 15:00-16:45*

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Muszbek László
Szántó Tímea II. é. PhD hallgató
Előadások: *Barta Kitti, Csoma Eszter, Nagy Annamária, Sohajda Zoltán, Szarvas Mariann, Tállai Béla, Tóth Judit*

P8. Szekció *április 8., csütörtök, 17:00-19:00*

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Gergely Lajos
Törőcsik Dániel I. é. PhD hallgató
Előadások: *Bodó Enikő, Grósz Gábor, Horváth Péter, Ilyés Hedvig, Keserű Judit, Major Tamás, Törőcsik Dániel, Zsebik Barbara*

P9. Szekció *április 9., péntek, 10:00-12:00*

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Szegedi Gyula
Bálint Bálint László III. é. PhD hallgató
Előadások: *Bálint Bálint László, Csősz Éva, Djazayeri Katayoun, Horváth Gábor, Kapitány Anikó, Márka Marietta, Miklóssy Gabriella, Szentesi Gergely*

P10. Szekció *április 9., péntek, 13:00-14:45*

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Damjanovich Sándor
Pór Ágnes III. é. PhD hallgató
Előadások: *Papp Ildikó, Pál Balázs, Petrás Miklós, Pór Ágnes, Somodi Sándor dr, Szántó Tímea, Szilágyi Szabolcs*

P11. Szekció *április 9., péntek, 15:00-16:00*

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Molnár Péter
Varga Orsolya I. é. PhD hallgató
Előadások: *Döbrőssy Bence, Kiss Emőke-Rozália, Molnár Angéla, Varga Orsolya*

RÉSZLETES PROGRAM

Tájékoztató

* Az előadások maximális időtartama 10 perc.
* Vita az egyes előadások után: 5 perc.
* Vetítési lehetőség: projektor (PC formátum, MS Powerpoint)
* Szekciók közben nincs lehetőség a projektorhoz kötött számítógép cseréjére!
* A videofilmeket kérjük digitalizálva, standard AVI formátumban CD-n hozni.

Kérjük a sorszámozott, névvel ellátott, előadást tartalmazó CD-t *15 perccel* a szekció megkezdése előtt a vetítőgép kezelőjének átadni!

A TDK-s előadásokat a bíráló bizottság értékeli. Az idei és jövő évi helyi TDK konferencián az egyes szekciókban elért pontok alapján választjuk ki a 2005-ben sorra kerülő Országos TDK Konferencia résztvevőit.

A bíráló bizottság tagjai a pontozástól függetlenül arról is döntenek, hogy az elhangzott TDK-s előadást elfogadják-e a diplomamunka jeles eredményű védéseként. Csak azokat az előadásokat tekintjük elfogadottnak, amelyekről az illetékes bizottság legalább 2/3-a pozitívan nyilatkozik.

Az előadások összefoglalóit abc sorrendben közöljük, külön a Ph.D. hallgatók absztraktjait, és külön a TDK-s előadás kivonatokat.

Bírálati szempontok a TDK előadásokhoz

Szempont	*Adható pont*
1. Absztrakt (formai követelmények, információtartalom)	**0-5**
2. Eredmények bemutatása, az előadott anyag minősége (csak a saját munka kerül értékelésre)	**0-10**
3. Ábrák minősége, érthetősége, mennyisége	**0-10**
4. Vitakészség	**0-5**
MAXIMÁLISAN ADHATÓ ÖSSZESEN:	**30**
5. Pontlevonások: - Időtúllépés: 30 sec-ot meghaladó időtúllépés - Amennyiben az előadás hossza eléri a 15 percet, vita nem kezdhető, így a vitakészségért maximálisan adható 5 pont is levonandó (természetesen a 10 + 5 perc időtartamok szigorúan betartandók)	 **– 5** **– 5**

Diplomamunkaként való elfogadás:

A pontozólapokon igennel vagy nemmel állást kell foglalni, hogy az előadást diplomamunka **jeles eredményű** védéseként elfogadják-e vagy sem.

Bíráló bizottságok

Morfológia, patomorfológia, celluláris képalkotó diagnosztika

Dr. Balázs Margit
Dr. Hegedűs Katalin
Dr. Kovács Judit
Dr. Matesz Klára (elnök)
Dr. Szentmiklósi József
Viszokay Kornél

Élettan, kórélettan, farmakológia

Dr. Dezső Balázs
Dr. Kappelmayer János
Dr. Nánási Péter (elnök)
Dr. Rusznák Zoltán
Szilágyi Attila
Dr. Vámosi György

Biokémia, molekuláris biológia

Dr. Antal-Szalmás Péter
Dr. Panyi György
Dr. Pórszász Róbert
Rácz Éva
Dr. Szondy Zsuzsa (elnök)
Dr. Vargha György

Konzervatív orvostudomány

Dr. Balla József (elnök)
Dr. Csépány Tünde
Erdei Nóra
Dr. Remenyik Éva
Dr. Sipka Sándor
Dr. Telek Béla

Epidemiológia, preventív medicina

Dr. Juhász István
Jurás Enikő
Dr. Kiss Emese
Dr. Lőrincz István (elnök)
Dr. Mogyorósy Gábor
Dr. Póka Róbert

Operatív orvostudomány, diagnosztikus eljárások

Dr. Damjanovich László
Dr. Facskó Andrea
Dr. Halász László
Nagy Béla
Dr. Székely György (elnök)
Dr. Tóth Ágnes

Szekció elnökök

	Szekció	Terem	Kezdés	Elnök
Április 5., Hétfő	ÉF1	I. Bel	14.30	Prof. Dr. Kovács László
	ÉF2	I. Bel	16.45	Prof. Dr. Rajnavölgyi Éva
	P1	Szülészet	14.30	Prof. Dr. Nemes Zoltán
	P2	Szülészet	16.45	Prof. Dr. Gergely Pál
Április 6., Kedd	K1	I. Bel	13.30	Prof. Dr. Paragh György
	K2	I. Bel	16.00	Prof. Dr. Oláh Éva
	B1	Szülészet	13.30	Prof. Dr. Dombrádi Viktor
	B2	Szülészet	16.00	Prof. Dr. Szabó Gábor
Április 7., Szerda	P3	I. Bel	10.00	Prof. Dr. Ádány Róza
	P4	I. Bel	13.00	Prof. Dr. Berta András
	O1	I. Bel	15.00	Prof. Dr. Berta András
	O2	I. Bel	17.00	Prof. Dr. Sápy Péter
	M1	Szülészet	13.00	Dr. Varga Mihály
	M2	Szülészet	15.00	Prof. Dr. Gomba Szabolcs
	P5	Szülészet	16.45	Prof. Dr. Fésüs László
Április 8., Csütörtök	P6	I. Bel	13.00	Prof. Dr. Módis László
	P7	I. Bel	15.00	Prof. Dr. Muszbek László
	P8	I. Bel	17.00	Prof. Dr. Gergely Lajos
	E1	Szülészet	13.00	Prof. Dr. Hunyadi János
	E2	Szülészet	15.00	Prof. Dr. Degrell István
Április 9., Péntek	P9	I. Bel	10.00	Prof. Dr. Szegedi Gyula
	P10	I. Bel	13.00	Prof. Dr. Damjanovich Sándor
	P11	Szülészet	15.00	Prof. Dr. Molnár Péter

ELŐADÁSOK

Élettan, kórélettan, farmakológia

Április 5., hétfő

ÉF1, ÉF2

ÉF1. Szekció április 5., hétfő, 14:30-16:30

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Kovács László
Szabó Gergő ÁOK V.
Előadások:

Szöllősi Attila ÁOK III., Groska Zsuzsa ÁOK IV., Páyer Edit ÁOK IV.
DE OEC Élettani Intézet
A PROTEIN KINÁZ C IZOFORMÁK SZEREPÉNEK FARMAKOLÓGIAI ÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI VIZSGÁLATA HUMÁN VÁZIZOMSEJTEKEN ÉS EGÉR C2C12 IZOMSEJTVONALON

Juhász Tamás ÁOK IV., Matta Csaba Mol. Biol. V.
DE OEC Anatómia, Szövet- és Fejlődéstani Intézet
A PP2B SZEREPE AZ OXIDATÍV STRESSZ PORCKÉPZŐDÉST GÁTLÓ HATÁSÁNAK KIALAKULÁSÁBAN

Matta Csaba Mol. Biol. V., Juhász Tamás Mol. Biol. IV.
DE OEC Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet
A PKC-IZOENZIMEK SZEREPE AZ *IN VITRO* PORCDIFFERENCIÁ-CIÓ SZABÁLYOZÁSÁBAN

Groska Zsuzsa ÁOK IV., Szöllősi Attila ÁOK III.
DE OEC Élettani Intézet
AZ INZULIN-SZERŰ NÖVEKEDÉS FAKTOR-I (IGF-I) HATÁSÁBAN RÉSZTVEVŐ POTENCIÁLIS JELTÁVITELI ÚTVONALAK VIZSGÁLATA HUMÁN VÁZIZOMSEJTEKEN ÉS EGÉR C2C12 IZOMSEJTVONALON

Páyer Edit ÁOK IV.
DE OEC Élettani Intézet
A PROTEIN KINÁZ C RENDSZER VIZSGÁLATA HUMÁN MYELOID LEUKÉMIA SEJTVONALAKON

Garai Eszter ÁOK VI.
DE OEC I. Belklinika, Nephrologia Tanszék
VESEFUNKCIÓ VIZSGÁLATI MÓDSZEREK ELEMZÉSE

Docsa Marianna GYOSZ
DE OEC Gyógyszerhatástani Tanszék
AZ L-CARNITINE ÉS SZÁRMAZÉKAINAK HATÁSAI AZ ISZKÉMIA UTÁNI SZÍVFUNKCIÓKRA, KAMRAFIBRILLÁCIÓRA ÉS AZ APOPTOTIKUS SEJTHALÁLRA IZOLÁLT PATKÁNYSZÍVEKEN

Jakab Anita GYOSZ
DE OEC Gyógyszerhatástani Tanszék
A HEMOXIGENÁZ-1-HEZ KAPCSOLÓDÓ ENDOGÉN SZÉNMONOXID TERMELÉS ÉS A KAMRAFIBRILLÁCIÓ KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA ISZKÉMIA/REPERFÚZIÓNAK KITETT IZOLÁLT EGÉRSZÍVBEN

ÉF2. Szekció április 5., hétfő, 16:45-18:45

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Rajnavölgyi Éva
Szabó Gergő ÁOK V.
Előadások:

Orosz Zsuzsa ÁOK V.
DE OEC Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet
A ROSIGLITAZON HATÁSA CARBOPLATIN OKOZTA CSONTVELŐ KÁROSODÁSRA.

Almássy János Mol. Biol. V.
DE OEC Élettani Intézet
A MAUROKALCIN HATÁSA A VÁZIZOM TÍPUSÚ RIANODIN RECEPTOR MŰKÖDÉSÉRE

Gáll Katalin FOK II.
DE OEC Nukleáris Medicina Tanszék, Onkológiai Klinika
SAMARIUM-153-MULTIBONE KEZELÉS A CSONTÁTTÉTEK OKOZTA FÁJDALOMCSILLAPÍTÁSBAN

Horváth Balázs ÁOK IV.
DE OEC Élettani Intézet
A RISPERIDON ELEKTROFIZIOLÓGIAI HATÁSAI EMLŐS SZÍVIZOMSEJTEKEN

Márton Attila ÁOK IV.
DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
A VON WILLEBRAND FAKTOR MOLEKULÁK EGYMÁSHOZ KAPCSOLÓDÁSA

Pap Attila Mol. Biol. V.
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
RETINOIDOK HATÁSA A DENDRITIKUS SEJTEK DIFFERENCIÁLÓDÁSÁRA

Szabó Miklós ÁOK V.
DE OEC Immunológiai Intézet
A DENDRITIKUS SEJTEK FELSZÍNÉN MEGJELENŐ CD150 ADHÉZIÓS/KOSTIMULÁLÓ MOLEKULA SZEREPE AZ IMMUNVÁLASZ POLARIZÁLÁSÁBAN

Udvari Noémi Izabella ÁOK VI.
DE OEC Pszichiátria Tanszék
NEUROKOGNITÍV FUNKCIÓK VIZSGÁLATA MAJOR DEPRESSZIÓBAN SZENVEDŐ BETEGEKEN

PhD Szekciók

Április 5., hétfő

P1, P2

P1. Szekció április 5., hétfő, 14:30-16:30

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Nemes Zoltán
Szíjgyártó Zsolt III. é. PhD hallgató
Előadások:

Erdős Erika PhD hallgató
DE OEC Immunológiai Intézet
A SAP CSALÁDBA TARTOZÓ ADAPTOR MOLEKULÁK SRC KINÁZOKKAL VALÓ INTERAKCIÓINAK VIZSGÁLATA

Katona Klára PhD hallgató
DE OEC Biokémia és Molekuláris Biológia Intézet
DABB (2'-DEZOXI-ADENOZIN-5'-MONOFOSZFÁT-DIBUTIL-ÉSZER) APOPTÓZIST INDUKÁLÓ MECHANIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA HL-60 LEUKÉMIA SEJTEKEN

Oros Melinda PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
MAGRECEPTOR LIGANDOK HATÁSA PRIMER EGÉR MAKROFÁGOK ÉS MYELOID SEJTVONALAK ENDOSZÓMÁLIS ÉS LIZOSZÓMÁLIS FUNKCIÓIRA

Oskolás Henriett II. PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
AZ ADENOZIN ÁLTAL KIVÁLTOTT APOPTÓZIS VIZSGÁLATA EGÉR TIMOCITÁKON

Ponyi Andrea dr, III. éves PhD hallgató
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék
FUNKCIONÁLIS KIMENETEL ÉS ÉLETMINŐSÉG VIZSGÁLATA IDIOPATHIÁS INFLAMMATORICUS MYOPATHIÁBAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN

Szíjgyártó Zsolt III. éves PhD hallgató
DE OEC Orvosi Vegytani Intézet
PROTEIN KINÁZOK ÉS FOSZFATÁZOK SZEREPE AZ OXIDATÍV STRESSZNEK KITETT KONDROGENIKUS SEJTEK JELÁTVITELI FOLYAMATAIBAN *IN VITRO*

Tárkányi Ilona III. PhD
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
ALL-TRANSZ-RETINSAV (ATRA) ÉS ARZÉN-TRIOXID (ATO) KOMBINÁCIÓS KEZELÉS HATÁSA ACUT PROMYELOCYTÁS LEUKEMIA SEJTEK TELOMERÁZ EXPRESSZIÓJÁRA

Tóth Enikő dr. PhD hallgató
DE OEC Szemklinika
HLA TIPIZÁLÁS A DEBRECENI CORNEA BANKBAN

P2. Szekció április 5., hétfő, 16:45-18:30

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Gergely Pál
Sperka Tamás III. é. PhD hallgató
Előadások:

Erdélyi Katalin II. PhD hallgató
DE OEC Orvosi Vegytani Intézet
A POLI-ADP-RIBOZILÁCIÓ SZEREPE A549 TÜDŐEPITHELSEJTEK GYULLADÁSOS KEMOKIN- ÉS CITOKINEXPRESSZIÓJÁNAK SZABÁLYOZÁSÁBAN.

Kemény-Beke Ádám dr. PhD hallgató
DE OEC Szemklinika, DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
BCL-2 ANTISZENSZ OLIGONUCLEOTID ÉS BENZOFENANTRIDIN ALKALOIDOK EGYÜTTES HATÁSA OCM1 UVEÁLIS MELANOMA SEJTEKRE

Kakuk Annamária PhD hallgató
DE OEC Orvosi Vegytani Intézet
A ”PI4K230” FOSZFATIDILINOZITOL 4 KINÁZ NUKLEÁRIS TRANSZLOKÁCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA

Simkó József dr. PhD hallgató
DE OEC I. Belklinika
A CLARYTHROMYCIN ARITMOGÉN HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA A QT-TÁVOLSÁG ÉS A QT-DISZPERZIÓ MÉRÉSE SEGÍTSÉGÉVEL

Sperka Tamás PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
A MARHA LEUKÉMIA VÍRUS PROTEOLITIKUS ENZIMÉNEK JELLEMZÉSE

Székvölgyi Lóránt II. PhD
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
11q23 MLL-bcr: HUROK MÉRETŰ KROMATIN FRAGMENTÁCIÓ VIZSGÁLATA EGY REKOMBINOGÉN LÓKUSZON

Tóth Beáta PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
RETINOIDOK INDUKÁLJÁK A FAS LIGAND SEJTFELSZÍNI MEGJELENÉSÉT T SEJTEKBEN, MELYNEK SZABÁLYZÁSÁBAN RARγ ÉS NUR77 JÁTSZIK SZEREPET

Konzervatív orvostudomány

Április 6., kedd

K1, K2

K1. Szekció április 6., kedd, 13:30-15:30

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Paragh György
Erdei Nóra ÁOK VI.
Előadások:

Kormány Elvira ÁOK VI.
DE OEC Gyermekklinika
AUTOIMMUN BETEGSÉGEK CSATOLT MEGJELENÉSE 1. TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN SZENVEDŐ GYERMEKEKBEN

Opraugo Peter MD Ph.D. hallg.
DE OEC Orthopedic Department
NICKEL-2-SULPHATE HYPERSENSITIVITY: A CLINICAL EVALUATION OF EPICUTANEOUS PATCH TEST REACTIVITY

Csuth Ágnes ÁOK VI.
DE OEC Bőrgyógyászati Klinika és III. Belgyógyászati Klinika
A KRÓNIKUS URTICARIA DIAGNOSZTIKÁJÁBAN HASZNÁLHATÓ ÚJ LABORATÓRIUMI MÓDSZER

Horváth Ildikó Fanny ÁOK VI.
DE OEC III. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék
A PAJZSMIRIGY IMMUNMECHANIZMUSÚ BETEGSÉGEINEK ELŐFORDULÁSA SJÖGREN-SZINDRÓMÁS BETEGEKBEN

Czuczor Viktória ÁOK V.
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika
A SZISZTEMÁS SCLEROSIS ÉS RHEUMATOID ARTHRITIS OVERLAP-SZINDRÓMA KLINIKAI ÉS GENETIKAI JELLEGZETESSÉGEI

Szalóki Nikoletta Biotechnol. IV.
DE OEC III. Belgyógyászati Klinika, Regionális Immunológiai Laboratórium
ALFA-FODRIN ELLENES AUTOANTITESTEK ELŐFORDULÁSA PRIMER ÉS SZEKUNDER SJÖGREN SZINDRÓMÁS BETEGEK SZÉRUMÁBAN

Szima Sándor ÁOK V.
DE OEC Gyermekgyógyászati Klinika
PAJZSMIRIGYPEROXIDÁZ (TPO) AUTOANTITESTEK VIZSGÁLATA STRÚMÁS GYERMEKEKBEN

Varga Zsuzsa ÁOK V.
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék
KÓRLEFOLYÁS JELLEGZETESSÉGEI IDIOPATHIÁS INFLAMMATORIKUS MYOPATHIÁKBAN

K2. Szekció *április 6., kedd, 16:00-18:15*

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Oláh Éva
Erdei Nóra ÁOK VI.
Előadások:

Sinka Rozália Mol. Biol. V.
DE OEC Orvosi Mikrobiológiai Intézet
AZ INK4A GÉN METILÁCIÓS ÁLLAPOTA ÉS A KRÓNIKUS MYELOID LEUKÉMIA AKCELERÁLT FÁZISA KÖZÖTTI ÖSSZE-FÜGGÉS VIZSGÁLATA

Egervári Kristóf ÁOK III.
DE OEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
KOMBINÁLT THROMBOPHILIA VIZSGÁLATA LEIDEN-HORDOZÓ NŐK KÖRÉBEN

Bartalos Petra ÁOK V.
DE OEC Gyermekklinika
A LÉGÚTI FERTŐZÉSEK LEFOLYÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA A CITOSZTATIKUMMAL KEZELT LEUKÉMIÁS ÉS NEM LEUKÉMIÁS GYEREKEKBEN

Kádár András ÁOK. V.
DE OEC Belgyógyászati Intézet I. sz. Belklinika, Nephrológia Tanszék
AZ ENDOTHELSEJT ELLENI ANTITEST (EAT) MENNYISÉGÉNEK ALAKULÁSA HEMODIALIZÁLT BETEGEK ÉRBETEGSÉGEIBEN

Kiss Flóra ÁOK VI.
DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
KÓROS FÉNYSZÓRÁSI ÉS FLUORESZCENCIA MINTÁZATOK DE NOVO AKUT LYMPHOBLASTOS LEUKAEMIÁBAN

Kónya Judit ÁOK
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika
HELICOBACTER PYLORI ÉS HODGKIN LYMPHOMA

Magyar László ÁOK VI.
DE OEC Orvosi Mikrobiológiai Intézet
HAEMATOLÓGIAI BETEGEK HAEMOKULTÚRÁJÁNAK MIKROBIOLÓGIAI VIZSGÁLATA ÉS A KEZELÉS KONZEKVENCIÁI

Simon Szilvia ÁOK. V.
DE OEC Neonatológiai Tanszék
AZ INZULIN SZEREPE AZ EXTRÉM ALACSONY SÚLYÚ KORASZÜLÖTTEK INTENZÍV TERÁPIÁJÁBAN.

Varga Zsuzsa ÁOK VI.
DE OEC Családorvosi Tanszék
DYSLIPIDAEMIÁS PÁCIENSEK GONDOZÁSÁNAK GYAKORLATA HÁZIORVOSI PRAXISOKBAN

Biokémiai, molekuláris biológia

Április 6., kedd

B1, B2

B1. Szekció április 6., kedd, 13:30-15:30

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Dombrádi Viktor
Rácz Éva Mol. Biol. IV.
Előadások:

Duris Róbert ÁOK IV.
DE OEC Humángenetikai Intézet
KONZERVÁLT NEM-KÓDOLÓ SZEKVENCIÁK KLÓNOZÁSA ÉS BIOINFORMATIKAI ANALÍZISE

Farkas Krisztina Biotechnol. V.
DE OEC Humángenetikai Intézet
STREPTOMYCES COELICOLOR DNS-CHIPEK HASZNÁLHATÓSÁGÁNAK VIZSGÁLATA *STREPTOMYCES GRISEUS* ÉS MÁS *STREPTOMYCES* TÖRZSEKKEL

Késmárky-Kodak András ÁOK IV., Vad Eszter ÁOK IV.
DE OEC Orvosi Mikrobiológiai Intézet
GLYCOPEPTIDRE MÉRSÉKELTEN ÉRZÉKENY METHICILLIN REZISZTENS *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) TÖRZSEK MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI VIZSGÁLATA

Vad Eszter, Késmárky-Kodak András ÁOK IV.
DE OEC Orvosi Mikrobiológiai Intézet
A CIPROFLOXACIN ÉS A MEROPENEM KÖZÖTTI SZINERGIZMUS VIZSGÁLATA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* TÖRZSEK KÖRÉBEN

Magna Melinda Biotechnol. V.
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
KÉMIAILAG MÓDOSÍTOTT OLIGONUKLEOTID TÍPUSÚ TELOMERÁZ INHIBITOROK IN VITRO HATÁSA ÉS MECHANIZMUSUK KARAKTERIZÁLÁSA

Szabó Attila Mol. Biol. V.
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
ANTI-HIV HATÁSÚ 4-TIO-DEZOXIURIDILÁT OLIGO – NUKLEOTIDOK KÉMIAI ÉS BIOKÉMIAI KARAKTERIZÁLÁSA

Adnan, Awid ÁOK VI.
DE OEC Orvosi Mikrobiológiai Intézet
CANDIDA INCONSPICUA TÖRZSEK ÉRZÉKENYSÉGÉNEK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA MIKRODILÚCIÓVAL, E-TESZTTEL ÉS FUNGITESZTTEL

Molnár Gábor Biotechnol. IV., Kovács László Mol. Biol. V.
DE OEC Orvosi Vegytani Intézet
GOMBASPECIFIKUS TERÁPIÁS TARGET KERESÉSE *CANDIDA ALBICANS*-BAN

B2. Szekció április 6., kedd, 16:00-18:15

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Szabó Gábor
Rácz Éva Mol. Biol. IV.
Előadások:

Várkonyi Andrea ÁOK VI.
DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológia Intézet
FXIIIB ALEGYSÉG KVANTITATÍV MEGHATÁROZÁSA ELISA TECHNIKÁVAL

Balogh Attila Mol. Biol. V.
DE OEC Bőrgyógyászati Klinika, Biokémia és Molekuláris Biológiai Intézet, SE Bőrgyógyászati Klinika
PEROXISZÓMA PROLIFERÁTOR-AKTIVÁLT RECEPTOROK KIFEJEZŐDÉSE HACAT KERATINOCITÁKBAN UVB BESUGÁRZÁS UTÁN

Bander Pálma Mol. Biol. V.
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
A „TŰZOLTÓFOGÁS" SZEREPE A RETROVIRÁLIS PROTEINÁZOK DIMER-STABILITÁSÁBAN

Batta Zoltán Biotelchnol. V., Opraugo Peter MD PhD hallgató
DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet POLYMETIL-METAKRILÁTHOZ KÖTŐDŐ OLIGOPEPTIDEK MEGHATÁROZÁSA

Csomós Krisztián Mol. Biol. V.
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
A TRANSZGLUTAMINÁZ ENZIM SZUBSZTRÁT SPECIFICITÁSÁNAK VIZSGÁLATA FÁG-BEMUTATÓ KÖNYVTÁR ALKALMAZÁSÁVAL

Czikora István vegyész V. , Martis Klára Mol. Biol. IV.
DE OEC Orvosi Vegytani Intézet
PROTEIN FOSZFATÁZ 2A ALEGYSÉGEK OVEREXPRESSZIÓJA ENDOTHEL SEJTEKBEN

P. Szabó Réka ÁOK VI.
DE OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika, Nephrologiai Tanszék
AZ OXIDÁLT LDL OKOZTA HEMOGLOBIN OXIDÁCIÓ KINETEIKAI JELLEMZÉSE

Székely Éva Mol. Biol. V.
DE OEC Orvosi Vegytan Intézet
POLI(ADP-RIBÓZ) POLIMERÁZ 1-RE (PARP-1) ÉS POLI(ADP-RIBÓZ) GLIKOHIDROLÁZRA (PARG) SPECIFIKUS POLIKLONÁLIS ELLENANYAGOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE.

Brázda Péter Biol. Biotechnol. V.
DE OEC Biokémiai- és Molekuláris Biológiai Intézet
EGY ÚJ RETINSAV-X RECEPTOR LIGAND KARAKTERIZÁLÁSA

PhD Szekciók

Április 7., szerda

P3, P4, P5

P3. Szekció április 7., szerda, 10:00-12:00

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Ádány Róza
Ujlaky-Nagy László II. é. PhD hallgató
Előadások:

Fenyvesi Ferenc levelező PhD hallgató
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
A P-GLIKOPROTEIN PUMPAMŰKÖDÉSÉNEK GÁTLÁSA KONFORMÁCIÓ-ÉRZÉKENY ANTITEST SEGÍTSÉGÉVEL

Lizanecz Erzsébet dr. P.hD. II
DE OEC Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék
A RENIN-ANGIOTENSIN RENDSZER GÉN-POLYMORFIZMUSAI ÉS ELŐFORDULÁSUK IN-STENT RESTENOSIS KAPCSÁN

Márkász László dr. PhD hallgató
DE OEC Gyermekklinika
CITOSZTATIKUM-G-CSF KOMBINÁCIÓ STIMULÁLÓ ÉS/VAGY GÁTLÓ HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA MYELOID SEJTVONALON ÉS ALL-ES BLASZTOKON

Mezey Géza dr. PhD hallgató
DE OEC Farmakológiai Intézet
SELECTIVE INSULIN SENSITIZING EFFECT OF LOW DOSE ISOSORBIDE MONONITRATE IN CONSCIOUS RABBITS

Molnár Andrea dr. P.hD. I
DE OEC Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék
PKC IZOENZIMEK SZEREPE HUMÁN SZÍVIZOMSEJTEK KONTRAKTILITÁSÁNAK SZABÁLYOZÁSÁBAN

Pataki Judit II. PhD
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
MIKROGYÖNGYÖK ÁRAMLÁSI CITOMETRIÁS ANALÍZISÉN ALAPULÓ MÓDSZEREK FEJLESZTÉSE

Széles Lajos I. évf. PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
PPAR MAGRECEPTOR IZOTÍPUSOK CÉLGÉNJEINEK AZONOSÍTÁSA AFFYMETRIX MICROARRAY TECHNIKA SEGÍTSÉGÉVEL

Ujlaky-Nagy László II. é. PhD hallgató
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
PDGF RECEPTOROK SEJTFELSZÍNI SZERVEZŐDÉSE GLIOBLASZTÓMA SEJTEKEN

P4. Szekció április 7., szerda, 13:00-14:45

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Berta András
Barok Márk III. é. PhD hallgató
Előadások:

Barok Márk dr. III. PhD hallgató
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
HERCEPTIN REZISZTENS EMLŐTUMOR SEJTVONALAK VIZSGÁLATA SCID EGÉR MODELLBEN

Horváth László II. é. levelező PhD
DE OEC Neurológiai Klinika, Egyetemi Gyógyszertár
AZ INDUKÁLT EPILEPSZIÁS ROHAM HATÁSA A CEREBRÁLIS VÉRÁRAMLÁSRA ÉS AZ AGYI ANYAGCSERÉRE

Krasznai Zoárd Tibor dr. II. PhD hallgató
DE OEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Nőgyógyászati Onkológiai Tanszék
MULTIDROG REZISZTENCIA KIMUTATÁSA OVARIUM TUMOROS BETEGEK ASCITESÉBŐL SZÁRMAZÓ SEJTEKEN

Leny András dr. PhD hallgató
DE OEC Kardiológiai Intézet Szivsebészeti Központ és Gyógyszertani Intézet
A HIDROSTATIKUS ÉS PULZATÓRIKUS TÁGITÁS HATÁSA AZ ARTÉRIA RADIÁLIS GRAFT SZABAD ÁRAMLÁSÁRA, VASCULARIS KONTRAKCIÓS KÉSZSÉGÉRE ÉS RELAXÁCIÓJÁRA

Makkai Boglárka II. PhD
DE OEC Neurológiai Klinika
DOPAMIN RECEPTOROK VIZSGÁLATA FUNKCIONÁLIS AUTORADIOGRÁFIA MÓDSZERREL TELJES EMBERI AGYFÉLTEKE METSZETEKEN

Méhes Leonóra III. é. PhD
DE OEC II. sz. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék
KÜLÖNBÖZŐ INDUKTOROK HATÁSA AZ APOPTOSISRA KRÓNIKUS LYMPHOID LEUKAEMIÁBAN

Tsorbatzoglou Alexis dr. PhD hallgató
DE OEC Szemklinika
A SULCUS LACUNARISOK VIZSGÁLATA EGÉSZSÉGESEKEN ÉS KERATOCONJUNCTIVITIS SICCÁS BETEGEKEN

P5. Szekció április 7., szerda, 16:45-18:45

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Fésüs László
Szántó Attila III. é. PhD hallgató
Előadások:

Baráth Sándor II. PhD hallgató
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika, Regionális Immunológiai Laboratórium
PERIFÉRIÁS CD4+CD25^{high} SZUPPRESSZOR T-SEJTEK ARÁNYÁNAK NÖVEKEDÉSE PLAZMAFEREZIS HATÁSÁRA SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUSBAN (SLE) SZENVEDŐ BETEGEKNÉL

Király Róbert PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
A COELIÁKIÁS AUTOANTITESTEK AKTIVÁLHATJÁK A SZÖVETI TRANSZGLUTAMINÁZ (TG2) ENZIMAKTIVITÁSÁT

Kiss Ildikó PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
A TERMÉSZETES RETÉNSAVAK SZABÁLYOZZÁK A T LIMFOCITÁK DIFFERENCIÁCIÓJÁT

Muszil Dóra III.é. PhD
DE OEC Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet
NK1 ÉS AMPA RECEPTOROK GERINCVELŐI MEGOSZLÁSA FREUND ADJUVÁNS ÁLTAL KIVÁLTOTT PERIFÉRIÁS GYULLADÁSBAN

Pályi Krekk Zsuzsanna PhD hallgató
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
HIALURONSAV KEZELÉS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA A CD44 ÉS ERBB RECEPTOROK SEJTFELSZÍNI ELOSZLÁS MINTÁZATÁRA

Sarang Zsolt III. PhD
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
A SZÖVETI TRANSZGLUTAMINÁZ VÉDELMET NYÚJT A MÁJSEJTEKNEK A FAS RECEPTOR KÖZVETÍTETTE SEJTHALÁLLAL SZEMBEN

Szántó Attila dr. PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
MAGRECEPTOROK SZEREPE A MAKROFÁGOK AKTIVÁLÁSÁBAN

Tar Krisztina PhD hallgató
DE OEC Orvosi Vegytani Intézet
PROTEIN FOSZFATÁZ 2A SZEREPE ENDOTHEL SEJTEK CITOSZKELETONJÁNAK ÚJRARENDEZŐDÉSÉBEN

Operatív orvostudomány, diagnosztikus eljárások

Április 7., szerda

O1, O2

O1. Szekció április 7., szerda, 15:00-16:45

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Berta András
Nagy Béla ÁOK VI.
Előadások:

Fodor Eszter ÁOK VI.
DE OEC Szemészeti Klinika
LENCSEMŰTÉTEKKEL KOMBINÁLT SZARUHÁRTYA ÁTÜLTETÉS (RETROSPEKTÍV TANULMÁNY)

Hunya Zsolt ÁOK VI.
DE OEC Ortopédiai Klinika
A ”CEMENTBETEGSÉG” ÉRTELMEZÉSE, LEHETSÉGES ETIOLÓGIAI TÉNYEZŐI ÉS JELLEMZŐ MEGJELENÉSE CSÍPŐ TEP MŰTÉTEK UTÁN

Kékedi Rita ÁOK VI.
DE OEC I. sz. Sebészeti Klinika
SZEMLÉLETVÁLTOZÁS A CHOLEDOCHOLITHIASIS TERÁPIÁJÁBAN A LAPAROSCOPOS CHOLECYSTECTOMIA TÉRHÓDÍTÁSÁVAL

Kurkó Júlia Emese ÁOK VI.
DE OEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
SZÜLÉSVEZETÉS IKERTERHESSÉG ESETÉN

Lukács Szilveszter ÁOK
DE OEC Kardiológiai Intézet Szívsebészeti Központ
SZÍVMOTOR NÉLKÜLI MŰTÉTEK TAPASZTALATAINAK ELEMZÉSE

Molnár Zsuzsanna ÁOK
DE OEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
EMBRIO REDUCTIÓT KÖVETŐEN TOVÁBBVISELT TERHESSÉGEK KIMENETELE A DE OEC NŐI KLINIKA 7 ÉVES ANYAGÁBAN

Szabó Lilla ÁOK V.
Gottesegen György Országos Kardiológiai Intézet, DE OEC Gyermekklinika
GYERMEKKORI PACEMAKER TERÁPIA

O2. Szekció április 7., szerda, 17:00-18:45

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Sápy Péter
Nagy Béla ÁOK VI.
Előadások:

Nyeste Katalin ÁOK III., Dajnoki Angéla Mol. Biol. IV.
DE OEC Élettani Intézet és Urológiai Klinika
A VANILLOID RECEPTOR-1 (VR1) KIFEJEZŐDÉSÉNEK VIZSGÁLATA BENIGNUS PROSTATA HYPERPLASIÁBAN ÉS PROSTATA CARCINOMÁBAN

Dér Henrietta ÁOK
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika
ANGIOPLASTICAVAL KEZELT ÉRBETEGEINK KLINIKAI ADATAINAK ELEMZÉSE

Ormos Márk ÁOK V.
DE OEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Megelőző Orvostani Intézet
GRANULOCITÁK SZUPEROXID-ANION TERMELÉSÉNEK VIZSGÁLATA NŐGYÓGYÁSZATI DAGANATOS BETEGSÉGEKBEN

Pokol Evelin ÁOK V.
DE OEC Bőrgyógyászati Klinika
A SENTINEL (ŐRSZEM) NYIROKCSOMÓ BIOPSZIA JELENTŐSÉGE A MELANOMA MALIGNUM KEZELÉSÉBEN

Sipka Sándor ÁOK VI.,Fábián Ákos ÁOK IV.
DE OEC Sebészeti Műtéttani Intézet
KORAI ÉS KÉSŐI SPLENECTOMIZÁLT ÉS LÉP-AUTOTRANSZPLANTÁLT ÁLLAPOTOK ÖSSZEHASONLÍTÁSA EGÉRBEN

Gomez Izabella ÁOK V.
DE OEC III.sz. Belgyógyászati Klinika; DE Egészségügyi Főiskolai Kar
A TERMÁLVÍZ GYÓGYHATÁSÁNAK VIZSGÁLATA TÉRDARTRÓZISBAN

Gomez Izabella ÁOK V..
DE Szervetlen és Analítikai Kémiai Tanszék Környezetanalítikai Csoport
KALCIUMIONOK BEJUTTATÁSA OSTEOPOROTICUS HELYEKRE ELEKTROFORETIKUS ELJÁRÁSSAL

Morfológia-patomorfológia, celluláris képalkotó diagnosztika

Április 7., szerda

M1, M2

M1. Szekció április 7., szerda, 13:00-14:45

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Dr. Varga Mihály
Viszokay Kornél ÁOK VI.
Előadások:

Fábián Ákos ÁOK IV.
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
TRANSZFER-KORREKCIÓ AKCEPTOR-DONOR ARÁNYRA DONOR FOTOELHALVÁNYÍTÁSOS MÉRÉSEKNÉL

Zolnai Antal Csaba ÁOK VI.
DE OEC Nukleáris Medicina Tanszék
ROI ELHELYEZÉS HATÁSA ENDOCRIN ORBITOPATHIÁS BETEGEK 99MTC-DTPA KOPONYA SPECT VIZSGÁLATI EREDMÉNYÉRE.

Zolnai Antal Csaba ÁOK VI.
DE OEC Szemészeti Klinika
RETINÁLIS ÉRÁTMÉRŐK MEGHATÁROZÁSA DIGITÁLIS ANGIOGRÁFIÁVAL

G Kiss Orsolya ÁOK V.
DE OEC III. sz. Belklinika, Klinikai Immunológiai Tanszék
PRIMER RAYNAUD SZINDRÓMÁS BETEGEK MIKROCIRKULÁCIÓJÁNAK FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATA LASER DOPPLER PERFÚZIÓS KÉPALKOTÁSSAL

Fazekas Brigitta ÁOK VI.
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika
MIKROSZKÓPOS COLITIS ELŐFORDULÁSA SJÖGREN-SZINDRÓMÁBAN

Markó Zoltán Lóránt ÁOK V.
DE OEC Pszichiátriai Tanszék, DE OEC Nukleáris Medicina Tanszék
AZ AGYKÉREG NYUGALMI ÉS DIAMOX PROVOKÁCIÓVAL ISMÉTELT KVANTITATÍV VÉRÁTFOLYÁS VIZSGÁLATÁNAK JELENTŐSÉGE DEPRESSZIÓBAN

Benyó Mátyás ÁOK IV.
DE OEC Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet
A CLAVICULA CSONTSZERKEZETÉNEK ÉS ALAKJÁNAK BEFOLYÁSOLÓ SZEREPE A CALVICULA-TÖRÉSEK KEZELÉSI MÓDSZERÉNEK MEGVÁLASZTÁSÁBAN

M2. Szekció április 7., szerda, 15:00-16:30

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Gomba Szabolcs
Viszokay Kornél ÁOK VI.
Előadások:

Friedländer Elza ÁOK V.
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
AZ ERBB2 MOLEKULÁRIS KÖRNYEZETÉNEK SZEREPE EMLŐTUMOROK TRASTUZUMAB REZISZTENCIÁJÁBAN

Fábián Ákos ÁOK IV.
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
ERBB2 RECEPTOROK HOMOASSZOCIÁCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA INTENZITÁS-ALAPÚ ENERGIA TRANSZFER MÉRÉSEKKEL KONFOKÁLIS MIKROSZKÓPON

Dajnoki Angéla Mol. Biol. IV., Nyeste Katalin ÁOK III.
DE OEC Élettani Intézet
A VANILLOID RECEPTOR-1 (VR1) FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATA HUMÁN SZŐRTÜSZŐ-EREDETŰ KÜLSŐ GYŐKÉRHÜVELY KERATINOCYTÁKBAN

Boczonádi Veronika Mol. Biol. V.
DE OEC Élettani Intézet
SKORPIÓ-TOXIN ÁLTAL MÓDOSÍTOTT ELEMI KALCIUM-FELSZABADULÁS PATKÁNYBÓL IZOLÁLT VÁZIZOM-ROSTOKON

Elek Norbert ÁOK V., Friedländer Elza ÁOK V.
DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
KOLLAGÉN-VWF ÁRAMLÁSFÜGGŐ KÖLCSÖNHATÁSA

Gazdag László ÁOK V.
DE OEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
MAGAS KOCKÁZATÚ HPV POZITÍV BETEGEK BIOPSZIÁS MINTÁINAK ELEMZÉSE

PhD Szekciók

Április 8., csütörtök

P6, P7, P8

P6. Szekció április 8., csütörtök, 13:00-14:45

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Módis László
Halasi Gábor II. é. PhD hallgató
Előadások:

Borbély Ágnes Anikó III. éves PhD hallgató
DE OEC Orvosi Mikrobiológiai Intézet
A HUMÁN PAPILLOMAVÍRUS 16 (HPV16) E6 ÉS E7 ONKOGÉNJÉNEK HATÁSA A SURVIVIN GÉN EXPRESSZIÓJÁRA

Halasi Gábor PhD hallgató
DE OEC Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet
VESTIBULARIS LÉZIÓ INDUKÁLTA VÁLTOZÁSOK AZ EXTRACELLULÁRIS MÁTRIX MOLEKULÁK MEGOSZLÁSÁBAN A BÉKA IDEGRENDSZERÉBEN.

Lukács Balázs PhD II.
DE OEC Élettani Intézet
A MAUROKALCIN INDUKÁLT SZUBKONDUKTANCIA ÁLLAPOTOK VIZSGÁLATA VÁZIZOM TÍPUSÚ RIANODIN RECEPTORON

Máthéné Szigeti Zsuzsa II. é. PhD
DE OEC Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet
A TENASCIN-C ÉS A FIBRONEKTIN ELOSZLÁSA A BÉKA IDEGRENDSZERÉBEN

Pocsai Krisztina PhD I.
DE OEC Élettani Intézet
TASK-SPECIFIKUS IMMUNPOZITIVITÁS JELENLÉTE PATKÁNY ÉS HUMÁN CEREBELLUMBAN

Szokol Karolina PhD hallgató
DE OEC Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet
GERINCVELŐI VII-ES LAMINABELI NEURONOK GÁTLÓ BEMENETEINEK MODULÁCIÓJA NK-1 RECEPTOR ÁLTAL

Tóth István Balázs PhD I.
DE OEC Élettani Intézet
A PURINERG RECEPTOR-MEDIÁLT KALCIUMVÁLASZ VIZSGÁLATA KÜLÖNFÉLE PROTEIN KINÁZ C IZOENZIMEKET OVEREXPRESSZÁLÓ C2C12 IZOMSEJTEKEN

P7. Szekció április 8., csütörtök, 15:00-16:45

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Muszbek László
Szántó Tímea II. é. PhD hallgató
Előadások:

Barta Kitti PhD hallgató
DE OEC I.sz. Belgyógyászati Klinika
CEREBRALIS KERINGÉS VASOVAGALIS SYNCOPE-BAN HEAD UP TILT TABLE TESZT SORÁN

Csoma Eszter III. PhD hallgató
DE OEC Orvosi Mikrobiológiai Intézet
HUMÁN HERPESZVÍRUS 6 (HHV-6) LÁTENCIA MONONUCLEARIS PHAGOCYTAKBAN

Nagy Annamária dr. PhD hallgató
DE OEC Szemklinika
CHLAMYDIA PNEUMONIAE-SZEROPOZITIVITÁS ÉS AZ AMD KAPCSOLATA KOSZORÚÉRBETEGEKBEN

Sohajda Zoltán dr. PhD hallgató
DE OEC Szemklinika
A TRANSPUPILLARIS TERMOTERÁPIA (TTT) ÉS RU-106 BRACHYTERÁPIA KOMBINÁCIÓJA A RETINOBLASTOMA KEZELÉSÉBEN

Szarvas Mariann PhD hallgató
DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
THROMBOGÉN FELSZÍN-VÉRTÉRFOGAT ARÁNY HATÁSA A DINAMIKUS THROMBOCYTA ADHÉZIÓRA

Tállai Béla dr. PhD hallgató
DE OEC Urológiai Klinika
GYERMEKKORBAN VÉGZETT ENDOUROLÓGIAI BEAVATKOZÁSAINKRÓL

Tóth Judit II. PhD
DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
A THROMBOCYTA ADHÉZIÓ VIZSGÁLATA BETA-2-GLYCOPROTEIN I JELENLÉTÉBEN

P8. Szekció április 8., csütörtök, 17:00-19:00

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Gergely Lajos
Törőcsik Dániel I. é. PhD hallgató
Előadások:

Bodó Enikő PhD II., Telek Andrea PhD II.
DE OEC Élettani Intézet és Department of Dermatology, UKE, Hamburg
A VANILLOID RECEPTOR-1 (VR1) FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATA HUMÁN SZŐRTÜSZŐBEN

Grósz Gábor II. éves PhD hallgató
DE OEC Humángenetikai Intézet
KÉT *NEUROSPORA* PROTEIN-FOSZFATÁZ GÉN EXPRESZ-SZIÓJÁNAK VIZSGÁLATA *ASPERGILLUS*BAN

Horváth Péter II. PhD hallgató
DE OEC Farmakológia és Farmakoterápiai Intézet
PATKÁNY TRPV1 RECEPTORT TERMELŐ STABIL SEJTVONAL ELŐÁLLÍTÁSA

Ilyés Hedvig I.é. PhD
DE TTK Mikrobiológiai és Biotechnológiai Tanszék
AZ *ASPERGILLUS NIDULANS* GOMBA KARBON KATABOLIT REPRESSZIÓJÁT A NÖVEKEDÉSI RÁTA SZABÁLYOZZA

Keserű Judit III. PhD
DE OEC Humángenetikai Intézet
CSÖKKENT METICILLIN ÉRZÉKENYSÉGŰ HUMÁN ÉS BOVIN EREDETŰ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IZOLÁTUMOK VIZSGÁLATA

Major Tamás dr. PhD hallgató
DE OEC Orvosi Mikrobiológiai Intézet
HUMAN PAPILLOMAVIRUS DNS JELLEMZÉSE FEJ-NYAKI CARCINOMÁKBAN ÉS PAPILLOMÁKBAN

Törőcsik Dániel dr. I. éves PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
MYCOBACTERIUM BOVIS BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN (BCG) INDUKÁLT MAKROFÁGOK SZTEROID MAGRECEPTOR EXPRESSZIÓJÁNAK VIZSGÁLATA

Zsebik Barbara III. é. PhD hallgató
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
HERCEPTIN REZISZTENS EMLŐTUMOROK ADJUVÁNS TERÁPIÁJÁNAK LEHETŐSÉGEI

Epidemiológia, preventív medicina

Április 8., csütörtök

E1, E2

E1. Szekció április 8., csütörtök, 13:00-14:45

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Hunyadi János
Gábor Petra ÁOK V.
Előadások:

Végső Aranka ÁOK V.
DE OEC Gyermekklinika
SZÉRUM ÉS VIZELET INTERLEUKIN-6 SZINT VÁLTOZÁSOK PLATINA SZÁRMAZÉKOKKAL KEZELT GYEREKEKBEN

Tóth László ÁOK V.
DE OEC Orvosi Mikrobiológiai Intézet
P53 POLIMORFIZMUS ÉS MUTÁCIÓK GÉGEDAGANATOKBAN

Maráz Judit ÁOK VI.
DE OEC Pszichiátriai tanszék
MMPI –VIZSGÁLATOK PSZICHÓZISOK LEZAJLÁSA UTÁN

Puskás Szilvia ÁOK VI.
DE OEC Neurológiai Klinika
EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK A DE OEC NEUROLÓGIAI KLINIKA EPILEPSZIA ADATBÁZISÁNAK ELEMZÉSE ALAPJÁN

Fekete Gábor ÁOK VI.
DE OEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
GENETIKAI AMNIOCENTÉZIS ÁLTAL INDUKÁLT SZORONGÁS VIZSGÁLATA

Bakos Mónika ÁOK V.
DE OEC Magatartástudományi Intézet
POSTPARTUM DEPRESSZIÓ ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA EGÉSZSÉGES ÉS BETEG CSECSEMŐK ÉDESANYÁI KÖRÉBEN

Bíró Éva ÁOK V.
DE OEC Magatartástudományi Intézet
A GYERMEK HALÁLTUDATA

E2. Szekció április 8., csütörtök, 15:00-17:00

Helyszín: Szülészeti Klinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Degrell István
Gábor Petra ÁOK V.
Előadások:

Sztanek Ferenc ÁOK IV.
DE OEC II. Belgyógyászati Klinika
A FELNŐTTKORI CHRONIKUS IDIOPATHIÁS NEUTROPENIA BEMUTATÁSA NÉHÁNY ESET KAPCSÁN

Bényei Péter ÁOK V.
DE OEC Családorvosi Tanszék
A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS HOSSZÚ TÁVÚ KÖVETÉSE ÉS A SZÖVŐDMÉNYEK KORAI FELISMERÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI AZ ALAPELLÁTÁSBAN

Lajtos Tímea ÁOK V.
DE OEC Népegészségügyi Iskola, Megelőző Orvostani Intézet
DEBRECENI HAJLÉKTALANOK DEMOGRÁFIAI JELLEMZŐI ÉS EGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMÁI

Sinka Boglárka ÁOK VI.
DE OEC Belgyógyászati Intézet, Nephrológiai Tanszék
DIALIZÁLT NŐBETEGEK FOGAMZÓKORI PROBLÉMÁI

Szatmári Edina ÁOK VI.
DE OEC Tüdőgyógyászati Klinika
A COPD PROGRESSZIÓJÁBAN ÉS PROGNÓZISÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ ÉS MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK

Szűcs Ágota ÁOK V.
DE OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika
MENNYIBEN VALÓSULNAK MEG A LIPID TERÁPIÁS CÉLÉRTÉKEK A MINDENNAPI GYAKORLATBAN?

Újj Anikó ÁOK VI.
DE OEC Gyermekklinika
A CYSTAS FIBROSISOS GYERMEKEK GONDOZÁSI EREDMÉNYEI DEBRECENBEN ÉS HAJDÚ – BIHAR MEGYÉBEN

Velegi Marietta ÁOK V.
DE OEC Családorvosi Tanszék
DOHÁNYZÁSI SZOKÁSOK ÉS AZ AZOKAT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK EGY KISVÁROS 10-18 ÉVES DIÁKJAI KÖRÉBEN

PhD Szekciók

Április 9., péntek

P9, P10, P11

P9. Szekció április 9., péntek, 10:00-12:00

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Szegedi Gyula
Bálint Bálint László III. é. PhD hallgató
Előadások:

Bálint Bálint László III. PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Mol. Biol. Intézet
TRANSZKRIPCIÓSZABÁLYOZÁS VIZSGÁLATA TELJES GENOMI MEGKÖZELÍTÉSBEN

Csősz Éva PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
A TRANSDAB - TRANSZGLUTAMINÁZ SZUBSZTRÁT ADATBÁZIS - KÉSZÍTÉSE ÉS ISMERTETÉSE

Djazayeri, Katayoun PhD II.
DE OEC Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet
PROTECTIVE EFFECT OF ROSIGLITAZONE, AN INSULIN SENSITIZER DRUG, AGAINST 5-FLUOROURACIL-INDUCED MYELOTOXICITY *IN VIVO* IN MICE.

Horváth Gábor PhD hallgató
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
ERBB2 DIMERIZÁCIÓ ÉLŐ SEJTEK FELSZÍNÉN: ENERGIA TRANSZFER MÉRÉSEKKEL KIEGÉSZÍTETT MOLEKULA MODELLEZÉS

Kapitány Anikó I. levelező PhD hallgató
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika, Regionális Immunológiai Laboratórium
RHEUMATOID ARTHRITIS ASSZOCIÁLT HLA-DR ALLÉLOK GYAKORISÁGA EGY HAZAI BETEGCSOPORTBAN

Márka Marietta PhD hallgató, Bessenyei Beáta
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika
AZ INTERLEUKIN-10 PROMÓTER POLIMORFIZMUS A MAGYARORSZÁGI SJÖGREN-SZINDRÓMÁBAN, VALAMINT HODGKIN-KÓRBAN SZENVEDŐBETEGPOPULÁCIÓBAN

Miklóssy Gabriella II. PhD
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
FLUORESZCENS MÉRÉSI MÓDSZER KIFEJLESZTÉSE RETROVIRÁLIS PROTEINÁZOK AKTIVITÁSÁNAK MEGHATÁROZÁSÁRA

Szentesi Gergely PhD hallgató
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Tanszék
ÁRAMLÁSI CITOMÉTEREN MÉRT ADATOK KIÉRTÉKELÉSÉRE SZOLGÁLÓ SZOFTVER FEJLESZTÉSE (FLEX)

P10. Szekció április 9., péntek, 13:00-14:45

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Damjanovich Sándor
Pór Ágnes III. é. PhD hallgató
Előadások:

Papp Ildikó I. évf. PhD hallgató
DE OEC Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet
HCN2 IONCSATORNÁK EXPRESSZIÓJA A GERINCVELŐ HÁTSÓ SZARVÁBAN

Pál Balázs PhD III.
DE OEC Élettani Intézet
Kv3.4- ÉS Kv4.2-MEDIÁLT TRANZIENS ÁRAMOK EGYÜTTES JELENLÉTE PATKÁNY NUCLEUS COCHLEARIS BUSHY SEJTEKEN

Petrás Miklós dr. III. PhD hallgató
DE OEC Idegsebészeti Klinika – Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
ERBB2, BETA-1 INTEGRIN ÉS LIPID RAFT ASSZOCIÁCIÓ TUMOR SEJTEKEN

Pór Ágnes PhD III.
DE OEC Élettani Intézet
KALCIUMKÖTŐ FEHÉRJÉK MEGOSZLÁSA PATKÁNY NUCLEUS COCHLEARISBAN

Somodi Sándor dr. II. é. PhD
DE OEC Biofizikai És Sejtbiológiai Intézet
A Kv1.3 K^+ CSATORNÁK INAKTIVÁCIÓJÁNAK PH-FÜGGŐ VÁLTOZÁSA: A HIS399 SZEREPE

Szántó Tímea II PhD
DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
DINAMIKUS ÉS SZTATIKUS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT IMMOBILIZÁLT VWF-RA SPECIFIKUS FÁGOK HATÁSA A THROMBOCYTA ADHÉZIÓRA

Szilágyi Szabolcs dr. PhD III
DE OEC Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék
A MYOMESIN MYOCARDIÁLIS KONTRAKTILITÁSBAN JÁTSZOTT SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA

P11. Szekció április 9., péntek, 15:00-16:00

Helyszín: I. Belklinika tanterme
Elnök: Prof. Dr. Molnár Péter
Varga Orsolya I. é. PhD hallgató
Előadások:

Döbrőssy Bence PhD hallgató
DE OEC Magatartástudományi Intézet
AZ EGÉSZSÉGMEGŐRZÉS ETIKAI KÉRDÉSEI

Kiss Emőke-Rozália PhD Hallgató
DE OEC Magatartástudományi Intézet
A CSALÁD SZEREPE A GYERMEKVÁLLALÁSBAN

Molnár Angéla dr. PhD hallgató
DE OEC Magatartástudományi Intézet
LEHET-E JOGSZABÁLYOKKAL ÉLETET MENTENI? - A SZERVÁTÜLTETÉSEK

Varga Orsolya dr. I. PhD
DE OEC Magatartástudományi Intézet
A KOMPLEMENTER MEDICINA OKTATÁSÁNAK INTEGRÁCIÓJA AZ ORVOSI CURRICULUMBA

Baráth Sándor II. PhD hallgató
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika, Regionális Immunológiai Laboratórium

PERIFÉRIÁS CD4+CD25^{high} SZUPPRESSZOR T-SEJTEK ARÁNYÁNAK NÖVEKEDÉSE PLAZMAFEREZIS HATÁSÁRA SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUSBAN (SLE) SZENVEDŐ BETEGEKNÉL

Háttér: A CD4+CD25^{high} T sejtek szuppresszor funkciót látnak el az immunválasz folyamatában. A szisztémás lupus erythematosus (SLE) súlyos eseteiben gyakran alkalmazott kezelési mód a plazmaferezis, előnyös klinikai hatásai miatt.
Célkitűzés: Kísérleteink célja az volt, hogy meghatározzuk a CD4+CD25^{high} T sejtek százalékos arányában bekövetkező napi változás mértékét a plazmaferezis kezelés időtartama alatt (4-5 nap).
Betegek és módszer: A méréseket öt, plazmaferezisen átesett betegnél végeztük el. A CD4+CD25^{high} T sejtek meghatározása áramlási cytometriás módszerrel, hármas festési technikával történt.
Eredmények: Azt tapasztaltuk, hogy a plazmaferezis fokozatosan és jelentős mértékben emelte a CD4+CD25^{high} T sejtek arányát. A szuppresszor sejtek arányának növekedésével párhuzamosan, az SLE betegség aktivitási indexe (SLEDAI) csökkent a kezelés időtartama alatt.
Konklúzió: Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a plazmaferezis előnyös klinikai hatásainak egyik oka lehet a megemelkedett CD4+CD25^{high} szuppresszor T sejtek aránya. A plazmeferezis alkalmas beavatkozásnak bizonyul a CD4+CD25^{high} T sejtek számának megemelésében, aminek klinikai jelentősége van autoimmun betegségek esetén és a transzplantációs tolerancia kialakításában.

Témavezető: Prof. Dr. Sipka Sándor

Barok Márk dr. III. PhD hallgató
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

HERCEPTIN REZISZTENS EMLŐTUMOR SEJTVONALAK VIZSGÁLATA SCID EGÉR MODELLBEN

Az epidermális növekedési faktor receptor családba tartozó erbB2, az emlőtumorok és petefészek daganatok 20-30 %-ában túlzott expressziót mutat, ami leggyakrabban a gén amplifikációjának tulajdonítható. Ez rossz prognózist jelent, valószínűbbek a metasztázisok, és műtét után is rövidebb a relapszusmentes túlélés.
A Herceptin - egy erbB2 ellenes egér monoklonális ellenanyag humanizált változata - önmagában is hatásos rákellenes hatású készítmény, de kemoterápiával kombinálva különösen hatékony. Sajnos, a kezelt esetek egy részében – a daganat erbB2 pozitivitása ellenére – a Herceptin hatástalan, vagy a kezelés folyamán hatástalanná válik.
Kísérleteink során két Herceptin rezisztens sejtvonalat tenyésztettünk SCID egerekben: A B585 sejtek tenyészetben nem szaporodnak, csak nude, vagy SCID egérben. A tenyészetben növő JIMT-1 sejteket sikerült SCID egerekben szaporítani. Mindkét sejtvonallal oltott egerek véréből keringő tumorsejteket mutattunk ki, ezzel lehetőségünk nyílik a metasztázisképződés folyamatának vizsgálatára olyan modell rendszerben, mely magába foglalja sejttenyészetben szaporodó sejteket, a primer tumort és a keringő tumorsejteket. Jelen munkánkban a B585 és a JIMT-1 sejtvonalak SCID egérben való tenyésztéséről, a primer tumorok és a primer tumorból levált, az egerek vérében keringő daganatos sejtek erbB2 geno- és fenotípusának jellemzéséről számolunk be.
A B585 és JIMT-1 emlőtumor sejteket fiatal nőstény SCID egerek bőre alá oltottuk. Az oltás után 3-4 héttel észleltük a daganatot az állatokban. Az első tumort 10 hét elteltével vettük ki. A kivett daganaton a következőket vizsgáltuk:
- Gyorsfagyasztott metszeteken konfokális mikroszkóppal tettük láthatóvá a sejtek erbB1 és erbB2 receptorait.
- Touch preparátumon FISH-sel kimutattuk az erbB2 gén amplifikációját.
- Az egerek vérében keringő tumorsejteket immuncitokémiával és FISH-sel vizsgáltuk.
A keringő tumorsejtek lehetőség nyitnak olyan szolid tumorok áramlási citométeres elemzésére, melyekből nehéz sejtszuszpenziót készíteni (pl. B585).

Témavezető: Dr. Szöllősi János

Barta Kitti PhD hallgató
I.sz. Belgyógyászati Klinika

CEREBRALIS KERINGÉS VASOVAGALIS SYNCOPE-BAN HEAD UP TILT TABLE TESZT SORÁN

Előzmények: A vasovagalis syncope (VVS) gyakori klinikai entitás, de az alapvető patofiziológiai folyamat még nem egészen ismert. Azok a változások, amelyek a cerebrovascularis rendszerben végbemennek VVS alatt még tisztázatlanok. A cerebrovascularis rezisztencia növekedésével és csökkenésével egyaránt magyarázzák kialakulását.
Célkitűzések: A munkánk célja az volt, hogy head-up tilt table (HUTT) teszttel provokált syncope alatt mérjük az artéria cerebri médiákban a szisztolés, a diasztolés átlagsebességet, és a pulsatiós indexet transcraniális Doppler ultrahang segítségével.
Betegek és módszerek: 18 beteget vizsgáltunk HUTT teszt segítségével, akiknek az anamnézisében syncope szerepelt. A vizsgálat előtt kizártunk egyéb neurológiai és kardiológiai okokat. A betegek életkora 42 év±13év, 12 volt nő és 6 férfi. A vizsgálatot 45 percig, illetve a rosszullét bekövetkeztéig végeztük 60 fokos dőlésszögben folyamatos EKG, vérnyomás monitorozás (Portapress) mellett, miközben transcranialis Doppler ultrahanggal (DWL Multi-Dop X4) követtük az artéria cerebri médiákban a véráramlási sebesség változását és mértük a pulsatiós indexet.
Eredmények: A syncope a teszt 5 - 45 (átlag: 23,3) percében következett be. A teszt alatt 3 betegnél lépett fel cardioinhibitoros, 9-nél vasodepressor, és 6 beteg esetén kevert típusú VVS. A szisztolés vérnyomás 140±19 Hgmm-ről 70±28 Hgmm-re csökkent syncope alatt. A vérnyomással paralel az áramlási sebesség is csökkent 70±16 cm/s-ról 27±12 cm/s-ra, amíg a pulsatiós index 0,81±0,14-ről 3,30±1,87-re növekedett. A pulsatiós index szignifikáns emelkedése már a syncope előtt 1 perccel észlelhető volt.
Konklúzió: A pulsatiós index növekedése sympathicus tónussal, a hypocapnia okozta hyperventillatioval, vagy a hypotensio miatt bekövetkező artériák collapsusával magyarázható. A HUTT teszt alatt alkalmazott transcranialis Doppler UH hasznos módszer a cerebralis perfúzió vizsgálatára.

Témavezető: Dr. Lőrincz István

Bálint Bálint László III. PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Mol. Biol. Intézet
TRANSZKRIPCIÓSZABÁLYOZÁS VIZSGÁLATA TELJES GENOMI MEGKÖZELÍTÉSBEN

Mára már lehetővé vált egy sejt transzkripciós profiljának fölvétele a teljes humán transzkriptomot tartalmazó DNS chippek segítségével. Ezzel a technikával egy sejt pillanatnyi állapotát jellemezhetjük, vagy különféle behatásokra adott válaszait tanulmányozhatjuk. A transzkripció szabályozása fehérje-fehérje kölcsönhatások sorozataként is leírható. A szabályozó fehérjék sejt és promóter specifikus komplexekbe rendeződve fejtik ki működésüket. Chromatin immunprecipitáció és microarray technika kombinációjával lehetőség nyílik teljes genomi megközelítésben vizsgálni ezen folyamatokat.
Munkánk során megkiséreltük a PPAR gamma receptor kötőhelyeinek térképezését egy 12000 CpG szigetet tartalmazó microarray segítségével.

Témavezető: Dr. Nagy László

Bodó Enikő PhD II., Telek Andrea PhD II.
DE OEC, Élettani Intézet és Department of Dermatology, UKE, Hamburg

A VANILLOID RECEPTOR-1 (VR1) FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATA HUMÁN SZŐRTÜSZŐBEN

A legújabb kutatási eredményeknek köszönhetően kiderült, hogy a vanilloid receptor-1 (VR1), melyek korábban kizárólag szenzoros neuronokon írtak le, számos non-neuronális sejtféleségen is kifejeződik. Jelen kísérleteinkben megvizsgáltuk a VR1 expresszióját humán bőr különféle sejtjeiben, valamint elemeztük a VR1 aktiválódásának következményeit humán szőrtüsző szervkultúra proliferációs modellben.

Immunhisztokémiai technika segítségével jelentős VR1 immunreaktivitást (VR1-ir) tapasztaltunk főként a bazális epidermális keratinocytákban, valamint az epidermis CD1a pozitív Langerhans-sejtjeiben. Ezen túlmenően a dermis számos sejtfélesége (szenzoros neuronok, ér-endothelium, simaizom elemek, verejtékmirigy epithelium, sebocyták, valamint a tryptase-pozitív hízósejtek) is VR1 pozitívnak bizonyult. Az epidermális melanocyták és a dermális fibroblasztok nem expresszálták a VR1-et. A VR1-ir ezen túlmenően megtalálható volt a szőrtüsző külső és belső gyökérhüvely (ORS, IRS), valamint a bulbáris mátrix keratinocytákban, míg a dermális papilla VR1 negatív volt. Hasonló VR1-ir mintázatot tapasztaltunk humán szőrtüsző szervkultúrában is. Mindezen adatainkat VR1-specifikus kvantitatív „real-time" PCR és Western blot kísérleteink is alátámasztották. A VR1 funkcionalitását elemezve kimutattuk, hogy a receptor aktiválása szőrtüsző szervkultúrában a VR1 agonista kapszaicinnel (0,1 – 30 μM) dózis-függően meggátolta a szőrszál elongációját, lecsökkentette a szőrtüsző proliferációját (csökkent a Ki67 pozitív sejtek száma), valamint apoptosist indukált a bulbus sejtjeiben (megemelkedett a TUNEL pozitív sejtek száma). A kapszaicin kezelés emellett a növekedésben lévő (anagén) szőrtüszők apoptótikus regresszióját is beindította (katagén transzformáció), ugyanakkor nem befolyásolta a szőrtüsző pigmentációját, valamint a differenciálódási marker filaggrin expresszióját.

Mindezen adataink – hasonlóan humán tenyésztett ORS keratinocytákon kapott eredményeinkhez – arra utalnak, hogy a VR1 jelentős szereppel bírhat a szőrtüsző komplex biológiájának szabályozásában. Adataink emellett rámutatnak a non-neuronális sejteken kifejeződő VR1 funkcionális jelentőségére is.

Témavezető: Dr. Bíró Tamás, Dr. Ralf Paus

Borbély Ágnes Anikó III. éves PhD hallgató
DE OEC, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

A HUMÁN PAPILLOMAVÍRUS 16 (HPV16) E6 ÉS E7 ONKOGÉNJÉNEK HATÁSA A SURVIVIN GÉN EXPRESSZIÓJÁRA

A survivin fehérje az apoptózis gátlása mellett a sejtosztódás szabályozásában is részt vesz. Fontos szerepet játszik a szövetek differenciálódásában és az embriogenezisben.
Normális esetben a felnőtt szövetekben a fehérje nem detektálható, de nagy mennyiségben expresszálódik a legkülönbözőbb daganatokban, így a méhnyakrák egyes stádiumaiban, különösen a progresszívebb formákban.
A cervix carcinoma kialakulásában lényeges szerepet tulajdonítanak a humán papillomavírusnak. A vírus onkoproteinjei (E6 és E7) beavatkoznak a sejtciklus működésébe, ezáltal a méhnyak malignus elváltozását indukálják.
Microarray vizsgálatokkal kimutatták, hogy a HPV 16 E6 és E7 onkoproteinje fokozza a survivin gén transzkripcióját is. Kísérleteinkben különböző sejtvonalakon néztük az E6 és E7 survivin génre gyakorolt transzaktivátor hatását. Tapasztalataink alátámasztották az E6 survivin gén promóterének aktiváló képességét, szemben az E7-tel, mely nem adott szignifikáns eredményt. Ugyanezeket a kísérleteket különböző HPV 16 E6 mutánsokkal is elvégeztük. A p53 tumorszuppresszor kötő képességét vesztett E6 formák aktiváló hatása a survivin génre elmaradt a vad típusétól. A p53 fehérje önmagában gátolta a survivin gén kifejeződését. Mivel az E6 a p53 ubiquitin-függő lebontását indukálja, lehetséges, hogy az E6 transzaktiváló hatása a survivinre részben a p53 degradációján keresztül valósul meg, és tekintettel arra, hogy az E6 képes gátolni a fertőzött sejtekben az apoptózist, elképzelhető, hogy ez a survivin gén transzaktiválása révén jön létre.
Humán embrionális fibroblasztot stabilan transzfektáltunk a HPV 16 E6 és E7 onkogénjeit hordozó retrovírus vektorokkal, majd ezeken a sejteken Northern blot analízissel kimutattuk, hogy az onkoproteinek egymástól függetlenül is képesek az endogén survivin mRNS szintjét megnövelni.

Témavezető: Dr. Veress György

Csoma Eszter III. PhD hallgató
Orvosi Mikrobiológiai Intézet
HUMÁN HERPESZVÍRUS 6 (HHV-6) LÁTENCIA MONONUCLEARIS PHAGOCYTAKBAN

A HHV-6 szeropozitivitás az átlagpopulációban meghaladja a 90 %-ot. Az akut fertőzés lezajlása után virális DNS-t csak a mononuclearis phagocytakban lehet kimutatni. A differenciálódott macrophagok elpusztulnak a vírusreplikáció hatására, így azok nem lehetnek a látencia közvetlen célsejtjei.
A humán monocyták *in vitro* HHV-6-tal történő fertőzése abortív replikációt eredményez, a szaporodás a korai gének expressziójának szintjén megáll. A fertőzött sejtekben késői antigéneket, illetve a felülúszóban infektív virionokat nem tudtunk kimutatni.
A vírusfertőzés hatására a monocyták differenciálódása lelassul, melyet macrophagra specifikus felszíni markerek (CD26, CD68) immunfluoreszcenciás vizsgálatával igazoltunk.
HHV-6 hatására a fertőzött sejtek jelentős mennyiségű interleukin-10-et és interferon-α-t termelnek. Blokkoló ellenanyagokkal vizsgálható ezen cytokineknek a vírusszaporodásban és a sejtdifferenciációban betöltött szerepe.

Témavezető: † Dr. D. Tóth Ferenc

Csősz Éva PhD hallgató
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

A TRANSDAB - TRANSZGLUTAMINÁZ SZUBSZTRÁT ADATBÁZIS - KÉSZÍTÉSE ÉS ISMERTETÉSE

A transzglutaminázok a fehérjék Ca^{2+}-függő poszttranszlációs módosítását katalizáló enzimek, amelyek képesek epszilon-(gamma-glutamil)lizin izopeptid kötések létrehozására illetve hidrolízisére és meghatározott glutamin oldalláncok deamidálására. A TG2 és TG3 rendelkezik GTPáz aktivitással, GTP jelenlétében G fehérjeként működve részt vesznek a szignalizációban.
A transzglutamináz szubsztrátok azonosítása nagyon fontos ezen enzimek működésének és funkciójának felderítésében. Számos transzglutamináz szubsztrátot azonosítottak és jelenleg egy adatbázis rendszerezi az enzim által szubsztrátként használt szekvenciákat és ezek referenciáit (www.crisceb.unina2.it/TRANSIT/) anélkül, hogy információkat tartalmazna a szubsztrát fehérjék szerkezetére és azonosításának módjára vonatkozóan. A jelenleg ismert transzglutamináz szubsztrátok többségét *in vitro* körülmények között azonosították és fontos kérdés, hogy ezek közül melyeket fogad el az enzim *in vivo* körülmények között is.
Célul tűztük ki egy olyan adatbázis létrehozását, amely részletes szerkezeti információkat tartalmaz az azonosított szubsztrát fehérjékről, különös tekintettel az *in situ* azonosított szubsztrátokra.
Az általunk készített adatbázis a Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet honlapján található (www.biochem.dote.hu/TranSDAB/) és hat transzglutamináz típus 149 szubsztrátját tartalmazza. Minden esetben szerepel a szubsztrát neve, az azonosítás módja (in vitro/in situ), sejten belüli lokalizációja, a faj, amelyből kimutatták az illető szubsztrát fehérjét, valamint referenciaként a megfelelő cikk PubMed összefoglalója közvetlen csatlakozási lehetőséggel a PubMed honlapra.
Adatbázisunk szerkezeti információkat is tartalmaz; fel vannak tüntetve a transzglutamináz által katalizált transzamidálási/deamidálási reakcióban szerepet játszó glutamin illetve lizin oldalláncok, valamint abban az esetben amikor van használható kristályszerkezet az illető fehérjéről és ismertek a reakcióban résztvevő oldalláncok, VMD segítségével elkészítettük a molekula forgatható, háromdimenziós képét.
További csatlakozási lehetőségeket építettünk be adatbázisunkba; elérhető az illető fehérje Expasy/TrEMBL adatlapja, a megfelelő PDB fájl (ha létezik) továbbá csatlakozni lehet a TRANSIT honlapjára.

Témavezető: Dr. Fésüs László

Djazayeri, Katayoun PhD II.
DEOEC Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

PROTECTIVE EFFECT OF ROSIGLITAZONE, AN INSULIN SENSITIZER DRUG, AGAINST 5-FLUOROURACIL-INDUCED MYELOTOXICITY *IN VIVO* IN MICE.

Aims: Insulin is an early-acting growth factor for hemopoietic progenitor cells. It is widely used in cell cultures. The use of insulin *in vivo* is hindered by its numerous metabolic effects. We investigated if rosiglitazone, an insulin sensitizer, could confer protection against 5-fluorouracil (5-FU)-induced myelotoxicity.
Methods: Myelotoxicity is characterized by the decrease in cellularity, frequency and content of granulocyte-macrophage progenitors (CFU-GM) in femoral bone marrow (BM); whereas, changes of the previous parameters together with the absolute neutrophil count (ANC) signified the regeneration. A single 100 mg/kg 5-FU i.p. caused marked myelotoxicity in BDF_1mice. Groups were treated with rosiglitazone in increasing doses for 5 days before 5-FU and with vehiculum for the controls instead of rosiglitazone.
Results: Rosiglitazone pretreatment increased CFU-GM colony numbers dose-dependently on the 2nd day after BM damage compared with that in mice treated with 5-FU alone ($P<0.01$-0.001). Colony numbers were remained significantly higher for 4 days and due to this more intensive proliferation, CFU-GM pool regenerated earlier than in controls. By the 6th day CFU-GM content of femoral BM was expanded in the group pretreated with 6 mg/kg even to greater than the normal value. By the 10th day the BM cellularity was fully restored, while it did not reach its original value in the non-pretreated group ($P<0.001$). Nadir of ANC was less deep in pretreated mice and ANCs remained significantly higher during the observal period.
Conclusions: From these results we can conclude that rosiglitazone pre-treatment had a myeloprotective effect in mice and facilitated the regeneration of BM, possibly by amplifying endogenous insulin action. It may prevent infections associated with neutropenia caused by cytostatic drugs, which are the most common reasons of mortality in malignant diseases.

Témavezető: Dr. Benkő Ilona

Döbrőssy Bence PhD hallgató
Magatartástudományi Intézet

AZ EGÉSZSÉGMEGŐRZÉS ETIKAI KÉRDÉSEI

Az egészségfejlesztés széles körben elfogadott törekvés. Erős politikai és társadalmi támogatottságot élvez. Szűkebb értelemben a tevékenység arra irányul, hogy javítson emberek egészségi állapotán, a tágabb WHO definíciót figyelembe véve pedig emberek jólétének javítása a cél. Annyira elfogadott, hogy számos etikai, morális problémán átsiklunk. Előadásom célja ezeknek a dilemmáknak a felszínre hozása és értékelése.
Az egészségmegőrzésen sokat segítene, ha etikai szempontból is elemezné stratégiáit, mert javíthatná a programok elfogadhatóságát, így a részvételi arányokat. Az egészségmegőrzés stratégiái a szervező által és nem a fogadó által kezdeményezettek. Nem a lakóság fordul az egészségmegőrzőhöz egy igénnyel, hanem az egészségmegőrző fordul a lakossághoz egy programmal.

- Az egészségmegőrzés elmélete és gyakorlata is alapvetően morálisán invázív, és értékekkel átszőtt. Olyan értékítéleteken, világképen alapul, melyek etikai kérdéseket vetnek fel:
- Mi az egészség-értékünk? Az élet szentsége? Az élet minősége? Tehetünk-e jót valakivel akarata ellenére?
- Az egészség holisztikus definíciója hozzájárult ahhoz, hogy az egészség(fejlesztés) legyen az új moralitás, amin keresztül az egyén jellemét megítélik
- A *viselkedésváltoztatás* felveti a szabad akarat kérdését. Mennyire tudja az egyén, főleg depriválta, hátrányos helyzetű egyének befolyásolni saját viselkedését, egészségét?
- *A strukturális megközelítés* is komoly moráliskérdéseket vet fel. Milyen eszközöket vethet be egy társadalom az egyéni viselkedés korlátozására?
- Menyire járul hozzá a szelektív egészségnevelés a társadalmi különbségek fokozásához?
- Nem beteg emberek jelentik a célcsoportot, hanem magukat egészségesnek tartó egyének, akikben az egészségvédelem betegségtudatot ébreszthet, megbetegítheti őket.

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Péter

Erdélyi Katalin II. PhD hallgató
DEOEC Orvosi Vegytani Intézet

A POLI-ADP-RIBOZILÁCIÓ SZEREPE A549 TÜDŐEPITHELSEJTEK GYULLADÁSOS KEMOKIN- ÉS CITOKINEXPRESSZIÓJÁNAK SZABÁLYOZÁSÁBAN.

A poli-ADP-riboziláció során a sejtmagban található poli(ADP-ribóz) polimeráz-1 (PARP-1) DNS károsodás hatására aktiválódik, és a NAD^+-ot ADP-ribózra hasítja, majd az ADP-ribóz egységekből hosszú, elágazó $(ADP\text{-}ribóz)_n$ polimert szintetizál. A polimerek lebontását a poli(ADP) glikohidroláz (PARG) katalizálja. A PARP gátlószerek gyulladásgátló és ischaemia-reperfúzió ellen védő hatásait részletesen dokumentálták. A jelenség hátterében egyrészt feltételezik, hogy a PARP inhibítorok gátolják az oxidatív stressz által erősen stimulált poli-ADP-riboziláció – NAD^+ és ATP depléció révén megvalósuló - citotoxikus hatását. Másrészt ismeretes, hogy a PARP-1 részt vesz a transzkripciós apparátus működésében, és szabályozza többek között a gyulladásos mediátorok termelődését. A stimulustól és a sejttípustól függ azonban, hogy a PARP-1 transzkripciós hatásához szükség van-e az enzim aktivitásához. Nem ismert továbbá, hogy a transzkripciós szabályozásban mi a PARG szerepe. Kísérleteinkben PARP és PARG gátlószerek (PJ34 és gallotannin) transzkripciós szabályozó hatásait vizsgáljuk TNF-alfával és IL1-bétával stimulált A549 II-es típusú tüdő epitél sejtekben. Nylon membrán alapú tematikus makroarray-vel (Superarray) kimutattuk, hogy míg a PJ34 esetében jelentős változást nem tapasztaltunk (csupán a RANTES expressziója csökkent), a gallotannin jelentős mértékben gátolta több gyulladásos citokin és kemokin gén (MCP-2, RANTES, IL1béta, MIP-1béta, MCP-2, IL1alfa, GCP-2, ENA-78) expresszióját. Eredményeinket RT-PCR technikával is megerősítettük. A gyulladásos válaszban fontos szerepet játszó transzkripciós faktorok (NFκB, STAT-1, AP-1) aktiválódásának gátlását feltételezve a jelenség hátterében, EMSA (electrophoretic mobility shift assay) módszerrel vizsgáltuk, hogy az inhibitorokkal történő előkezelés hatására hogyan változik a transzkripciós faktorok DNS-kötő aktivitása. Az NFκB esetében már igazoltuk, hogy míg a PJ34 közepes mértékben, addig a gallotannin erősen gátolja a transzkripciós faktor aktiválódását, de még nem tudjuk, hogy a gátlás a foszforiláció, a nukleáris transzlokáció, vagy a transzaktiváció szintjén történik-e. A másik két transzkripciós faktor vizsgálata folyamatban van. Eredményeink alapján valószínű, hogy a poli-ADP-ribozilációs aktivitás fokozódása nem szükséges a legtöbb gyulladásos kemokin és citokin termelődéséhez A549 sejtekben, de a PARG gallotanninnal történő gátlása – valószínűleg a PARP-1 hiper-auto-poli-ADP-ribozilációja révén - jelentős transzkripciós gátlást okoz.

Témavezető: Dr. Virág László

Erdős Erika PhD hallgató
DEOEC Immunológiai Intézet

A SAP CSALÁDBA TARTOZÓ ADAPTOR MOLEKULÁK SRC KINÁZOKKAL VALÓ INTERAKCIÓINAK VIZSGÁLATA

A SLAM fehérje (Signaling Lymphocytic-Activation Molecule) aktivált T-sejteken, NK-sejteken és dendritikus sejteken kifejeződő, homoasszociációra képes koreceptor, amelynek fontos szerepet tulajdonítanak a naív T-sejtek T_{H1} vagy T_{H2} effektor sejtek irányába történő differenciációjának szabályozásában. A SLAM szabályozó funkciója a SAP (SLAM-Associated Protein) adaptor molekulacsalád fehérjéinek közvetítésével érvényesül, mivel a SLAM foszforilációját végző Src kinázok kapcsolódása és szabályozása az ebbe a családba sorolható SAP és EAT-2 proteinek ellenőrzése alatt áll. A SLAM közvetítette szignál út fontosságára utal, hogy a SAP funkciójának kiesése egy fatális immundeficiencia, az XLP (X-Linked Lymphoproliferative Disease) tünetegyüttes kialakulásához vezet. Szerkezeti adatok szerint a SAP fehérje kölcsönhatása a Fyn kináz SH_3 doménjével stabilizálja az enzim nyitott, aktív konformációját, majd elindítja a SLAM által kiváltott jelátviteli folyamatokat. A SAP nemcsak az SH_3, hanem a kináz doménen keresztül is képes kötődni a Fyn kinázhoz, mely interakció funkcionális jelentősége máig nem tisztázott.

Kísérleteink során arra kerestük a választ, hogy a SLAM receptorral együtt kifejeződő Src kinázok közül a Fyn mellett még melyek képesek a SAP és az EAT-2 molekulákkal kölcsönhatásba lépni. Ebből a célból olyan plazmidokat készítettünk, amelyek az általunk kiválasztott Src kinázokat (Fyn, Hck, Lyn, mFgr és Lck), továbbá azok SH_3 vagy kináz doménjeit expresszálják élesztő vagy emlős sejtekben (293T fibroblaszt). Élesztő kettős hibrid rendszerben kimutattuk, hogy valamennyi enzim a kináz doménen keresztül köti a SAP és az EAT-2 molekulákat. Mutáns enzimeket kódoló konstrukciók felhasználásával azt igazoltuk, hogy a Lyn és a Hck kináz funkciójának elvesztéséhez vezető pontmutációk (Lyn K275D, Hck K269E) az interakció megszűnését eredményezik. A SAP/Fyn-SH_3 kötéshez hasonló kölcsönhatást azonban az általunk vizsgált Src kinázokkal nem sikerült kimutatni. Bizonyított, hogy a SAP és az EAT-2 a Fyn kinázon kívül az Lck és a Lyn aktivációjára is képes, így feltételezésünk szerint a kináz doménnel történő interakció eddig ismeretlen mechanizmussal vezet ezen enzimek aktivációjához. A SAP és az EAT-2 adaptorok kináz doménekkel való kölcsönhatásának az enzim aktivitásra gyakorolt hatását és annak mechanizmusát *in vitro* kináz tesztek segítségével 293T fibroblaszt sejtekben tervezzük tovább vizsgálni.

Témavezető: Dr. Lányi Árpád

Fenyvesi Ferenc levelező PhD hallgató
Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

A P-GLIKOPROTEIN PUMPAMŰKÖDÉSÉNEK GÁTLÁSA KONFORMÁCIÓ-ÉRZÉKENY ANTITEST SEGÍTSÉGÉVEL

A rosszindulatú daganatok eredményes gyógyszeres kezelésének gátat szabhat a kemoterápiás szerekkel szemben kifejlődő rezisztencia, melynek egyik fontos mechanizmusa az un. multidrog rezisztencia. Utóbbi jelenség hátterében leggyakrabban a P-glikoprotein (Pgp) transzportfehérje áll, mely a zsiroldékony vegyületek széles spektrumát aktiv pumpa működés révén eltávolitja a sejtekből, ezzel szubtoxikus szint alá csökkentenve a citosztatikumok intracelluláris koncentrációját.

Munkánk a Pgp működésére illetve transzportfunkciójának gátlási lehetöségeire összpontosul. A pumpa egyes szubsztrátjainak, modulátorainak megkötése kapcsán a Pgp katalitikus ciklusa során konformációváltozást szenved, mely az UIC2 monoklonális antitest Pgp-hez való nagyobb mértékű kötődésével jár együtt. Ugyanekkor egy második, nem konformációszenzitív antitest kötődése visszaszorul, ami áramlási citometriás módszerrel jól nyomon követhető. Korábbi kísérleteink szerint a kétféle antietst kötődési arányából adódó érték (ezen un. *a*ntitest *k*ompeticiós *t*esztből számitott *AKT*-érték) alapján a Pgp szubsztrátok-modulátorok két csoportja különböztethető meg: a nagy AKT-értékű szubsztrátok közé az eddig ismert legjobb gátlószerek tatoznak.

Ismert, hogy az UIC2 önmagában gátolni képes a Pgp-t, de ez a gátlás nem teljes és nagyon variábilis. Amennyiben a pumpa egy jó gátlószerével (pl.: ciklosporin A) kezeljük a sejteket, az UIC2 kötődése megnő és a gátlás is fokozódik. A gátlószer eltávolítása után a felkötődött antitest konzerválja a pumpafunkció gátlását. Feltehetően az UIC2 a Pgp-t abban a konformációs állapotában rögzíti, amelyben nem képes transzportálni. A pumpafehérje gátlása így antitesttel is teljessé tehető és tartósítható, szemben a gátlószerek átmeneti hatásával. Úgy tűnik, hogy a nagy AKT értéket adó, ill. a maximális UIC2 általi pumpagátlást előidéző szubsztrátok kategóriái jelentősen átfednek.

Vizsgáltuk az UIC2 általi pumpagátlásra kidolgozott protokollunk in vivo alkalmazásának lehetőségeit is. Pgp-pozitiv sejteket alvadásgátolt, teljes egér vér jelenlétében kezelve kimutattuk, hogy a gátlószerek önmagukban hatástalanná válnak, de együttes gátlószer + UIC2 kezelés teljes mértékű gátlást eredményezett. A fenti eredmények alapján jelenleg SCID egerekbe transzplantált emberi eredetű, Pgp^+ tumorokat alkalmazva az in vivo anti-Pgp antitest kezelés lehetőségeit – vagyis daganatok multidrog rezisztenciájának antitesttel történő legyőzésének esélyét - teszteljük.

Témavezető: Dr. Szabó Gábor

Grósz Gábor II. éves PhD hallgató
Debreceni Egyetem OEC, Humángenetikai Intézet

KÉT *NEUROSPORA* PROTEIN-FOSZFATÁZ GÉN EXPRESZSZIÓJÁNAK VIZSGÁLATA *ASPERGILLUS*BAN

Munkacsoportunk két Ser/Thr-specifikus protein-foszfatázzal foglalkozik *Neurospora crassa*-ban. A *ppp-1* az 1-es típusú Ser/Thr protein-foszfatáz (PP1) katalitikus alegységét kódolja. A *pzl-1* által kódolt új típusú protein-foszfatáz katalitikus doménje nagy homológiát mutat a Ppp1-gyel. A közeli rokon, ugyancsak fonalas ascomyceták közé tartozó *Aspergillus*ban a PP1 katalitikus alegységét a *bimG* kódolja.

Dr. John Doonannal (Norwich, Anglia) kooperációban végzett kísérleteink első felében arra voltunk kíváncsiak, hogy vajon evidens-e az, hogy a Ppp-1 és a BimG-protein egymásnak funkcionális homológjai, azaz az előbbivel lehetséges-e komplementálni az utóbbi hiányát. A Ppp-1 és Pzl-1 proteinek közti homológiából ugyancsak következhet egy funkcionális felcserélhetőség, vagyis komplementáció. Kérdéseink megválaszolásához a fehérjék cDNS-eit *Aspergillus*ban működő expressziós vektorba (pAL3X) klónoztuk a Gateway-rendszer segítségével, majd transzformáltuk *bimG*-mutáns (JHD004) és vad típusú (GR5) törzsekbe. A transzformánsokkal elvégzett komplementációs kísérletek eredménye meglepő volt: úgy tűnik, nincs komplementáció. Későbbiekben a megállapítás helyességét szeretnénk igazolni a génexpresszió detektálásával, azaz kimutatni, hogy a komplementáció hiánya nem a sikertelen expressziónak tulajdonítható-e.

Vizsgálataink másik felében a Ppp1 és Pzl-1 proteinek lokalizációját próbáltuk meghatározni GFP-fúzió segítségével. A BimG-GFP fúziós protein a nucleolus, az SPB, a hifacsúcs és a szeptum területére lokalizálódik. A Ppp-1 és Pzl-1 lokalizációja mindezidáig ismeretlen. Ezen kísérleteinkben felhasznált plazmidok lényegében csak a GFP-fragmentum tekintetében tértek el a korábbi konstrukcióktól. A vizsgált gének mindkét végére terveztünk GFP-fúziót, nem tudván valójában melyik fog működni. Sikerült kimutatnunk a Pzl-1-GFP termék expresszióját, amely eléggé diffúz módon, mind a sejtmagban, mind a citoplazmában detektálható. A pontosítás további citológiai vizsgálatot igényel.

Témavezető: Dr. Fehér Zsigmond

Halasi Gábor PhD hallgató
DEOEC Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

VESTIBULARIS LÉZIÓ INDUKÁLTA VÁLTOZÁSOK AZ EXTRACELLULÁRIS MÁTRIX MOLEKULÁK MEGOSZLÁSÁBAN A BÉKA IDEGRENDSZERÉBEN.

Az extracelluláris mátrix (ECM) molekuláinak fontos szerepe van az idegrendszer fejlődésében és regenerációjában. Az ECM szerepe legjobban alacsonyrendű gerincesekben vizsgálható, mert ellentétben az emlősökkel, ezen állatokban az átvágott vestibulocochlearis ideg regenerációra képes. A regenerálódó rostok benőnek a központi idegrendszerbe és megtalálják eredeti célterületüket.

Jelen vizsgálatainkban a hyaluronsav (HA) és a laminin expressziójának változását tanulmányoztuk békákban postganglionáris vestibuláris axotómiát követően. Ezen molekulák eloszlás-változását a 3. post-operatív naptól a 6. hétig figyeltük meg. A HA próba és laminin immunreakció intenzitásváltozását kép-analízissel objektivizáltuk.

A HA próba intenzitása a vestibuláris magok sejtjeit körülvevő perineuronalis net-ben szignifikánsan csökkent az ipsilaterális oldalon és kisebb mértékben a contralaterális oldalon a műtétet követően. A belépési zónában a HA próba intenzitása emelkedett a 2. postoperatív hétig mind a két oldalon, majd a regeneráció feltételezett kezdetétől, a 3. postoperatív héttől, csökkent.

A laminin immunreakció intenzitása a VIII. agyideg perifériás részében megemelkedett, és csúcsát contralaterálisan az ötödik, ipsilateralisan az első hét végén érte el. A központi idegrendszerben a tractus vestibularis normál pozíciójához képest lateralisan mutatható ki laminin, mely a regenerálódó rostok lateralizációját jelzi.

Eredményeink azt mutatják, hogy a VIII. agyideg regenerációját mind a központi, mind a perifériás részen az ECM molekulák expressiójának változása követi. Az ellenoldalon megfigyelhető változások feltételezhetően a commissuralis rostok aktivációjával állnak kapcsolatban.

Témavezető: Dr. Matesz Klára

Horváth Gábor PhD hallgató
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

ERBB2 DIMERIZÁCIÓ ÉLŐ SEJTEK FELSZÍNÉN: ENERGIA TRANSZFER MÉRÉSEKKEL KIEGÉSZÍTETT MOLEKULA MODELLEZÉS

Az emlőtumoroknál és egyéb rákos megbetegedéseknél fontos szabályozó szerepet játszik az epidermális növekedési faktor receptor család, melyek közül az erbB2 fehérje túlzott expressziója kifejezetten rossz prognózissal társítható. Az elmúlt években kifejlesztésre kerültek olyan lehetséges immunterápiák, melyekben anti-erbB2 antitestek megállítják a sejtek növekedését, ezáltal növelve egyéb kemoterápiák hatékonyságát. Az egyes antitestek elhelyezkedése és ezek biológiai hatása közötti korreláció felfedése fontos információt szolgáltatna új terápiák kifejlesztéséhez más rendszerekben is.

Kísérleteink során az erbB2 epitóp térképét energia transzferes mérésekkel vizsgáltuk. Az általunk használt módszer a fluoreszcencia rezonancia energia transzfer meghatározása áramlásos citométerrel történő méréssel (FCET), amellyel két, spektrálisan átfedő fluorofór távolságát (közelségét) lehet meghatározni 1–10 nm-es tartományban. A kísérletekhez Cy3 és Cy5 festékekkel jelölt monoklonális antitest Fab-kat használtunk donor–akceptor párként. Azt találtuk, hogy a 4D5 és a 2C4 van legközelebb egymáshoz (6,2 nm) és a 7C2 a 2C4-hez van közel (7,9 nm), még a 4D5-től távolabb (8,1 nm) található. Az F5-cys (scFv) mind a három Fab-tól messze helyezkedett el, de még a 2C4-hez volt legközelebb (8,5 nm). A membrántól való távolságuk: az F5-cys van a legközelebb (4,6 nm), míg a többi messzebb (6 – 7,5 nm) van a membrántól.

Egy új modellt állítottunk fel az erbB2 receptor majdnem teljes szerkezetére. A modell három konzervatív szakaszt tartalmaz, melyeknek ismert a röntgen kristály-szerkezete: az extracelluláris domént, a transzmembrán régiót és homológia alapján a tirozin-kináz aktivitásért felelős régiót. Az így készült modell erbB2 szerkezet dimerére sikerült elhelyeznünk a 4D5 és 2C4 Fab antitesteket. Ezen kívül két tetramer szerkezetet is kaptunk, melyek kielégítik a FCET mérésekben kapott távolság feltételeket. Ezek a tetramerek nemcsak az extracelluláris dimerizációs hurkon, de a tirozin-kinázon keresztül is kapcsolódnak egymáshoz. Olyan oligomer szerkezeteket is felállítottunk, melyek egymáshoz való kapcsolódása felváltva történik a két dimerizációs hely között.

Témavezető: Dr. Szöllősi János

Horváth László II. é. levelező PhD
DE OEC, Neurológiai Klinika, Egyetemi Gyógyszertár

AZ INDUKÁLT EPILEPSZIÁS ROHAM HATÁSA A CEREBRÁLIS VÉRÁRAMLÁSRA ÉS AZ AGYI ANYAGCSERÉRE

Bevezetés: Az epilepsziás rohamok alatt igen összetett, sokirányú és egymással bonyolult összefüggésben álló anyagcsere folyamatok alakulnak ki. Különösen igaz ez, ha a roham a stroke acut fázisában, esetleg cerebrális thrombolysist követő reperfúziós sérülés alatt alakul ki. Ezért tűnt indokoltnak vizsgálni a Metrazollal indukált epilepsziás roham hatását a cerebrális lokális véráramlásra, az agyi anyagcserére.
Módszer: A megfigyeléseinket 33 altatott nyúlon végeztük. Mértük az átlagos vérnyomást, a pulzust, a légzési frequenciát, a lokális cerebralis véráramlást (LCV), a rendelkezésre álló oxigént (aO_2), az EEG power spektrumát (PSEEG), az arteriás pH-t és a vérgázokat, a vércukorszintet. Az állatok első csoportjában a jobb oldali carotis internát és externát 15 percre lekötöttük és ezt követően 100 mg Metrazollal idéztünk elő epilepsziás rohamot. Az állatok második csoportjában az arteria cerebri media (ACM) 1 órás occlusióját követő 60 perces recirkulációt követően indukáltunk görcsrohamot. A 3. csoport kontroll állatokból állt.
Eredmények: Az ACM embolizációja és a recirkuláció emelte a vércukorértéket, amit az epilepsziás roham tovább növelt (10,3±3,3 vs. 17,2±7,0; 14,9±4,8 vs. 16,1±6,0; 8,36±2,9 vs. 11,5± 2,5 mmol/l). A rohamok minden csoportban acidosist (7,36±0,05 vs 7,1±0,2; 7,36± 0,1 vs. 7,21±0,17 és 7,38±0,05 vs. 7,12±0,17), valamint hypocapniát okoztak. A rohamok emelték az átlagos vérnyomást, de az emelkedés mértéke kisebb volt a carotis lekötött és recirkulációs csoportban, mint a kontrollban. A LCV a görcsroham alatt mindegyik csoportban növekedett ipsilateralisan is, az emelkedés mértéke a recirkulációs csoportban volt a legkifejezettebb. Ezzel egyidejűleg az utóbbi csoportban az átlagos aO_2 szintje csökkent, mert az oxigén felhasználás fokozódott. A carotis lekötése után az epilepsziás rohamok mérsékelt LCV és aO_2 emelkedést okoztak. A PSEEG az érintett oldalon az ischaemia-recirkulációt és a rohamot követően is csökkent. Epilepsziás roham alatt a vérnyomás emelkedését azonnal követi az LVC emelkedése, kivéve a recirkulációs csoportot, ahol ez csak 50 s múlva következik be. Az oxigén felhasználás az áramlásfokozódáshoz képest átlagosan csak 26 s múlva növekszik, a ligatúrás csoportban viszont megelőzi azt.
Következtetés: Eredményeink alapján acut cerebrális ischaemiában az epilepsziás roham kedvezőtlen hatású az agyi véráramlásra és anyagcserére, valamint növelheti a reperfúziós károsodást.
Témavezető: Dr. Fekete István

Horváth Péter PhD hallgató
DEOEC Farmakológia és Farmakoterápiai Intézet
PATKÁNY TRPV1 RECEPTORT TERMELŐ STABIL SEJTVONAL ELŐÁLLÍTÁSA

A vanilloid receptor 1 (TRPV1) a polymodális fájdalom érző neuronokon található hővel és kémiai anyagokkal aktiválható nem szelektív kation csatorna. Korábban a receptor tulajdonságait élő állatokon vagy az érző ganglionokból készített elsődleges sejt kulturán lehetett tanulmányozni. A TRPV1 gén klónozása lehetővétette, hogy a receptort transzfektált sejtekben is tanulmányozni lehessen. Az itt bemutatott munka célja egy olyan stabilan transzfektált sejt vonal létrehozása, mely expresszálja a klónozott patkány TRPV1 cDNS-t és jól használható a vanilloid receptor 1 tanulmányozására.

Elsőként a TRPV1 mRNS-t egy lépéses RT-PCR-al amplifikáltuk patkány trigeminális dúcból preparált teljes RNS-ből kiindulva. Az így nyert cDNS-t plasmidba klónozva restrikciós emésztéssel és szekvenálással ellenőriztük. Ezután a korrekt cDNS-t egy CMV promoterrel meghajtott emlős expressziós vektorba klónoztuk, két féle módon. Az egyik vektor csak a TRPV1 receptort termeli, míg a másikban a receptor hozzá van kapcsolva a zölden fluoreszkáló GFP fehérjéhez, mely a könnyű detektálást teszi lehetővé. HT1080-as emberi sejteket transzfektáltunk a vektorokkal és a TRPV1 fehérjét stabilan termelő klónokat szelektáltunk. A klónokban a receptor termelést RT-PCR, Western blot és fluoreszkáló mikroszkópia segítségével igazoltuk.

Ezen sejt vonalakon végzett kísérletek eredményeiből válogatva bemutatunk kálcium beáramlás és mitochondrium membrán potenciál együttes mérést, receptor agonista dózis-hatás görbéjének meghatározását radioaktív calcium módszerrel és agonista által indukált sejt halál mérését fluoreszkáló módszerrel.

Témavezető: Dr. Szilvássy Zoltán

Ilyés Hedvig I.é. PhD
DE TTK Mikrobiológiai és Biotechnológiai Tanszék

AZ *ASPERGILLUS NIDULANS* GOMBA KARBON KATABOLIT REPRESSZIÓJÁT A NÖVEKEDÉSI RÁTA SZABÁLYOZZA

Gyorsan hasznosuló szénforrás – tipikusan glükóz – jelenlétében a lassabban hasznosulók lebontásához szükséges enzimeket kódoló gének represszálva vannak. A jelenséget karbon katabolikus szabályozásnak nevezzük. Fonalas gombákban a katabolikus repressziót a *creA* gén terméke közvetíti, de a mechanizmus, mely révén a glükóz kiváltja ezt a hatást csak kevéssé ismert. Mivel kis koncentrációban jelen lévő, gyors növekedést kiváltani nem tudó represszáló szénforrás derepresszáló hatású, felmerült, hogy a tenyészet specifikus növekedési rátája váltja ki a karbon repressziót. Munkánk során ezt a hipotézist teszteltük. Kísérleteinket glükóz-limitált kemosztát tenyészetekben végeztük, modellként az *Aspergillus nidulans* bizonyítottan CreA-függő glükóz represszió alatt álló intracelluláris béta-galaktozidázát, kontrollként a konstitutív galaktokinázt, illetve a CreA-független glükóz inaktiválás révén szabályzott izocitrát liázt választottuk.
Négy, különböző növekedési rátán (D = 0,095 h^{-1}, 0,068 h^{-1}, 0,045 h^{-1} és 0,015 h^{-1}) futtatott kemosztát tenyészet vizsgálata azt mutatta, hogy a két legmagasabb értéknél a béta-galaktozidáz aktivitás represszált, majd a növekedési ráta csökkenésével fokozatosan derepresszálttá válik, a legkisebb értéknél pedig ugyanolyan aktivitást ér el, mint a *creA*-hiánymutáns törzs szakaszos tenyészetben, glükózon. A *creA*-hiánymutáns viszont növekedési ráta-független béta-galaktozidáz aktivitást mutatott, értéke megegyezett a vad típuséval D = 0,015 h^{-1} növekedési rátán. A két kontroll enzim aktivitása növekedési rátától függetlenül ugyanakkora volt mind a vad, mind a karbon derepresszált *creA*-mutáns törzsben.
Megállapítottuk, hogy glükózon a specifikus növekedési ráta határozza meg a karbon katabolit represszió mértékét, és egy adott érték alatt derepresszió következik be. Mivel a glükóz extracelluláris koncentrációja mindegyik tenyészetben ugyanakkora és minimális (~ 0,1 mM) volt, a tápközeg glükóz koncentrációja és a glükóz transzport nem játszhat szerepet a represszió közvetítésében. Mivel a foszforileződő, de tovább nem alakuló glükóz analóg (2-dezoxiglükóz) repressziót vált ki, a már foszforileződni sem képes 6-dezoxiglükóz pedig nem, feltételezzük, hogy az intracelluláris glükóz-6-foszfát koncentrációban bekövetkező változás állhat a munkánk során észlelt jelenség hátterében.

Témavezetők: Dr. Karaffa Levente, Prof. Dr. Szentirmai Attila

Kakuk Annamária PhD hallgató
DE OEC Orvosi Vegytani Intézet
A ”PI4K230” FOSZFATIDILINOZITOL 4 KINÁZ NUKLEÁRIS TRANSZLOKÁCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA

Emlősökben a foszfatidilinozitol 4-kináz (PI4K) három izoformája ismert, melyek elnevezése molekulatömegük alapján PI4K55, PI4K92 és PI4K230. A főleg neuronokban előforduló PI4K230 patkány agyban elektronmikroszkóppal intracelluláris membránokhoz (ER, Golgi, mitokondrium) asszociáltan mutatható ki. Agyi és gerincvelői metszetek immunfluoreszcenciás vizsgálatával azonban a neuronok nukleoluszában is intenzív jelölődést tapasztaltunk. Szekvenciahomológia vizsgálatok az enzimben egy klasszikus és egy „bipartite” nukleáris lokalizációs szignált (NLS) valamint egy nukleáris export szignált (NES) valószínűsítenek, amelyek az enzim nukleáris transzlokációjára és nukleo-citoplazmatikus körforgalmára utalnak.
Jelen kísérleteink a transzlokáció mechanizmusának és szabályozásának megismerésére irányulnak.
Munkánk során pHM6 plazmidba klónozott, HA-tag-gel fuzionált PI4K230-at expresszáltunk COS-7 sejtekben és a HA jelzőpeptidet indirekt immunfluoreszcenciával detektáltuk. Bár az expresszált fehérje natív állapotban nem dúsült fel a nukleoluszban, a CRM1-exportin rendszert gátló 4 órás leptomycin B (LMB) kezelés a PI4K230 jelentős sejtmagi feldúsulását eredményezte. A transzlokáció mechanizmusának vizsgálatára tanulmányozzuk Sf9 sejtekben expresszált PI4K230 és az importin alfa, illetve importin béta asszociációját részben *in vitro*, részben digitoninnal permeabilizált sejteken.

Témavezető: Dr. Vereb György

Kapitány Anikó I. levelező PhD hallgató
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika, Regionális Immunológiai Laboratórium

RHEUMATOID ARTHRITIS ASSZOCIÁLT HLA-DR ALLÉLOK GYAKORISÁGA EGY HAZAI BETEGCSOPORTBAN

Célkitűzések: A rheumatoid arthritis (RA) pathogenezisében nagy szerepe van a genetikai faktoroknak, például a HLA és non-HLA géneknek. Számos szerző szerint a HLA-DR1 és HLA-DR4 genotipusoknak (shared epitóp) prognosztikai jelentősége is lehet a betegség lefolyása során, ezért ezen HLA-DR allélok előfordulását vizsgáltuk meg a klinikánkon kezelt RA-s betegek esetében.
Módszerek: 83 RA-s beteg és 55 egészséges kontroll személy HLA-DR genotipusát határoztuk meg szekvencia specifikus primerek segítségével, PCR módszerrel.
Eredmények: Az RA-s betegek között szignifikánsan gyakoribb a HLA-DR4 allélok előfordulása, mint a kontroll populációban (31,6% vs.11%, $p<0.01$), HLA-DR1 allélok tekintetében viszont nem találtunk szignifikáns különbséget az RA-s és a kontroll populáció között (32.5% vs.18.1% $p=0.06$). Egy franciaországi tanulmánnyal összevetve úgy tűnik, hogy az általunk vizsgált betegcsoportban ritkább a HLA-DR4 és HLA- DR1 allélok előfordulása, mint más külföldi RA-s populációkban.
Következtetések: Ezek alapján a HLA-DR4 gének pathogenetikai szerepe a kelet-magyarországi RA-s betegpopulációban is valószínűsíthető, de nem igazolódtak azok a feltevések, melyek szerint ezen allélok előfordulása az RA általános nemzetközi diagnosztikus kritériuma lehet, mivel gyakoriságuk az általunk vizsgált betegeknél nem éri el azt a szintet.

Témavezető: Prof. Dr. Sipka Sándor

Katona Klára PhD hallgató
DE OEC Biokémia és Molekuláris Biológia Intézet

DABB (2'-DEZOXI-ADENOZIN-5'-MONOFOSZFÁT-DIBUTIL-ÉSZER) APOPTÓZIST INDUKÁLÓ MECHANIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA HL-60 LEUKÉMIA SEJTEKEN

Az apoptózis (programozott sejthalál) egy fiziológiás folyamat, mely aktív szerepet játszik az egyedfejlődésben, a szövetek homeosztázisában, a fejlődés során feleslegessé vált vagy meghibásodott sejtek eltávolításában.

A programozott sejthalál regulációjában és végrehajtásában a kaszpázok fontos szerepet játszanak. Ezek az enzimek egy katalitikus kaszkádot képeznek, mely több útvonalon aktiválódhat és a folyamat végeredménye apoptózis kialakulása lesz. A kaszkád beindításának egyik lehetősége a mitokondriumból történő citokrom c felszabadulás. A citokrom c felszabadulását a sejtben megemelkedett dATP koncentráció önmagában előidézheti, apoptózist eredményezve.

Munkánk célja olyan lipofil dAMP származék előállítása, mely ellentétben a módosítatlan dAMP-vel bejut a sejtbe, a sejt enzimei dATP-vé alakítják, mely ezáltal apoptózist indukál.

Az általunk szintetizált vegyületek sejt-proliferációt gátló hatását HL-60 leukémia sejtkúltúrában MTT-teszt segítségével vizsgáltuk és megállapítottuk, hogy csak a 2'-dezoxi-adenozin-5'-foszfát-dibutil-észter (DABB) gátolja a sejtosztódást. A további vizsgálatok során a DABB hatása dózis- és időfüggőnek bizonyult. HL-60 sejteket DABB-al kezelve és agaróz gélelektroforézissel vizsgálva, DNS fragmentálódást figyeltünk meg, mely az apoptózis egyik jellemző markere, illetve Western blot segítségével sikerült detektálnunk a mitokondriumból felszabadult citokrom c-t. Kimutattuk, hogy a kezelés hatására megemelkedik a sejtben a dATP szint, valamint flow citometriás módszerrel Annexin V jelölést alkalmazva megvizsgáltuk az apoptózis mértékét. Fény- és elektronmikroszkópos felvételekkel vizsgálva a DABB-al kezelt sejteket, az apoptózisra jellemző morfológiai változások jól láthatóak. Méréseink alapján egyértelmű, hogy a DABB apoptózist indukál HL-60 sejtekben.

Munkánk gyakorlati jelentősége, hogy az általunk előállított DABB alkalmazható az apoptózis kutatásában, ugyanakkor antileukémiás és feltehetően antitumor aktivitással rendelkező modell vegyület.

Témavezető: Dr Aradi János, Prof. Dr. Fésüs László

Kemény-Beke Ádám dr. PhD hallgató
DE OEC Szemklinika, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
BCL-2 ANTISZENSZ OLIGONUCLEOTID ÉS BENZOFENANTRIDIN ALKALOIDOK EGYÜTTES HATÁSA OCM1 UVEÁLIS MELANOMA SEJTEKRE

Cél: Megállapítani, hogy az OCM1 uveális melanoma sejtekben a Bcl-2 anti-apoptózis protein expresszálódik-e. Továbbá, amennyiben ez a tumor túlélést elősegítő gén expresszálódik, meg kívántuk állapítani, hogy a protein szintjének csökkentése antiszensz oligonukleotiddal indukál-e apoptózist.
Anyagok és módszerek: 18 tagú bcl-2, teljesen foszforotioát, antiszensz oligonukleotidot transzfektáltunk OCM1 melanoma sejtekbe és immunoblottal vizsgáltuk a fehérje szint csökkenését.
Eredmények: Megállapítottuk, hogy az OCM1 melanoma sejtekben a Bcl-2 protein expresszálódik. Azt találtuk, hogy a Bcl-2 protein szintjének csökkentése antiszensz oligonukleotidokkal önmagában nem indukál apoptózist. Továbbá kimutattuk, hogy a benzofenantridin alkaloidok közül a chelerythrin és a sanguinarin dózisfüggő módon gátolják a melanoma sejtek proliferációját, a chelidonin alig mutat gátló aktivitást. Folyamatban vannak vizsgálataink az antiszensz oligonukleotid és az alkaloidok együttes hatásának vizsgálatára.
Konklúzió: A Bcl-2 anti-apoptotikus protein valószínűleg részt vesz a melanoma sejtek túlélésének elősegítésében, így fontos tényező a melanomák agresszivitásában. Tekintve, hogy a bcl-2 szintjének csökkentése önmagában nem indukál apoptózist, más, apoptózist gátló és/vagy proliferációt elősegítő faktorok működése valószínű. Folyamatban levő kísérleteinktől azt várjuk, hogy a bcl-2 antiszensz oligonukleotid és benzofenantridin alkaloidok együttes hatása additiv vagy szinergista módon, nem toxikus koncentrációban, fejt ki specifikus antiproliferatív, apoptózis indukáló hatást.

Témavezető: Dr. Aradi János

Keserű Judit III. PhD
DE OEC Humángenetikai Intézet

CSÖKKENT METICILLIN ÉRZÉKENYSÉGŰ HUMÁN ÉS BOVIN EREDETŰ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IZOLÁTUMOK VIZSGÁLATA

Az Országos Állategészségügyi Intézetből származó bovin eredetű *Staphylococcus aureus* izolátumok rezisztencia karakterisztikáit hasonlítottuk össze a saját törzsgyűjteményünkben található humán törzsekéivel. Célunk az volt, hogy megállapítsuk, a bovin fertőzéseket okozó törzsek milyen jellegekben különböznek a humán törzsektől.
Korongdiffúziós módszerrel és E-teszttel rezisztensnek illetve borderline rezisztensnek bizonyult 28 bovin eredetű törzs oxacillin MIC értékeit makrodilúciós módszerrel határoztuk meg az NCCLS irányelvei szerint, önállóan, valamint klavulánsavval illetve szulbaktámmal kombinációban. A kapott értékek alapján úgy találtuk, hogy 3 törzs borderline meticillin rezisztens, 2 törzs esetében a MIC érték intermedier volt, de béta-laktamáz gátlók hatására nem csökkent, a többi törzs érzékenynek bizonyult oxacillinre. PBP2a-t egyik törzs sem termelt.
A törzsekkel illetve a saját humán törzseinkkel fágtipizálást is végeztünk. Megállapítottuk, hogy mindkét eredetű klasszikus BORSA törzsek az V. fágtípusba tartozó fágokkal tipizálódnak. A bovin eredetű törzsek esetében a 3 BORSA törzset nem tudtuk tipizálni a bovin típusú fágokkal, a többit igen.
SDS-PAGE segítségével megállapítottuk, hogy a klasszikus BORSA törzsek fermentlevében egy nagyobb molekulatömegű (33 kDa), míg a membránfrakciókban egy, a kiválasztott enzimmel azonos és egy igen kicsi (12 kDa) molekulatömegű béta-laktamáz található, melyek mind az oxacillinnel indukált, mind a nem indukált mintában jelen voltak. A másik két bovin törzs fermentleve nem tartalmazott béta-laktamázt, és a membránban is csak a kisebb mólsúlyú enzimet találtuk meg.
Mintáinkkal agardiffúziós tesztet is végeztünk. A BORSA törzsek esetében mind a fermentlevek, mind a membrán esetében tapasztaltunk oxacillináz aktivitást, mely indukáló hatású béta-laktám antibiotikummal növelhető volt. A másik két bovin törzs membránjának oxacillin bontása indukált állapotban is kisebb volt, mint a három BORSA törzsé, vagyis itt a rezisztenciáért főként intrinsic mechanizmus felelős.
Összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy a bovin eredetű BORSA törzsek az általunk vizsgált szempontokból nagyfokú hasonlóságot mutatnak a humán izolátumokkal, ami vagy a rezisztencia mechanizmusok transzferével, vagy a humán eredettel magyarázható.

Témavezető: Dr. Szabó István

Király Róbert PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

A COELIÁKIÁS AUTOANTITESTEK AKTIVÁLHATJÁK A SZÖVETI TRANSZGLUTAMINÁZ (TG2) ENZIMAKTIVITÁSÁT

A coeliakia (glutén szenzitív enteropátia) a vékonybél leggyakoribb krónikus, felszívódási zavarhoz vezető betegsége, amelyet a glutén idéz elő genetikailag fogékony egyénekben. A felszívódási zavar változatos klinikai tüneteket okozhat, de teljesen tünetmentes is lehet. Ezenkívül hajlamosít autoimmun betegségekre, rosszindulatú daganatokra. Prevalenciája Magyarországon becslések szerint 1:80-1000 lehet.
A szöveti transzglutamináz (TG2), mely sejteken belül és az extracelluláris mátrixban is előfordul, szerepet játszik a betegség patomechanizmusában és azonosították, mint fő antigént, amely ellen antitestek termelődnek. Ezen kívül fehérje oldalláncok deamidálásával részt vesz potensebb antigének termelésében. Egyes irodalmi adatok szerint a betegek antitestjei mind in vitro és in situ gátolják a TG2 aktivitását, mások nem tulajdonítanak jelentős szerepet az autoantitestek hatásának.
Kora gyermekkorban súlyos tünetekkel manifesztálódott coeliakiás, dermatitis herpetiformisos, IgA hiányos coeliakiás gyerekek és felnőtt coeliakiás betegek szérumából tisztított IgA illetve IgG autoantitestek hatását vizsgáltuk humán rekombináns és sejtextraktumban lévő TG2 keresztkötő és GTPáz aktivitására amin-inkorporációs mikrotiter plate, UV kinetikus és filterpapír módszerrel.
Azt találtuk, hogy a különösen rossz állapotban lévő gyerekek esetén főleg aktiváló hatású (110-300%) autoantitest populáció van jelen, míg a többi esetben változó és a transzglutamináz aktivitásra nem mindig szignifikáns hatású autoantitest populáció található. Az aktivitásra gyakorolt hatás egyes mérési rendszerekben dózisfüggő volt, másoknál a nagy koncentrációban alkalmazott antitestek gátló hatása a higítással aktiválóvá vált. A TG2 GTPáz aktivitását az autoantitestek 30-50 %-kal csökkentették.
Adataink összhangban vannak azzal a megfigyeléssel, hogy különböző korú és nemű coeliakiás betegekben különböző epitóp specifitású autoantestek lehetnek jelen és úgy tapasztaltuk, hogy ezek aránya azonos betegben is változhat. Vizsgálataink alapján az aktiváló hatású antitestek jelenléte a betegség súlyosabb lefolyására hajlamosít. Ismeretes, hogy több autoimmun betegségben az élő sejtekbe penetráló autoantitestek is képződhetnek, ami jelen esetben a TG2 GTPáz aktivitásának gátlása által jelátviteli folyamatokra is hatással lehet.

Témavezető: Dr. Fésüs László és Dr. Korponay-Szabó Ilma

Kiss Emőke-Rozália PhD Hallgató
DE OEC Magatartástudományi Intézet
A CSALÁD SZEREPE A GYERMEKVÁLLALÁSBAN

Évek óta foglalkoztat a fiatalok sorsa, elképzeléseik a családról, a gyermekvállalásról. Kutatásaim során azt tapasztaltam, hogy a családnak meghatározó szerepe van a gyemek bio-pszicho-szociális fejlődésében. A családban felnövő gyermekek személyiségfejlődése zökkenő mentesebb, kevesebb a deviáns viselkedés, jobb a társadalmi beilleszkedés.
Elméleti kutatásom a meglévő hazai és külföldi szakirodalomra támaszkodik. Főleg a család szocializációs funkcióit valamint a gyermeknevelésre való felkészítésük fontosságát emelem ki.
Célkitűzésem: feltérképezni a fiatalok gyermekvállalásával kapcsolatos magatartásformáit.
Módszerek: rétegzett mintavétel,kérdezéses módszer. 250 kérdőívet töltettem ki, melyből 200 kétszülős családban él, 50 egyedül.
Hipotéziseim beigazolódtak:

1. A harmonikus házasságban élők több gyermeket vállalnak (3-4) mint az egyedül élők (1-2).
2. Az egyedül élő szülők kevesebb időt szentelnek gyermekeikre mint a terljes család.
3. Az egyszülős családokban felnövő gyermekek között több a devianciára való hajlam.
4. Az alacsony jövedelem, az életszínvonal romlása a leggyakoribb ok a gyermekvállalás visszautasításában.

Kutatásomat egy „ Esettanulmánnyal” színesítettem. Ebben bemutatok egy hét gyermekes családot, ahol tökéletes a harmónia. Ezzel a pozitiv példával szeretném ösztönözni a fiatalokat, hogy családot alapítsanak és minél több gyermeket vállaljanak.

Témavezető: Prof.Dr.Molnár Péter

Kiss Ildikó PhD hallgató
Debreceni Egyetem OEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

A TERMÉSZETES RETÉNSAVAK SZABÁLYOZZÁK A T LIMFOCITÁK DIFFERENCIÁCIÓJÁT

A reténsavak a sejtek differenciációjának fontos szabályozói. Korábban kimutattuk, hogy a retinoidok RARα receptor aktiválásán keresztül *in vitro* és *in vivo* is gátolják a T sejtek TCR szignálútvonalon keresztüli sejtelhalását, ezáltal képesek befolyásolni a sejtek túlélését.
Kísérleteinkben arra kerestük a választ, hogy a reténsavak az apoptózis gátlásán kívül, vagy a mellett a T sejtek differenciáeióját (DP SP) is szabályozzák-e. Ennek vizsgálatához MHCII-re korlátozott TCR transzgén egereinket(AND), melyben az éretlen duplapozitív (CD4+CD8+) sejtek a transzgén jelenléte miatt kizárólag CD4+ irányba differenciálódnak, kereszteztük SJL egerekkel. Mivel az utódokban az SJL révén a negatív szelekció az erős MHC-TCR interakció miatt fokozottabb a vad típushoz képest, RARα agonisa negatív és pozitív szelekcióra gyakorolt hatása vizsgálható.
Továbbá arra voltunk kiváncsiak, hogy a szignáltranszdukcióban részt vevő biológiailag aktív reténsav szintje hogyan illeszkedik a tímusz egyes fejlődési stádiumaiba. Az azt szintetizáló és lebontó továbbá szállító fehérjék hogyan jelennek meg a tímikus differenciáció rövid időszakában (posztnatalis 1-7 hét). Ennek megválaszolásához RARE transzgén egereket vizsgáltunk, melyekben a reténsav válaszadó elem β-galaktozidáz riporter konstrukttal kapcsolt, így a válaszadó elem megszólalásának mértékét és helyét az enzim aktivitásának mérésén és immunhisztokémiai festésén keresztül indirekt módon meghatározzhatjuk.
A TCR tg-nel folytatott kísérletek azt bizonyítják, hogy a RARα receptor aktiválását követően a DP sejtek nemcsak kisebb százalékban haltak el, hanem differnciációjuk is fokozódott. A RARE tg egerekkel végzett kísérletek szerint a születést követő 3-4. héten az intenzív negatív szelekció időszakában a kérgi régióban endogén retinoid termelődés fokozódását és a reténsav szintetizáló enzimek expresszió növekedését, míg az involukció alatt (6-7. hét) a metabolizáló enzimek aktivitásnövekedését tapasztaltuk, korrelálva az endogén tímikus eseményekkel.
Adataink azt bizonyítják, hogy történik olyan endogén retinoid szintézis a tímuszban, amely a RARα receptor aktiválásn keresztül részt vesz a T sejtek kiválogatódási és differenciálódási folyamataiban.

Témavezető: Prof. Szondy Zsuzsa

Krasznai Zoárd Tibor dr. II. PhD hallgató
DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Nőgyógyászati Onkológiai Tanszék

MULTIDROG REZISZTENCIA KIMUTATÁSA OVARIUM TUMOROS BETEGEK ASCITESÉBŐL SZÁRMAZÓ SEJTEKEN

Bevezetés: A tumorok kemoterápiás kezelhetőségének egyik akadálya a tumoros sejtek multidrog rezisztenciája. Ez a probléma petefészekrák esetén különösen jelentős, mert egyúttal megfigyelhető az ascites megjelenése. A multidrog rezisztenciáért felelős Pgp pumpa jelenlétének és funkciójának kimutatása fontos a terápia tervezésénél. Munkánkban ovárium tumoros betegek ascites folyadékában található sejteken vizsgáltuk, hogy az MDR1 gén által kódolt Pgp pumpa jelen van-e és ha igen működik-e a sejteken.
Módszerek: A Pgp pumpa működését 2 μM rodamin123 szubsztrát akkumulációjával mértük áramlási citométeren. Az MDR gén expresszióját natív ill.- 1% formaldehid fixált mintákon vizsgáltuk fluorescensen jelölt MDR1 specifikus antitestekkel. A sejtek életképességét PI festéssel vizsgáltuk. Az ascitesben talált tumorsejteket Ca125 ellenes antitesttel is azonosítottuk.
Eredmények: Az ascites folyadékban változó mennyiségben találtunk sejteket (0.2-10 x 10^5/ml), az átlag±SD 2.88±3.2 x 10^5 (n=35) volt. Egy mintán belül szubpopulációkat különíthettünk el a szubsztrát akkumuláció mértéke alapján. A pumpa működését a CSA-val kezelt és a kezeletlen minták R123 szubsztrát akkumulációjának arányával jellemeztük, mely arány az ascites sejteknél 1.3 és 2.8 között változott (n=8). Az életképes sejtek aránya valamennyi mintában 90 % fölötti volt. A tumorsejtekben az antigén expressziót a specifikus kötődés (antitest + FITC-RAMIG) és nem specifikus (FITC-RAMIG) kötődés mértékének arányával (R érték) jellemeztük, mely a fixált mintákban az MM615 esetében 2.0 és 18 (n=35), míg az UIC2 esetében 1.5 és 15 (n=11) között változott. A membránba expresszált Pgp fehérje jelenlétét fluoreszcens antitest jelölés után konfokális lézer pásztázó mikroszkóppal egyedi sejteken is kimutattuk.
Összefoglalás: Az MDR1 gén expressziója valamennyi petefészek tumoros beteg asciteséből származó tumorsejteken megfigyelhető volt. A génexpresszió mértéke áramlási citométeres vizsgálati eljárással megbízhatóan detektálható. Fenti vizsgálatoknak a betegek kezelésének elbírálásában és a prognózis megítélésében nagy jelentőségük lehet.

Témavezető: Prof. Dr. Hernádi Zoltán

Leny András dr. PhD hallgató
Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum, Kardiológiai Intézet Szivsebészeti Központ és Gyógyszertani Intézet

A HIDROSTATIKUS ÉS PULZATÓRIKUS TÁGITÁS HATÁSA AZ ARTÉRIA RADIÁLIS GRAFT SZABAD ÁRAMLÁSÁRA, VASCULARIS KONTRAKCIÓS KÉSZSÉGÉRE ÉS RELAXÁCIÓJÁRA

Az arteria radialis graft (RA) alkalmazása a koszorúsér műtétek során az utóbbi években széles körben terjed. Ez az artériás konduit rendkívül érzékeny a sebészi preparálásra és a gyógyszeres előkészítésre, melyekhez különböző módszereket alkalmaznak. A szerzők 27 teljes artériás revascularizációs műtétre került betegen vizsgálták a nifedipin+nitroglicerin oldattal végzett hidrostatikus illetve pulzatórikus tágítás hatását mindkét RA szabad áramlására, vasoreaktivitására és endotheljére. A 25 férfi és 2 nő átlagéletkora 53,4±7,3 (33-66) év volt. A vizsgált betegek 74,1%-a hipertóniás volt, 64,7 %-a dohányzott, 29,6%-uk perifériás érbetegségben, 25,9 %-uk diabetesben szenvedett, 2/3 részük korábban akut miokardiális infarktuson esett át. Az ér kipreparálása és a csuklóhajlatban végzett átvágása után megmérték a szabad áramlást (ml/min), majd distális ércsonkba 3 ml nifedipint és nitroglicerint tartalmazó heparinizált vér került beadásra. Ez randomszerűen kiválasztva az egyik oldalon a könyökhajlat leszorítása mellett, hidrosztatikus nyomás óvatos alkalmazásával történt az ér feltágulásáig, míg az ellenoldalon az értágító oldat túlnyomás nélküli beadása után az ér disztális csonkját leklippelték, - hagyva hogy az ér tágítását a szervezet pulzatórikus nyomáshullámai végezzék. 15 perc elteltével az ér distális végén ismételten megmérték a szabad áramlást majd a kontrakciós aktivitás és a relaxációs készség vizsgálatára gyűrű-preparátumokat készítettek. Az in vitro farmakológiai vizsgálatok során vizsgálták az erek phenylephrinre és KCL-ra adott kontrakciójának, az endothelfüggő (methacholin indukált) és endotheltől független (nitroglicerin által kiváltott) relaxációjának mértékét. A distális RA szabad áramlása a hidrosztatikus tágítás után 50,9±40,9 (4-160) ml-ről 215,6 8±91,8 (48-420) ml-re nőtt, míg a szervezet saját pulzatórikus nyomásának hatására 59,1±45,4 (8-160) ml-ről 227,31±103,1 (60-420) ml-re emelkedett ($p>0,05$). A hidrosztatikus tágítás után a vascularis kontrakció mértéke csökkent, az endothelfüggő relaxáció jelentősen károsodott. A RA graft nifedipin+nitroglicerin oldattal végzett gyógyszeres előkezelése ugyanolyan hatékonyan, mint a hidrosztatikus dilatáció, ugyanakkor az endothelfüggő relaxáció sokkal kisebb mértékben károsodnak.

Témavezető: Dr.Szerafin Tamás

Lizanecz Erzsébet dr. P.hD. II
DE OEC Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék

A RENIN-ANGIOTENSIN RENDSZER GÉN-POLYMORFIZMUSAI ÉS ELŐFORDULÁSUK IN-STENT RESTENOSIS KAPCSÁN

Az angiotensin konvertáló enzimet, az angotensinogént és az angiotensin II 1-típusú receptorát kódoló gének különböző genetikai polimorfizmusai feltehetőleg rizikófaktorként szerepelnek a percutan coronaria intervenciót követő restenosis kialakulásában. Jelen tanulmányunkban az ACE I/D, az AGT M235T illetve az AT1R A1166C gén-polimorfizmusok és az in-stent restenosis kialakulása közötti lehetséges összefüggéseket vizsgáltuk, több mint 200 olyan páciensen, akiknél sikeres PTCA történt stent beültetéssel, majd egy ellenőrző angiográfián is átestek.
Mind a PTCA során, mind a recidív panaszok és/vagy pozitív terheléses vizsgálatok miatt indikált ellenőrző invazív vizsgálat alkalmával készültek angiográfiás felvételek. A stenosisok súlyosságát vizuális értékelés alapján becsültük meg. A restenosist a stent területében kialakult 50%-nál nagyobb szűkületként definiáltuk.
A genetikai analízist perifériás vérből izolált genomi DNS-ből végeztük, PCR-restrikciós fragmentum-hossz polimorfizmus (RFLP) technika alkalmazásával. A restenosis lehetséges markereként számos klinikai és angiológiai változót is értékeltünk, mely paraméterek tekintetében nem volt szignifikáns különbség a restenosisos (51%) és az azzal nem bíró (49%) betegcsoport között (életkor, nem, BMI, stb).
Az allélgyakoriságok az eddig feldolgozott minták alapján a következőképpen alakultak: az ACE esetében (208 beteg) I: 0,46, D: 0,58; az AGT esetében (205 beteg) M: 0,52, T:0,49; az AT1R esetében (207 beteg) A: 0,71, C:0,30
A klinkai adatok értékelése, illetve összevetésük a genetikai paraméterekkel a két vizsgált betegcsoportban, valamint a kontrollcsoport kialakítása folyamatban van.

Témavezető: Dr.Mohácsi Attila

Lukács Balázs PhD II.
DE OEC, Élettani Intézet

A MAUROKALCIN INDUKÁLT SZUBKONDUKTANCIA ÁLLAPOTOK VIZSGÁLATA VÁZIZOM TÍPUSÚ RIANODIN RECEPTORON

Az izom összehúzódása során az akciós potenciál a dihidropiridin receptorok (DHPR) konformáció változását követően megnyitja az SR kalcium csatornáit (rianodin receptor, RyR1), ami az intracelluláris kalcium szint emelkedését és a vázizom összehúzódását eredményezi.

Célunk egy skorpió toxin (a maurokalcin) és egyes pontmutánsainak az SR membrán kalcium csatornáira kifejtett hatásának vizsgálata volt. Kísérleteinkben nyúl vázizomból izolált kalcium csatornák működését voltage clamp körülmények között vizsgáltuk 20-22 ˚C-on.

A maurokalcin egy 33 aminosavból álló 3 diszulfid híddal rendelkező peptid toxin, melyet a Scorpio maurus palmatus nevű skorpió fajból izoláltak. Részleges homológiát mutat a DHPR és rianodin receptor közötti kapcsolatban alapvető fontosságú „A” doménnel. Ismert, hogy a toxin már nanomólos koncentrációban megváltoztatja a RyR1 működését, és jellegzetes, hosszantartó szubkonduktancia állapotokat (LLSS) hoz létre. Méréseinkhez szilárd fázisú peptid-szintézissel nyert maurokalcint és mutánsait használtuk, utóbbiak esetében az adott pozícióban lévő ($sMCa^{8}$, $sMCa^{20}$, $sMCa^{22}$, $sMCa^{23}$, $sMCa^{24}$) lizin illetve arginin aminosavat töltetlen alanin helyettesítette. Méréseinket magas (0,05 mM) illetve alacsony (240 nM) kalcium koncentrációnál végeztük. Célunk a maurokalcin és mutánsai által indukált szubkonduktancia állapotok leírása, illetve ezen állapotok kialakításában szerepet játszó kritikus helyek feltérképezése volt.

Megállapítottuk, hogy a vad típusú toxinhoz hasonlóan a mutánsok is indukálják a szubkonduktancia állapotokat, így koncentrációfüggő módon növelik az LLSS állapotok gyakoriságát (%-os arányát). A leghatásosabb a vad típus (200 nM sMCa 96%), míg az $sMCa^{24}$ gyakorlatilag hatástalan volt (0,6%). A 24-es pozíciójú aminosavtól távolodva az LLSS állapotok gyakorisága nő: 200 nM $sMCa^{23}$ 40%, $sMCa^{22}$ 15%, $sMCa^{20}$ 70%, $sMCa^{8}$ 86%. A fentiek alapján a szubkonduktancia állapot kialakulásában kritikus a 24-es pozíciójú pozitív töltésű aminosav jelenléte. Megállapítottuk továbbá, hogy a toxin hatása polaritásfüggő, fiziológiás irányú ionfluxus estében az LLSS állapotok aránya sokkal kisebbnek adódott. A kalcium koncentráció megváltoztatása a maurokalcin és pontmutánsainak hatását alapvetően nem befolyásolta.

Témavezető: Dr. Jóna István

Major Tamás dr. PhD hallgató
DE OEC Orvosi Mikrobiológiai Intézet

HUMAN PAPILLOMAVIRUS DNS JELLEMZÉSE FEJ-NYAKI CARCINOMÁKBAN ÉS PAPILLOMÁKBAN

Célok: a human papillomavirus (HPV) DNS prevalenciájának, típusának és fizikai állapotának meghatározása fej-nyaki carcinomákban és papillomákban.
Betegek és módszerek. A HPV DNS prevalenciáját 27 fej-nyaki carcinomában szenvedő beteg műtéti friss fagyasztott szövetében és 10 gégepapillomatosisban szenvedő beteg 16 szövetmintájában határoztuk meg MY09/MY11 és GP5+/GP6+ nested polimeráz láncreakcióval (PCR). A HPV tipizálás restrikciós enzimhasítással történt. A fizikai állapotot Southern-blot hibridizáció és a HPV genom E1E2 régiójára specifikus PCR együttes alkalmazásával vizsgáltuk.
Eredmények. 13/27 carcinomás és valamennyi (10/10) papillomás beteg HPV DNS pozitívnak bizonyult. A carcinomákban „low-risk" és „high-risk" HPV típusokat egyaránt detektáltunk, míg a papillomákban csak „low-risk" típusok fordultak elő. A HPV DNS fizikai állapotát elsősorban a HPV genom alacsony kópiaszáma miatt- módszereinkkel nem tudtuk meghatározni, egyetlen eset kivételével, ahol a HPV 6 DNS integrált állapotban volt jelen. Valamennyi papillomás szövetminta episzomális HPV DNS-t tartalmazott.
Következtetések. A fej-nyaki carcinomák és papillomák HPV státusza jellemző és egymástól lényegesen különböző: a papillomák 100 %-át a „low-risk" HPV típusok DNS-ének episzomális fizikai állapota, míg a carcinomákat a „low-risk" vagy „high-risk" típusok közel 50 %-os prevalenciája és vélhetően kisebb kópiaszám jellemzi.

Témavezető: Dr. Czeglédy Judit

Makkai Boglárka II. PhD
DE OEC, Neurológiai Klinika

DOPAMIN RECEPTOROK VIZSGÁLATA FUNKCIONÁLIS AUTORADIOGRÁFIA MÓDSZERREL TELJES EMBERI AGYFÉLTEKE METSZETEKEN

A dopamin-rendszer diszfunkciója olyan neurológiai, illetve pszichiátriai kórképek kialakításában vesz részt, mint a Parkinson-kór, Huntington-kór és a schizofrénia. Neurobiológiai hátterük nem teljesen tisztázott, ami megmagyarázza a napjainkban folyó intenzív kutatást e tárgykörben.
A [^{35}S]GTPgammaS kötődési autoradiográfia módszere alkalmas a G-fehérjéhez kapcsolódó receptorok szöveti eloszlásának és az agonisták által indukált receptor-aktiváció tanulmányozására, így egyszerre anatómiai és funkcionális információval szolgál.
Célkitűzés: a funkcionális autoradiográfia módszerének adaptálása teljes emberi agyfélteke metszetekre, majd a funkcionálisan G-fehérjéhez kapcsolódó D2/D3 receptorok eloszlásának leírása, illetve a D2/D3 receptor-$G_{i/o}$ szignál transzdukció hatékonyságának vizsgálata.
Módszer: 1. Kísérleti protokoll optimalizálás: puffer-rendszer, inkubációs körülmények, különböző dopamin receptor agonisták tesztelése. 2. A dopamin agonisták által stimulált [^{35}S]GTPgammaS kötődést 100 mikrométeres teljes emberi agyfélteke metszeteken vizsgáltuk a striatum magasságában (DVF-distance from vertex: 62,0-68,0), a globus pallidus DVF: 75,0-85,0) és a substantia nigra szintjében (DVF: 87,0-95,0). A minták 3 különböző, kontrollnak minősített agyból kerültek kiválasztásra.
Eredmény: az agonista stimulált [^{35}S]GTPgammaS kötődés a striatum (putamen 124,9%, n. caudatus 121%), a substantia nigra (123,15%) és a hippocampus (124,6%) területén a legnagyobb. Jelentős kötődés figyelhető meg a gyrus cinguliban (117%), a thalamus mediális részén (117%) és a globus pallidum extarnusban (115%). Más agyterületeken szignifikáns stimuláció nem mutatható ki. A raclopride hatékonyan gátolta a dopamine által indukált [^{35}S]GTPgammaS kötődést, míg az SCH23390 nem befolyásolta a radioligand kötődését.
Konklúzió: a módszer alkalmas a dopamin receptorok által indukált G-protein aktiváció vizsgálatára az emberi agyban. A $G_{i/o}$-fehérjék eloszlása korrelál a D2/D3 receptorok klasszikus autoradiográfiával leírt elhelyezkedésével. Más G-fehérjéhez kapcsolódó receptorokkal összehasonlítva (pl. az opioid receptorok) a dopamin receptorok kisebb hatékonysággal képesek a G-fehérjék aktiválására.

Témavezető: Dr. Csiba László

Márka Marietta PhD hallgató, Bessenyei Beáta
DEOEC, III. sz. Belgyógyászati Klinika

AZ INTERLEUKIN-10 PROMÓTER POLIMORFIZMUS A MAGYARORSZÁGI SJÖGREN-SZINDRÓMÁBAN, VALAMINT HODGKIN-KÓRBAN SZENVEDŐBETEGPOPULÁCIÓBAN

Az Interleukin-10 (IL-10) egy olyan többfunkciós citokin, melyet számos sejttípus szekretál. Részt vesz a makrofágfunkció és az inflammatórikus válasz szabályozásában ill. a B-sejtek aktiválásában, differenciációjában, elősegítője lehet fokozott antitesttermelésnek is. Génjében - mely az 1. kromoszómán helyezkedik el - többféle polimorfizmust, dinukleotid repeatet (mikroszatellitát) és SNP-t (single nucleotide polymorphism) detektáltak már. Ezek az allélok funkcionálisan különböznek, eltérő IL-10 termelést eredményeznek, s így a gén polimorfizmusa fontos szerepet játszhat több autoimmun betegség ill. a Hodgkin-limfóma kialakulásában, patomechanizmusában.

Munkánkban célul tűztűk ki a magyarországi Sjögren-szindrómás (Ss), ill. Hodgkin-limfómás (HL) betegek IL-10 promóter polimorfizmus gyakoriságának meghatározását. Első lépésben az IL-10 promóterében levő, a –1082 pozícióban detektált SNP-t (G/A) vizsgáltuk PCR-RFLP módszer segítségével.

Mind a Sjögren-szindrómás, mind pedig a Hodgkin-limfómás betegek esetén megnövekedett az A allél gyakorisága (Ss: 0,566, HL: 0,587, K: 0,48), csökkent a G allél (Ss: 0,433, HL: 0,413, K: 052), valamint a GG homozigóták gyakorisága (Ss:0,150, HL:0,139, K:0,21), de ezek a változások statisztikailag nem voltak szignifikánsak. Mindkét betegcsoportban nőtt az AA homozigóták gyakorisága (Ss: 0,283, HL: 0,313, K: 0,17), ez a növekedés azonban szignifikáns eltérést jelentett a Hodgkin-kóros betegeknél ($p = 0,02$). Ebben az esetben az IL-10 szintek is szignifikánsan magasabbak voltak, mint a kontroll csoportban ($p = 0,03$).

A legtöbbször haplotípusokban vizsgált polimorfizmussal ellentétben, esetünkben egy nukleotid polimorfizmusa is szignifikánsan köthető egy betegséghez, ráadásul az ezzel kapcsolatos magasabb IL-10 szint kedvezőtlen prognózissal jár a Hodgkin-limfómás betegeknél.

A továbbiakban kiterjesztjük a vizsgálatokat két másik, a gén promóterében detektált SNP-re is (-819; -592), illetve kidolgozzuk a módszert valós idejű (real-time) PCR készülékre is.

Témavezető: Dr. Semsei Imre

Márkász László dr. PhD hallgató
DE OEC Gyermekklinika

CITOSZTATIKUM-G-CSF KOMBINÁCIÓ STIMULÁLÓ ÉS/VAGY GÁTLÓ HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA MYELOID SEJTVONALON ÉS ALL-ES BLASZTOKON

Az akut lymphoid leukaemia (ALL) napjainkban a betegek 70%-ában gyógyszeres kezeléssel gyógyítható. A fennmaradó esetekben a terápia sikertelenségének hátterében a leukaemiasejtek celluláris citosztatikum rezisztenciája, illetve a gyógyszerek hatékonyságát befolyásoló kedvezőtlen farmakokinetikai faktorok állnak.
A citokinek hosszú ideje állnak a tumorkutatás középpontjában. A sejtproliferációt serkentő G-CSF a betegek kemoterápiát követő cytopeniájának kezelésében nyer alkalmazást. Felmerül a kérdés, vajon az in vivo adott stimuláló hatású G-CSF befolyásolja-e a következő citosztatikus blokk hatását akut leukémiában. Az MTT kolorimetriás teszt alkalmasnak bizonyult kemoterápiás szerek és citokinek leukaemiás sejtekre kifejtett együttes hatásának vizsgálatára.
A KG-1 myeloid sejtvonal vizsgálata során G-CSF Daunorubicin kombináció vizsgálatakor esetenként szinergista, más kísérletekben antagonista hatást észleltünk. Magyarázatként feltételezésünk, hogy a különbséget a G-CSF receptor eltérő expressziója okozhatja. Ennek eldöntésére a következő kísérleteinkben a receptor meghatározását tervezzük.
ALL-es betegekben összefüggést igazoltunk a betegség prognosztikai paraméterei és az in vitro gyógyszerérzékenység között. Felmerült a G-CSF sejtdifferenciálódást befolyásoló hatása, amit sejtfelszíni markerprofil megváltozásának flowcytometriás vizsgálatával próbáltunk bizonyítani a KG-1 sejtvonalon. Tapasztalataink birtokában a citosztatikum és citokin alkalmazásának egymáshoz viszonyított idejét a terápia során betegenként optimálisan megválaszthatjuk.

Témavezető: Prof. Dr. Oláh Éva

Máthéné Szigeti Zsuzsa II. é. PhD
DE OEC Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

A TENASCIN-C ÉS A FIBRONEKTIN ELOSZLÁSA A BÉKA IDEGRENDSZERÉBEN

A tenascin-C és a fibronektin glikoproteinek, melyek majdnem minden szövet extracelluláris mátrixában megtalálhatók. A tenascin-C a tenascin család tagja, fokozza a sejtadhéziót, serkenti a neurit kinövést és az embriogenezis során szerepet játszik az axon növekedési irányának kialakításában. A fibronektin segíti a neuronális adhéziót és a neurit kinövést.

Munkánk a béka látóideg regenerációra vonatkozó tervezett kísérleteink alapját képezi. Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a tenascin-C jelen van a béka regenerálódó látórendszerében, de arról még nincsnek adatok, hogy ez az eloszlás a regeneráció során hogyan változik. Fibronektin jelenlétét korábban nem vizsgálták a béka idegrendszerében.

Immunhisztokémiai reakcióval vizsgáltuk a tenascin-C és a fibronektin eloszlását a béka idegrendszerében, különös tekintettel a látóközpontokra. Az immunoreaktív (IR) területeket camera lucidaval kirajzoltuk és részletes térképet készítettünk a tenascin-C és fibronektin molekulák eloszlásáról.

A tenscin-C és fibronektin pozitív területeket az axonok körül valamint a perikaryon és a proximalis dendritek körüli perineuronalis netben találtunk. Immunoreaktív területeket találtunk a bulbus olfactoriustól a gerincvelő caudalis részéig mindkét molekula esetében, de regionális eltérések tapasztalhatók az eloszlásban. Mind a tenascin-C, mind a fibronektin esetében a gerincvelőbe belépő hátsó gyökér belépési zónájában erősebb reakció tapasztalható, mint a hátsó gyökér perifériás részén. A tenascin-C esetében a legegerősebb IR területeket a lateralis előagyi kötegben, a corpus geniculatum lateraleban, a tectum opticum 7., 8., F és G rétegeiben, az agytörzs fehérállományában és a a gerincvelő commissuralis rostjai körül találhatunk. A fibronektin IR területek legnagyobb denzitást a bulbus olfactorius mitralis sejt rétegében, a medialis előagyi kötegben, a corpus geniculatum lateraleban, a Purkinje sejtek perikaryonja körül és a gerincvelő commissuralis rostjai körül mutattak.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a tenascin-C és a fibronektin jelen van a béka központi idegrendszerében. Bár az eloszlásban regionális eltérések tapasztalhatók, egyik molekula lokalizációja sem kapcsolható kizárólagosan a központi idegrendszer valamilyen specifikus működési rendszeréhez. A korábbiakban vizsgált hyaluronsav megoszlási mintázata részleges átfedést mutat a tenascin-C-val és a fibronektinnel.

Témavezető: Dr. Módis László

Mezey Géza dr. PhD hallgató
Dept Pharmacology, Univ of Debrecen, Medical and Health Science Center

SELECTIVE INSULIN SENSITIZING EFFECT OF LOW DOSE ISOSORBIDE MONONITRATE IN CONSCIOUS RABBITS

Backgroud: We have found that transdermal nitroglycerin induces an insulin sensitizing effect in healthy volunteers at a dose used for angina prophylaxis. **Aim:** We studied the effect of single oral isosorbide mononitrate (ISMN) doses of 1, 2, 4 and 8 mg/kg on insulin sensitivity and global myocardial ischaemia induced by rapid ventricular pacing (RP, 500 b.p.m. over 10 minutes) in chronically instrumented conscious rabbits made insulin resistant (IR) by a preceding 4-week exposure to 1.5% cholesterol-enriched diet. **Methods:** Insulin sensitivity was measured by hyperinsulinaemic euglycaemic glucose clamping. Average glucose infusion rate (GIR, mg/kg/min) to mainain euglycaemia (5.5 mmol/l) at clamped hyperinsulinaemia (100 uU/ml) was used to assess insulin sensitivity. Post-pacing intracavitary ST-segment elevation (mV) and an increase in left ventricular end-diastolic pressure (LVEDPI, mmHg) were used to estimate the severity of pacing-induced myocardial ischaemia. **Results:** The table shows that ISMN attenuated RP-induced changes at an oral dose of 8 mg/kg, however, a significant insulin sensitizing effect appeared in a dose range of 2-8 mg/kg.

Effect of ISMN on RP-induced myocardial ischaemia and insulin sensitivity in IR conscious rabbits

ISMN	Control	1	2	4	8 mg/kg
ST	2.3±0.3	2.2±0.4	2.2±0.2	1.9±0.3	1.4±0.2*
LVEDPI	18±2.9	19±3.0	16±2.7	14±3.2	9±1.4*
GIR	8.6±1.7	11.6±2.2	14.4±2.6*	15.2±1.3*	15.5±1.8*

The data are means±S.D. obtained with 6 rabbits per group. *:significant difference from control at $p<0.05$

Conclusion: ISMN applied orally, produces an insulin sensitizing effect at doses much lower than those required to produce an anti-ischaemic effect against RP-induced myocardial ischaemia in insulin resistant conscious rabbits.

Témavezető: Prof. Dr. Szilvássy Zoltán

Méhes Leonóra III. é. PhD
DEOEC II. sz. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék
KÜLÖNBÖZŐ INDUKTOROK HATÁSA AZ APOPTOSISRA KRÓNIKUS LYMPHOID LEUKAEMIÁBAN

A krónikus lymphoid leukaemia (CLL) patogenezisében a lymphoid sejtek felhalmozódása az apoptosis-elégtelenség következménye. A fludarabin a CLL kezelésében használt purin-analóg, melynek hatásmechanizmusában az apoptosis indukciónak fontos szerepe van. Irodalmi adatok szerint az acetylsalicylsav apoptosist indukál normál és CLL-es lymphocytákban. Vizsgálataink célja az acetylsalicylsav és a fludarabin indukált apoptosis ráta összehasonlítása volt 24 és 48 h-ig inkubált normál és CLL-es mintákon. Az apoptotikus sejtekre FITC-konjugált Annexin V jelölést, az elhalt sejtekre PI (propidium jodid) festéket alkalmaztunk és a méréseket áramlási citométeren végeztük. A spontán apoptosis ráta normál mintában 15,8% (11-22%), CLL-ben 15,7 (3-27%). Az acetylsalicylsav hatására az apoptosis ráta 24 h múlva normál mintában 36,6% (22-58%), CLL-ben 60,7% (24-84%); 48 h múlva normál mintában 47,3% (15-68%), CLL-ben 79,8% (48-92%). A fludarabin hatására az apoptosis ráta 24 h múlva normál mintában 33,4% (15-55%), CLL-ben 32,7% (23-48%), 48 h múlva normál mintában 44% (22-56%), CLL-ben 48,3% (36-64%). 10 ug/ml fludarabinnal 48 h-ig inkubálva fokozódott az apoptosis normál mintában ($p=0.049$) és CLL-ben is ($p=0.008$). Az acetylsalicylsav a fludarabinnál jobban fokozta az apoptosist CLL-ben ($p=0.001$).

Témavezető: Prof. Dr. Udvardy Miklós

Miklóssy Gabriella II. PhD
DE-OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

FLUORESZCENS MÉRÉSI MÓDSZER KIFEJLESZTÉSE RETROVIRÁLIS PROTEINÁZOK AKTIVITÁSÁNAK MEGHATÁROZÁSÁRA

A retrovirális proteinázok felelősek a virális Gag és Gag-(Pro)-Pol poliproteinek hasításáért az érés folyamán, így a vírus replikáció nélkülözhetetlen lépését katalizálják. A HIV-1 proteináz fontos célpontnak bizonyult az AIDS-terápiában és a különböző proteináz inhibitorok már klinikai használatban vannak. A human T-sejtes leukémia vírus (HTLV-1) proteináza is potenciális kemoterápiás célpont, mióta számos emberi betegséggel kapcsolatba hozták. Egy mikrotiter lemezen történő fluoreszcens mérési módszert fejlesztettünk ki a HIV-1 és a HTLV-1 proteinázok aktivitásának meghatározására, melyben egy akceptor (Edans) és egy donor (Dabcyl) molekulát tartalmazó szintetikus szubsztrátot alkalmazunk. Segítségével a HTLV-1 és a HIV-1 proteinázok gátlási profilja közvetlenül összehasonlítható. Az Indinavir kivételével, a HIV-1 proteináz ellen tervezett inhibitorok nem gátolták a HTLV-1 proteinázt a vizsgált koncentráció tartományban, míg két, redukált peptidkötést tartalmazó inhibitor igen. Ezek egyike alkalmasnak bizonyult a HTLV-1 proteináz aktívcentrum titrálásához.

Témavezető: Dr. Bagossi Péter

Molnár Andrea dr. P.hD. I
Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék
PKC IZOENZIMEK SZEREPE HUMÁN SZÍVIZOMSEJTEK KONTRAKTILITÁSÁNAK SZABÁLYOZÁSÁBAN

A protein kináz C (PKC) izoenzimek szerepét a szívizom kontrakció szabályozásában és az ischaemiát követő reperfúziós károsodásban egyaránt feltételezik. A PKC enzimcsaládba különböző aktivációs mechanizmusú (Ca2+ és diacil-glicerol által aktivált) izoenzimek tartoznak. Az eltérő izoenzimek gyakran ellentétes szerepet játszanak a fiziológiai folyamatokban. A PKC izoenzimekre specifikus gátló és aktiváló szerek kifejlesztése újabb terápiás lehetőségeket nyújthat a szívbetegségek kezelésében is. Kísérleteinkben ennek megfelelően a különböző PKC izoenzimek hatását jellemeztük humán szívizom preparátumokon. A humán szívizom mintákban különböző kináz aktivitásokat mutattunk ki, és a fehérje szubsztrátokat denaturáló gélelektroforézist követő autoradiográfiával vizsgáltuk. A kináz aktivitások hátterében Western immunoblot segítségével a PKC alfa és théta izoenzimek jelenlétét igazoltuk. A továbbiakban tisztított, rekombináns PKC alfa, gamma, delta, epszilon, éta izoenzimek és protein kináz A (PKA) enzim szubsztrátjainak azonosítását végeztük el. A kísérletek során myofibrilláris kivonatot készítettünk, majd a kinázok és radioaktív ATP hozzáadásával indítottuk el a foszforilációt. A myofibrilláris rendszer fehérjéibe beépült radioaktív foszfát mennyisége a különböző (hiszton szubsztráttal mérve hasonló aktivitású) kinázok esetében a következő volt: PKC alfa: 4,3ą0,9 pmol, PKC gamma: 4,4ą2,1 pmol, PKC delta: 6,6ą3,3 pmol, PKC epszilon: 1,6ą0,3 pmol, PKC éta: 2,7ą0,8 pmol, PKA: 11,3ą3,7 pmol (n=3, átlagąszórás). A kinázok aktivitása mellett a foszforilálódó fehérjéket tekintve is jelentős eltéréseket találtunk. Ezen foszforilációk hatását a passzív erőre, valamint a kontrakció nagyságára és annak Ca2+ függésére izolált, permeabilizált humán szívizomsejteken végzett erőméréssel vizsgáljuk.

Témavezető: Prof. Dr. Édes István

Molnár Angéla dr. PhD hallgató
DEOEC Magatartástudományi Intézet
LEHET-E JOGSZABÁLYOKKAL ÉLETET MENTENI? - A SZERVÁTÜLTETÉSEK

Célok
Minden erőfeszítés és az utóbbi évek eredményei ellenére hazánkban még mindig kevés a szervátültetések száma. A kutatás célja feltárni a nemzetközi adatoktól való eltérés okait, kitérve mind a jogi, illetve közgazdasági, mind pedig a szakmai, etikai és szociológiai aspektusokra, és megoldási alternatívákat kínálni lemaradásunk csökkentése érdekében.
Módszerek
A vizsgálat során az egyes országok megfelelő transzplantációs adatai (így a szervkivétel szabályozása élő-, illetve cadaver donorok esetében, szervezési, allokációs mechanizmusok), a jogi-finanszírozási megoldások és az egyes országok kulturális sajátosságai kerültek összehasonlításra. Eredményességi és költséghatékonysági szempontból egyaránt értékeltem a szervátültetések ösztönzésére tett erőfeszítéseket belföldi és nemzetközi viszonylatban, különös tekintettel a hazai megvalósítás lehtőségeire.
Eredmények
A szervek átültetésére vonatkozóan szinte minden országban kiterjedt jogi szabályozás van érvényben, és 1968 óta a nemzetközi egészségügyi szervezetek is bekapcsolódtak a kérdés szabályozásába. A hozzájárulás formája, a transzplantációs regiszterek, illetve a várólisták szabályozásában fellelhető különbségek ellenére az egyes országok kulturális sajátosságait tükröző eltérések csökkenek, mivel a transzplantáció hatékonyságának fokozásához a nemzetközi együttműködés elengedhetetlen.
Megbeszélés
Habár sikeres nemzetközi együttműködések jöttek létre a szervelosztás hatékonyságának fokozására, Magyarország nem vesz részt ezekben: e téren a nemzeti koordinációs szervezet hatásköre erősen korlátozott. A szabályozás hiányosságain túl a legnagyobb problémát a jog nem megfelelő érvényesülése jelenti (illetve a társadalom tájékozatlansága a kérdésben). Egészséges szervek maradnak felhasználatlanul, a szervelosztási rendszer nem működik jogszerűen, s a finanszírozási technikák sem segítenek az arány javításában. Miközben jogunk nagy része harmonizált, a transzplantáció (kiváltképp a veseátültetés) költségkímélő, és kulturális adottságaink is megfelelőek, a probléma továbbra is megoldatlan.

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Péter

Muszil Dóra III.é. PhD
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

NK1 ÉS AMPA RECEPTOROK GERINCVELŐI MEGOSZLÁSA FREUND ADJUVÁNS ÁLTAL KIVÁLTOTT PERIFÉRIÁS GYULLADÁSBAN

Az orvostudomány és a betegek számára napjainkban is komoly problémát jelentenek az elhúzódó fájdalommal járó kórképek, melyek kiváltó oka gyakran perifériás gyulladás, idegsérülés vagy ideggyógyászati elváltozás. Ezen kórfomák jellemző tünetei a spontán fájdalom, hiperszenzitivitás és az allodynia, melynek kialalkulása a gerincvelői megváltozott információ-feldolgozással, a centrális szenzitizációval magyarázható. Ez esetben nő a gerincvelői hátsó szarvi neuronok nociceptív válaszkészsége, valószínűleg egyedi neuronok ingerküszöbének, ingerület vezetési sajátosságainak és kapcsolatrendszerének áthangolódása révén. Korábbi vizsgálatainkban már kimutattuk, hogy hosszan tartó perifériás gyulladás hatására jelentősen megváltozik egyes receptorok és alegységeik megoszlási mintázata. Feltehetően ezen folyamatok is hozzájárulnak a centrális szenzitizáció kialakulásához.
Jelen munkánkban célul tűztük ki a Neurokinin 1 (NK1) és az AMPA típusú glutamát receptor 1 és 2 alegységénél (GluR1, GluR2) megfigyelt expressziós változások további vizsgálatát. Az elhúzódó gyulladást Freund adjuváns hátsó végtagi injekciójával váltottuk ki, majd a 4. napon, a gyulladás csúcsán transzkardiális perfúziót követően egyszeres és többszörös fluorescens jelölést végeztünk a gerincvelőből készült metszeteken. Sejtszámlálást követően megállapítottuk, hogy az NK1 immunoreaktív sejtek száma nőtt a gyulladás hatására. A hátsó szarv felületes lamináiban két sejtcsoportot tudtunk elkülöníteni, az egyik GluR1-t, a másik GluR2-t expresszált, gyulladás hatására ez az elkülönülés még kifejezettebb lett. Feltételezzük, hogy ez az eltérő receptor expressziós mintázat serkentő és gátló neuronokat jelöl, de ehhez még tovabbi vizsgálatok szükségesek.

Témavezető: Prof. Dr. Antal Miklós

Nagy Annamária dr. PhD hallgató
DE OEC Szemklinika

CHLAMYDIA PNEUMONIAE-SZEROPOZITIVITÁS ÉS AZ AMD KAPCSOLATA KOSZORÚÉRBETEGEKBEN

Bevezetés: Egyre több bizonyíték támasztja alá a krónikus Chlamydia pneumoniae fertőzés lehetséges etiológiai szerepét a koszorúérbetegség kialakulásában. Jelenlegi vizsgálatunk célja volt, hogy Chlamydia pneumoniae szeropozitivitást igazoljunk koszorúérbetegeken szenilis macula degenerációs (AMD) esetekben.
Betegek és módszer: Chlamydia pneumoniae titer meghatározás történt szérumból, mikroimmunfluorescens módszerrel 30 katéterezéssel bizonyított koszorúérbetegen és 24 kataraktás betegen, akik kardiológiailag tünetmentesek voltak (kontrollcsoport). Mindkét csoport teljes szemészeti kivizsgáláson átesett, AMD fennállásának igazolására. Statisztikai analízisként Chi négyzet próbát alkalmaztunk, szignifikánsnak a $p<0.05$ értéket tekintettük.
Eredmények: A koszorúérbetegek csoportjában 12 AMD-s esetet találtunk, míg 6 AMD-t regisztráltunk a kontrollcsoport Chlamydia pneumoniae-szeropozitív betegei között.
Megbeszélés: A bevezető vizsgálati eredmények nem támasztják alá, hogy Chlamydia pneumoniae infekció szerepet játszana az AMD kialakulásában. Az irodalmi adatok és saját vizsgálataink eredményei azonban a tanulmány kiterjesztésére ösztönöznek. Ezért a szerzők nagyszámú betegcsoport vizsgálatát tervezik, egyéb laboratóriumi módszerek beállításával.

Témavezető: Dr. Facskó Andrea

Oros Melinda PhD hallgató
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

MAGRECEPTOR LIGANDOK HATÁSA PRIMER EGÉR MAKROFÁGOK ÉS MYELOID SEJTVONALAK ENDOSZÓMÁLIS ÉS LIZOSZÓMÁLIS FUNKCIÓIRA

A makrofágok aktív endocitózist végző sejtek, melyekben a folyadék fázisú endocitózis, makropinocitózis és fagocitózis mérhetővé tehető. Előzetes áramlási citometriás méréseink azt igazolják, hogy a magreceptor ligandok hatással vannak a fluoreszcensen jelzett partikulák makrofágok általi felvételére. Továbbá magreceptor (PPARg) liganddal (Rosiglitazone) kezelt, ill. kezeletlen (kontroll) monociták, makrofágok, éretlen és érett dendritikus sejtek microarray módszerrel kapott eredményeit Quantitative Real Time PCR-ral is megerősítettük. A lizoszómális, endoszómális és fagoszómális markerek szintjei a különböző differenciáltsági fokú sejtvonalak, illetve izolált egér (vad tipusú, C57Bl/6J) primer sejtek esetében a differenciáltsági fok függvényében eltérést mutatnak. Mivel a magreceptor ligandok ezeket a folyamatokat befolyásolják, ezért azt feltételezzük, hogy a magreceptor szintje hatással lehet a lizoszómális funkciók szabályozására. A jelenlegi vizsgálatokat PPARg +/- heterozigóta állatokkal végeztük, melynek eredményei is a magreceptorok szerepét erősítették meg ezekben a folyamatokban.

A későbbiek során a magreceptorok szerepét funkcionálisan kívánjuk tesztelni a makrofágok lizoszómális enzim aktivitásában, fluoreszcensen jelzett fehérjék nyomonkövetésével.

Témavezető: Dr Nagy László

Oskolás Henriett II. PhD hallgató
DEOEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

AZ ADENOZIN ÁLTAL KIVÁLTOTT APOPTÓZIS VIZSGÁLATA EGÉR TIMOCITÁKON

Az adenozin-deamináz-(ADA-) hiány súlyos kombinált immundeficienciát okoz. A betegséget a T-sejtek számának csökkenése, adenozin és dezoxi-adenozin extra- és intracelluláris felhalmozódása kíséri. Az ADA hiányában fellépő adenozin okozta limfotoxicitásban és T sejtszám csökkenésében részvevő jelátviteli folyamatok, részben azon alapulnak, hogy az endogén módon keletkező adenozin a T-sejtek purinerg receptorain át mediálja a transzmembrán jelátvitelt és T sejthalált okoz.
Az adenozin-receptorokat biokémiai, farmakológiai és molekuláris jellemzőik alapján A1, A2A, A2B és A3 típusba soroljuk. Ezek közül az A1 és az A3 stimulálása csökkenti, az A2 fokozza a cAMP szintet.
Korábbi kutatások eredményei az mutatták, hogy az egér-tímuszsejtekben az adenozin a cAMP szint növelésén keresztül váltja ki a sejtelhalást. Ezek alapján úgy tűnt, hogy az intracelluláris cAMP-szintet növelő A2A-receptorok felelősek az egér-tímuszsejtekben az apoptózis elindításáért.
Kutatásaink során azt találtuk, hogy az adenozin, a 2-kloro-adenozin (nem metabolizáló adenozin agonista) és különböző A2A receptor-agonisták az egér-tímuszsejtekben intracelluláris cAMP-szint-növekedést, és 15% sejtelhalást indukálnak. Ezek a kezelések egy nukleáris transzkripciós faktor, a nur77 expresszióját is elindították. A nur77-ről ismert, hogy a negatív szelekcióban játszik szerepet, és fokozott expressziója T sejthalált vált ki. A cAMP egyéb módon történő emelése is indukálta a nur77 kifejeződését. Ebből először arra következtettünk, hogy a sejthalált a cAMP vezérelt nur77 expresszió fokozódása váltja ki.
A2A knock out egerek timocitáiban azonban bár a cAMP szint nem emelkedett adenozin és különböző adenozin-receptor-agonistákkal való kezelés után, a sejtek mégis elhaltak.
Eredményeink alapján úgy találjuk, hogy az adenozin kiváltott sejthalál indukciójában nemcsak cAMP és nemcsak az A2A receptor vesz részt.

Témavezető: Szondy Zsuzsa

Papp Ildikó I. évf. PhD hallgató

DE OEC Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

HCN2 IONCSATORNÁK EXPRESSZIÓJA A GERINCVELŐ HÁTSÓ SZARVÁBAN

Az idegsejtek ioncsatornák gazdag választékával rendelkeznek, beleértve a hiperpolarizáció révén aktiválódó, ciklikus nukleotid függő kation csatornákat (HCN1-4). Ezek a kation csatornák, amelyek valószínűleg részt vesznek a sejtmembrán ingerelhetőségének finom szabályozásában, nagymértékben expresszálódnak a gerincvelő hátsó gyöki dúcsejtjeiben.
Ebben a kísérletsorozatban arra kerestünk választ, hogy a HCN csatornákat alkotó egyik fehérje alegység (HCN2) a jól ismert hátsó gyöki dúcsejtek sejttesteiben való expressziója mellett, transzportálódik-e a dúcsejtek gerincvelő hátsó szarvában végződő axonterminálisaiba is.
Immunhisztokémiai módszereket alkalmazva kimutattuk, hogy a patkány gerincvelő hátsó szarvának I. és II. laminái erős, pontszerű immunreaktivitást adnak HCN2-re. Dorzális rhizotómia az immunjelölődés teljes eltűnését eredményezte a hátsó szarvban, igazolva feltételezésünket, miszerint a HCN2 fehérjét a primer afferensek axonvégződései expresszálják. Kettős jelöléses immunhisztokémiai kísérletekben azt is kimutattuk, hogy a HCN2 jelentős mértékben kolokalizál calcitonin gén-relációs peptiddel, viszont majdnem teljesen elkülönül az izolektin- B4 kötődést mutató axonvégződésektől, azt jelezve, hogy a HCN2 elsősorban peptiderg nociceptív primer afferensekben expresszálódik. A HCN2 expresszióját elektronmikroszkópos vizsgálattal is igazoltuk a peptiderg primer afferensek axonterminálisaiban. Preembedding nanogold módszert alkalmazva azt találtuk, hogy a HCN2 főként ún. „dense-core” szinaptikus vezikulumokat tartalmazó axonvégződésekhez kötődik. A HCN2 molekulák pontos lokalizációját jelölő ezüstszemcsék egy része a sejtmembránhoz kötődött, mások az axoplazmában voltak szétszóródva. A sejtmembránhoz kapcsolódó HCN2-t mindig extraszinaptikus lokalizációban találtuk.
Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a HCN2 részt vesz a nociceptív primer afferens terminálisok ingerelhetőségének szabályozásában a gerincvelő hátsó szarvában.

Témavezető: Prof. Dr. Antal Miklós

Pataki Judit II. PhD
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

MIKROGYÖNGYÖK ÁRAMLÁSI CITOMETRIÁS ANALÍZISÉN ALAPULÓ MÓDSZEREK FEJLESZTÉSE

Kísérleteinkben saját fejlesztésű „biológiai mikrogyöngyöket" alkalmaztunk: avidinált élesztő (*Saccharomyces cerevisiae* ND6 törzse), ill. avidinált baktérium (*Staphilococcus Aureus*) törzsek fixált sejtjeit. Ezek jól beváltak a drága polimer gyöngyök helyett, melyeknél tapasztalataink szerint sokkal jobb kötőkapacitással rendelkeznek. A gyöngyök áramlási citometriás analizisével (1) mutáció/deléció/inzerció analízist, (2) proteáz-nukleáz assay-ket, (3) immunassay-t és (4) szemikvantitatív PCR-t végeztünk.

(1) Ebben az eljárásban egy olyan plazmidot használtunk, amely az MLL (Mixed Lineage Leukemia) gén töréspont klaszter régióját tartalmazza. A PCR reakcióhoz biotin- és floureszcens (6FAM és Cy3) jelölt primereket használtunk. Deléciót/inzerciót a következő úton modelleztük: két különböző méretű PCR terméket állítottunk elő, amelyeket összehibridizáltunk és az így keletkezett heteroduplexet kezeltük enzimatikus és kémiai módszerrel. (Az S1 nukleázzal, vagy hidroxilamin/piperidinnel, illetve kálium-permanganát/piperidinnel történő kezelés hasítja az egyszálú DNS-t, jelen esetben a túlnyúló szakaszt.) Mutáns terméket a primerek szekvenciájának változtatásával hoztunk létre. A denaturált, reasszociált majd meghasított termékeket konjugáltuk gyöngyökhöz és mértük áramlási citométerben.

(2) Proteáz aktivitást a következőképpen mértünk: fluoreszceinnel és biotinnal megjelölt kazeint hasítottunk proteináz K-val, majd az ilyen módon kezelt fehérjét kapcsoltuk biológiai gyöngyökhöz és mértük a fluoreszencia csökkenését. Ez a módszer különösen nagy érzékenységűnek bizonyult: akár egy molekula proteináz K is kimutatható volt. Nukleáz aktivitás mérésére is alkalmasnak bizonyult a metodikai platform: ekkor jelölt PCR termékeket alkalmaztunk.

(3) Egy ELISA-hoz hasonló ejárást dolgoztunk ki AFP és béta hCG szimultán, kvantitatív kimutatására.

(4) Az avidinált biológiai mikrogyöngyök PCR reakciók követésére is alkalmazhatóak: biotinnal és fluoreszcens festékkel konjugált primereket használva a PCR termékek áramlási citométerben kvantitatíve meghatározhatóak.

Témavezető: Dr.Szabó Gábor

Pál Balázs PhD III.
DE OEC, Élettani Intézet

Kv3.4- ÉS Kv4.2-MEDIÁLT TRANZIENS ÁRAMOK EGYÜTTES JELENLÉTE PATKÁNY NUCLEUS COCHLEARIS BUSHY SEJTEKEN

A bushy-sejtek a nucleus cochlearis ventralis egyik kiemelkedő fontosságú neuroncsoportját alkotják, melyek a nervus acusticus felől érkező akciópotenciál -mintázatot pontosan továbbítják a nucleus medialis corporis trapezoidei felé. Jelen munka célja a bushy-sejtek membránsajátságaiban fontos szerepet betöltő depolarizáció-aktivált tranziens (A típusú) K^+-áram vizsgálata volt.
A méréseket 6-14 napos Wistar patkányból preparált 200 μm vastag nucleus cochlearis ventralis szeleteken, a patch-clamp technika teljes-sejtes elrendezésében végeztük. A sejteket a belső oldatban alkalmazott Lucifer Yellow fluoreszcens festék segítségével azonosítottuk.
Depolarizáló stimulusok hatására a bushy-sejtek kifelé irányuló tranziens áramot produkáltak, amely -100 mV-os tartópotenciálról indulva bizonyult a legnagyobb nagyságúnak, -60 és -40 mV-os tartópotenciál esetén amplitúdója lényegesen csökkent. A tranziens áram fél-inaktivációs feszültsége -77 ± 2 mV (n = 7, átlag ± SEM) volt. Az inaktivációból való visszatérés egy exponenciálissal illeszthető időfüggést mutatott (τ=12±1 ms, -100 mV, n = 3) Az áram mérsékelten érzékeny volt 1 mM TEA (blokkoló hatás 37 ± 2%, n = 9) extracelluláris alkalmazására. A vizsgált áramért felelős ioncsatornák alegység-összetételének vizsgálata specifikus blokkolószerek alkalmazásával történt. A Kv4.2 specifikus Phrixotoxin-2 a tranziens áram 33±2%-át, míg a Kv3.4-et szelektíven gátló BDS-I az áram 46±3%-át gátolta. Az elektrofiziológiai megfigyeléseket immuncitokémiai vizsgálatok is alátámasztották. A fenti eredmények alapján megállapítható, hogy a bushy-neuronok A-áramának kialakításában Kv4.2 és Kv3.4 alegységeket tartalmazó ioncsatornák egyaránt szerepet játszanak.

Témavezető: Dr. Rusznák Zoltán

Pályi Krekk Zsuzsanna PhD hallgató
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

HIALURONSAV KEZELÉS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA A CD44 ÉS ERBB RECEPTOROK SEJTFELSZÍNI ELOSZLÁS MINTÁZATÁRA

Az ErbB tirozin kináz receptorok az epidermális növekedési faktor receptor család tagjai. Az ErbB2 receptor egyes emlőtumorok közel 30%-ában fokozott expressziót mutat, mely a daganat rossz prognózisával társítható. Az ErbB2, mint terápiás target ellen célzott antitest került klinikai felhasználásra a közelmúltban. A CD44 hialuronsav receptor egy transzmembrán glikoprotein, amely többek között a sejtek adhéziójában és migrációjában játszik lényeges szerepet. Az ErbB2 és CD44 receptorok együttes túlzott expresszióját figyelték meg petefészektumorban. Irodalmi adatok a két receptor egymástól nem független aktiválódására utalnak, azonban a pontos mechanizmus még nem ismert.

Vizsgálataink során az ErbB receptorok és a CD44 molekula homo- és heteroaszociációit tanulmányoztuk. Kísérleteinket hialuronsavval kezelt és kezeletlen sejkultúrákban végeztük. A CD44 receptor jelölésére a Hermes3 széles spektrumú antitestet alkalmaztuk. Az általunk használt egyik módszer a fluoreszcencia rezonancia energia transzfer (FRET) meghatározása áramlási citométerrel történő méréssel (FCET). A konfokális lézer pásztázó mikroszkópikus vizsgálatok során a FRET akceptor fotokioltáson alapuló vizsgálatát alkalmaztuk. A mérési eredmények feldolgozását a SCIL Image programra kidolgozott algoritmus segítségével végeztük.

Áramlási citometriás mérési eredményeink a már ismert magas ErbB expressziós szint mellett szintén nagyfokú CD44 expresszióra utaltak a vizsgált sejtvonalakon. A CD44 hialuronsav receptor legnagyobb mértékű együttállást az ErbB2 molekulával mutatott. A hialuronsav kezelés hatással volt az általunk vizsgált sejtfelszíni receptormolekulák asszociációjára. A keratinocita sejteken hialuronsav kezelés hatására az energia transzfer hatékonyság lecsökkent, amely a vizsgált molekulák közötti távolság növekedésére utal. Emlőtumor sejtvonalon a hialuronsav kezelés az aszociáció mértékét tekintve heterogén hatást mutatott. Konfokális lézer pásztázó mikroszkópiás vizsgálatok során az ErbB és CD44 molekulák nagyfokú kolokalizációja volt megfigyelhető illetve a mért energia transzfer hatékonyság szintén CD44-ErbB2 asszociációra utal. A receptoraktiváció során az asszociációs mintázatban bekövetkező változások vizsgálata hozzásegíthet ezen folyamatok értelmezéséhez.

Témavezető: Dr. Szöllősi János

Petrás Miklós dr. III. PhD hallgató
DE OEC Idegsebészeti Klinika – Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

ERBB2, BETA-1 INTEGRIN ÉS LIPID RAFT ASSZOCIÁCIÓ TUMOR SEJTEKEN

A daganatsejtek felszínén az EGF (epidermális növekedési faktor) receptorcsalád egy tagja, az ErbB2 molekula expressziós mintázatának jelentősége nagy mértékben növekedett a Herceptin (Trastuzumab) terápia beveze-tése óta. A Herceptin rákellenes hatásának vizsgálatakor érdemes figyelembe venni kölcsönhatását más sejtfelszíni receptorokkal, például integrinekkel, melyek részt vesznek a metasztázisok kialakulásában, vagy lipid raftokkal, melyeket a sejtfelszíni receptorok szignalizációs központjának tekintenek.

Összehasonlító vizsgálatokat végeztünk Herceptin rezisztens (JIMT-1, MKN-7) és szenzitív (SKBR-3, N87) sejtvonalakon. Az ErbB2, Beta-1 integrin és lipid raftok expressziós szintjét illetve kolokalizációs mintázatát áramlási citometriás és konfokális lézer pásztázó mikroszkópra kifejlesztett FRET (Fluoreszcencia Rezonancia Energia Transzfer) mérésekkel vizsgáltuk. Továbbá tanulmányoztuk az EGF, heregulin, citokalazin-D és 4D5 (ErbB2 ellenes specifikus antitest) hatását a vizsgált paraméterekre.

Az ErbB2, Beta-1 integrin és a lipd raftok mind a négy vizsgált sejtvonalon kolokalizációt mutattak. A 4D5, EGF és heregulin kezelés kismértékben csökkentette az ErbB2 és a Beta-1 integrin kolokalizációját. A lipid raftok keresztkötése csökkentette kolokalizációjukat ErbB2-vel és Beta-1 integrinnel, de nem befolyásolta az ErbB2-Beta-1 integrin asszociációját. A Beta1-integrin keresztkötése csökkentette kolokalizációjukat ErbB2-vel és a lipid raftokkal, de az ErbB2-lipid raft asszociációt nem befolyásolta. A citokalazin-D kezelés nem változtatta meg az ErbB2, Beta-1 integrin és a lipid raftok kolokalizá-cióját. Áramlási citometriás eredményeink alapján a Herceptin rezisztens sejtek magasabb Beta-1 integrin expressziót mutattak, mint a szenzitív sejtek. FRET méréseink alapján pedig megállapíthatjuk, hogy a Herceptin szenzitív sejtvonalakon magasabb az ErbB1-1, ErbB1-2 és ErbB2-2 asszociáció mértéke, továbbá a Herceptin rezisztens sejtvonalakon ugyanakkora ErbB1 és ErbB2 expressziós szint mellett a mért FRET értékek alapján az ErbB1 szorosabb kölcsönhatást mutat Beta-1 integrinnel és MHC-I molekulával.

Eredményeinkből úgy tűnik, hogy az ErbB2, a Beta-1 integrin és a lipid raftok kolokalizációja független a citoszkeletontól és valószínűleg csak a membrán receptorok és a lipid raftok kölcsönhatásán alapszik.

Témavezető: Prof. Dr. Csécsei György, Prof. Dr. Szöllősi János

Pocsai Krisztina PhD I.
DE OEC, Élettani Intézet

TASK-SPECIFIKUS IMMUNPOZITIVITÁS JELENLÉTE PATKÁNY ÉS HUMÁN CEREBELLUMBAN

A TASK-csatornák (TWIK-related acid-sensitive K^+ channels) az ún. ikerpórusú K^+-csatornák közé tartoznak, és alapvető jelentőségűek a sejtek nyugalmi K^+-konduktanciájának, nyugalmi membránpotenciáljának és ingerlékenységének kialakításában. A TASK-csatornák képezhetik továbbá a gáznemű altatószerek egyik lehetséges támadáspontját, de kimutatták szerepüket egyes sejtek apoptosisának szabályozásában is. A legújabb adatok szerint a TASK-3 csatornák tumorogenikus potenciállal is rendelkeznek, és génjük hiperexpresszióját igazolták malignus emlőtumorok egy jelentős százalékában. A TASK-csatornák heterogén fiziológiás és patológiás funkciói ellenére igen kevés adat áll rendelkezésre ezen csatornaféleségek pontos megoszlására vonatkozólag.

Jelen munkában immunhisztokémiai vizsgálatokat végeztünk a TASK-1, -2 és -3 csatornák jelenlétének és megoszlásának vizsgálatára patkány agyból származó, tenyészetben fenntartott astrocytákon, valamint patkány és humán cerebellumból izolált szövettani metszeteken.

Különösen erős TASK-1 immunpozitivitást mutattak a patkány cerebellum Purkinje-sejtjei és a pia mater, de pozitív jelet adtak a szemcsesejtek, valamint a molekuláris réteg is. A fenti struktúrák TASK-2 és TASK-3 festődése ugyancsak igazolható volt, bár gyengébbnek mutatkoztak, mint a TASK-1 specifikus reakció.

Tenyészeten végzett kísérleteink szerint a patkányból származó astrocyták erősen festődtek TASK-1-re, míg a TASK-2 és -3-ra specifikus reakciók valamelyest gyengébbnek bizonyultak. Bizonyos eredmények arra utaltak, hogy a fenti csatornák a sejtfelszíni membrán mellett az endoplazmatikus retikulumban is megjelenhetnek.

A humán kisagyon végzett immunhisztokémiai vizsgálatokban jelentős TASK-1 festődés volt igazolható a Purkinje-sejtekben, a pia mater területén, a szemcsesejtek rétegében és a molekuláris rétegben. Kettősfestést alkalmazva a humán astrocyták TASK-1 pozitivitása is igazolható volt. A humán cerebellum TASK-2 specifikus reakciója igen gyengének bizonyult, ugyanakkor igen kifejezett festődést mutatott TASK-3-ra. Eredményeink egyértelműen rámutatnak, hogy a TASK-csatornák megoszlása hasonló, de nem azonos a patkány és a humán cerebellumban, így a rágcsálókról nyert immunhisztokémiai adatok csak kellő körültekintéssel alkalmazhatók a humán szövetekre.

Témavezető: Dr Rusznák Zoltán

Ponyi Andrea dr, III. éves PhD hallgató
DEOEC, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék

FUNKCIONÁLIS KIMENETEL ÉS ÉLETMINŐSÉG VIZSGÁLATA IDIOPATHIÁS INFLAMMATORICUS MYOPATHIÁBAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN

Az idiopathias inflammatoricus myopathiák (IIM) szisztémás autoimmun betegségek, melyek közös jellegzetessége a proximalis végtagizmok immun-mediált krónikus gyulladása, amely progresszív, szimmetrikus izomgyengeséghez vezet. Jelen tanulmány célja, hogy a betegség közép- és hosszútávú kimenetelét a funkcionális képesség és az életminőség szempontjából értékelje.

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikája által gondozott, 1979 és 2000 között diagnosztizált, 105 definitív polymyositises, dermatomyositis és overlap myosities beteg adatait elemeztük. A funkcionális kimenetelt legalább 3 éves követési idő elteltével vizsgáltuk a Health Assessment Questionnaire (HAQ) segítségével. Az életminőségét az SF-36 kérdőív alapján értékeltük.

A követési idő alatt tizenöt beteg halálozott el; a túlélő betegek közül 87-en tudtak részt venni a vizsgálatban. A median követési idő 107,1 hónap (36.4–273.3) volt. A funkcionális kimenetel változatos volt: a median HAQDI score 0.875-nak (0-2.875) adódott. A betegeknek csak 17,5%-ában nem volt akadályozott a funkcionális képesség, 31,2%-uk enyhén, 38,8%-uk közepesen, míg 12,5%-uk súlyosan korlátozott volt mindennapi fizikai aktivitásában. Regressziós analízissel a női nem, a policiklikus illetve krónikus kórlefolyás, valamint az osteoporosis voltak a rosszabb funcionális képesség prediktorai. Az életminőséget tekintve az SF-36 összes doménjében szignifikáns különbséget tapasztaltunk a magyarországi populációs normálértékekhez képest. A klinikopathológiai alcsoport és a kórlefolyás típusa nem befolyásolta az életminőség csökkenését. Regressziós analízis alapján a női nem, a hosszú követési idő, polyarthritis, illetve osteoporosis esetén volt rosszabb az életminőség.

Habár az idiothiás inflammatoricus myopathiák mortalitása napjainkban alacsony, és a túlélési ráta kedvező, a betegség nemcsak rövid, hanem hosszú távon is nagy hatással bír a betegek életére.

Témevezető: dr. Dankó Katalin

Pór Ágnes PhD III.
DE OEC, Élettani Intézet

KALCIUMKÖTŐ FEHÉRJÉK MEGOSZLÁSA PATKÁNY NUCLEUS COCHLEARISBAN

A neuronok működésének hosszútávú fennmaradásához elengedhetetlen, hogy a megnövekedett intracelluláris Ca^{2+}-koncentráció rövid időn belül a nyugalmi szintre csökkenjen vissza. Ennek biztosításában, Ca^{2+}-puffer hatásuk révén, jelentős szerepet játszanak a sejten belüli Ca^{2+}-kötő fehérjék. Jelen kísérleteink célja az volt, hogy megvizsgáljuk három, az ú.n. „EF-hand" családba tartozó Ca^{2+}-puffer fehérje (parvalbumin, calbindin, calretinin) jelenlétét felnőtt patkány nucleus cochlearisának egyes sejtjeiben. Jóllehet az akusztikus rostok által szállított hallási információ feldolgozásában a nucleus cochlearis számos neuronja részt vesz, korábbi munkáink folytatásaként elsősorban a projekciós sejteket tanulmányoztuk.

Immunhisztokémiai vizsgálatainkhoz 30 napos patkányok nucleus cochlearisaiból készített 60 μm-es úszószeleteket alkalmaztunk. A primér antitestek kötődésének láthatóvá tétele fluoreszcens festékkel jelölt másodlagos antitestekkel történt. Egyes esetekben a fehérjék kolokalizációjának feltérképezése érdekében kettős jelölést is alkalmaztunk.

A kapott adatok szerint a cochlearis mag dorsalis részének egyik kimenetét adó „piramis" sejtekben parvalbumin és calbindin egyidejű jelenléte mutatható ki, igazolva korábbi, erős citoplazmatikus Ca^{2+}-puffer kapacitásra utaló következtetéseink helytállóságát. A dorsalis rész másik kimenetét képező óriássejtekben csak calbindin jelenléte volt igazolható. A mag ventralis részének kimenetét adó „bushy" sejtek két típusa közül a sphericalis sejtekben parvalbumin, míg a globuláris sejtekben parvalbumin és calretinin volt megtalálható. Ugyancsak a ventralis részben elhelyezkedő „octopus" sejtekben a calbindin és a calretinin kolokalizációja mutatható ki, míg a dorsalis rész „Purkinje-szerű" sejtjei esetén mindhárom fehérje jelenléte igazolódott, igaz, jelentős intenzitáskülönbségek voltak megfigyelhetők.

Eredményeink részben megerősítették, részben további adatokkal támasztották alá azt a megállapítást, hogy felnőtt patkány nucleus cochlearisának különböző neuronjaiban a Ca^{2+}-puffer fehérjék jelentősen eltérő mintázattal és intenzitással expresszálódnak.

Témavezető: Dr. Szűcs Géza

Sarang Zsolt III. PhD
DEOEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

A SZÖVETI TRANSZGLUTAMINÁZ VÉDELMET NYÚJT A MÁJSEJTEKNEK A FAS RECEPTOR KÖZVETÍTETTE SEJTHALÁLLAL SZEMBEN

A szöveti transzglutamináz (TG2) egy a májban is jelen lévő és az *in vivo* máj apoptózis során indukálódó fehérje-keresztkötő enzim. A TG2 GTP-kötő fehérjekén szerepet játszik az alfa-1-beta-adrenerg receptor jelátviteli folyamatában is. A Fas/Fas ligand kölcsönhatás központi szerepet játszik számos májbetegségben és az agonista anti-Fas antitest adása egereknek kiterjedt endoteliális sejt apoptózist és heveny májkárosodást okoz. Jelen munkánkban beszámolunk arról, hogy a vad típusú egerek számára sub-letális dózisú (1μg/g test tömeg) anti-Fas antitest intraperitoneális oltása valamennyi $TG2^{-/-}$ knock-out egeret elöli 20 órán belül. Míg a $TG2^{-/-}$ tímusz sejtek a vad típussal megegyező sebességgel halnak el anti-Fas antitest jelenlétében addig a $TG2^{-/-}$ májsejtek mind *in vivo* mind pedig *in vitro* fokozott érzékenységet mutatnak anti-Fas antitest kezelésre. A sejtfelszíni Fas receptor szintje azonos volt a vadtípusú és knock-out egerek májsejtjein de a bcl-$_{XL}$ szint csökkent a $TG2^{-/-}$ májsejtekben. Az elekronmikroszkópos felvételeken szokatlan megjelenésű apoptótikus sejtek voltak láthatóak. Ugyanez a dózisú anti-Fas antitest a vad típusú egerekben csak kismértékű májsejt nekrózist okoz. Az adrenerg receptor antagonista chloroethylclonidine adása a vad típusú egereknek csökkentette a májsejtekben a bcl-$_{XL}$ szintet és érzékenyítette a sejteket, de nem az egereket, a Fas receptor közvetítette halállal szemben. Hogy megerősítsük az adrenerg jelátvitel védő szerepének jelentőségét, vad típusú és alfa-1-beta-adrenerg receptor knock-out egereket is kezeltünk intraperitoneálisan anti-Fas antitesttel. A TG2 knock-out egerekhez hasonlóan az alfa-1-beta-adrenerg receptor hiányos egerek fokozott anti-Fas érzékenységet mutattak. Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a TG2 elvesztése érzékenyíti a májsejteket a Fas receptor közvetítette apoptózissal szemben és ez a károsodott adrenerg jelátvitelre és az ez által szabályozott bcl-$_{XL}$ szintre vezethető vissza.

Témavezető: Prof. Dr. Szondy Zsuzsa

Simkó József dr. PhD hallgató
DE OEC I. Belklinika

A CLARYTHROMYCIN ARITMOGÉN HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA A QT-TÁVOLSÁG ÉS A QT-DISZPERZIÓ MÉRÉSE SEGÍTSÉGÉVEL

A hosszú QT-szindrómát elhúzódó kamrai repolarizáció és torsades de pointes fellépésének veszélye jellemzi. A szerzett forma hátterében gyakran egyes gyógyszerek, pl. antibiotikumok szedése áll. A QT-távolság és a QT-diszperzió mérésével lehetőségünk nyílik arra, hogy ezen szerek aritmogén potenciálját felmérjük.
A szerzők célja a clarythromycin aritmogén hatásának a vizsgálata egyhetes Helicobacter pylori eradicatio előtt és alatt történő ismételt QT-távolság és QT-diszperzió mérés segítségével. A méréseket az eradicatio előtti napon, a 3. és a 7. napon végzik. A QT-távolságot a szívfrekvenciához korrigálják. A QT-diszperziót manuálisan három egymást követő szívciklus során mérik. A statisztikai analízis egymintás t-próbával történik.
Eddig 16 beteg vizsgálata fejeződött be (kor 60,3 ± 9,9 év). Az átlagos minimális QT-távolság Bazett formulával korrigálva 392,68 ms volt az eradicatio előtt, a 3. napra 409,55 ms-ra megnyúlt (p=0,05), a 7. napon 407,94 ms-nak adódott (NS). A Framingham formula szerint korrigált minimális QT-intervallum szignifikáns változást nem mutatott. Sem a maximális QT-távolság, sem a QT-diszperzió nem változott szignifikánsan. A clarythromycin Helicobacter pylori eradicatiora használt dosisban nem növeli a torsades de pointes kialakulásának veszélyét. Nem javasolt minden eradicatiós kezelésben részesülő beteg rutinszerű EKG vizsgálata, de a rizikófaktorokkal rendelkező betegek EKG követése eradicatio alatt megfontolandó. További 34 beteg vizsgálata tervezett, az eredmények részletes ismertetésére ezután kerül sor.

Témavezető: Dr. Lőrincz István

Sohajda Zoltán dr. PhD hallgató
DE OEC Szemklinika

A TRANSPUPILLARIS TERMOTERÁPIA (TTT) ÉS RU-106 BRACHYTERÁPIA KOMBINÁCIÓJA A RETINOBLASTOMA KEZELÉSÉBEN

Cél: Szerzők ismertetik a transpupillaris termoterápia (TTT) és plaque radioterápia együttes alkalmazásával sikeresen kezelt unilaterális, szoliter retinoblastomák (RB) kezelésével nyert tapasztalatokat.

Módszer: Az 1999-2003 időszakban a DE OEC Szemklinikán 3 szoliter, unilaterális RB kezelésében új módszerként alkalmazták a TTT és Ru-106 brachyterápia kombinációját. A TTT-t infravörös (810 nm) tartományban működő diódalézerrel végezték 4-6 hetes intervallumokban. A brachyterápia Ru-106 béta sugárzó izotópot tartalmazó applikátorokkal intaroperativan történt. A betegeket 3 havonta kontrollálták.

Eredmények: A kombinált terápia eredményeként a RB-s csomók teljesen regrediáltak. A tumor helyén minden esetben lapos heg maradt vissza. A módszer eredményeként visussal rendelkező bulbus megtartása vált lehetővé. Kiegészítő kezelésre nem volt szükség. Az átlagosan 34,6 hónapos követési idő alatt recidíva nem volt tapasztalható.

Következtetés: A TTT plaque radioterápiával kombinálva a közepes nagyságú szoliter RB-k esetében eredményes kezelési mód lehet.

Témavezető: Prof. Dr. Berta András, Dr. Damjanvich Judit

Somodi Sándor dr. II. é. PhD
DE OEC, Biofizikai És Sejtbiológiai Intézet
A Kv1.3 K^+ CSATORNÁK INAKTIVÁCIÓJÁNAK PH-FÜGGŐ VÁLTOZÁSA: A HIS399 SZEREPE

A Kv1.3 csatornák a membrán depolarizációját követően kinyílnak, majd inaktiválódnak. Ezen csatornák inaktivációjáért a C-típusú inaktiváció felelős. Az inaktiváció sebességét befolyásolja a csatornaalegység C-terminális részében lévő aminosavak minősége (vad típusú Kv1.3 esetén a His399), valamint az extracelluláris tér ionösszetétele. Munkánk során az extracelluláris pH, K^+ ionok és az ionerősség hatását vizsgáltuk vad típusú ill. mutáns Kv1.3 csatornákon.

A Kv1.3 csatornákat tranziens transzfekcióval fejeztük ki egy olyan sejtvonalban (CTLL-2), mely endogén feszültségfüggő ioncsatornákat nem tartalmaz. Az ionáramokat a patch-clamp technika teljes sejt konfigurációjában mértük.

A vad típusú csatornák esetén az extracelluláris pH csökkentése (pH_e=5.5) szignifikánsan csökkentette az inaktiváció sebességét, az ionerősség növelése ugyanakkor gyorsította az inaktivációt alacsony pH-n (pH_e=5.5). Az extracelluláris K^+ koncentráció növelése ($[K^+]_e$=150 mM) az áram inaktivációját kétfázisúvát tette. Ekkor a pH vátoztatása (pH=5.5) nem befolyásolta az inaktivációs időállandókat. Az áram inaktivációjának pH=6.5 és pH=5.5 mellett tapasztalt gyorsulását a gyorsabban inaktiválódó komponens súlyfaktorának növekedése okozza.

Ezen eredményeinket egy, a csatorna extracelluláris szájadéka közelében lévő káliumkötőhely telítettségének változásával magyarázhatjuk. A kötőhely telítettségét elsősorban a His399 pH-függő protonációja, és az ezáltal alacsony pH-n létrejött lokális pozitív töltésű elektromos erőtérnek a K^+ ionok póruson keresztüli áramlására kifejtett hatása befolyásolja.

A kísérleteink alapján megalkotott modell helyességének ellenőrzésére olyan pontmutációkat hoztunk létre a 399-es helyzetben, amelyek megváltoztatják a csatornapórusban a lokális elektromos erőteret. A mutáns csatornákkal kapott eredmények a modell helyességét bizonyították.

Témavezető: Dr. Panyi György

Sperka Tamás PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

A MARHA LEUKÉMIA VÍRUS PROTEOLITIKUS ENZIMÉNEK JELLEMZÉSE

A retrovírusok kódolnak egy proteolitikus enzimet (PR). Az enzim működése nélkül a retrovírusok elvesztik fertőzőképességüket, ezért a proteináz gátlása terápiás értékű lehet. Míg a HIV-1 PR specifitását már részletesen jellemezték, és inhibitorait már terápiásan alkalmazzák, addig lényegesen kevesebb ismeretünk van a marha leukémia vírus (BLV) proteolitikus enzimének specifitásáról. Valamint a BLV-t több szempontból is a HTLV modelljének tekintik.

Összehasonlítottuk a HIV-1, a HTLV-1 és BLV proteinázok specificitását olyan oligopeptid szubsztrátok felhasználásával, melyek egy természetes hasítási hely szekvenciát, illetve abban aminosavcseréket tartalmazó analógjaikat tartalmazták. A három enzim szubsztrátspecificitása között jelentős különbségeket tapasztaltunk. A kapott eredmények tükrében megállapíthatjuk, hogy a BLV PR specificitása a HTLV-I proteinázétól szélesebb, esetenként a HIV-1 proteinázéhoz áll közelebb. A BLV PR esetében szinte az összes zsebnél megfigyelhető valamilyen mértékű hidrofilitás, mely tulajdonság a másik két enzimétől eltér. Ezen eltérések a HTLV-I proteinázzal szemben jelentkeznek markánsabban. A HIV-1 és HTLV-1 proteolitikus enzimeknél megfigyelhető szelektivitás a BLV proteináznál kevésbé kifejezett. Az eredményeink arra is rámutatnak, hogy nemcsak közvetlenül a hidrolizált kötés melleti aminosavak határozzák meg a hasítás specificitását, de a távolabbi aminosavaknak is lényeges szerepük van ebben a reakcióban. A három enzim specificitásának különbségét az enzimek molekuláris modelljei alapján értelmeztük.

Továbbá, a HIV-1 proteolitikus enzime felé mutató, mutáns BLV proteinázokat állítottunk elő. Tapasztalataink azt mutatják, hogy a széles szubsztrát-specificitás ellenére a BLV proteináz érzékeny a mutációra.

Vizsgálatainkat kiterjesztettük egyéb természetes hasítási helyeket tartalmazó szubsztrátokra is.

Témavezető: Dr. Tőzsér József

Szarvas Mariann PhD hallgató
DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

THROMBOGÉN FELSZÍN-VÉRTÉRFOGAT ARÁNY HATÁSA A DINAMIKUS THROMBOCYTA ADHÉZIÓRA

Thrombocyták áramlási körülmények közötti funkcióvizsgálatára több eszközt fejlesztettek ki, melyeket két fő csoportba sorolnak. Az egyik csoportot a párhuzamos lemezű (PPPC) és a cső alakú áramlási kamrák, a másik csoportot a különböző kiképzésű viszkométerek alkotják. Az utóbbiak fő képviselője az ún. „cone and plate(let) analyzer" (CPSD) melyben egy kúp forog egy álló sík fölött, valamint a „Cuette viscometer", mely a nagy áramlási sebesség indukálta thrombocyta aggregáció vizsgálatára alkalmas.

Összehasonlítottuk PPPC-ben és CPSD-ben 1000 s^{-1} nyíró arány létrehozásával, humán III. típusú kollagén felszínen létrejött thrombocyta adhéziót és a thrombusképződést jellemző néhány paramétert. A thrombusképződés szempontjából a két eszköz közötti lényeges eltérés az, hogy a PPPC-ben az adhezív felszín és az áramló vértérfogat aránya nagy (1:833), míg CPSD-ben ezek aránya sokkal kisebb (1:38). Az alkalmazott magas nyíróaránnyal jellemezhető áramlási körülmények között a normál thrombocyta adhézió és az elsődleges thrombocyta-dugó kialakulásában nélkülözhetetlen adhezív protein a VWF.

Alvadásgátolt teljes vér esetén összehasonlítható, közel azonos felszínfedettséget mértünk a két kísérleti elrendezésben. A keletkezett thrombusok átlag alapterülete azonban kisebb CPSD-ben, de a képződött thrombusok jobbra tolt magasság-eloszlás függvényt adnak. Mindemellett az áramlás előtt és után mért thrombocytaszámok alapján kalkulált egyedi thrombocyta eltűnés is és a vérben található VWF elhasználódása is duplája a PPPC-ben tapasztaltnak. Mindkét eszköz esetén a jelzett VWF a thrombusok teljes térfogatában megtalálható, az intenzitás-maximuma CPSD-ben magasabb optikai szeletben van. A vérhez többletben adott VWF a felszínfedettségnek és a thrombusok átlag méretének növekedését okozta mindkét eszközben, bár különböző mértékben - a jelzett VWF maximum detektálhatósági magassága nagyobb mértékben nőtt PPPC-ben.

A két áramlási eszközben a thrombusképződés hasonló morfológiájú, de a thrombogén felszín-vértérfogat eltérő aránya miatt PPPC-ben az adhézió dominál, míg CPSD-ben az aggregációs folyamatok is szerepet játszanak.

Témavezető: Dr. Hársfalvi Jolán

Szántó Attila dr. PhD hallgató
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

MAGRECEPTOROK SZEREPE A MAKROFÁGOK AKTIVÁLÁSÁBAN

A makrofágok a szövetekben alakulnak ki a monocitákból és különféle külső szignál hatására aktiválódnak (patogének a Toll-like receptorok aktiválásán keresztül vagy citokinek által), majd ellátják feladatukat és eltávolítják a kórokozókat. Néhány éve leírtak egy alternatív makrofág aktiválási útvonalat is a klasszikus út mellett. A klasszikus aktiválás (pl. LPS, CpG) egy IFN-g, TNF-a függő szignálutat indít be, amely akut gyulladáshoz vezet, antiproliferatív, antimikrobiális hatású és Th1 domináns immunválaszt eredményez. Ezzel szemben az alternatív aktiválást IL4, IL13 indukálja és gátló makrofágfunkciókat aktivál, mint a szöveti törmelék eltávolítása, sebgyógyulás és Th2 domináns immunválasz. Számos magreceptor játszik szerepet a makrofágok metabolikus és immunológiai funkcióiban és mint korábban megmutattuk, a PPAR-gamma, LXR-alfa, RXR-alfa és RAR-alfa magas szinten kifejeződik ezekben a sejtekben.

A PPAR-gamma és az LXR-alfa kifejezett indukciót mutat a monocita-makrofág átmenet során felvetve a lehetőséget, hogy ennek valamilyen funkcionális jelentősége lehet a makrofágban. Ezeket a szerepeket kívántuk karakterizálni aktivált makrofágokban. Primer humán monocitákat, egér peritoneális és csontvelő eredetű makrofágokat használtunk az aktivált makrofágok létrehozására. Először meghatároztuk a sejtek magreceptor mRNS profilját és azt találtuk, hogy a PPAR-gamma gyors indukciót mutat az alternatív aktiválás során és lecsökken a szintje a klasszikus aktiválás hatására. A PPAR-alfa és az LXR-alfa szintek emelkedtek a klasszikus aktiválás hatására, míg a RAR és RXR szintekben nem találtunk változást. Tanulmányozva a magreceptor célgének indukálhatóságát, azt találtuk, hogy a PPAR-gamma csak az alternatívan aktivált sejtekben aktiválható. Egy megnövekedett retinoid válaszadókészség szintén kimutatható volt az alternatívan aktivált sejtekben.

Ezek az adatok azt mutatják, hogy a PPAR-gamma és a retinoid szignálutak sokkal aktívabbak az alternatívan aktivált makrofágokban, ami arra utal, hogy ezek azok a sejtek, amiben kifejthetik hatásaikat. Valószínű, a makrofág aktiváltsági állapota meghatározó jelentőségű a különféle magreceptor útvonalak aktiválhatósága szempontjából.

Témavezető: Dr. Nagy László

Szántó Tímea II PhD
DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

DINAMIKUS ÉS SZTATIKUS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT IMMOBILIZÁLT VWF-RA SPECIFIKUS FÁGOK HATÁSA A THROMBOCYTA ADHÉZIÓRA

Az Ib-alfa glikoproteinnek a VWF A1 doménjéhez való kötődése a legfontosabb kölcsönhatás, amely magas áramlási sebesség mellett a thrombocyták thrombogén felszínhez való kötődését biztosítja. Feltételezik, hogy áramlás hatására a VWF konformációja megváltozik. „Phage display" könyvtárat alkalmazó *in vitro* szelekciós módszerrel az áramlás hatására a megváltozott konformációjú VWF-hoz kötődő Ib-alfa glikoprotein kötőhelyeit próbáltuk feltárni.

Sztatikus, illetve dinamikus körülmények között (4000 s^{-1}) immobilizált, tisztított humán VWF-on történt a fágszelekció lineáris hetes fágkönyvtárat alkalmazva, majd meghatároztuk a szelektált fágok hét aminosavának sorrendjét. A specifikus fágok funkcionális tesztelésére thrombocyta adhéziós vizsgálatokat végeztünk. Az adhéziós kísérletek során síkon forgó kúp kamrában nátrium-citráttal alvadásgátolt vért áramoltattunk sztatikusan és dinamikusan (4000 s^{-1}) immobilizált VWF, illetve humán III típusú kollagén felszínek fölött. Következő lépésként a sztatikus VWF specifikus fágok hét aminosavas szintetikus peptidjének a thrombocyták és az előbb említett adhezív felszínek kölcsönhatásában, illetve a thrombocyta aggregációban betöltött szerepét kívántuk tisztázni.

Eredményeink azt mutatják, hogy a 94 egyedi kolóniából választott nyolc sztatikus VWF specifikus fág mind a hét peptidje azonos szekvenciát mutatott, amely megtalálható az Ib-alfa glikoprotein macroglycopeptid doménjében. A dinamikus VWF specifikus fágok peptid szekvenciái különböznek és az Ib-alfa glikoprotein N-terminális és macroglycopeptid doménjeiben egyaránt megtalálhatók. A sztatikus VWF specifikus fágok koncentráció függően kötődnek a sztatikusan immobilizált VWF felszínhez, míg a dinamikus VWF specifikus fágoknak ezen felszínhez való kötődése alig volt mérhető. Az összes specifikus fág csökkentette a thrombocyták humán III típusú kollagén felszínhez való adhézióját. A sztatikus VWF specifikus fágok aminosav szekvenciái alapján eredményeink igazolják a macroglycopeptid doménnek a thrombocyta adhézióban betöltött szerepét.

Témavezető: Dr. Hársfalvi Jolán

Szentesi Gergely PhD hallgató
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Tanszék

ÁRAMLÁSI CITOMÉTEREN MÉRT ADATOK KIÉRTÉKELÉSÉRE SZOLGÁLÓ SZOFTVER FEJLESZTÉSE (FLEX)

A membránalkotók molekuláris közelségének, proximitás viszonyainak tanulmányozására alkalmas módszer a Förster-féle fluoreszcencia rezonancia energia transzfer (FRET). Intézetünkben dolgozták ki a módszer áramlási citometriás változatát. A mérés során nagy számú sejt vizsgálható, és sejtenként akár nyolc-tíz paraméter is mérhető, ami nagy mennyiségű adat feldolgozását jelenti. Az áramlási citometriás mérőeszközök szabványos adatfájl-formátummal rendelkeznek (FCS). Az energia transzfer sejtenkénti meghatározására, valamint a mért paramétereken értelmezett összefüggések sejtenkénti kiszámítására alkalmas szoftver kereskedelmi forgalomban nem kapható.

Célunk volt az általunk korábban fejlesztett energia transzfer kiértékelő szoftver (Flex) továbbfejlesztése. A fejlesztés jelenleg is tart, mely során a program új felhasználói felületet kap az áttekinthetőbb és hatékonyabb értékelés elősegítésére.

A szoftver képes az áramlási citometriás fájlok megnyitására, az adatok ábrázolására lineáris és logaritmikus skálán, valamint az adatok különböző színű kapukkal történő szelektálására. A programot kibővítettük egy egyenletszerkesztő modullal. Ennek segítségével a felhasználó definiálhat egyenleteket és összefüggéseket a sejteken mért paraméterekre, melyet a szoftver futás-időben elemez és számol. A definiált egyenletek sejtenként számított értéke ugyancsak megjeleníthető a fent leírt grafikonok formájában, valamint a kapuzás is elvégezhető rajtuk. A szoftverben definiált statisztikákat bővítjük a szélesebb körű felhasználói igények kielégítése céljából.

Témavezetők: Dr. Jenei Attila, Dr. Mátyus László

Székvölgyi Lóránt II. PhD
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
11q23 MLL-bcr: HUROK MÉRETŰ KROMATIN FRAGMENTÁCIÓ VIZSGÁLATA EGY REKOMBINOGÉN LÓKUSZON

Mai tudásunk szerint a magasabbrendű kromatinszerkezet alapvető jellemzője a DNS sejtmag mátrixhoz történő kihorgonyzása. A hurkokba szerveződő strukturális/funkcionális domének kimutathatóak a kromatin egységét megbontó kezelésekkel (detergensek, extenzív proteolízis), amely a hurkok méretével megegyező ~50-300 kb-os fragmentumok tömeges megjelenését idézik elő.

Kísérleteink többségét egy nevezetes fragilis hely, a *M*ixed *L*ineage *L*eukemia (MLL) lókusz (11q23) környezetében végeztük a gén töréspont-klaszter régióján (MLL-bcr). Konformációs számításokkal történő analízisük szerint a töréspontok (a) GC-gazdag szekvenciák, illetve (b) nagy valószínűséggel rendeződhetnek speciális másodlagos-struktúrákba. Ezen megállapításokat egy speciális *in vitro* assay-vel teszteltük, amelyben az MLL-bcr-t hordozó plazmidot (pMEP4-MLL-bcr) nem-apoptotikus sejtekből izolált sejtmag- illetve citoszol-extraktum jelenlétében hasítottuk. A módszert normál és az ún. korai apoptotikus sejtek kromatinjára is kiterjesztve célul tűztük ki az egyszálú DNS szakaszok, egyszál és dupla-szál törések *in situ* kimutatását, illetve ezek egymáshoz való elhelyezkedésének a meghatározását nukleotida pontosságú térképezéssel. Céljainkat S1-nukleáz emésztéssel, illetve lineáris PCR-al kombinált $KMnO_4$/piperidin footprinting-el, valamint egy speciális *in gel*-alapú PCR-al valósítottuk meg. A dupla-szál törésekben manifesztálódó fragilitást a keletkező fragmentek gélszeletekből, PCR-ral történő detektálásával vizsgáltuk.

Kísérleteink alapján az MLL-bcr preferenciális, a hurok méretű fragmentáció során történő nem-random hasadását állapíthatjuk meg. Ez a fragilitás a magasabbrendű kromatinszerkezet hurok-szintű szerveződésével hozható összefüggésbe, mivel nem(csak) az apoptotikus program részeként, hanem az életképes, nem-apoptotikus sejtek kromatinjában is lejátszódik.

Témavezető: Dr. Szabó Gábor

Széles Lajos I. évf. PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

PPAR MAGRECEPTOR IZOTÍPUSOK CÉLGÉNJEINEK AZONOSÍTÁSA AFFYMETRIX MICROARRAY TECHNIKA SEGÍTSÉGÉVEL

A PPAR-ok (Peroxisome proliferator-activated receptor: alfa, gamma és delta izotípusok) a magreceptorok közé tartoznak. Mindhárom PPAR izotípus a Retinoid X Receptorral (RXR) alkot heterodimert, és azonos válaszadó elemhez kapcsolódik (DR1), közvetlenül a DNS-hez. Célgénjeik transzkripcióját ligand-kötés függvényében képesek szabályozni. Jelentős különbségek ismertek az izotípusok szöveti előfordulása, ligandjaik affinitása, valamint az izotípusok szabályozása alatt álló útvonalak és célgének tekintetében.

Munkánk során két alapvető kérdés merült fel: (1.) hogyan lehetséges, hogy ugyanazt a válaszadó elemet kötő izotípusok eltérő géneket szabályoznak, (2.) egy adott sejttípusra nézve hány gént szabályoz egy-egy izotípus és ezek mennyire fednek át egymással. Kísérleteinkkel a pontosabban megválaszolható második kérdésre kerestünk választ.

A vizsgálatunkhoz 2 izotípust választottunk ki: a PPAR gammát és PPAR deltát. MonoMac6 monocyta sejtvonalat 16 órán keresztül kezeltünk izotípus specifikus ligandokkal (PPARg: Rosiglitazone 10^{-6} M, PPARd: GW501516 10^{-6} M). A sejtekből izolált RNS-t az EMBL heidelbergi labortóriumába küldtük, ahol azokat Affymetrix HG-U133 chipekre hibridizálták. A visszaérkezett adatokat Microarray Suite és GeneSpring programokkal dolgoztuk fel.

Vizsgálataink éredményeképp megállapítottuk, hogy PPARg agonista hatására 269 gén, míg PPARd agonista alkalmazásával 227 gén transzkripciója fokozódott jelentősen (a kontrollhoz képest legalább 2x-ére), ezek közül 104 olyan gént találtunk, melyeket a két izotípus közösen szabályozott. Izotípus specifikusnak bizonyultak olyan gének, melyek szerepet játszanak pl. a következő folyamatokban: lipid efflux, zsírsav oxidáció (*PPARdelta)* illeteve lipid abszorpció, komplex lipidek szintézise, lipid raktározás (*PPARgamma)*. Az eredményeket felhasználva elkezdtük néhány olyan gén vizsgálatát, melyet eddig nem írtak el PPAR célgénként.

Témavezető: Dr. Nagy László

Szilágyi Szabolcs dr. PhD III.
DE OEC Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék

A MYOMESIN MYOCARDIÁLIS KONTRAKTILITÁSBAN JÁTSZOTT SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA

A 185 kD-os myomesin az M-vonal konstitutív fehérjéje. Jelentős szerepet tölt be a szarkomerek rendezettségének kialakításában, emellett a vastag és elasztikus filamentumok közti összekötő szerepe is valószínűsíthető. A myomesin myocardiális kontrakcióra gyakorolt hatása azonban részleteiben még nem tisztázott.
Korábbi vizsgálatok (Auerbach et al., 1999) eredményei azt mutatták, hogy a myomesin második (My2) doménje a molekula M-vonalba történő beilleszkedésében meghatározó jelentőségű. Kísérleteinkben a My2 domént felnőtt patkányok myocytáiban expresszáltuk, majd vizsgáltuk a sejtek kontraktilis jellemzőit.
A My2 domén GFP-vel fúzionált génjének cDNS-ét 5-ös típusú adenovírus felhasználásával transzfektáltuk a szívizomsejtekbe. A konstruktot először primer myocyta kultúrában teszteltük. A fúziós protein expresszióját fluoreszcens mikroszkópiával megjeleníthető éles, keskeny, zöld harántcsíkolat jelezte. Ezt követően a vírust közvetlenül a bal kamra szabad falába injektáltuk, majd három nappal később a szíveket eltávolítottuk, a sejteket enzimatikus úton izoláltuk. A My2-t expresszáló sejteket ugyanazon szív azonos területéről származó kontroll sejtekkel vetettük össze. Az excitációs-kontrakciós kapcsolat paramétereit (Ca2+ tranziens, sejtrövidülés) intakt sejteken mértük. E paraméterek értékei a fluoreszcenciát mutató, valamint a kontroll csoportban nem különböztek ($p<0,05$). A myofilamentumok kontraktilis tulajdonságait (passzív erő, maximális aktív erő, Ca2+-érzékenység) izolált, Triton-X100-zal permeabilizált szívizomsejteken, 1,9 mikrom-es és 2,3 mikrom-es szarkomerhosszak mellett tanulmányoztuk. Szignifikáns különbséget e paraméterek esetében sem találtunk ($p<0,05$).
Vizsgálataink során a két sejtpopuláció között kontraktilis tulajdonságaik tekintetében nem találtunk különbséget. Ennek alapján feltételezzük, hogy a myomesin nem tölt be közvetlen szerepet a szívizom kontraktilitásának szabályozásában.

Témavezető: Dr.Papp Zoltán, Prof.Guy Vassort

Szíjgyártó Zsolt III. éves PhD hallgató
Debreceni Egyetem OEC, Orvosi Vegytani Intézet

PROTEIN KINÁZOK ÉS FOSZFATÁZOK SZEREPE AZ OXIDATÍV STRESSZNEK KITETT KONDROGENIKUS SEJTEK JELÁTVITELI FOLYAMATAIBAN *IN VITRO*

A mozgásszervi megbetegedések hátterében igen gyakran az ízületi felszíneket borító hialinporc szerkezetének megváltozása, pusztulása áll. A porc elváltozásai az esetek döntő többségében gyulladásos kórképekben alakul ki, amikor jelentős oxidatív stressz éri az ízületek alkotó elemeit. Számos protein kináz és foszfatáz fontos szerepet játszik a kondrogenezis során. A kondrogenikus sejtek proliferációs képességét részben a mitogén aktivált protein kinázok közé tartozó Erk-1/2 és a különböző protein kináz C (PKC) izoenzimek szabályozzák. Kísérleteink során csirkeembriók végtagtelepeiből izolált mezenchimális sejtekből létrehozott porcosodó high-density kultúrákban tanulmányoztuk az *in vitro* porcdifferenciáció szabályozásában résztvevő Ser/Thr-specifikus foszforilációs folyamatokat. Megfigyeléseink szerint az oxidatív stressz (1 mM hidrogén-peroxid 30 percig a tenyésztés 3. napján) gátolta a porcdifferenciációt, ami nem a cAMP-függő protein kináz (PKA) jelátviteli út gátlásának tulajdonítható, mivel a hidrogén-peroxid kezelés fokozta a PKA aktivitását. A protein foszfatáz 2A enzimet gátló okadainsav részben kivédi az oxidatív stressz okozta kondrogenezis-gátlást, ezért feltehetőleg eddig még nem azonosított fehérjék Ser/Thr foszforilációjának a csökkenése vezethet a porcdifferenciáció lefékezéséhez. Ezen fehérjék potenciális kináza lehet a fokozottan aktív PKCμ. További megfigyelésünk volt az is, hogy az Erk gátlása sejtpermeábilis inhibitorral (PD098059) szintén fokozza a kondrogenezist, az oxidatív stresszen átesett sejtekben az Erk fokozott Tyr-foszforilációja volt detektálható. Ezért feltételezzük, hogy a hidrogén-peroxid kezelés kondrogenezis gátlásáért részben az Erk aktivációja felelős. Ezt alátámasztja az is, hogy a PD-kezelés az oxidatív stressz esetén is szignifikánsan fokozta a porcképződést. A hidrogén-peroxid kezelés jelentősen csökkenti a kalcineurin (protein foszfatáz 2B) aktivitását is. További megfigyelésünk volt, hogy a kalcineurinra sepcifikus ciklosporin-A kezelés szintén gátolta a kondrogenézist. Eredményeink arra mutatnak rá, hogy a célfehérjék foszforilációs állapotának változásában a protein foszfatázok a kinázokkal egyenrangú szerepet játszhatnak.

Témavezető: Dr. Gergely Pál

Szokol Karolina PhD hallgató
DE OEC, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

GERINCVELŐI VII-ES LAMINABELI NEURONOK GÁTLÓ BEMENETEINEK MODULÁCIÓJA NK-1 RECEPTOR ÁLTAL

Régóta ismert tény, hogy a P-anyag (SP), ami a tachikininek közé tartozik, fontos szerepet játszik nocicepcióban. Hatását legnagyobb affinitással NK-1 receptoron (NK-1R) keresztül fejti ki. Előző vizsgálataink során kimutattunk NK-1R-kat a VII-, VIII- és X-laminabeli neuronok sejtestén és proximális dendritjein is. Az a megfigyelésünk, mi szerint SP applikáció hatására a VII-es laminabeli sejtek serkentő bemeneteinek száma megnő azt mutatja, hogy ezen neuronok nemcsak expresszálják az NK-1R-t, hanem bemenetet kapnak más NK-1R-t expresszáló idegsejtektől. Továbbá néhány esetben a SP-applikáció alatt a neuronok passzív és aktív membránparamétereiben is változásokat figyeltünk meg.

Jelenlegi vizsgálataink során arra szerettünk volna választ kapni, vajon a VII-es lamina interneuronjainak gátló bemeneteire is hatással van-e a SP, továbbá lokalizálni szerettük volna az NK-1R-t expresszáló, VII-lamina sejtjeihez képest preszinaptikusan elhejezkedő neuronokat.

A kérdés megválaszolása érdekében fiatal (P8-12) Wistar patkányok gerincvelőjéből 300μm vastag in vivo szeletpreparátumokat készítettünk és teljes sejtes patch-clamp méréseket végeztünk. Összesen 49 sejtet vizsgáltunk, ebből 9 esetben a hátsó szarvat (lamina I-IV) eltávolítottuk. Ezután a szeleteket fixáltuk és a biocytint vizualizáltuk.

A SP és a [Sar9,Met(O2)11]-SP, egy potens, szelektív NK-1R agonista applikációjának hatására minden esetben megnövekedett a $GABA_A$ receptor-mediált gyors IPSP-k frekvenciája. Ezt a hatást a SR140333, NK-1R antagonista részlegesen blokkolta.

Eredményeink alapján elmondható, hogy az intermedier szürkeállomány neuronjainak gátló bemeneteire is hatással van a SP. Azokban az esetekben, amikor a hátsó szarvat eltávolítottuk, a SP applikáció csak az esetek 30%-ban és jóval kisebb mértékben fokozta a gátló bemenetek számát. Ez azt sugallja, hogy a VII-es lamina neuronjaira érkező, gyors GABAerg szinaptikus gátlást adó neuronok egyik fő csoportja SP-érzékeny és a hátsó szarvba lokalizálható.

Témavezető: Prof. Dr. Antal Miklós, Dr. Szűcs Péter

Tar Krisztina PhD hallgató
DE OEC, Orvosi Vegytani Intézet

PROTEIN FOSZFATÁZ 2A SZEREPE ENDOTHEL SEJTEK CITOSZKELETONJÁNAK ÚJRARENDEZŐDÉSÉBEN

Korábbi kísérleteinkben kimutattuk, hogy a protein foszfatáz 2A (PP2A) aktivitásának gátlása jelentősen megnöveli a nokodazolnak- egy mikrotubulus (MT) inhibitor- hatását a sejtek közötti (intercelluláris) rések megnövekedésével, ami a PP2A részvételére utal az endothel sejtek mikrotubulus-mediált barrier funkció szabályozásában és a citoszkeleton újrarendeződésében. Ahhoz, hogy a PP2A pontos szerepét tisztázhassuk az endotheliumban, a PP2A katalitikus (C) és regulátor (A) alegységeinek kódoló szekvenciáit emlős expressziós vektorokba szubklónoztuk és a konstruktokkal human tüdő artéria endothel sejteket (HPAEC) transzfektáltunk és overexpresszáltuk a PP2A alegységeit. Immunfluoreszcens kísérletekkel kimutattuk, hogy a két alegység együttes expressziója az endothel sejtek kortikális aktinjának feldúsulásához és a stresszfilamentumok eltűnéséhez vezet. Akár a C alegység, akár a C és az A alegység együttes expressziója jelentősen mérsékli/megszünteti a nokodazol (0.5 μM) mikrotubulust destabilizáló hatását, amiből a PP2A mikrotubuláris rendszert védő szerepére következtethetünk. A PP2A gátlása 5 nM okadainsavval megszünteti az overexpresszált alegységek endothel sejt citoszkeletonra kifejtett hatását, jelezve a PP2A aktivitásának szerepét az endothel sejtek citoszkeleton szerkezetének szabályozásában.
Endothel sejtek fertőzése PP2A adenovirus konstruktokkal szintén jelentősen gyengíti a nokodazol transzendothel elektromos rezisztenciára kifejtett hatását, jelezve a PP2A közvetlen szerepét az endothel sejtek mikrotubulus-mediált permeabilitásváltozásában.
A következőkben megvizsgáltuk a PP2A overexpresszió hatását, egy a PP2A feltételezett citoszkeletális szubsztrátjának, a HSP-27-nek a foszforiláltsági állapotára, ami foszforilált formában elősegiti az aktin polimerizációt *in vitro*. Western blot vizsgálat és immunfluoreszcens kísérleteink igazolják, hogy a PP2A overexpressziója jelentősen csökkenti a nokodazol által kiváltott HSP-27 foszforilációt, ami előző eredményeinkkel összhangban szintén a PP2A citoszkeletont védő szerepére utal. Összességében ezek az adatok a PP2A közvetlen részvételére utalnak a endothel sejtek citoszkeleton szerkezetének és permeabilitásának szabályozásában.

Témavezető: Csortos Csilla

Tállai Béla dr. PhD hallgató
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Urológiai Klinika

GYERMEKKORBAN VÉGZETT ENDOUROLÓGIAI BEAVATKOZÁSAINKRÓL

BEVEZETÉS: Szerző a Debreceni Urológiai Klinikán 1995. és 2003. decembere között gyermekkorban végzett endourológiai beavatkozások eredményeiről számol be. A percutan nephrolithotomia (PCNL), endopyelotomia (EPT) és ureteroscopos (URS) kőeltávolítás során szerzett tapasztalatokat foglalja össze.
BETEGEK ÉS MÓDSZER: Az elmúlt 8 év során 70 gyermekben történt PCNL, 39 esetben EPT és 7 betegben URS. A legfiatalabb beteg 3, a legidősebb 17 éves volt a műtét idején. A beavatkozásokat általános érzéstelenítésben végezték. A PCNL és EPT 26F vastagságú merev nephroscop, az URS 8F semirigid ureteroscop segítségével történt. Endopyelotomia során a szűk pyeloureteralis-határt hideg, acél késsel, dorsolateralis irányban vágták át.
EREDMÉNYEK: Percutan-, valamint ureteroscopos kőeltávolítás során minden esetben kőmentességet értek el. Ugyanazon kő miatt kiegészítő beavatkozásra nem volt szükség. Recidivát cystin kő esetében észleltek. Endopyelotomia sikerrátája 89%-nak bizonyult.
KONKLÚZIÓ: A PCNL, EPT, és URS eredményesen végezető, minimálisan invazív beavatkozások nem csak felnőtt- de gyermekkorban is.

Témavezető: Prof. Dr Tóth Csaba

Tárkányi Ilona III. PhD
DE OEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

ALL-TRANSZ-RETINSAV (ATRA) ÉS ARZÉN-TRIOXID (ATO) KOMBINÁCIÓS KEZELÉS HATÁSA ACUT PROMYELOCYTÁS LEUKEMIA SEJTEK TELOMERÁZ EXPRESSZIÓJÁRA

A tumorok képződésének egyik kulcslépése az immortalitás kialakulása, melyért a daganatok többségében a telomeráz a felelős. Ezen ribonukleoprotein enzimaktivitása jó korrelációt mutat a katalitikus alegység (hTERT) jelenlétével, így mai ismereteink szerint szabályozása döntően a hTERT-expresszió szintjén történik. Ismert, hogy az akut promyelocytás leukemia terápiájában használt all-transz-retinsav (ATRA) differenciáció-indukáló hatásától függetlenül is képes csökkenteni a telomeráz-expressziót, így a kombinációs terápiák előnye e szempont alapján is figyelmet érdemel.

Kísérleteinkben az ATRA és az As_2O_3 szinergizmusára koncentráltunk. Mivel a két farmakon kombinációjának hatása a PML-RARa fúziós fehérje szintjén ismert, ezért vizsgálatainkat mutáns PML-RARa-t expresszáló sejteken (NB4-R2 promyelocytás leukemia) végeztük, melyen az ATRA nem okoz telomer-hossz rövidülést. A kezelések hatásának követésére a hTERT-expressziót (real-time qPCR), a telomeráz enzim mennyiségét (Western-blot) és aktivitását (TRAP-assay) mértük. A celluláris hatásokat a proliferáció, morfológia és átlagos telomer-hossz vizsgálatával detektáltuk.
Eredményeink szerint a kettős kezelést kapott kultúrában megnőtt a pusztuló sejtek aránya, lecsökkent a telomeráz katalitikus alegységének mRNS-szintje, mely a fehérje-mennyiség és enzimaktivitás csökkenését eredményezte. A telomeráz-aktivitás csökkenésének sejtélettanilag is szignifikáns mértékét a telomer-hossz rövidülése is igazolta. Nem várt módon tapasztaltuk azonban, hogy a kombinációs kezelést kapott kultúráink egy idő múlva visszaállították a telomeráz aktivitásukat, melynek hátterében a hTERT re-expressziója volt mérhető, így a telomerek progresszív rövidülése megállt, és a sejtpopuláció a teljes pusztulástól megmenekült.

További kutatásainkat elsősorban a szinergizmus molekuláris hátterére, a telomeráz aktivitás helyreállásának mechanizmusára kívánjuk fókuszálni, illetve vizsgálni szándékozzuk az ATRA más típusú telomeráz inhibitorokkal való kombinációjának lehetőségét is.

Témavezető: Dr. Aradi János, Dr. Evelyne Segal-Bendirdjian

Tóth Beáta PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
RETINOIDOK INDUKÁLJÁK A FAS LIGAND SEJTFELSZÍNI MEGJELENÉSÉT T SEJTEKBEN, MELYNEK SZABÁLYZÁSÁBAN RARγ ÉS NUR77 JÁTSZIK SZEREPET

A $CD4^+$ egér T sejt hibridóma, IP-12-7, T sejt receptor (TCR) stimuláció hatására apoptózisba léphet Fas/FasL interakción keresztül. A FasL sejtfelszínre helyeződésében a nur77 transzkripciós faktornak is szerepe van. Kísérleteim során az RARγ receptorhoz kötődő retinoidok hatását vizsgáltam IP-12-7 sejtvonalon, amelyekről ismert volt, hogy expresszálnak RARγ és RARγreceptort. Kimutattuk, hogy IP-12-7 T sejtekben az RARγ agonisták a nur77 expresszióját és a FasL sejtfelszíni megjelenését indukálják. Ennek ellenére apoptózist csak két szerkezetileg hasonló, szintetikus RARγ agonista (CD437, CD2325) váltott ki. Ez részben azzal volt magyarázható, hogy ez a két vegyület felérzékenyítette a T sejteket a Fas receptorral indított apoptotikus útvonalra, míg a természetes reténsavak és egyéb RARγ agonisták nem. Adataink arra utalnak, hogy betegek retinoidokkal történő kezelése kiválthat Fas függő sejtelhalást Fas érzékeny sejtekben aktivált FasL hordozó sejtek keletkezése révén.

Témavezető: Szondy Zsuzsa

Tóth Enikő dr. PhD hallgató
DE OEC Szemklinika
HLA TIPIZÁLÁS A DEBRECENI CORNEA BANKBAN

Bevezetés: A HLA antigének szerepe a szervátültetésekben nem kérdéses, a cornea-transzplantáció esetében azonban nincs egyértelműen egységes álláspont. A fejlett műtéti technika, az alkalmazott immunszuppresszív terápia és a minőségi cornea-konzerválás ellenére a transzplantátum időnként elszürkül, kilökődik. Ennek hátterében jelentős immunológiai folyamatok is állnak. Amennyiben a cornea erezett, vagy megelőzően rejectio volt tapasztalható, azaz a beteget a magas rizikójú (high-risk) csoportba soroljuk, a kilökődés veszélye nagyobb (75%). Ezen esetekben a donor és a recipiens HLA antigénjeinek egyezése nagymértékben elősegíti a sikeres beavatkozást.
Célkitűzés: Adott mértékű HLA egyezés transzplantátumokra kifejtett hatásának vizsgálata.
Betegek és módszer: 38, főként a magas rizikójú csoportba tartozó beteget vizsgáltunk. A HLA-A,-B,-C antigének meghatározását szerológiai módszerrel végeztük, Terasaki-féle lymphcytotoxicitási mikrotesztet használva. A HLA-DR antigéneket genetikai, PCR DNS-SSP technikával határoztuk meg. Ismert HLA típusú corneát 16 betegnek ültettünk be (nemi eloszlás: 12 nő, 4 ffi; átlagéletkor: 56,97±20 év, diagnózis: leucoma vascularisata corneae, rekeratoplastica). A folyamatos utánkövetés alatt vizsgáltuk a betegek visusát, szemnyomását, feltüntetve az alkalmazott terápiát.
Eredmények: 4 antigén egyezése mellett 2 beültetés történt, 3 antigén egyezése 1, 2 antigén 5, 1 antigén egyezés 6 beteg esetében történt, további 2 betegnél csak a minor antigének között volt egyezés. Átlagosan 394 nappal a műtétet követően 6 esetben kellett immunszuppresszív terápiát alkalmaznunk, melyből 2 esetben a szaruhártya kilökődését nem tudtuk megakadályozni, a többi transzplantátum átlátszó.
Következtetés: A HLA rendszer extrém polimorfizmusa miatt az azonos vagy közel azonos szövet beültetésének valószínűsége csekély volt. A fent részletezett vizsgálómódszer alapján a tipizált beteg ismert antigenitású corneát kapott. Esetleges kilökődés esetén ilyen HLA típusú corneát már nem kaphat, ezzel meg tudjuk akadályozni a hiperakut rejectio kialakulását.

Témavezető: Dr. Módis László

Tóth István Balázs PhD I.
DE OEC, Élettani Intézet

A PURINERG RECEPTOR-MEDIÁLT KALCIUMVÁLASZ VIZSGÁLATA KÜLÖNFÉLE PROTEIN KINÁZ C IZOENZIMEKET OVEREXPRESSZÁLÓ C2C12 IZOMSEJTEKEN

Laboratóriumunkban korábban kimutattuk, hogy C2C12 egér vázizomsejteken bizonyos protein kináz C (PKC) izoenzimek overexpressziója megváltoztatja a differenciálódás és proliferáció folyamatait. Jelen kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy befolyásolja-e az P2 purinoreceptorok aktiválódása során kialakuló kalciumjelek tulajdonságait a PKC izoenzimek overexpressziója.

Fura-2 fluoreszcens festékkel feltöltött kontroll, valamint PKCα, β, δ, ε és θ izoformákat overexpresszáló C2C12 sejteken vizsgáltuk a nyugalmi intracelluláris kalciumkoncentrációt ($[Ca^{2+}]_i$) valamint 180 μM ATP hatására kialakuló $[Ca^{2+}]_i$-tranziensek alábbi paramétereit: amplitúdó, félértékszélesség, latencia, a felszálló szár meredeksége, valamint a leszálló szárra illesztett exponenciális görbe időállandója.

Megállapítottuk, hogy kontroll C2C12 sejtek, valamint a PKCα, ε és θ izoformákat kifejező sejtek közelítőleg egyforma arányban (95%), míg a PKCβ és δ klónok kevésbé (65 illetve 58%) válaszoltak az ATP-re. Kimutattuk azt is, hogy, a kontrollhoz viszonyítva, a PKCα overexpresszorokon az ATP-indukált $[Ca^{2+}]_i$-tranziensek szignifikánsan nagyobb amplitúdóval, meredekebb felszálló szárral, nagyobb félértékszélességgel, meredekebb leszálló szárral és rövidebb latenciával bírtak. Bebizonyosodott az is, hogy PKCβ, ε, és θ klónok esetében az ATP által kiváltott válaszok paramétereinek egy része a PKCα esetében tapasztaltakhoz hasonlóan alakult. A PKCα klónokkal szöges ellentétben, a PKCδ-t overexpresszáló sejtek esetében ezen eltérések egyikét sem tudtuk kimutatni, sőt, bizonyos paraméterekben a PKCδ és a PKCα klónok között tapasztalt különbség nagyobb mértékű volt, mint a kontroll és a PKCα között. Így a kalcium tranziensek tekintetében a PKCδ és a PKCα klónok egymás ellenpontjaként jellemezhetőek.

Kapott eredményeink párhuzamba állíthatók a PKC izoenzimek overexpressziójának differenciálódásra és proliferációra gyakorolt hatásával; azaz, a nagyobb és meredekebb $[Ca^{2+}]_i$-tranzienssel jellemezhető PKCα (hasonlóan a PKCβ, ε és θ) overexpressziója a differenciálódás, míg a $[Ca^{2+}]_i$-tranziensek tekintetében ellenpontjaként jellemezhető PKCδ a proliferáció irányába befolyásolja a C2C12 izomsejtek fejlődését.

Témavezető: Dr. Bíró Tamás

Tóth Judit II. PhD
DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

A THROMBOCYTA ADHÉZIÓ VIZSGÁLATA BETA-2-GLYCOPROTEIN I JELENLÉTÉBEN

A beta-2-glycoprotein I (beta-2-GPI) és az ellene termelődő autoantitestek központi szerepet játszanak az antiphospholipid syndroma pathogenesisében. A beta-2-GPI egy erősen glikozilált fehérje, amely 200 mg/L koncentrációban van jelen a plazmában és a negatív töltésű foszfolipid felszínekhez kötődik. Az egyik legvalószínűbb hipotézis szerint antiphosholipid syndromában az anti-beta-2-GPI a beta-2-GPI-gyel immunkomplexet képezve az Fcgamma RIIa-n keresztül thrombocyta aktivációhoz és fokozott thrombusképződéshez vezet.

Vizsgálataink során a beta-2-GPI-nek a thrombocyták és a különböző thrombogen felszínek kölcsönhatásában betöltött szerepét kívántuk tanulmányozni primer antiphospholipid syndromás betegek és egészséges egyének esetén.

Kísérleteinket síkon forgó kúp adhéziós kamrában végeztük, amelynek során nátrium-citráttal alvadásgátolt vért áramoltattunk beta-2-GPI-gyel fedett, illetve nem fedett humán köldökvéna endothel mátrix, von Willebrand faktor, humán III. típusú kollagén és fibrinogén felszínek fölött. Az adhéziót üres lemezen, albuminnal, illetve beta-2-GPI-gyel fedett lemezeken is megvizsgáltuk.

A humán köldökvéna endothel mátrix, a von Willebrand faktor, a humán III. típusú kollagén és a fibrinogén felszínekhez kötött beta-2-GPI sem a betegek, sem a kontrollok thrombocyta adhéziójának mértékét nem befolyásolta. Az üres lemezen megfigyelhető thrombocyta adhéziót mind az albuminnal, mind a beta-2-GPI-gyel történő fedés jelentős mértékben gátolta.

Eredményeink alapján valószínűsíthető, hogy az adhezív felszínekhez kötött beta-2-GPI nincs hatással a thrombocyta adhézióra.

Témavezetők: Prof. Dr. Muszbek László, Prof. Dr. Szegedi Gyula és Dr. Hársfalvi Jolán

Törőcsik Dániel dr. I. éves PhD hallgató
DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

MYCOBACTERIUM BOVIS BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN (BCG) INDUKÁLT MAKROFÁGOK SZTEROID MAGRECEPTOR EXPRESSZIÓJÁNAK VIZSGÁLATA

A makrofágoknak központi szerepük van az immunrendszer kórokozókkal szembeni védekezésében. A Mycobacterium, mint intracelluláris kórokozó, sejten belüli életben maradásában és így patogenitásának megőrzésében fontos szerepet játszik a sejtek magas koleszterin tartalma, mivel a koleszterin a hozzá kapcsolódó gátló fehérjéken keresztül a fagoszómák fagolizoszómákká történő átalakulását megakadályozza. A szteroid magreceptorok számos tagja, úgymint a Peroxisome Proliferation Activated Receptor gamma és delta (PPARg és d) valamint a Liver X Receptor alfa (LXRa), a makrofágok által közvetített gyulladásos folyamatokban, valamint a sejten belüli lipid metabolizmusban, az általuk aktivált útvonalakon keresztül fontos szabályozó szerepet tölt be.

Kísérleteinkben arra kerestük a választ, hogy milyen kapcsolat van a Mycobacterium által aktivált Toll Like Receptor 2 (TLR2) útvonal valamint az immunválaszban szerepet játszó magreceptorok között.

Vizsgálatainkat emberi perifériás vérből CD14 felszíni antigén alapján szeparált monocitákon valamint egérből nyert peritoneális makrofágokon végeztük. Stimuláló ágensként BCG-t használtunk, melynek a magreceptor-gének expressziójára kifejtett hatását a koncentráció és az idő függvényében RT-Q-PCR módszerrel vizsgáltuk.

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a BCG kezelés a PPARg és a PPARd magreceptorok expresszióját nem befolyásolja, de az LXRa magreceptor mRNS szintjének növekedését megakadályozza. Ez a gátló hatás az LXRa (a zsíranyagcserében és a koleszterol sejtekből való kijuttatásában fontos szerepet játszó) célgénjei közül az Apolipoprotein E és az Sterol Response Element Binding Protein 1c kifejeződésében is megjelenik, de nem érinti az ATP-binding cassette transporter A1 gén expresszióját.

Eredményeink valószínűsitik az LXRa magreceptor szerepét a makrofágok BCG fertőzésre adott válaszában, valamint felvetik az LXRa ligandok esetleges protektív hatását a Mycobacterium fertőzésekkel szemben.

Témavezető: Dr. Nagy László

Tsorbatzoglou Alexis dr. PhD hallgató
DE OEC Szemklinika

A SULCUS LACUNARISOK VIZSGÁLATA EGÉSZSÉGESEKEN ÉS KERATOCONJUNCTIVITIS SICCÁS BETEGEKEN

Bevezetés

A conjunctiva retrakciójának megítélésére a leggyakrabban alkalmazott módszer az alsó áthajlás és az esetleg fennálló symblepharon vizsgálata. Ez nem eléggé precíz eljárás, ezért Murube kidolgozott egy új vizsgálati metódust. Munkánk célja a Murube módszer alkalmazhatóságának vizsgálata volt egészségeseken és keratoconjunctivitis siccás betegeken.

Betegek és módszer

A vizsgálat során a könnyfilmet fluoreszceinnel megfestjük, így a belső szemzugban 3 redő rajzolódik ki, ezeket nevezzük sulcus lacunarisoknak. Medial felől lataral felé haladva ezek a redők a következők: 1/ dermo-caruncuralis sulcus, 2/ plico-caruncuralis sulcus, 3/ plico-bulbaris sulcus. Az eljárás során ezen redőknek a bulbus abdukciójára bekövetkező változását értékeljük. Munkánk során 76 normális és 90 keratoconjunctivitis siccás szemet vizsgáltunk meg. Az átlagéletkor 42,6 év volt. A kapott eredmények statisztikai elemzése során többféle módszert alkalmaztunk (kétmintás t próba, chi square és Mann-Whitney teszt).

Eredmények

Vizsgálataink során azt tapasztalatuk, hogy egészségeseken és keratoconjunctivitis siccás betegeken is a kor előrehaladtával hamarabb eltűnik a plico-bulbaris redő. Megfigyeltük, hogy a siccás betegeken szignifikánsan többször tűnik el a plico-bulbaris és a plico-caruncularis sulcusok alsó része, mint egészségeseken. A 40 éves kor alatti egészségeseket és siccás betegeket összehasonlítva azt találtuk, hogy a plico-caruncularis redő alsó és felső része illetve a plico-bulbaris sulcus alsó része szignifikánsan hamarabb tűnik el a beteg csoportban.

Megbeszélés

Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a sulcus lacunarisok eltűnése szempontjából fiatalok esetén összevethetők az egészségesek és a keratoconjunctivitis siccás betegek. A 40 éves kor alattiak conjunctiva zsugorodásának mértéke megállapítható a vizsgált módszerrel, idősebbeken azonban a kötőhártya korral járó változásai következtében a redők vizsgálata önmagában nem tűnik elégségesnek annak megítélésére.

Témavezető: Prof. Dr. Berta András

Ujlaky-Nagy László II. é. PhD hallgató
DEOEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

PDGF RECEPTOROK SEJTFELSZÍNI SZERVEZŐDÉSE GLIOBLASZTÓMA SEJTEKEN

A PDGF és tirozinkináz aktivitású receptorai fontos szerepet töltenek be a központi idegrendszer glia eredetű daganatainak proliferációjában. Jelátvitelük során glioblasztóma sejtekben jellegzetes tirozin foszforilációs és kalcium válaszok alakulnak ki. A lipid raftok glikoszfingolipideket, koleszterint, GPI-kötött fehérjéket, és intracelluláris jelátvivő molekulákat nagy számban tartalmazó speciális membrán mikrodomének. Munkánk során a PDGF receptorok és a lipid raftok morfológiai és funkcionális összekapcsoltságát vizsgáltuk.

Az alfa és béta típusú PDGF receptorokat indirekt immunfluoreszcenciával jelöltük. Térbeli elhelyezkedésüket és viszonyukat a koleratoxin B alegységgel (CTX) dekorált lipid tutajokhoz konfokális mikroszkóppal, a PDGF hatására bekövetkező kalciumválaszt videomikroszkópiával, fura-2 indikátor segítségével vizsgáltuk. Mivel a lipid tutajokat összetartó erők köztt a membrán koleszterintartalmának kiemelt jelentőséget tulajdonítanak, ennek modulálására metil-béta-ciklodextrint (MBCD) alkalmaztunk

Eredményeink szerint az A172 glioblasztóma sejteken elsősorban a béta típusú PDGF-receptorok fejeződnek ki. A receptorok sejtfelszíni sűrűségét jellemző intenzitásküszöb feletti pixel / összes pixel arány a sejtkultúra konfluenciájával együtt nő, a szoliter sejtekben mért 0.05-ról 0.30-re. A receptorok membrán lokalizációja foltos (klaszteres) eloszlást mutat, mely a konfluenciától függően átfedést mutat a CTX-jelölt lipid tutajokkal. Az átfedés a keresztkorrelációs koefficiensel jellemezhető, mely a kultúra konfluenciájával ~0.3-ról ~0.5-re nőtt. A lipidtutajok keresztkötése CTX-szel 37 ^{o}C-n a PDGFR klaszterek és a GM1-ben dús raft elemek szétválásához vezetett. A membrán koleszterintartalmának csökkentése MBCD kezeléssel a lipid tutajok szerkezetét megbontotta, és a PDGF hatására a kontroll sejtekben létrejövő kalcium tranziens szinte teljesen eltűnt.

Megállapíthatjuk, hogy a PDGFR béta alegység a vizsgált glioblasztóma sejtek membránjában konfluencia-függő klaszteres eloszlást mutat, s ennek a lipid tutajokkal való jelentős átfedése funkcionális jelentőséggel bír.

Témavezető: Dr. Vereb György

Varga Orsolya dr. I. PhD
DE OEC Magatartástudományi Intézet

A KOMPLEMENTER MEDICINA OKTATÁSÁNAK INTEGRÁCIÓJA AZ ORVOSI CURRICULUMBA

Az alternatív medicina használata egyre általánosabbá válik a betegek életében, és egyre többet áldoznak rá. Az EU tagállamokban például 2001-ben 3, 2 billió eurót költöttek csak gyógynövénytermékekre. Tekintettel a természetgyógyászat növekvő használatára és a természetgyógyászati módszerek melletti növekvő számú „evidenciára" a közeljövőben szükségessé válik az orvosi curriculumban való megjelenítése.
Az orvosi képzés különösen az elmúlt 30 évben szinte követhetetlenül változik, megfelelendő az új technikai kihívásoknak és társadalmi igényeknek. Az USA orvosi egyetemeinek 64%-a ajánlott a hallgatóknak valamilyen alternatív képzést, általában választható tárgyként 2003-ban.
A WHO ajánlásában egyértelműen javasolta a tradicionális gyógyászat integrációját a modern medicinába, aminek az oktatás integrációja fontos rész.
A kutatás célja az, hogy megvizsgálja az EU tagállamok orvosegyetemeinek mekkora hányada oktat természetgyógyászatot, illetve ez milyen formában történik ez.
A kutatás módszere: az európai orvosegyetemek vagy karok egy internetes oldalon található kérdőívet töltöttek ki. A kérdőív egyszerű kérdései többek között arra vonatkoztak, hogy lehetséges-e az egyetemen természetgyógyászatot valamilyen formában tanulni; ha igen, van-e külön intézete a tárgynak; az oktatás önálló tárgy keretében történik-e; a természetgyógyászati tárgy kötelező-e; illetve vizsgaköteles-e ez a tárgy, szükséges-e valamilyen kiegészítő tanulmány a mindennapi gyakorlathoz?
Eredményként meg lehet állapítani, hogy a természetgyógyászat oktatása a jelentős érdeklődés ellenére általában nem képezi részét az orvosegyetemi curriculumnak az EU tagállamokban. Ha mégis, ez leginkább valamilyen tárgy keretében, „bújtatott" formában történik.

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Péter

Zsebik Barbara III. é. PhD hallagató
DEOEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

HERCEPTIN REZISZTENS EMLŐTUMOROK ADJUVÁNS TERÁPIÁJÁNAK LEHETŐSÉGEI

Az emlőtumorok patomechanizmusában jelentős szerepet játszó tirozin kináz aktivitással bíró erbB transzmembrán receptor fehérjék közül az erbB2 az epidermális eredetű emlőtumorok 30%-ában fokozott mértékben fejeződik ki a sejtek felszínén. Ennek köszönhetően ez a receptor az antitest terápiák ígéretes célpontjának tekinthető. Az erbB2 receptor - a család többi tagjához hasonlóan homo- ill. heterodimereket képezve számos jelátviteli útvonal aktiválásában részt vesz. Kísérleteinkben arra kerestük a választ, hogy lehet-e a jelenleg klinikumban alkalmazott Herceptin (a 4D5 jelű antitest humanizált változata) kezelést chaperon gátló 17-allylaminogeldanamicinnel kiegészítve a herceptinre egyébként rezisztens sejtek proliferációját gátolni. A nemrég izolált herceptin rezisztens JIMT-1 emlőtumor vonalat, és kontrollként egy ismert, kezelésre érzékeny SKBR-3 jelű sejtvonalat hasonlítottuk össze. Vizsgáltuk a proliferációt (sejtszám, MTT teszt), a sejtpusztulást (PI-FDA teszt), valamint az erbb2 expressziós szintjét és tirozin foszforilációját (immunfluoreszcencia áramlási citométerben és mikroszkópban).

Dózis-hatás görbe felvételét követően megállapítottuk, hogy a JIMT sejtek proliferációját a 17AAG nagyobb mértékben gátolta, mint a herceptin szenzitív sejtvonalét, ellentétben az erbB2 expressziós szinttel, ami az SKBR-3 sejteknél csökkent jelentősebb mértékben a koncentráció növelésével. A 17AAG és a herceptin külön-külön ill. együttes adását követően a sejtek száma ugyan lecsökkent, de potencírozó hatásról nem beszélhetünk. A foszforilált erbB2 szintje herceptin, vagy 17AAG kezelésre nem változott jelentősen, azonban paradox módon a két szert együtt alkalmazva az erbB2 foszforiláció mértéke megnőtt.

A kísérletek rávilágítanak arra, hogy az erbB2 szint és aktiváció farmakológiai ágensekkel történő modulációja nem feltétlenül tükrözi a tumor sejtek aktuális proliferatív sajátságait. Ugyanakkor az is kítűnik, hogy a chaperongátlókkal történő adjuváns kezelés elsősorban akkor lehet hatékony, ha a primer immunterápiás target antitesttel történő kezelésére a tumorsejtek érzékenyek.

Témavezető: Dr. Vereb György

TDK

ELŐADÁS-KIVONATOK

Adnan, Awid VI. é. ÁOK
DEOEC, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

CANDIDA INCONSPICUA TÖRZSEK ÉRZÉKENYSÉGÉNEK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA MIKRODILÚCIÓVAL, E-TESZTTEL ÉS FUNGITESZTTEL

A *Candida inconspicua* ritkán izolálható opportunista patogén. Klinikai jelentőségét az adja, hogy a flukonazollal, mint a leggyakrabban használt antifungális szerrel szemben csökkent érzékenységet mutat. Saját adataink szerint a törzsek döntő része dózisfüggő érzékeny. A flukonazol rezisztencia könnyen kimutatható ha a standard, (NCCLS 1997-M27-A) mikrodilúciós módszert használjuk az érzékenység meghatározásához, de nem ismert, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható, könnyen kezelhető módszerek kimutatják-e a csökkent érzékenységet. Huszonhárom klinikai izolátum flukonazol iránti érzékenységét vizsgáltuk meg E-teszt és Fungitest segítségével és a kapott eredményeket összehasonlítottuk a standard mikrodilúciós módszerrel kapott értékekkel. Megvizsgáltuk hogy a standard módszernél leírt inkubációs idő csökkentése és az alkalmazott inokulum mennyiségének növelése mennyire befolyásolja a kapott érzékenységi eredményeket.

Eredményeink azt mutatják, hogy az E-teszt 73.9 %-ban míg a Fungitest 78.3 %-ban mutat teljes egyezést a standard mikrodilúciós technikával. Az érzékeny törzset rezisztensnek mutató és a rezisztens törzset érzékenynek mutató „major” és „very major” diszkrepancia nem fordult elő. Normál és nagy inokulum mennyiséget alkalmazva 24 órás inkubációs idő után a teljes egyezés 82.6 %-os volt a mikrodilúciós módszert alkalmazva.

Eredményeink alapján kijelenthetjük, hogy a standard, mikrodilúción alapuló érzékenység meghatározást *Candida inconspicua* esetén nem helyettesíthetjük a kereskedelmi forgalomban kapható tesztekkel. A fluconazol iránt dózisfüggően érzékeny *Candida inconspicua* törzsek esetén a betegek kezelése csak a standard, mikrodilúción alapuló érzékenység meghatározása után történhet flukonazollal.

Témavezető: Dr. Majoros László

Almássy János Mol. Biol. V.
DE-OEC Élettani Intézet

A MAUROKALCIN HATÁSA A VÁZIZOM TÍPUSÚ RIANODIN RECEPTOR MŰKÖDÉSÉRE

A vázizomrost akciós potenciálja által képviselt szignál az elektromechanikai csatolás alkalmával alakul át az izom kontrakcióját kiváltó intracelluláris Ca^{2+}-jellé. Ez a mechanizmus a szarkolemmában elhelyezkedő dihidropiridin receptorok (DHPR) és a szarkoplazmatikus retikulum (SR) Ca^{2+}-csatornáinak (rianodin receptor, RyR) közvetlen kapcsolódásával valósul meg valószínűleg úgy, hogy a membrán depolarizációjakor a DHPR α_1 algységének II-III. transzmembrán szegmensét összekötő citoplazmatikus hurok egy adott szakasza („A" domén) kölcsönhatásba lép az SR-membránban vele szemben elhelyezkedő rianodin receptorral, és megnyitja azt. A nyitott RyR-on keresztül az SR-ből Ca^{2+} áramlik a szarkoplazmába.

Az "A" peptid önmagában is képes befolyásolni a RyR működését, mely kapcsolat kialakulásáért valószínűleg egy néhány bázikus aminosavból álló rövid peptidszakasz felelős. Hasonló motívum található a *Scorpio maurus palmatus* mérgéből kimutatott maurokalcin (MCa) szerkezetében is, mely a MCa felületén más bázikus oldalláncú aminosavakkal együtt egy nagy, összefüggő bázikus részt hoz létre. Célunk a RyR és a MCa közötti kölcsönhatás kialakulása szempontjából jelentős aminosavak azonosítása volt, ezért kísérleteink során az MCa vad típusát, és Ala^8, Ala^{20}, Ala^{22}, Ala^{23}, és Ala^{24} mutánsait használtuk. A RyR paramétereit feszültség-clamp körülmények között, „single-channel" módszerrel vizsgáltuk.

Megállapítottuk, hogy a MCa a csatorna maximális vezetőképességének ~60%-ának megfelelő hosszantartó nyitott állapotokat hoz létre. Hatása mutáns- és koncentrációfüggő, ugyanis a különböző mutánsokkal végzett kísérleteink során kiderült, hogy a RyR-hoz kötődés és a hatás kiváltása szempontjából a toxin bázikus felszínén elhelyezkedő aminosavak közül a pozitív oldalláncú Arg^{24}-nek van meghatározó szerepe. A mutánsok a vad típushoz képest kevésbé voltak hatásosak. Közülük leghatásosabbnak az [Ala^8] MCa bizonyult, míg az [Ala^{24}] MCa csak lényegesen magasabb, mikromoláris koncentrációban alkalmazva váltotta ki a jellegzetes hatást, és akkor is gyengén. A toxin térbeli szerkezetét figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy az egyes aminosavak RyR-MCa kapcsolat kialakulásában betöltött jelentősége az Arg^{24}-től való távolság függvényében csökken, mivel a toxin bázikus felszínén is jóval távolabb helyezkedik el a Lys^8 az Arg^{24}-től, mint a Lys^{22} vagy az Arg^{23}.

Témavezető: Dr. Jóna István

Bakos Mónika V. é. ÁOK
DE OEC Magatartástudományi Intézet

POSTPARTUM DEPRESSZIÓ ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA EGÉSZSÉGES ÉS BETEG CSECSEMŐK ÉDESANYÁI KÖRÉBEN

Az utóbbi évtized tudományos kutatásai egyértelműen bizonyítják, hogy postpartum depressziós anya pszichés zavarai, érzékenysége, emocionális és fizikai elérhetőségének csökkenése emeli a kötődési probléma kockázatát.
Dolgozatomban először elméleti áttekintést nyújtok az anyatejes táplálás kiemelkedő szerepéről, a korai kötődés jelentőségéről, a depresszió kialakulását előmozdító tényezőkről, annak tüneteiről ill. a megelőzés fontosságáról.
Vizsgálatomban két csoportot hasonlítottam össze: véletlenszerűen kiválasztott egészséges csecsemők (20 fő) és beteg csecsemők (20 fő) édesanyáit.
Vizsgálati módszerem: egy általam összeállított speciális anamnézis felvételi kérdőív és a Beck-teszt.
A Beck-teszt a depresszió súlyosságának megítélésére szolgáló, nem diagnosztikus célzattal készült, önkitöltéses mérőeszköz. A csoportosított tételek közül a kérdezettnek a saját érzéseit leginkább leíró állítást kell kiválasztani egy 0-3-ig terjedő skálán. A depresszió súlyosságát az összpontszám adja meg.
Fő hipotéziseim a következők voltak:

1. A beteg csecsemők körében magasabb az anyai depresszió előfordulási valószínűsége.
2. Szoptatási nehézségekkel küzdő ill. nem szoptató édesanyák körében gyakoribb a depresszió.
3. A rossz szociális helyzet, a munkanélküliség, az egzisztenciális bizonytalanság is indukálhat depressziót az anyák körében.
4. Az anyai depresszió előfordulási gyakorisága kisebb az erős vallásos kötődést mutató anyáknál.

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Péter

Balogh Attila Mol. Biol. V.
DE OEC Bőrgyógyászati Klinika, Biokémia és Molekuláris Biológiai Intézet, SE Bőrgyógyászati Klinika

PEROXISZÓMA PROLIFERÁTOR-AKTIVÁLT RECEPTOROK KIFEJEZŐDÉSE HACAT KERATINOCITÁKBAN UVB BESUGÁRZÁS UTÁN

A peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor (PPAR), ligand által aktivált transzkripciós faktor, mely szabályozza a célgének kifejeződését a sejt differenciálódási, proliferációs, apoptózis, metabolikus folyamatai és immunválasza során. A PPAR izotipusai (alfa, delta és gamma) kifejeződnek keratinocitákban is. Korábbi tanulmányok szerint a humán keratinocitákban a PPAR delta a dominans izotípus, de a PPAR alfa és gamma is kimutatható, ezek kifejeződése növekszik a keratinociták differenciálódása során. Az UVB fény in vivo a keratinociták apoptózisát, a dermisben gyulladást, később epidermális proliferációt okoz. Eddig csak néhány tanulmány foglalkozott a PPAR-oknak az UVB besugárzás biológiai hatásaiban játszott szerepével. Jelen előtanulmánynak szánt vizsgálatainkban in vitro rendszert alkalmaztunk. Immortalizált humán keratinocitákon (HaCaT) in vitro UVB besugárzás után vizsgáltuk a PPAR mRNS-ek kifejeződését. A PPAR mRNS-ek szintjét a ciklofilin mRNS szintjével kvantitatív RT-PCR segítségével hasonlítottuk össze. A HaCaT sejteket széles hullámsávú UVB fénnyel (FS20 fénycső) 30 mJ/cm^2, valamint 60 mJ/cm^2 dózissal sugaraztuk be. Az mRNS szintek a megvilágítás dózisa és az utána eltelt idő függvényében változtak. A besugárzott keratinociták DNS károsodási szintjét commet assay-vel határoztuk meg. A keratinociták életképességét MTT és tripánkék exklúzióval követtük. UVB hatására mindhárom PPAR mRNS szintje csökkent. Eredményeink amellett szólnak, hogy a PPAR-oknak szerepe lehet humán keratinocitákban az UVB hatására bekövetkező változások szabályozásában.

Témavezető: Dr. Remenyik Éva, Dr. Nagy László, Dr. Paragh György

Bander Pálma, V. évf. Molekuláris Biológus
DE OEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

A „TŰZOLTÓFOGÁS" SZEREPE A RETROVIRÁLIS PROTEINÁZOK DIMER-STABILITÁSÁBAN

A retrovirális proteináz (PR) jelentős szerepet tölt be minden replikáció kompetens vírus életciklusában, a fertőzőképesség kialakításában, ezért potenciális terápiás célpont. Ezek az enzimek 11-15 kDa molekulatömegű aszpartil proteinázok, melyek homodimer formában aktívak. Jellemző motívumuk az aktív helyet alkotó –Asp-Ser/Thr-Gly– aminosavtriplet, ami a katalitikus aktivitáson kívül, a homodimer két alegysége között, az ún. tűzoltófogás kialakításával az enzim dimerizációjában is részt vesz.

Fotometriás módszer segítségével megmértük a vad típusú és az aktív centrum tripletjében Thr helyett Ser aminosavrészt tartalmazó HIV-1 proteináz urea-disszociációs görbéjét. Míg a vad enzim esetén 2.5 M urea csökkentette a mérhető aktivitást a felére, addig a mutáns enzim esetében ez jóval kisebb, 0.7 M értéknek adódott, ami a mutáns enzim lényegesen kisebb dimer-stabilitására utal, és összhangban van a tűzoltófogásnak a HIV proteináz dimer-stabilitásban játszott alapvető szerepével. Munkacsoportunk korábban kisebb mértékű, de hasonló tendenciát tapasztalt a humán foamy proteináz (HFV) esetében is, ahol a vad típus tartalmazza a Ser aminosavrészt.

További vizsgálatokat végeztünk az urea által okozott disszociáció reverzibilitására vonatkozólag a HIV-1 vad és mutáns valamint az MuLV vad típusú proteinázokkal. Az enzimek viselkedése jelentősen eltért. A vad típusú és mutáns HIV-1 esetében jelentős mértékben, a vad típusú MuLV-nél egyáltalán nem kaptunk vissza enzimaktivitást 5 percig tartó, 2 M ureát tartalmazó pufferben történő inkubálást követően.

A továbbiakban más retrovirális proteinázok esetében is vizsgálni tervezzük a Ser/Thr csere hatását az enzimek dimer-stabilitására.

Témavezető: Dr. Tőzsér József, Sperka Tamás

Bartalos Petra V.é. ÁOK
DEOEC Gyermekklinika

A LÉGÚTI FERTŐZÉSEK LEFOLYÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA A CITOSZTATIKUMMAL KEZELT LEUKÉMIÁS ÉS NEM LEUKÉMIÁS GYEREKEKBEN

Az utóbbi évtizedek alatt a leukémiás gyermekek kezelési eredményeiben jelentős javulás következett be: a betegek 70-75%-a gyógyítható. Ugyanakkor a gyermekek jelentős csoportját ma is elveszítjük egyrészt a kezeléssel szembeni rezisztencia, másrészt az alapbetegség ill. a kezelés okozta immundeficiencia, csontvelői aplasia következtében kialakuló vérzések, fertőzések miatt. Az infekciók több mint 65%-a légúti fertőzés.
Vizsgálataink során összehasonlítottuk a légúti fertőzések lefolyását a haematológiai osztályon citosztatikummal kezelt leukémiás és a nem hematológiai légúti infekciós betegcsoportokban az 1998-2002 közötti 5 éves periódusban. Az összesen 86, ill. 175 eset feldolgozása során összehasonlítottuk a levett mintákból kitenyészett kórokozókat, a klinikai tüneteket, a gyulladásos paramétereket, a szükséges ápolási időt és a kezelésben mutatkozó különbségeket.
A két csoportban a betegek átlagéletkorában (6,4 ill. 5,2), az alsó és felső légúti fertőzések arányában (40% ill. 60%) jelentős eltérés nem volt, azonban a leukémiás betegcsoportban az infekciók nagyobb része későbbi életkorban jelentkezett. Eltérés mutatkozott a klinikai tünetek megjelenésében: a citosztatikummal kezelt gyermekek enyhébb klinikai tüneteket mutattak. Ugyanakkor a légúti infekciók lefolyása, és az ápolási idő több mint kétszer hosszabb volt a kontrol csoporthoz viszonyítva. A leukémiás gyermekek hosszabb antibiotikum kezelést igényeltek. Az utóbbi esetekben az 5 éves megfigyelési idő alatt a vizsgált 43 beteg 73 infekciózus esetéből 5 halálozás egyértelműen a légúti infekciókkal volt összefüggésbe hozható. A fehérvérsejtszámot kivéve - amely a citosztatikum kezelés hatására a normál értéknél alacsonyabb volt - a gyulladásos paraméterek a leukémiás gyermekek nagyobb százalékában (CRP: 83%, ill. 46% ; We: 64%, ill. 36%) emelkedtek meg.
Adataink azt bizonyítják, hogy jóllehet a citosztatikummal kezelt leukémiás betegek légúti fertőzései tünetszegényebben jelentkezhetnek, hosszabb kezelést igényelnek. Klinikailag súlyosabb formában zajlanak, magukban hordozva a letális kimenetel lehetőségét, ezzel hozzájárulva a mortalitás emeléséhez.

Témavezető: Dr. Szegedi István

Batta Zoltán V. biotechnológus, Opraugo Peter MD Ph.D.
DE OEC, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

POLYMETIL-METAKRILÁTHOZ KÖTŐDŐ OLIGOPEPTIDEK MEGHATÁROZÁSA

Az ortopédiai és fogászati implantátumok fixálásához polymetil tartalmú anyagokra – csontcement – van szükség. A cement felszínén lévő polymetil-metakrilát részecskék és a csontépítő sejtek (osteoblastok) között kölcsönhatás jön létre. A csont – cement kölcsönhatást bizonyos peptid molekulák, vagy proteinek közvetíthetik. A kölcsönhatás kulcsszerepet játszik a cementált implantátum megmaradásának sikerében vagy balsikerében. A siker azt jelenti, hogy a csontsejtek proliferálnak és differenciálódnak a felszínen, így helybentartják az implantátumot csont reszorpció és az implantátum kilazulása nélkül. Kudarc esetén az implantátum kilazul. „Phage display" technológiával előállított peptid könyvtár segítségével határoztuk meg azokat az oligopeptideket amelyek, képesek a cement polymetil-metakrilát részéhez kapcsolódni és melyek a csontszövet-cement reakcióban is részt vehetnek.
A „phage display" technológia peptid molekulák nagy választékából gyors válogatási és azonosítási módszer, melynek alapja fizikai kötődés létrejötte a nagyszámú random peptidszekvenciát tartalmazó fágkönyvtár megfelelő fágjai és a célmolekula között. (Az egyes peptid szekvenciákat az adott fág DNS-e kódolja.)
Polymetil-metakrilát felszínen fágokat szelektáltuk (Ph.D.7 könyvtár), majd E. coli ER2537 törzsében dúsítottuk fel. Három szelekciós és amplifikációs kör a polymetil-metakriláthoz nagy számban jól kötődő fágkeveréket eredményezett. A jól kötődő fágok keverékéből válogatott és amplifikált kilencvennégy egyedi kolóniát teszteltünk kötődési affinitásuk szerint ELISA módszerrel. A nyolc legerősebben kötődő fágkolóniából izolált DNS-t szekvenáltuk (ABI PRISM 3100). A nyolc szekvencia hasonlóságának analízise (MACAW) során, prolinban és glutaminsavban gazdag peptid struktúrákat eredményezett. Ezen peptid struktúráknak a jelenleg ismert humán fehérjék könyvtárához történő hasonlítása majd tesztelése folyamatban van.
A fenti eredmények alapján feltételezzük mediátor oligopeptid/ek létezését. Ezek vizsgálata hozzájárulhat az implantátum által indukált csont reszorpció folyamatának megismeréséhez.

Témavezető: Dr. Hársfalvi Jolán

Benyó Mátyás, IV. é. ÁOK
DEOEC, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

A CLAVICULA CSONTSZERKEZETÉNEK ÉS ALAKJÁNAK BEFOLYÁSOLÓ SZEREPE A CALVICULA-TÖRÉSEK KEZELÉSI MÓDSZERÉNEK MEGVÁLASZTÁSÁBAN

A clavicula törése az egyik leggyakoribb csonttörés fiatal felnőttkorban, kezelése többnyire konzervatív módon történik. A gyógyulás relatíve gyakran szövődményekkel társul, melyek részben esztétikai jellegűek pl. a csont rövidülése, megvastagodása, de ritkábban álízület kialakulása is előfordulhat. Az eddig ismert műtéti eljárások során gyakran torzító hegek maradnak vissza, ezért csak a nagy diszlokációjú, nyílt törések esetén alkalmaztak műtéti megoldást. Egy nemrégiben meghonosodott műtéti eljárás során titánium alapú elasztikus velőűrszeggel, igen kis behatolási sebbel rögzítik a kulcscsontot. Ez az implantátum a többszörösen ívelt csontban megfeszül és számos ponton megtámaszkodva rögzíti a törést. Az implantátum azonban egyes esetekben erodálja a csontot. A kulcscsont alaki és csontszerkezeti sajátosságait vizsgálva keresünk összefüggést ezen paraméterek és az esetleges későbbi erózió lehetőségének összefüggésére.

A clavicula az egyik legkorábban csontosodó vázelem, kialakulása desmogen úton történik. Ez magyarázza a nagyfokú alaki variabilitást, ami a hasonlóan csontosodó agy- és arckoponya csontoknál is megfigyelhető.
A vizsgálataink során tetemből frissen eltávolított, illetve macerált claviculák morfológiáját elemeztük. A kulcscsontokat hosszanti irányban kettévágtuk és a velőűr alakját, a corticalis csontszövet és az epiphysisporc vastagságát vizsgáltuk. A mintákból SUSA oldatban való dekalcinálás után metszeteket készítettünk. Megfigyeltük, hogy a velőűr tágassága nagyon változatos, különösen az epiphysisek területén a corticalis vastagsága erősen eltérő, s a csont jellegzetes S alakú görbülete sem látható minden esetben. Az epiphysist borító porc is általában vékonyabb a megszokottnál.

Az általunk megfigyelt jelentős szerkezeti eltéréseket figyelembe véve indokolt a kulcscsont törések kezelésének megkezdése előtt, non invazív eljárásokkal az adott beteg esetében is vizsgálni ezeket a sajátosságokat. Ezen paramétereknek a törést szenvedett betegek esetében történő elemzése segítséget nyújthat a clavicula törések szövődmény-mentesebb és személyreszabott kezelésének a kiválasztásához.

Kutatásainkat a DEOEC Mecenatúra pályázat (29/ME-02) támogatta.

Témavezető: Dr. Zákány Róza

Bényei Péter, V. évfolyamos ÁOK hallgató
DEOEC Családorvosi Tanszék

A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS HOSSZÚ TÁVÚ KÖVETÉSE ÉS A SZÖVŐDMÉNYEK KORAI FELISMERÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI AZ ALAPELLÁTÁSBAN

Napjaink egyik fontos kórképe a 2-es típusú diabetes mellitus. Ezen betegek száma az előrejelzések szerint a közeljövőben drasztikusan emelkedni fog. Mivel krónikus állapotról van szó, mely élethosszig tartó követést és kezelést igényel, könnyen belátható, hogy a szakellátó rendszer nem lesz képes megbirkózni az egyre nagyobb számban jelentkező betegek kezelésével. Ezért fontos, hogy az alapellátásban a betegek minél szélesebb körét sikerüljön megfelelően gondozni.

A tanulmány megkísérli rendszerezni a szakirodalom segítségének igénybevételével azokat a szűrési és követési eljárásokat, amelyek kivitelezhetőek az alapellátás keretei között, illetve azokat a paramétereket, amelyek követhetőek egy háziorvosi praxisban.

A bevezetőben ismertetem a 2-es típusú diabetes mellitus megelőző állapotait, kritériumait, illetve a diagnózisához szükséges határértékeket.
Mivel a betegség diagnózisakor már hosszabb ideje jelen vannak a zavarok az anyagcsere-folyamatokban, és esetleg a szövődmények egy része már ekkor is megtalálható, ezért fontos ezeket felmérni már a diagnózis felállításakor.

Az egyes laboratóriumi paramétereket (szénhidrát- és lipidanyagcsere, proteinuria) a szakma által kívánatosnak vélt határértékek bemutatásával, és az ezen értékek elérésekor várható, a különböző szövődmények kialakulásának rizikócsökkenésével együtt ismertetem.

Az előadás második részében a háziorvos által elvégezhető szűrési eljárásokat mutatom be, az ezen módszerek segítségével időben felfedezhető szövődmények felsorolásával.

Témavezető: Dr. Újhelyi István

Bíró Éva V. évf. ÁOK
DE OEC Magatartástudományi Intézet
A GYERMEK HALÁLTUDATA

Minden kultúra megteremtette és megteremti a maga elképzelését a halálról. Ezen elképzelések összefoglaló tudományát thanatológiának nevezzük.

A haláltudat alakulása olyan állandó folyamat, amely végigkíséri a gyermeket a különböző fejlődési szinteken. Három éves kortól mást és mást jelent számára a halál, élettörténetének és személyiségfejlődésének megfelelően.

Előadásomban először elméleti áttekintést nyújtok a gyermek halálról való gondolkodásával kapcsolatban. Ebben a témában az első és legkiterjedtebb vizsgálat Nagy Mária Ilona nevéhez fűződik. Az ő eredményei alapján a gyermek halálról való gondolkodását 3 és 6 éves kor között az animizmus jellemzi, 6-tól 9 éves korig a perszonifikáció és kb. 10 éves kortól már reálisan látja, hogy a halál a testi élet teljes és végleges megszűnését jelenti.

Vizsgálatomban két csoportot hasonlítottam össze: egészséges gyermekeket (19 fő hat éves, 25 fő nyolc éves, 21 fő tíz éves; összesen 65 fő) és krónikusan beteg gyermekeket (14 fő).

Vizsgálati módszerem: a gyermekeknek egy befejezetlen mesét kellett folytatniuk és az elmondott történetet egy projekciós folyamat megnyilvánulásának tekintettem és aszerint értelmeztem.

Fő hipotéziseim a következők voltak:

1. Az egészséges gyermekek körében az életkorral párhuzamosan változik a gyermek haláltudata.
2. Az egészséges és a beteg gyerekek halálról való gondolkodásában különbség van.

A kapott eredményeim csak részben igazolják kiindulási hipotéziseim.
Távolabbi terveim között szerepel a gyermek-szülő-orvos triád részletesebb kapcsolati elemzése.

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Péter

Boczonádi Veronika Mol. Biol. V.
DE OEC, Élettani Intézet

SKORPIÓ-TOXIN ÁLTAL MÓDOSÍTOTT ELEMI KALCIUM-FELSZABADULÁS PATKÁNYBÓL IZOLÁLT VÁZIZOM-ROSTOKON

Az utóbbi években került az izomkutatók érdeklődésének középpontjába a *Scorpio maurus palmatus* egyik fehérje toxinja, a maurokalcin (MCa), melynek aminosav szekvenciája nagyfokú homológiát mutat a dihidropiridin receptor rianodin receptorhoz kötődő részével. A MCa a vázizomrostokban Ca^{2+} felszabadulást hoz létre azáltal, hogy aktiválja a szarkoplazmatikus retikulumban található rianodin receptort. A toxin hatékonysága aminosavcserével módosítható, ezáltal például az *Arg24Ala* mutáns receptorkötődésben szerepet játszó fehérjeszakasza megváltozik, így a toxin elveszítheti a rianodin receptor aktiválásához szükséges képességét.

Munkánk során patkány vázizomban vizsgáltuk a MCa Ca^{2+} felszabadulásra kifejtett hatásait. Az elemi események vizsgálatára Zeiss 510 konfokális lézer pásztázó mikroszkópot alkalmaztunk. A sejten belüli Ca^{2+} felszabadulás monitorozása Fluo-3 fluoreszcens festékkel feltöltött, szaponinnal permeabilizált izomrostokon történt.

Az elemi Ca^{2+} felszabadulás átlagos eseményszáma nagyobb volt a szulfát, mint glutamát tartalmú oldatban. Maurokalcin (20, 50 nM) hozzáadásával a szulfáttal és glutamáttal kezelt rostban is megnőtt az elemi Ca^{2+} felszabadulások eseményszáma. A MCa hatására az elemi események amplitúdója 0,86$\pm$0,01-ről (n=1576) 0,46$\pm$0,01-re (n=1821) csökkent, miközben a Ca^{2+} felszabadulás térbeli kiterjedését leíró, az amplitúdó felénél mért görbeszélesség változatlan maradt (kontroll: 1,84$\pm$0,03 mikrométer; MCa adagolás után: 1,84$\pm$0,02 mikrométer). A toxin tartós alkalmazása, a rostokon olyan kis frekvenciájú, hosszantartó (301$\pm$12 ms, n=102) eseményeket hozott létre, amelyek kontroll körülmények között egyáltalán nem voltak kimutathatóak. Az *Arg24Ala* mutáns még 500 nM koncentrációban sem befolyásolta az elemi Ca^{2+} felszabadulási eseményeket.

Eredményeink azt mutatják, hogy a MCa aktiválja a szarkoplazmatikus retikulumban található rianodin receptort, ezáltal fokozza a Ca^{2+} felszabadulást, míg a *Arg24Ala* mutáns, az aktivátor helyen létrehozott mutáció miatt, erre képtelen. Mindezek által a két vegyület hatásának vizsgálata közelebb vihet a Ca^{2+} felszabadulás lépéseinek megértéséhez.

Témavezetők: Dr. Csernoch László, Dr. Szigeti Gyula Péter

Brázda Péter V.évf. biológus/biotechnológus
DE OEC, Biokémiai- és Molekuláris Biológiai Intézet

EGY ÚJ RETINSAV-X RECEPTOR LIGAND KARAKTERIZÁLÁSA

Célunk egy új, potenciális Retinsav-X Receptor (RXR) ligand, az LG1208 működésének molekuláris szintű karakterizálása volt. Az RXR a magreceptorok fehérjecsaládjába tartozik, melyek transzkripciós faktorként ligandfüggő módon szabályozzák célgénjeik átírását. Ligand hiányában korepresszor molekula, ligand jelenlétében koaktivátor molekula kapcsolódik hozzájuk. Aktiváláskor dimereket képezve látják el funkciójukat. Az RXR központi szerepére utal, hogy általános heterodimerizáló partnerként van jelen a sejtben.

A jelenséget emlős-kettős hibrid rendszerben vizsgáltuk, amely alkalmas fehérje-fehérje kölcsönhatások detektálására. A módszer lényege, hogy CV-1, fibroblaszt típusú sejtekbe kationos liposzómával transzfektáltuk a vizsgálni kívánt fehérjéket kódoló plazmidokat. A transzfekció után 6-8 órával végeztünk ligandkezelést, majd 24 óra elteltével a sejteket lizáltuk és a lizátumból β-galaktozidáz-, valamint luciferáz aktivitást mértünk. A módszert egyrészt transzaktivációs, másrészt interakciós vizsgálatokhoz alkalmaztuk. Előbbi esetben azt vizsgáltuk, hogy a ligandkezelés hogyan változtatja meg a magreceptor-komplexek aktivációs képességét, míg az interakciós vizsgálatok során a ligandok, a receptor-kofaktor kapcsolatra gyakorolt hatását vizsgáltuk.

A transzaktivációs eredményeink alapján elmondható, hogy a tanulmányozott LG1208 molekula az általunk vizsgált magreceptor rendszerekben kompetitív antagonistaként viselkedik, melyet a kofaktorkötési vizsgálatok is megerősítettek. Az új, eddig még nem karakterizált RXR-ligand hatásmechanizmusának megismerése hosszabb távon eszköz lehet a magreceptorok bonyolult működésének, illetve szabályozásának megértésében, működésük általános mechanizmusára vonatkozó modell felállításában, valamint az RXR-heterodimerek által szabályozott célgének transzkripciójának molekuláris szintű vizsgálatában.

Témavezetők: Dr. Nagy László, Benkő Szilvia

Csomós Krisztián V. mol. biol.
DE OEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

A TRANSZGLUTAMINÁZ ENZIM SZUBSZTRÁT SPECIFICITÁSÁNAK VIZSGÁLATA FÁG-BEMUTATÓ KÖNYVTÁR ALKALMAZÁSÁVAL

A szöveti transzglutaminázok fehérjék Ca^{2+}-függő poszttranszlációs módosítását katalizálják epszilon-(gamma-glutamil)-lizin izopeptid kötést létesítve a polipeptid láncokban lévő glutamin gamma-karboxamid csoportja és a lizin oldalláncok vagy szabad aminok amin csoportja között. Míg az amin donort tekintve az enzim nem mutat különösebb specificitást, addig az acil donorra jellemző, hogy csak meghatározott helyzetű glutamin vehet részt a reakcióban. Számos fehérjéről bizonyított, hogy szubsztrátja a transzglutamináznak, az azonban nem tisztázott, hogy az enzim milyen aminosav-környezetben előforduló glutamint részesít előnyben.
Az általunk végzett kísérletek a transzglutamináz által preferált aminosav-mintázat, illetve új, potenciális szubsztrátfehérjék felderítésére irányultak. A „biopanning”-nek nevezett *in vitro* szelekciós technika alkalmazása során random heptapeptid könyvtárból a célfehérjéhez kötődő, specifikus szekvenciák szűrése valósul meg. Mivel az M13 fág ismert pIII kapszidfehérjéjébe génszinten van beépítve a random heptapeptid szakasz, a transzglutaminázhoz kötődő fágok eluálása és DNS szekvencájának meghatározása után megadható az enzim által szubsztrátként használt heptapeptid aminosavsorrendje.
A szelekciós kísérletekhez humán rekombináns szöveti transzglutaminázt használtunk. A várakozásnak megfelelően az enzimhez kötődő fágok által bemutatott peptidek nagy arányban tartalmazták a glutamint. Western blottal és ELISA módszerrel igazoltuk, hogy a szelektált szekvenciák transzglutamináz szubsztrátok. A bizonyítottan transzglutamináz szubsztrát heptapeptid szekvenciákat adatbázisszűrésnek vetettük alá. Az így kapott eredmények egyrészt alátámasztják a módszer alkalmasságát, mivel már korábban leírt szubsztrátokat sikerült azonosítani, másrészt új, eddig nem ismert transzglutamináz szubsztrátok lehetőségét vetik fel.

Témavezető: Dr. Fésüs László

Csuth Ágnes VI. é. ÁOK
DE OEC Bőrgyógyászati Klinika és III. Belgyógyászati Klinika

A KRÓNIKUS URTICARIA DIAGNOSZTIKÁJÁBAN HASZNÁLHATÓ ÚJ LABORATÓRIUMI MÓDSZER

Bevezetés: A krónikus urticaria egy gyakori, a populáció 0,1-3 %-át érintő, a betegek életminőségét jelentősen rontó bőrgyógyászati kórkép. A krónikus urticaria egyik formája az autoimmun krónikus urticaria. A betegség patogenezisében olyan IgG antitestek játszanak szerepet, melyek az IgE molekulák vagy az Fc-epszilon receptor alfa lánca ellen termelődnek. Ezen antitesteket a rutin diagnosztikában az autológ szérum teszttel (ASST) mutatjuk ki, de használhatók még a hisztamin felszabadulási reakció, az immunoblot és ELISA technikák is. Az esetek egy részében azonban ezen eljárások sem tudják azonosítani a patogén antitestet.
*Betegek és módszerek:*Az új módszer lényege a szérumban lévő antitestek kötődése után aktiválódó bazofil granulociták felszínén a CD63 aktivációs molekula expressziójának kimutatása sejtfestési és áramláscitometriai módszerekkel. A vizsgálathoz 30 krónikus urticariában és 26 szisztémás autoimmun betegségben szenvedő beteg szérumát valamint 10 kontroll szérumot használtunk. A bazofil granulociták 2 atópiás és egy nem atópiás donortól származtak. A granulocitákat a fenti szérumokkal inkubáltuk, és anti-IgE illetve anti-CD63 antitestekkel jelöltük. Az összes krónikus urticariás betegnél elvégeztük az autológ szérum tesztet, a szérum IgE és eozinofil kationos protein (ECP) meghatározást, vizsgáltuk a pajzsmirigy ellenes autoantitestek jelenlétét.
Eredmények: Az autológ szérum teszt és a CD63 expresszió erős korrelációt mutatott. Mérsékelt negatív korrelációt tapasztaltunk az atópiás szérummarkerek (IgE, ECP) és a CD63 pozitivitás között. Továbbá a CD63 pozitív és ASST pozitív csoportban női dominanciát és pajzsmirigy ellenes autoantitestek gyakoribb jelenlétét igazoltuk.
Összefoglalás: Vizsgálataink alapján az atópiás donoroktól származó bazofil granulocitákon végzett CD63 aktivációs marker kimutatás eredményesen alkalmazható a krónikus urticaria diagnosztikájában.

Témavezetők: Dr. Szegedi Andrea, Dr. Gyimesi Edit

Czikora István V. vegyész és Martis Klára IV. molekuláris biológus
DE OEC Orvosi Vegytani Intézet

PROTEIN FOSZFATÁZ 2A ALEGYSÉGEK OVEREXPRESSZIÓJA ENDOTHEL SEJTEKBEN

Az erek belső falát borító endothel sejtek a plazma és az intersticiális folyadék között szemi-szelektív diffúziós sorompóként működnek. Az érpermeabilitás megnövekedése különböző bioaktív ágensek hatására az endothel sejtek között kialakuló rések következménye. A tüdő artériás endothel sejtekben jól ismert az aktin-miozin kölcsönhatáson alapuló kontrakcióban a miozin könnyűlánc foszforilációjának-defoszforilációjának szabályozása a miozin könnyűlánc kináz és a protein foszfatáz 1 aktivitások által. Ezen kívül még számos citoszkeletális fehérje foszforiláltsági állapota befolyásolja a citoszkeleton elemeinek (mikrotubulusok, mikrofilamentumok) szerveződését, ennek következtében az endothel sejtek kontrakciós állapotát, az endothelium barrier funkcióját. Ismert a protein foszfatáz 2A (PP2A) kötődése a mikrotubulushoz, illetve a mikrotubulussal asszociálódó fehérjékhez. Annak érdekében, hogy a PP2A szerepét tisztázhassuk az endotheliumban, előállítottuk az enzim alegységeinek (PP2A katalitikus C és regulátor A) emlős expresszióra alkalmas vektor konstruktjait: pCMV-HA (C-alegység), illetve pcDNA3.1 A verzió (A alegység). Ezeket endothel sejtvonalba (marha tüdő artéria sejtvonal BPAEC) transzfektáltuk és overexpresszáltuk a PP2A alegységeit. Az overexpresszált fehérjéket a sejtlizátumokban Western blot analízissel mutattuk ki fehérje, illetve tag-specifikus antitestekkel. *In vitro* foszfatáz aktivitás méréseink (P-MLC szubsztráttal) azt igazolták, hogy az overexpresszált fehérje saját aktivitással rendelkezik. Ezt a kísérleti modellt további vizsgálatainkban arra kívánjuk használni, hogy a PP2A citoszkeletonban betöltött szabályozó szerepét tanulmányozzuk.

Témavezető: Dr. Csortos Csilla

Czuczor Viktória, V. évf., ÁOK
DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika

A SZISZTEMÁS SCLEROSIS ÉS RHEUMATOID ARTHRITIS OVERLAP-SZINDRÓMA KLINIKAI ÉS GENETIKAI JELLEGZETESSÉGEI

Bizonyos autoimmun kórfolyamatok kialakulásában egyértelmű HLA-asszociáció igazolható, míg az overlap-szindrómákban ezen a téren gyakran csak feltételezések vannak.

Munkánk *célja* nyolc, szisztémás sclerosis-rheumatoid arthritis (SSc-RA) overlap-szindrómás beteg genetikai hátterének és a betegség klinikai manifesztációjának feltérképezése volt.

Módszer: A HLA-antigének meghatározása PCR technikával, az autoantigénként viselkedő antinukleáris antitestek kimutatása indirekt immunfluoreszcens eljárással, a reuma-faktor detektálása egy antigén-antitest reakción alapuló analizátorral történt. Az autoimmun folyamatok manifesztációit fizikális vizsgálattal és képalkotó eljárások segítségével definiáltuk.

Eredmények: Klinikailag a betegeket három csoportra lehetett osztani a SSc altípusa és a reuma-faktor megléte alapján. A legtöbben, 6/8 esetben, a betegek a limitált-cutan formához tartoztak és közülük négynél észleltünk rheumatoid faktor (RF) pozitivitást. A vizsgálat időpontjában a microcirkuláció zavaraként enyhe mértékű Raynaud-s panaszok és az aktuálisan fennálló kismértékű polyarthritis mellett már súlyos izületi deformitások és erosiók alakultak ki a belső szervek, főleg a tüdő és a szív érintettségével. Ezek a betegek antinukleáris faktor (ANF) nukleolaris és granuláris pozitívak voltak. A második betegcsoportban szeropozitív RA állt fenn az SSc diffúz-cutan formájával, a harmadikban szeronegatív RA társult limitált-cutan SSc-vel. A 8 beteg HLA-tipizálása során 4 betegnél volt HLA-DR3, 3-nál DR4, 5-nél DR11 és 2-nél DR13 allél pozitivitás. Emellett 6/8 betegnél találtunk HLA-DRw52 pozitivitást.

Megbeszélés: Az irodalmi adatok alapján RA-ban HLA-DR1 és DR4 asszociáció igazolható, illetve a HLA DR11 pozitivitás összefüggést mutat sclerodermában a pulmonalis fibrosis jelenlétével és mértékével. Ugyanakkor nincs szoros korreláció igazolva a HLA-DRw52 vonatkozásában egyik betegségben sem. Ezen irodalmi adatokat összevetve a vizsgált RA-SSc overlap-s betegek eredményeivel, feltételezhető, hogy egy különálló entitásról lehet szó, aminek további megerősítése még több hasonló overlap-syndromát mutató beteg bevonásával történhet.

Témavezető: Dr. Szűcs Gabriella

Dajnoki Angéla Mol. Biol. IV., Nyeste Katalin ÁOK III.
DE OEC, Élettani Intézet

A VANILLOID RECEPTOR-1 (VR1) FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATA HUMÁN SZŐRTÜSZŐ-EREDETŰ KÜLSŐ GYŐKÉRHÜVELY KERATINOCYTÁKBAN

Munkacsoportunk korábbi kísérletei során kiderült, hogy a vanilloid receptor-1 (VR1), melyet eredetileg szenzoros neuronokon írtak le, kifejeződik humán bőr meghatározott sejtkompartmentjeiben, így a szőrtüsző külső gyökérhüvely (ORS) keratinocytáiban is. Jelen kísérleteinkben tenyésztett humán ORS keratinocytákban elemeztük a VR1 expresszióját, valamint szerepét a különféle sejtfolyamatok szabályozásában.

Western blot, immuncitokémia, valamint kvantitatív „real-time" PCR alkalmazásával kimutattuk, hogy – hasonlóan humán HaCaT keratinocytákhoz – a VR1 tenyésztett humán ORS keratinocytákban is expresszálódik. Bebizonyosodott az is, hogy a receptor funkcionális kalcium-permeabilis csatornaként működik mindkét sejttípuson, hiszen a VR1 aktiválása kapszaicinnel (0,1 – 30 μM) dózis-függően megemelte az intracelluláris kalciumkoncentrációt ([Ca^{2+}]). A kapszaicin kezelés emellett dózis-függően csökkentette ORS és HaCaT keratinocyták proliferációját (MTT kolorimetriás proliferációs assay), mely hatás mind a VR1-antagonista iodo-resiniferatoxin (100 nM), mind az extracelluláris [Ca^{2+}] csökkentésével jelentős mértékben gátolható volt. Áramlásos citofluorimetriás viszgálataink során megállapítottuk azt is, hogy ORS keratinocytákban 10 μM kapszaicin kezelés lecsökkentette a proliferációs marker Ki-67 kifejeződését, megemelte az apoptotikus sejtek arányát (Annexin-V), ugyanakkor nem befolyásolta a differenciálódási marker citokeratin 14 és 17, valamint involukrin és fillagrin szintjét. A VR1 aktiválódása emellett lecsökkentette a szőrtüsző-növekedést pozitívan befolyásoló növekedési faktorok és citokinek (hepatic growth factor, insulin-like growth factor-I, scattered factor) kifejeződését, ugyanakkor megemelte a szörtűsző-proliferáció negatív regulátorainak (interleukin 1β, transforming grwoth factor β_2) szintjét.

Mindezen adataink – hasonlóan humán szőrtüsző szervkultúrában kapott korábbi eredményeinkhez – arra utalnak, hogy a VR1 jelentős szereppel bírhat a szőrtüsző komplex biológiájának szabályozásában. Adataink emellett rámutatnak a non-neuronális sejteken kifejeződő VR1 funkcionális jelentőségére is.

Témavezető: Dr. Bíró Tamás, Bodó Enikő

Dér Henrietta
DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika

ANGIOPLASTICAVAL KEZELT ÉRBETEGEINK KLINIKAI ADATAINAK ELEMZÉSE

A DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 1998. 01. 01. és 2003. 03. 31. között alsóvégtagi obliteratív érbetegség miatt 506 betegnél végeztek angiographiát. Az 506 beteg közül azon 180 adatait elemeztük retrospectiv, akiknél angioplasticai beavatkozást végeztek ezen időtartam alatt. A betegek nemi arányának megoszlásában jelentős szignifikancia mutatkozott, mivel a kezeltek 18 %-a volt nő. Az átlag életkor a férfiaknál: 60, 60 év (29-93), a nőknél: 62, 69 év (43-79) volt. A betegek több mint 70%-a, mindkét nem esetén érelmeszesedésük súlyossága alapján Fontaine II: stádiumba volt sorolható. A vizsgált rizikótényezők közül, mindkét nemben jelentős mértékű volt a hypertonia (férfiak: 59 %-a, a nők: 75 %-a); a dohányzás (a férfiak: 70 %-a, a nők: 72 %-a); a hypercholesterinaemia (férfiak: 56 %-a, a nők: 75 %-a); és a hyperfibrinogenaemia (a férfiak: 48%-a, a nők: 50 %-a) aránya. Társuló cerebrovascularis betegség, közel azonos mértékű volt mindkét nem esetén, ellenben cardiovascularis érintettség a kezelt nőbetegek jelentősebb arányánál, 56 %-nál, fordult elő, míg a férfiaknál ugyanez az arány 36 % volt. Az összes kezelt stenosis 43%-a az AIE-n, 37 %-a AIC-on, 18, 9 %-a AFS-on fordult elő. Többszörös lokalizációjú stenosis 20 %-ban fordult elő. A 180 betegen összesen 265 angioplasticai beavatkozást végeztek el (226 ballonos dilatáció, 59 stent implantáció), melyek közül az 59 stent implantációt követően 14 esetben, a 226 ballonos dilatációt követően, pedig 24 esetben alakult ki restenosis, azaz a stent implantációra vonatkozó restenotikus ráta 23, 7%, ami kétszerese a ballonos dilatáció restenotikus rátájának, mely csupán 10, 61% volt.
A 180 kezelt beteg közül 33-nál alakult ki restenosis, e szerint kettébontva, az első csoportot azok a betegek képezték, akiknél nem alakult ki restenosis, míg a második csoportbelieknél, pedig kialakult. A két csoportot összehasonlítva nem találtunk szignifikáns eltérést a rizikótényezők tekintetében, egyedül a dohányzás aránya volt magasabb a restenosisos betegeknél. A két csoportot nem szerint kettébontva, arra az eredményre jutottunk, hogy, a nem restenosisos betegek esetén a cerebrovascularis- és cardiovascularis betegségnél szignifikáns volt a különbség a két nem között. A restenosisos betegek esetén, az alacsony esetszám miatt, csak a cardiovascularis érintettségnél találtunk szignifikáns különbséget a két nem között.

Témavezető: Dr. Szomják Edit

Docsa Marianna
Gyógyszerhatástani Tanszék

AZ L-CARNITINE ÉS SZÁRMAZÉKAINAK HATÁSAI AZ ISZKÉMIA UTÁNI SZÍVFUNKCIÓKRA, KAMRAFIBRILLÁCIÓRA ÉS AZ APOPTOTIKUS SEJTHALÁLRA IZOLÁLT PATKÁNYSZÍVEKEN

Az L-carnitine, az acetil-L-carnitine és a propionil-L-carnitine hatásait tanulmányoztuk izolált dolgozó patkányszíveken 30 perc iszkémiát követő 120 perc reperfúzió során a szívfunkciók (szívfrekvencia /HR/, aortakiáramlás /AF/ , koronária-átáramlás /CF/ és a balkamrai nyomás /LVDP/), az infarktusos terület nagyságának mérésével és az apoptotikus sejthalál detektálásával. Különböző koncentrációjú L-carnitine, acetil- és propionil-csoportokkal módosított származékainak oldatával perfundáltuk a szíveket 10 perccel az iszkémia indukciója előtt. Jelentős javulást tapasztaltunk a CF-, AF- és LVDP- értékekben az iszkémiát követő felépülés során azokon a szíveken, amelyeket 5mM koncentrációjú L-carnitine-nel, acetil-L-carnitine-nel és propionil-L-carnitine-nel perfundáltunk. Szignifikáns volt a javulás továbbá a 0,5mM propionil-L-carnitine-nel és acetil-L-carnitine-nel perfundált szíveken is, de nem észleltünk hasonlót ugyanilyen koncentrációjú L-carnitine esetén. A szívfrekvencia nem változott jelentősen a reperfúzió alatt bármelyik származékot használtuk is. Csak az 5mM koncentrációjú propionil-származékkal perfundált szíveknél tapasztaltuk, hogy a reperfúzió okozta kamrafibrilláció előfordulásának valószínűsége a kontroll értékhez képest 90%-ról 10%-ra csökkent. Sem az L-carnitine sem pedig acetil-csoporttal módosított származéka nem tudta jelentősen csökkenteni a reperfúzió okozta kamrafibrilláció előfordulásának valószínűségét. A különböző koncentrációjú carnitine-származékokkal történő kezelés során az infarktusos terület nagysága és az apoptotikus sejthalál is jelentős mértékű csökkenést mutatott.

Témavezetők: Dr. Bak István, Dr. Tósaki Árpád

Duris Róbert
Humángenetikai Intézet

KONZERVÁLT NEM-KÓDOLÓ SZEKVENCIÁK KLÓNOZÁSA ÉS BIOINFORMATIKAI ANALÍZISE

A genomban vannak olyan, gének környezetében elhelyezkedő, fehérjét nem kódoló szekvenciák, melyek az evolúció során nagy fokú konzerváltságot mutatnak. Ezeknek a konzervált nem-kódoló szekvenciáknak (röviden CNS-eknek) az eddigi adatok alapján regulációs jelentősége lehet. Munkám során egyrészt egy régebben ismert CNS klónozását tűztem ki célul, másrészt az emberi 16-os kromoszóma ún. kemokin régiójában kíséreltem meg CNS-eket azonosítani bioinformatikai módszerekkel.

A CNS1 az 5q31 régióban IL-4 és IL-13 gén közötti szakaszon elhelyezkedő 400 bázispárnyi szekvencia, melyről kísérletesen bizonyították regulátor szerepét a környezetében elhelyezkedő IL gének expressziójában. Az IL gének expresszióján keresztül hatással van a szérum IgE szintjére, így az allergiás folyamatokra is. Dr. Takács Lászlóval kooperációban végzett kísérleteink arra irányulnak, hogy a CNS1-et tandem multimér formában bevigyük egér lymphoid sejtvonalba, majd elvégezzük a különböző immunológiai paraméterek vizsgálatát, az exogén eredetű CNS1 ugyanis befolyásolja az IL-4, IL-5 és IL-13 expresszióját. A transzfekcióhoz szükséges a szekvenciát az említett formában klónozni. CNS1 diméreket sikeresen klónoztunk, nagyobb példányszámú ismétlődés vektorba építése egyelőre nehézségeket okoz (vélhetően a rekombináció miatt).

A CNS1 kapcsán felhalmozott ismeretek mentén jutottunk el oda, hogy a humán genom más régiójában elhelyezkedő CNS-eknek is szerepe lehet bizonyos gének expressziójának szabályozásában. Ebből a megfontolásból végeztük el a 16-os kromoszóma ún. kemokin régiójának bioinformatikai analízisét. A szekvenciában komparatív módszerekkel CNS-eket kerestünk, majd a felderített szekvenciákat további bioinformatikai vizsgálatnak vetettük alá. Az elemzés célja az volt, hogy egy hozzávetőleges becslés történjen a CNS-ek regulációban betöltött szerepével kapcsolatban. A vizsgálat során megfigyeltük, hogy a CNS-ek tulajdonságaik alapján más konzervált régióktól egy jól elkülönülő populációt alkotnak. A CNS-ek elhelyezkedése összefüggést mutat a régióban elhelyezkedő immunológiailag releváns gének lokalizációjával. Több, a CNS-ek szekvenciájában megtalálható, immunológiai szempontból jelentős transzkripciós faktor kötőhely elemzésünk alapján nagy valószínűséggel relevanciával bír. A regulációban betöltött szerep további vizsgálatára *in vitro* és *in vivo* kísérletek elvégzését tervezzük.

Témavezető: Dr. Fehér Zsigmond

Egervári Kristóf
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

KOMBINÁLT THROMBOPHILIA VIZSGÁLATA LEIDEN-HORDOZÓ NŐK KÖRÉBEN

A veleszületett trombózishajlam leggyakoribb oka az V. véralvadási faktor Leiden-mutációja. Az önmagában enyhe hajlamosító tényező jelenléte nem indokolja a fogamzásgátlótól való eltiltást vagy a terhesség alatti heparin-profilaxist. A rendellenesség más prothrombotikus tényezővel társulva azonban olyan mértékű kockázat emelkedést idéz elő, ami már indokolja a hormonális fogamzásgátlás elkerülését és a terhesség alatti heparin-profilaxist, függetlenül a terhelő előzményi adatok hiányától.
Célkitűzéseink közt szerepelt a fV Leiden hordozók természetes antikoaguláns-aktivitásainak (ATIII, Protein C, Protein S), plazminogén-szintjének és a prothrombin variáns genotípusának a meghatározása. A Leiden hordozók azonosítása APC-rezisztencia szűréssel valósult meg, a részletes thrombophilia panelt pedig KBMP mérések szolgáltatták, melyeket kereskedelmi forgalomban kapható validált kitekkel végeztek. A kontingencia táblázatok elemzése kszí négyzet próbával, a csoport átlagok összehasonlítása t-próbával történt.
A 72 hordozó személy (69 heterozigóta, 3 homozigóta) véreredményeiből azt állapítottuk meg, hogy a PS aktivitás jelentősen (74% vs. 37% p=0,0007), PC aktivitása marginálisan (117% vs. 86% p=0,0624), az ATIII és plazminogén szintje pedig nem különbözött Leiden heterozigóták és homozigóták között. 1 esetben alacsony 17 esetben emelkedett ATIII szinteket, illetve 19 esetben a normál referencia tartomány felső határát meghaladó Protein C aktivitást kimutatva –PC deficites beteg észlelése nélkül- az adatok felvetnek egy természetes kompenzációs mechanizmus jelenlétét fV Leiden hordozók közt. A heterozigóták között 18 kórosan alacsony PS aktivitás mellett egyetlen emelkedett PS aktivitást sem találtunk, a 3 homozigótából pedig kettőnél fedeztünk fel PS deficitet.
Leiden hordozók között tehát gyakran észlelhető a természetes antikoagulánsok mennyiségének normálistól való eltérése, ami természetesen emelheti (PS), illetve a feltételezhető kompenzatorikus mechanizmus által csökkentheti (PC, ATIII) a fogamzásgátló szedés mellett, vagy terhesség alatt jelentkező mélyvénás trombózis, meddőség, vetélés, preeclampsia, lepényleválás és halvaszülés kockázatát.
Témavezető: Póka Róbert

Elek Norbert V.é. ÁOK[1], Friedländer Elza V.é. ÁOK[2]
[1]DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet, [2]DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

KOLLAGÉN-VWF ÁRAMLÁSFÜGGŐ KÖLCSÖNHATÁSA

A von Willebrand faktor egy, a thrombocyta adhéziót közvetítő 0,5-20 MDa-os multimer glikoprotein a plazmában, amely 270 kDa-os alegységekből épül fel. A molekula szerkezete jól megfelel az adhézió folyamatának megindítására olyan környezetben, amelyben nagy az áramlási sebesség, mert a számos kölcsönhatási hellyel rendelkező VWF polimerek feltehetően nagyobb kötési potenciállal rendelkeznek egy esetleges konformáció változás miatt. Ebből adódóan a VWF kollagénkötő funkciójáért felelős A1 és A3 domén felszíni expressziója megnövekszik. Ezen feltételezett konformáció változásból kiindulva munkánk során a VWF multimerek kollagén kötőhelyeinek hozzáférhetősége által befolyásolt folyamatot kívántuk tanulmányozni.

Vizsgálatainkban a VWF molekulák kollagén felszínhez való kötődését áramlási körülmények között különböző felszíni kollagén sűrűség, illetve az áramló oldat eltérő VWF koncentrációi esetén mértük. Kísérleteinket síkon forgó kúp adhéziós kamrában végeztük, amelynek során hígított plazmát; tisztított jelöletlen, illetve Alexa 488 és Alexa 555 fluoreszcens festékkel jelölt VWF molekulákat tartalmazó oldatot áramoltattunk a kollagén felszín fölött. A kötődött VWF mennyiségét peroxidázzal jelzett aHuVWF antitest segítségével mértük. A jelölt VWF molekulákkal végzett kísérletek során konfokális lézer pásztázó mikroszkóppal figyeltük a multimerek kollagénhez, illetve egymáshoz viszonyított elhelyezkedését.

10 mikrogramm/ml VWF koncentráció és növekvő felszíni kollagén sűrűség esetén, áramlási időtől függetlenül, a kollagénnel arányosan növekvő mennyiségű VWF molekula kötődött a felszínhez. A legnagyobb felszíni kollagén sűrűségnél, növekvő VWF koncentrációjú oldatokat áramoltatva telítési jellegű görbét kaptunk, melynek maximuma nem, de meredeksége áramlási sebesség függő volt. Ezek hátterében feltehetően az áll, hogy a VWF molekulák egyfajta konformáció változáson mentek keresztül és a kollagén VWF kötőhelyeit különböző mértékben foglalták el. Ezt látszanak alátámasztani a konfokális lézer pásztázó mikroszkóppal kapott eredmények is.

Témavezető: Dr. Hársfalvi Jolán, Dr. Vereb György

Farkas Krisztina V. biotechnológus
DE OEC ÁOK Humángenetikai Intézet

STREPTOMYCES COELICOLOR DNS-CHIPEK HASZNÁLHATÓSÁGÁNAK VIZSGÁLATA *STREPTOMYCES GRISEUS* ÉS MÁS *STREPTOMYCES* TÖRZSEKKEL

A *Streptomycesek* Gram-pozitív, micéliális növekedésű, szaprofita talajbaktériumok. Különleges jellemzőjük, hogy DNS-ükben a G+C-arány nagyobb, mint 70%. Ipari és egészségügyi szempontból rendkívül jelentősek, mert fonalas növekedésükkel párhuzamosan számos szekunder metabolitot, köztük az antibiotikumok 70%-át termelik.
A különböző *Streptomyces* törzsek közül elsőként 2001-ben a *Streptomyces coelicolor* genom szekvenálása történt meg. Ennek alapján elkészültek a *Streptomyces coelicolor* microarray-k is, melyek a törzs összes potenciális génjének (ORF) néhány száz bázispár nagyságú PCR amplifikált szakaszát tartalmazzák. A *Streptomyces coelicolor* microarray, amennyiben a különböző törzsek génjeinek homológiája elég magas fokú, lehetővé teszi *S. griseus* és más *Streptomyces* törzsek génexpressziójának tanulmányozását.
Ennek eldöntésére, a microarray kísérletek megkezdése előtt, az összes ismert szekvenciájú *S. griseus* gén (200 db) *S. coelicolor* homológját azonosítottuk a géntermékek aminosav sorrendje alapján. Ezt követően pedig a kódoló gének bázissorrendjét hasonlítottuk össze. Az *S. griseus* gének összehasonlítását *S. coelicolor* génekkel homológiakereső programok (BLASTN; BLASTP) segítségével, valamint az *S. coelicolor Database* adatait felhasználva végeztem el.
Ezekből a vizsgálatokból megállapítottuk, hogy a homológia foka elégségesnek tűnik a *S. coelicolor* DNS-chipek felhasználására más *Streptomyces* törzsekkel is.
Fenti előkísérletek után, valóban sikeresen alkalmaztuk a *S. coelicolor* microarray-t különböző *Streptomyces* törzsek (*S. griseus, S. flavofungini*) genomi DNS-ének összehasonlítására.

Témavezető: Dr. Biró Sándor

Fazekas Brigitta, VI. é. ÁOK
DEOEC, III. sz. Belgyógyászati Klinika

MIKROSZKÓPOS COLITIS ELŐFORDULÁSA SJÖGREN-SZINDRÓMÁBAN

A mikroszkópos colitis (MC) nem egységes kórkép. A kollagén és a lymphocytás colitis mellett egy harmadik csoportot is magába foglal, az aspecifikus mikroszkópos colitist. Olyan kóros állapotok megjelölésére használjuk, amelyekre klinikailag az idült, vízszerű, nem véres hasmenés jellemző, a vastagbél endoszkópos képe szabályos, a nyálkahártyából végzett biopszia az adott típusra jellemző szövettani eltérést tárja fel.

Jelen munkánkban a 2000. január 1-je és 2003. december 31-e között hasi panaszok miatt colonoscopiás vizsgálaton részt vett betegek közül választottunk ki random módon 62-t, akik adatait retrospektív módon elemeztük. Célunk az volt, hogy megállapítsuk a mikroszkópos colitis Sjögren-szindrómával való társulásának gyakoriságát, a kórképre jellemző tünetek előfordulását. A Sjögren-szindóma illetve a szövettanilag igazolt mikroszkópos colitis jelenléte vagy hiánya alapján a betegeket négy csoportba soroltuk (1=+SS,+MC; 2=+SS,ØMC; 3=ØSS,+MC; 4=ØSS,ØMC). Mikroszkópos colitist 24 betegnél diagnosztizáltak, közülük 13-nál egyidejűleg Sjögren-szindróma (SS) is fennállt. A Sjögren-szindrómára jellemző tünetek közül a keratoconjuctivitis sicca, a szájszáradás és az ízületi panaszok gyakorisága szignifikánsan magasabb volt mindkét SS pozitív csoportban a 4-es, kontroll csoporthoz viszonyítva. Laboratóriumi paraméterek tekintetében (gyorsult süllyedés, ANA, CD8 és rheuma faktor pozitivitás) szintén pozitív összefüggést találtunk ezen csoportok között. A 3-as csoportban 7 betegnek volt hasmenése, míg a két betegség társulásakor 5-5 beteg panaszai között szerepelt hasmenés illetve obstipatio. Ez utóbbi csoportban a hasi fájdalom (p=0,0382) és a puffadás (p=0,0004) jelentősen nagyobb számban fordult elő. A négy betegcsoport között nem volt különbség az egyéb társuló betegségek (coeliakia, colitis ulcerosa, Crohn-betegség, colon jóindulatú daganata, autoimmun thyreoiditis) tekintetében.

Az általunk vizsgált 26 Sjögren-szindrómás beteg közül 13-nál diagnosztizáltunk mikroszkópos colitist. Eredményeink alapján valószínűleg a MC előfordulása gyakoribb, mint az eddigi irodalmi közlések alapján várható volt. Ez alapján indokoltnak tarjuk a mikroszkópos colitisre jellemző tünetekkel rendelkező betegek colonoscopias vizsgálatát.

Témavezető: Dr. Zeher Margit

Fábián Ákos IV. Évf. ÁOK
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

TRANSZFER-KORREKCIÓ AKCEPTOR-DONOR ARÁNYRA DONOR FOTOELHALVÁNYÍTÁSOS MÉRÉSEKNÉL

A fluoreszencia rezonancia energia transzfer (továbbiakban FRET) mérése egy elterjedten használt módszer az intermolekuláris interakciók megfigyelésére. Ennek oka, hogy a megfelelően orientált donor-akceptor fluoreszcens molekulák között a transzfer energiaátadási sebessége 1-10 nm-es távolságon belül fordítottan arányos a molekulák szeparációjának hatodik hatványával. Az általunk használt donor fotoelhalványításos (donor photobleaching) technika során a donor molekulát égetjük ki lézerfény segítségével és a fluoreszcencia intenzitásának lecsengését konfokális mikroszkóppal detektálva határozzuk meg a kioltás élettartamát (τ). Ez az élettartam energia transzferre alkalmas akceptor-molekula jelenlétében megnő, mert az energia transzfer kompetál az irreverzibilis fotoelhalványítással. A transzfer hatékonysága a két élettartam ismeretében kiszámolható: $E = 1 - \frac{\tau(donor)}{\tau(donor+akceptor)}$.

A transzfer-korrekció szükségessége abból adódik, hogy a transzfer átmenetet jellemző sebességi együttható additív, így a transzfer hatékonyság nemcsak a donor-akceptor távolságtól, hanem a donor környezetében található akceptorok számától is függ. Munkám során két különböző, egy kinetikai és egy statisztikai modellből kiindulva vezettem le ugyanazt a képletet az akceptor jelenlétében mérhető kioltási élettartam korrekciójára. A képlettel az egy donor-egy akceptor interakció esetén mérhető élettartamot (τ_{da}) lehet kiszámolni: $\tau_{da} = \frac{\tau^*_{da} + (u-1)\tau_d}{u}$, ahol τ_{da}^* és τ_d az általunk mért kioltási élettartam akceptor jelenlétében illetve hiányában és *u* egy, az akceptor-donor aránytól függő korrekciós faktor. Az *u* megfelelő képlettel való számolásával homoasszociáció és magasabb fokú asszociációk esetén is alkalmazható a korrekciós képlet. Ily módon a donor bleaching során kapott képek pixelenkénti korrekciója lehetséges a pixelben lokálisan mérhető akceptor-donor arányra. Ez alapján az eltérő jelölési arányokkal mérhető transzfer hatékonyságok összevethetőségét reméljük. További kísérleteink hivatottak eldönteni, hogy a korrekciós képlet alkalmazható-e intermolekuláris asszociációk fokának meghatározására.

Témavezető: Dr. Szöllősi János

Fábián Ákos IV. Évf. ÁOK
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

ERBB2 RECEPTOROK HOMOASSZOCIÁCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA INTENZITÁS-ALAPÚ ENERGIA TRANSZFER MÉRÉSEKKEL KONFOKÁLIS MIKROSZKÓPON

Az erbB2 onkogén az I. típusú transzmembrán receptor tirozin kinázok családjába tartozik. Az erbB család többi tagjától (erbB1, erbB3, erbB4) eltér abban, hogy nem ismert nagy affinitással kötődő természetes ligandja. A mellrákos betegek mintegy 30%-ban mutatható ki az erbB2 overexpressziója, általában rossz prognózissal társul. Az erbB2 ellenes antitestek közül a 4D5-öt már Herceptin néven használják a klinikumban, a 2C4 klinikai kipróbálás alatt van és további antitesteknél tervezik a gyakorlati alkalmazás bevezetését.

Kísérleteink során az erbB2 receptorok sejtfelszíni eloszlásának és asszociációjának változását vizsgáltuk 4D5, 2C4, 7C2 és ErbB2 antitestes kezelés hatására SKBR-3 emlőtumor sejtvonalon energia transzfer mérésekkel konfokális mikroszkópon.

A Fluoreszcencia Rezonancia Energia Transzfer (FRET) a sugárzás nélküli energiaátadás olyan formája, amely két megfelelően orientált donor-akceptor fluoreszcens molekula között jön létre, feltéve, hogy a köztük lévő távolság 1 és 10 nm közé esik. A transzfer hatékonyság meghatározására az intenzitás-alapú módszert használtuk, amely során konfokális mikroszkóppal készítünk felvételt az előzőleg fluoreszcens festékkel konjugált antitestekkel jelölt sejtekről és átvilágítási faktorok figyelembevételével a különböző csatornákban mért intenzitások hányadosa alapján számoljuk a transzfer hatékonyságot.

Méréseink során donor molekulának ALEXA-488, akceptor molekulának ALEXA-546 fluoreszcens festéket használtunk. A stimulálatlan minták 30 percig jelölődtek 4 ˚C-on a megfelelő antitestekkel, stimulált minták esetén ezt egy további 30 perces inkubálás követte 37 ˚C-on. A stimulálatlan sejtekre számolható transzfer értékek jelentősen nem változtak stimulálás hatására, ami felveti annak lehetőségét, hogy a vizsgált antitestek biológiai aktivitásukat nem a homoasszociáció megváltoztatásán keresztül fejtik ki. További kísérletek során szándékozunk eldönteni, hogy a változás hiánya módszertani hibának, nem megfelelő stimulálásnak vagy más antitest hatásmechanizmusnak a következményeként jön-e létre.

Témavezető: Dr. Szöllősi János

Fekete Gábor VI.é. ÁOK
DEOEC-Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

GENETIKAI AMNIOCENTÉZIS ÁLTAL INDUKÁLT SZORONGÁS VIZSGÁLATA

A praenatalis genetikai diagnosztikának számos pszichológiai aspektusa van, ezek egyike a vizsgálat indukálta szorongás. Az állapotos nők félnek egyrészt magától az invazív beavatkozással járó fájdalomtól illetve az esetlegesen bekövetkező vetélés kockázatától, másrészt a vizsgálat eredményétől.

Jelen prospektív vizsgálatunkban az amniocentézis által indukált szorongást vizsgáltuk. A szorongás objektívizálásához a Spielberger által kidolgozott stait-trait anxiety inventory (STAI) tesztet alkalmaztuk. A teszt két részből áll, egy úgynevezett „state" értékből, ami az aktuális állapotot tükrözi, valamint egy „trait" értékből, ami relatíve állandó, individuális különbségek meghatározására alkalmas. A teszt a szorongást mindkét esetben 20-80 pontig értékeli, a magasabb pontszám fokozott szorongást jelent.

Vizsgálatunk során a kérdőíveket először közvetlenül az amniocentézis előtt, majd 3 hét múlva, az eredmény közlése után töltettük ki. Összesen 66 gravida vett részt a vizsgálatban, de csak 39 töltötte ki a teszteket mindkét alkalommal. Valamennyi esetben az amniocentézis eredménye negatív volt.

A 39 esetben az amniocentézis előtti state érték átlaga 51,26, az eredmény közlése utáni érték átlaga 35,90 volt. A trait értékek átlaga 42,82, illetve 42,59 volt. Az átlag női populáció átlag state értéke 41,5, átlag trait értéke 43,4. Látható, hogy az amniocentézis jelentősen (23,5%-kal) növelte a szorongást, a negatív eredmény közlése után az értékek pedig az átlag alá csökkentek. A trait értékek alapján az általunk vizsgált betegcsoport nem tért el az átlagpopulációtól. Mindössze 5 esetben volt viszonylag magas (>5%) a kromoszóma rendellenességek kockázata, és közülük 2 esetben a state értékek a szórás felső határán voltak (66, ill. 69), ami felveti, hogy a magasabb genetikai kockázat fokozott szorongással jár.

Eredményeink alapján az alkalmazott teszt alkalmas a genetikai amniocentézis által indukált szorongás objektív vizsgálatára. További vizsgálatok tárgyát képezheti, hogy a szorongás kialakulásában milyen szerepet játszik a vizsgálattól, illetve az eredménytől való félelem, valamint az, hogy a beteg magzat kockázatának nagysága milyen összefüggést mutat a szorongás mértékével.

Témavezető: Dr. Török Olga, Dr. Kovácsné Dr. Török Zsuzsa

Fodor Eszter VI. ÁOK
DEOEC Szemészeti Klinika

LENCSEMŰTÉTEKKEL KOMBINÁLT SZARUHÁRTYA ÁTÜLTETÉS (RETROSPEKTÍV TANULMÁNY)

Keratoplasztika során az elszürkült cornea helyére humán transzplantátumot ültetnek, továbbá lencseműtétet végeznek, ha a betegnek cataractája is van. A lencseműtéttel kombinált szaruhártya átültetések száma világszerte és hazánkban is növekszik. Célkitűzésünk az volt, hogy ezen kombinált műtétek eredményét a DEOEC Szemészeti Klinikáján retrospektív módon áttekintsük és nemzetközi adatokkal hasonlítsuk össze.

Az 1997-től 2003-ig elvégzett műtétek alapján egy 64 fős beteganyag (38 ffi és 26 nő, átlagéletkor 64 év, SD 13) adatait elemeztük. Azokat a pacienseket válogattuk be, akiknél cataracta műtétet követő lencse implantáció, vagy keratoplasztika mellett a már meglévő műlencse cseréje történt. Vizsgálatunk során a preoperatív és postoperatív visust, a tensiót és a cornea tisztaságát értékeltük. A kapott adatokat SPSS 11,5 statisztikai program segítségével feldolgoztuk, és a változókat Wilcoxon teszttel hasonlítottuk össze. A feldolgozásnál szintén figyelembe vettük a postoperatív eredményt befolyásoló szemészeti (pl.: secunder glaucoma), és általános (pl.. diabetes mellitus) rizikófaktorokat is.

Az átlagos műtét előtti látásélesség 0,04 (SD 0,05) volt. A postoperatív átlagos visus érték pedig 0,11-re (SD 0,17) javult ($p=0,001$). A követési idő (13,6 hónap) elteltével az átlagos szemnyomás a normális értéket nem haladta meg és szignifikáns változást sem mutatott ($p=0,95$). A műtét előtti és utáni cornea átlátszóság pedig szignifikánsan javult ($p<0,0001$)

A jobb látásélesség elérésének érdekében hosszabb távon célszerűbb lenne a beavatkozást két külön műtét során elvégezni. Arra a mások által is leírt következtetésre jutottunk, hogy az egy ülésben végzett műtét nagyobb megterhelést jelent a szemnek.

Témavezető: Dr. Módis László

Friedländer Elza ÁOK V.
DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

AZ ERBB2 MOLEKULÁRIS KÖRNYEZETÉNEK SZEREPE EMLŐTUMOROK TRASTUZUMAB REZISZTENCIÁJÁBAN

Az emlőkarcinomák 30-40%-ában kimutatható az overexpresszált ErbB2 receptor tirozinkináz, mely specifikus humanizált monoklonális antitest, a trastuzumab (Herceptin) potenciális terápiás célpontja. Az ilyen tumorok ~60%-ában azonban eleve trastuzumab rezisztencia figyelhető meg, vagy alakul ki egy éven belül, és a prognózis igen rossz. A rezisztencia oka lehet a trastuzumab akadályozott kötődése az ErbB2-höz, a kötőhely mutációja, vagy a jelátvitelben bekövetkezett, az ErbB2-t nélkülözhetővé tevő változás, vagy ezek kombinációja.

Kísérleteinkben egy újonnan izolált trastuzumab rezisztens ductalis carcinoma sejtvonalat (JIMT-1) hasonlítottunk össze egy, az emlőrák kutatásában általánosan használt trastuzumab szenzitív sejtvonallal (SKBR-3). A két sejtvonal azonos mennyiségű ErbB2 molekulát expresszál, de JIMT-1 esetén jelentősen gyengébb trastuzumab kötődést tapasztaltunk, amivel összhangban áll, hogy a JIMT-1 sejtek szolubilis trastuzumabbal történő kezelése nem változtatja meg az ErbB2 homoasszociációját, sem pedig egyébként is alacsony szintű autofoszforilációját. A liganndal, illetve antitesttel borított mikrogyöngyöket régóta használják sejtek, illetve molekulák szeparálására. A mikrogyöngyök azonban jól időzíthető, intenzív fokális aktivációs lehetőséget is kínálnak, ami megkönnyíti a sejtfelszíni molekulák aktiválódása utáni események tér- és időbeli követését. Trastuzumabbal borított mikrogyöngyökkel ugyanolyan mértékben lehetett aktiválni a JIMT-1 sejteket, mint az SKBR-3-at, így feltételezhetően nem a receptor mutációja felelős a JIMT-1 trastuzumab-rezisztenciájáért, viszont az ErbB2 nagyfokú lokális aggregálása szükségesnek látszik a receptor autoaktivációjához. Mindezek arra utalnak, hogy a rezisztens sejtvonalon az ErbB2 más ErbB molekulákkal alkotott komplexei lehetnek a mitotikus szignál fő kiindulási pontjai. Emellett az is megállapítható, hogy a JIMT-1 sejtek membránjában a MUC4 sialomucin komplex nagy mennyiségben fordul elő. A MUC4 fontos szerepet játszik a tumoros sejtek immunrendszertől való védelmében, valamint a metasztázisképzésben. A trastuzumab-rezisztencia másik lehetséges oka esetünkben tehát az ErbB2 trastuzumab kötésének MUC4 általi gátlása.

Témavezető: Dr. Vereb György

Garai Eszter ÁOK VI.
DEOEC, I. Belklinika, Nephrologia Tanszék
VESEFUNKCIÓ VIZSGÁLATI MÓDSZEREK ELEMZÉSE

A kezdődő veseelégtelenség késői felismerése jelentősen növeli a végstádiumú veseelégtelenség morbiditását, mortalitását és költségnövekedéssel is jár. A glomeruláris filtrációs ráta (GFR) a vesefunkció egyik szenzitív markere. Jelenleg a klinikai gyakorlatban leginkább elterjedt GFR-t mérő módszer az endogén kreatinin clearance, amely pontatlansága miatt nem megbízható.
Munkánk célja, hogy felhívjuk a klinikusok figyelmét az endogén kreatinin clearancetől pontosabb, előnyösebb módszerekre.
Munkánk során öt vesefunkciót jellemző metódust tanulmányoztunk 18 chronicus vesebetegen, átlagéletkor: 63.94 év, SD: ±12.70. 9 nő és 9 férfi stabil vesefunkcióval. Lineáris regresszióval vizsgáltuk, hogy az MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) és Cockroft–Gault egyenlet által számított GFR, az endogén kreatinin clearance, a cystatin C koncentráció és béta-2-microglobulin koncentráció reciproka milyen mértékben korrelál a referencia ^{99m}Tc-DTPA-s izotópos módszerrel számitott GFR-rel.
Korrelációs együtthatók (R^2) csökkenő sorrendben: MDRD egyenlet: 0.742, cystatin C koncentráció reciproka: 0.691, a béta-2-microglobulin koncentráció reciproka: 0.671, Cockroft-Gault egyenlet: 0.512, endogén kreatinin clearance: 0.350.
Költségek csökkenő sorrendben (pont) : cystatin C koncentráció: 1465, béta-2-microglobulin koncentráció: 939, kreatinin clearance: 250, MDRD egyenlet 224, Cockroft-Gault egyenlet 125.
Következtetés: az endogén kreatinin clearance gyengén korrelált a referenciamódszerrel, pontatlansága miatt nem alkalmas a GFR mérésére. Helyette az MDRD egyenlettel számított GFR-t ajánljuk, ami nagyon pontosnak, egyszerűen kivitelezhetőnek és olcsóbbnak is bizonyult. Figyelemre méltó a cystatin C pontossága és vesespecifikussága, mely költségesebb volta ellenére is nagyobb fokú alkalmazást indokolna a klinikai gyakorlatban. A cystatin C-hez hasonlóan kissé költségesebb béta-2-microglobulin koncentráció meghatározás szintén pontos eljárás, de kevésbé vesespecifikus. A Cockroft-Gault egyenlet elfogadható precizitású, továbbra is ajánljuk idősek és sovány emberek GFR számítására, helyes gyógyszer dozírozás céljából.

Témavezető: Dr. Újhelyi László

Gazdag László
DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

MAGAS KOCKÁZATÚ HPV POZITÍV BETEGEK BIOPSZIÁS MINTÁINAK ELEMZÉSE

Bevezetés: A Human Papillomavírus (HPV) szerepe a cervicalis karcinogenezisben bizonyítottnak tekinthető. Nem áll ugyanakkor rendelkezésre specifikus gyógyszeres kezelési mód. Az egyedüli terápiás lehetőség a vírust hordozó szövetrészlet eltávolítása a méhnyak állományából. A műtéti megoldás hatékonyságának vizsgálatát tűztük ki célul.
Anyag és módszer: A DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán, ill. annak Nőgyógyászati Onkológia Tanszékén 2002. január 01. és 2004. február 01. között méhnyak biopszián átesett 200 beteg pre- és postoperatív HPV teszt eredményét és szövettani leletét tekintettük át retrospektív módon. A betegek nyomtatott és elektronikus dokumentációjából végeztük az adatgyűjtést. A HPV meghatározások a Digene Hybride Capture teszttel történtek a DEOEC Orvosi Mikrobiológiai Intézetben, a hisztológiai vizsgálatot pedig a DEOEC Pathológiai Intézetben végezték.
Eredmények: A tanulmányban szereplő 200 beteg közül a műtét előtt 151/200 (75,5 %) esetben magas kockázatú („High Risk" HR-) HPV fertőzés igazolódott. A HR-HPV pozitív csoporton belül citológiai pozitivitás 147/151 (97 %), kolposzkópos atypia 123/151 esetben (81 %) volt észlelhető. A HPV pozitív betegek körében a hisztológiai lelet súlyossága szerinti megoszlás a következő volt: szövettani eltérés nélkül: 11/151 (7 %), cervicitis: 14/151 (9 %), CIN I: 17/151 (11 %), CIN II: 40/151 (27 %), CIN III: 21/151 (14 %), carcinoma: 48/151 (32 %). A HPV teszt a műtét hatására 108 betegnél vált negatívvá. Ennek aránya a hisztológiai diagnózisok függvényében: eltérés nélkül: 8/11 (73 %), cervicitis: 10/14 (71 %), CIN I: 15/17 (88 %), CIN II: 22/40 (55 %), CIN III: 16/21 (76 %), carcinoma: 37/48 (77 %). A vírus eliminációs idő átlagosan 4,5 (1-12) hónap volt a műtét időpontjához viszonyítva.
Következtetés: A 151 HR-HPV pozitív beteg közül a műtétet követően 108 esetben (71,5 %) vált negatívvá a HPV teszt eredménye. Érdekes megfigyelés, hogy a CIN II csoporton belül volt a legmagasabb a műtét ellenére perzisztáló HR-HPV pozitivitás. Mindezek alapján megállapítható, hogy mivel a műtét vírusmentesítő hatása közelítőleg sem 100%-os, a biopsziát követően is indokolt a HPV teszt elvégzése és a HR-HPV pozitív betegek szoros követése.

Témavezető: Dr. Hernádi Zoltán és Dr. Sápy Tamás

Gáll Katalin II. évf. FOK
DEOEC Nukleáris Medicina Tanszék, Onkológiai Klinika

SAMARIUM-153-MULTIBONE KEZELÉS A CSONTÁTTÉTEK OKOZTA FÁJDALOMCSILLAPÍTÁSBAN

A csontáttétek okozta fájdalom a tumoros betegeink életminőségét gyakran az elviselhetetlenség határáig rontja. Hazánkban mindössze két éve van lehetőség e fájdalmak izotópos kezelés útján történő csökkentésére a mindennapi gyakorlatban.
Vizsgálatunk célja: Az intézetünkben eddig izotópos csontfájdalom terápiában részesült betegek követése.
Betegek: Retrospektíven 41 beteg (22 férfi, 19, nő), életkoruk átlagosan 60,7 év(34-87 év) adatait elemeztük. A nőknél elsősorban az emlőcarcinoma okozta, míg a férfiaknál főleg prostata carcinoma okozta a csontáttétet. Csak azok a betegek részesültek kezelésben, akiknél előzetesen elvégzett csontszcintigráfia multiplex csontáttétet igazolt és kifejezett fájdalomtól szenvedtek. Közülük 18-an már kábító fájdalomcsillapításra szorultak, a többiek változó mennyiségű és hatóanyagtartalmú fájdalomcsillapító kezelésben részesültek. A csontszcintigráfiás score a kezelés előtt: átlag 69. (110-30). A betegek 2500MBq Sm-153-Multibone-t kaptak inravénás injekcióban. 8 beteg a kezelés ismétlését kérte.
Eredmények: 29 betegnél sikeres volt a terápia, mert a betegek vagy el tudták hagyni teljesen vagy jelentősen csökkentették az alkalmazott fájdalomcsillapítók dózisát. Közülük11 emlő, 8 prostata carcinoma eredetű volt a csontáttét. 14 beteg esetében a terápia hatástalannak bizonyult, mert a fájdalom intenzitása változatlan maradt. Közülük 4 prostata, 2 emlő, 2 hörgő, 6 egyéb tumor okozta a csontáttétet. A kezelés előtt és után elvégzett laborvizsgálatok alapján az fehérvérsejt számának szignifikáns csökkenése már 2 hét után megfigyelhető volt. A leukocitaszám 4 hét múlva emelkedett, de a 8. hét után sem érte el a kezelés előtti értéket. Nem változott a trombocitaszám, a vörösvérsejtszá, és a szérum kreatinin érték. Mérsékelt csökkenést észleltünk a hemoglobin és hematokrit értékekben.
Következtetés: Vizsgálataink alapján elsősorban az emlő és prostata carcinoma csontáttékek okozta fájdalomcsillapításban volt hatékony a kezelés. A fehévérsejtszám intenzív csökkenése miatt azonban a betegek szoros követése indokolt.
Kulcsszavak: csontáttét, samarium, palliatív kezelés

Témavezetők: Dr. Garai Ildikó, Dr. András Csilla

Gomez Izabella, V. évf.
DEOEC III.sz. Belgyógyászati Klinika; DE Egészségügyi Főiskolai Kar

A TERMÁLVÍZ GYÓGYHATÁSÁNAK VIZSGÁLATA TÉRDARTRÓZISBAN

A balneológia hosszú történetében számos kutatás irányult a termálfürdő gyógyhatásának megismerésére. Pontos hatásmechanizmusa azonban jelenleg sem ismert. Izomlazító, keringésjavító, fájdalomcsillapító és az ízületi porc anyagcseréjére gyakorolt kedvező hatását egyetlen szakember sem vitatja.
Munkánk során három gyógyfürdő (Debrecen, Polgár, Nyírbátor) termálvizének terápiás hatását vizsgáltuk meg degeneratív térdízületi elváltozásokban (gonarthrosisban) szenvedő betegeken utánkövetéses módszerrel.
A klinikai vizsgálat 33-36°C-ra lehűtött termálvízzel feltöltött medencékben történt. A betegek naponta maximum 40 percet fürödtek, összesen 15 alkalommal. Az első vizsgálatot a fürdőkúra megkezdése előtt, a másodikat a kúra befejezése után, a harmadikat három hónap múlva végeztük el. 8 vizsgálati paramétert (szubjektív, szemiobjektív, objektív) értékeltünk és a kapott eredményeket összesítettük.
A statisztikai számításokat SPSS 9.0 ill. 11.0 programmal készítettük el. A mérések közötti különbséget Student-féle párosított t teszttel vizsgáltuk meg ill. nem normális eloszlás, ordinális kategorikus adatok esetén Wilcoxon tesztet használtunk. A normalitást Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztük. A $p<0,05$ valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak.
A klinikai paraméterek mind a három vizsgált betegcsoportnál szignifikáns javulást mutattak a fürdőkúra után és az azt követő három hónap múlva. A betegek fájdalomérzete nagymértékben csökkent ($p<0,001$). Ezt a vizuális analóg skála értékei is igazolták. A járás sebessége síkon és emelkedőn egyaránt nőtt ($p<0,001$). A lépcsőjárás minősége valamint a térdízület flexiója hasonló szignifikanciával nőtt. Mind a betegek, mind az orvos véleménye szerint jelentős javulás következett be a páciensek állapotában ($p<0,001$).
A három gyógyfürdőben végzett vizsgálatok eredményei alapján a 15 napos fürdőkúra gonarthrosis kezelésében hatásosnak bizonyult. A pozitív terápiás hatás igazoltan 3 hónap múlva is fennállt, s eddigi tapasztalataink szerint ez még további hat hónapig is tarthat.

Témavezetők: Prof. Dr. Szegedi Gyula, Dr. Gomez Roberto

Gomez Izabella, ÁOK V.évf.
DE Szervetlen és Analítikai Kémiai Tanszék Környezetanalítikai Csoport

KALCIUMIONOK BEJUTTATÁSA OSTEOPOROTICUS HELYEKRE ELEKTROFORETIKUS ELJÁRÁSSAL

A csontritkulás kezelésére jelenleg alkalmazott terápiák nem mindig hatékonyak, nem megoldott az osteoporoticus helyeken történő csontépítés, ugyanis a kalcium gyakran nem az osteoporoticus helyekre épül be, hanem éppen az osteophyták növekszenek tőle.
Kutatómunkánk célja, hogy olyan olcsó, hatékony és mellékhatás-mentes eljárást dolgozzunk ki, mellyel célzottan, a csontritkulásos területre lehet kalciumot iontoforetikus eljárással bejuttatni.
Kísérleteink során Ca-bentonitot tartalmazó pakolást készítettünk, az ebben lévő Ca^{2+}-ok bőrön keresztüli bejutását vizsgáltuk in vitro. Az emberi szervezet modellezésére a kopasztott sertésbőr-, izom- és csontszövetet tartalmazó rendszert találtuk legcélszerűbbnek. A kalciumionok bejuttatása elektroforetikus módszerrel történt. E célra olyan műanyag cellát készítettünk, mely 120cm^3-es téglatest alakú, belső felülete a behelyezett mintát rugalmasan összeszorítja. A minta két végére lapelektródokat helyeztünk el, melyeket az iontoforézis kezeléseknél alkalmazott diadynamikus áramot szolgáltató tápegységhez csatlakoztattunk. A pozitív elektródra felkent Ca-bentonitból egyenáram hatására (15V, 5-20mA) bekövetkezett kalciumion-vándorlást vizsgáltuk a sertés bőr-, izom- és csontszövetben. Az egyes szövetrétegekből vett minták mikrohullámmal segített roncsolását követően lángatomabszorpciós technikával mértük a kalcium-koncentrációkat.
A purifikált Ca-bentonit olyan rétegrácsos agyagásvány, melynek rácsaiból a kalciumion feszültségkülönbség hatására, tőlünk függő arányban és koncentrációban – mintegy deponáló közegből – folyamatosan, a célzott helyre juttatható, anélkül, hogy a bőrön a legkisebb károsodást is okozná a bevitel során. E bentonit-pakolásos elektroforézis eredményeként Ca^{2+}-okat juttattunk be a vizsgált rendszerbe. A kapott értékek szerint a bőrön és a lágyrészeken keresztül a kalciumion igen jó hatásfokkal jutott be a csontszövetbe, annak Ca-koncentrációját szignifikáns mértékben megnövelve ($p<0,001$).
Kísérleteink végső célja az osteoporosis kezelésére új terápiás módszer kidolgozása, melyre irányuló több éves kutatási eredményeink igen biztatóak. Az Országos Tanulmányi Hivatal ezt szabadalomként már elfogadta, így a szabadalmi oltalom erre érvényes.

Témavezető: Prof. Dr. Pap Lajos

Groska Zsuzsa ÁOK IV., Szöllősi Attila ÁOK III.
DE OEC, Élettani Intézet

AZ INZULIN-SZERŰ NÖVEKEDÉS FAKTOR-I (IGF-I) HATÁSÁBAN RÉSZTVEVŐ POTENCIÁLIS JELTÁVITELI ÚTVONALAK VIZSGÁLATA HUMÁN VÁZIZOMSEJTEKEN ÉS EGÉR C2C12 IZOMSEJTVONALON

A mitogén inzulin-szerű növekedés faktor-I (IGF-I) celluláris hatásainak kifejlődésében számos, az adott sejttípusra jellemző jelátviteli útvonal vesz részt. Kísérleteinkben, kombinált farmakológiai és molekuláris biológiai megközeltést alkalmazva, tenyésztett primer humán vázizomsejtekben, valamint egér C2C12 harántcsíkolt izom (myoblast) sejtvonalon, mint gyakran használt modellsejteken, vizsgáltuk az IGF-I-mediált jelátviteli folyamatokat.

Megállapítottuk, hogy a IGF-I dózis-függően fokozta mind humán izomsejtek, mind C2C12 egér myoblastok proliferációját. Humán tenyészetekben az IGF-I hatását teljes mértékben felfüggesztette 1 μM GF109203X, a protein kináz C (PKC) rendszer általános gátlószere (a sejtek a „konvencionális" cPKCα és γ; a "novel" nPKCδ, η és θ; és az "atípusos" aPKCζ izoformákat expresszálták). Ehhez teljesen hasonlóan 500 nM Rottlerin, az nPKCδ specifikus gátlószere szintén maximálisan kivédte az IGF-I proliferáló hatását. Ezzel szöges ellentétben az IGF-I hatását nem befolyásolta 20 nM Gö6976 (a cPKC izoenzimek gátlószere), 20 μM PD098059 (a mitogén-aktivált protein kináz útvonal [MAPK] inhibitora), valamint 100 nM Wortmannin (a foszfatidil-inozitol 3-kináz gátlószere). Ezen túlmenően, hogy az IGF-I szelektíven (a citoplazmából a magba/magmembránba) transzlokálta a PKCδ-t, míg a többi PKC izoforma szubcelluláris lokalizációját nem változtatta meg. A C2C12 myoblastokon az IGF-I hatását ugyanakkor nemcsak az nPKCδ gátlószere, de a MAPK inhibitora is csökkentette. Ezen túlmenően az IGF-I hatására megemelkedett az p42 és p44 MAPK fehérjék foszforilációja. Ezzel összhangban, az nPKCδ rekombináns overexpressziója jelentősen megnövelte a sejtek proliferációját a kontroll C2C12 sejtekéhez viszonyítva, mely növekedés IGF-I adagolással, ugyan csak kisebb mértékben de, tovább volt fokozható.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy az IGF-I celluláris hatásának kifejlődésében szerepet játszó jelátviteli útvonalak nagyon hasonlóak, de korántsem azonosak humán vázizomsejteken (kizárólag az nPKCδ) és C2C12 myoblastokon (az nPKCδ és a MAPK útvonal együttesen).

Témavezető: Dr. Bíró Tamás, Czifra Gabriella

G Kiss Orsolya V. é. ÁOK
DE OEC III. sz. Belklinika, Klinikai Immunológiai Tanszék
PRIMER RAYNAUD SZINDRÓMÁS BETEGEK MIKROCIRKULÁCIÓJÁNAK FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATA LASER DOPPLER PERFÚZIÓS KÉPALKOTÁSSAL

A Raynaud szindróma az akrák (ujjak, orr, fül) hideg illetve stress hatására történő elszíneződése. A diagnosztika tüneti, az eddig használt eszközös módszerek statikus vizsgálatok voltak melyek adott használhatósága korlátozott. A laser doppler flowmetria egy adott pontban képes a mikrokeringés dinamikájának rögzítésére és az időbeni változások dokumentálására. A laser doppler által rögzített érték (mértékegysége a perfúziós egység PU) irodalmi adatok alapján egyenesen arányos az adott terület átáramlásával (köbmilliméter/secundum). Továbbfejlesztett változata a laser scanner egy egész régio mikrocirkulációjának képi megjelenítését teszi lehetővé. Vizsgálatunkban 32 primer Raynaud szindrómás beteg és 20 egészséges kontroll kéz ujjainak mikrocirkulációját vizsgáltuk laser doppler perfusion imagerrel (LDPI PIMII). A betegvizsgálatok 20 perces szobahőmérsékleten történő akklimatizációt követően standardizált körülmények között történtek (klimatizált helyiség). A nyugalmi keringés rögzítését a vizsgált oldali A. brachialis 4 perces szupraszisztolés leszorítása követte (vérnyomásmérő mandzsettájának felhasználásával), a második adatsor rögzítésére ekkor került sor. A felengedést követő reaktív hyperaemias fázisban szintén mérést végeztünk. A Periflow segítségével három adatsor kiértékelésére került sor: nyugalmi perfúzió, leszorítás alatti keringés és reaktív hyperaemias ujjperfúzió. Eredményeink**:** Szobahőmérsékleten primer Raynaud szindromás betegnél szignifikánsan alacsonyabb ujjperfúzió értékeket mértünk az egészségesekhez képest ($p<0,05$). A leszorítás alatt nagyobb perfuzió változást találtunk a kontroll csoportban a nyugalmi állapothoz képest (65,82±5,11%), míg a Raynaud csoportban szignifikánsan alacsonyabbat (29,67±22,2%). A reaktív hyperaemia állapotában viszont nem észleltünk szignifikáns különbséget az egészséges és kontroll csoport között: a nyugalmi adatokhoz viszonyított változás a kontroll csoportban: 34,04±10,68%, a Raynaud-os csoportban: 38,02±24,32%.
Megbeszélés: Primer Raynaud szindrómában bár az akrák nyugalmi átáramlása jelentősen csökkent, de a provokáló tényezők hatására mért, a normál populációhoz hasonló eredmények arra utalnak, hogy ezen betegcsoportban kiemelkedő jelentősége van a korán megkezdett érműködést módosító terápiának.

Témavezető: Dr. Csiki Zoltán

Horváth Balázs ÁOK IV.
DE OEC, Élettani Intézet

A RISPERIDON ELEKTROFIZIOLÓGIAI HATÁSAI EMLŐS SZÍVIZOMSEJTEKEN

Több pszichiátriai terápiában használt szerről is ismert, hogy hatásmódjukban az egyes ingerületátvivő anyagok antagonizmusa mellett rendelkeznek az idegsejtek bizonyos ionáramait gátló tulajdonságokkal is. Mivel az ingerlékeny sejtek plazmamembránjának ioncsatornái több jellemzőjükben is homológiát mutatnak, feltételezhetjük, hogy egyes antipszichotikus szerek alkalmazása cardialis mellékhatásokkal jár.

Jelen vizsgálatban a risperidon (mely szintén egy széles körben alkalmazott antipszichotikum) hatását vizsgáltuk emlősök szívsejtjeinek elektrofiziológiai sajátságaira. A vizsgálatok során hagyományos mikroelektród és teljes sejt feszültség-clamp technikákat alkalmaztunk. A méréseket tengerimalacok papilláris izmainak preparátumain, valamint enzimatikusan izolált kutya bal kamrai szívizomsejteken végeztük.

Megfigyeléseink szerint a risperidon koncentráció-függően meghosszabbította az akciós potenciál (AP) időtartamát mind tengerimalac papilláris izmon (EC_{50}=0,29±0,02 μM) mind kutya kamrai myocytákon (EC_{50}=0,48±0,14 μM). A hatás reverzibilisnek bizonyult és az ingerlési frekvencia növelésével gyengült, legkifejezettebbnek a repolarizáció utolsó fázisában mutatkozott. A risperidonnak nem figyeltünk meg egyéb szignifikáns hatását az AP többi paraméterére vonatkozóan.

Feszültség-clamp technikával vizsgálva kutya kamrai szívizomsejteken a risperidon blokkolta a késői egyenirányító K^+ áram gyors komponensét (I_{Kr}), mely szintén koncentráció-függőnek bizonyult (IC_{50}=0,92±0,26 μM). Nagy koncentrációjú risperidon (10 μM) a késői egyenirányító K^+ áram lassú komponensére (I_{Ks}) is gátló hatást fejtett ki, mely gátlás mértékét 9,6±1,5%-nak találtuk +50 mV-on. Tapasztalataink szerint a risperidon más K^+ áramokra (I_{K1} és I_{to}) nem fejtett ki szignifikáns hatást.

A risperidon alkalmazása során a szívizomsejtek I_{Kr} áramára gyakorolt gátló hatása miatt szerzett hosszú QT szindrómát eredményezhet, ez megmagyarázhatja a szer néhány esetben megfigyelt cardialis mellékhatását. Emiatt olyan pszichotikus betegeknél, akiknek valamilyen szívbetegségük is van, EKG kontroll javasolt risperidonnal történő kezelés során.

Témavezető: Dr. Magyar János

Horváth Ildikó Fanny, VI. é. ÁOK
DEOEC, III. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék

A PAJZSMIRIGY IMMUNMECHANIZMUSÚ BETEGSÉGEINEK ELŐFORDULÁSA SJÖGREN-SZINDRÓMÁS BETEGEKBEN

Kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre az autoimmun pajzsmirigybetegségek és a poliszisztémás autoimmun betegségek társulására vonatkozóan, pedig a patomechanizmus hasonlósága alapján feltételezhető, hogy magasabb az előfordulási gyakoriság a poliszisztémás betegcsoportban, mint a normál populáció körében.

Cél: Meghatároztuk a különböző pajzsmirigybetegségek (Hashimoto-, de Quervain-thyreoiditis, Graves-Basedow-kór, nem autoimmun pajzsmirigy betegségek) előfordulási gyakoriságát klinikánk primer Sjögren-szindrómás betegcsoportjában, s hogy az alap poliszisztémás autoimmun betegség diagnosztizálásától számítva hány éven belül, esetleg hány évvel azt megelőzően jelentkeztek az egyes thyreoidea diszfunkciók.

Betegek és módszerek: Retrospektív vizsgálatunkba a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika által gondozott primer Sjögren-szindrómás betegei közül 447-et vontunk be. Átlagéletkoruk 57,8 év, a nemek aránya 15 : 1. Az anamnesztikus és fizikális vizsgálat során talált pajzsmirigy diszfunkcióra utaló eltéréseket gondosan dokumentáltuk, majd meghatároztuk a szérum sTSH, fT3, fT4, TRAK értékeit és az anti–thyreoidea–peroxidáz, az anti–thyreoglobulin antitest titereket. Választott esetekben elvégeztük a pajzsmirigy ultrahang vezérelt tűbiopsziáját és az így nyert mintákat szövettanilag értékeltük.

Eredmények: 95 betegnél (21,25%) találtunk thyreoidea érintettséget. Ennek megoszlása: Hashimoto-thyreoiditis 26 fö (27,37%), Graves-Basedow–kór 12 fő (12,63%), de Quervain-thyreoiditis 20 fő (21,05%), egyéb nem autoimmun pajzsmirigy betegség 37 fő (38,95%). A leggyakoribb autoimmun típus, a Hashimoto-thyreoiditis korcsoport szerinti megoszlása a következő volt: 35-45 év között 2, 45-54 év között 13, 55-64 között 7, 65 felett 4. A de Quervain-thyreoiditis és a Graves-kór 50-65 év között volt a leggyakoribb. A Hashimoto-thyreoiditis és a primer Sjögren-szindróma egyidejű fellépte 7 esetben fordult elő, a thyreoiditis a Sjögren-szindróma diagnózisának felállítását megelőzően 6, azt követően 13 alkalommal, a subacut thyreoiditis átlag 6 évvel azt megelőzően jelentkezett.

Következtetések: Eredményeink szerint a vizsgált autoimmun pajzsmirigy betegségek nagyobb frekvenciával fordulnak elő a poliszisztémás autoimmun betegekben, mint az egészséges populációban.

Témavezető: Dr. Zeher Margit

Hunya Zsolt VI. é. ÁOK
DE OEC Ortopédiai Klinika

A ”CEMENTBETEGSÉG” ÉRTELMEZÉSE, LEHETSÉGES ETIOLÓGIAI TÉNYEZŐI ÉS JELLEMZŐ MEGJELENÉSE CSÍPŐ TEP MŰTÉTEK UTÁN

A csípőizületi teljes endoprotézisek (TEP) revízióinak leggyakoribb oka az implantátum egyes elemeinek aszeptikus lazulása. A vele foglalkozó irodalomban cementbetegségként (”cement disease”, CD) említik azokat az eseteket, amikor a cementel rögzített komponens minden különösebb ok nélkül, de nyilvánvalóan a csontcementtel kapcsolatos mechanizmus következtében idő előtt kilazul. Ellenben a betegség klinikai gyakorlatban alkalmazható meghatározása mindeddig nem valósult meg.
Előadásomban ismertetem a protézislazulások diagnosztikájának lehetőségeit, a csontcement felhasználásának sajátosságait és az ezekből eredő lehetséges etiológiai faktorokat. Bemutatok egy új szempontrendszert, melyet a CD hiányos irodalmi megfogalmazása miatt hoztunk létre. Ezután részletezem vizsgálataim menetét, mely során a Debreceni Egyetem Ortopédiai klinikáján 2000. január 1. és 2003. december 31. között lazulás miatt reoperált betegek adatait dolgoztam fel. Az említett kritériumrendszer alapján, a betegek kórlap-dokumentációinak, rtg felvételeinek áttekintésével és elemzésével felmértük körükben a kórforma előfordulását.
Az esetek közül 58 betegnek (36 nő és 22 férfi) aszeptikus lazulása volt, mely miatt a primer műtétet követően átlagosan 7,97 évvel (± 7,51 év) a cementezett csípő TEP cseréje következett. A vizsgált időszakban 13 betegnél (6 nő és 7 férfi) tudtuk felvetni a CD diagnózisát az aszeptikus lazulás körükben a protézis-beültetéstől számított átlagosan 2,72 év (± 2,25 év) múlva bekövetkezett. Közülük bemutatom a CD legjellemzőbb eseteit.
Mindezek után ismertetem egy a klinikán végzett revíziós beavatkozások utólagos feldolgozását és utánkövetését megkönnyítő, a klinikánk sajátosságait is figyelembe vevő csípő regiszter létrehozásának első lépéseit, melyek kapcsolódtak a CD előzőekben felvázolt vizsgálatához.

Témavezető: Dr. Csernátony Zoltán

Jakab Anita
Gyógyszerhatástani Tanszék

A HEMOXIGENÁZ-1-HEZ KAPCSOLÓDÓ ENDOGÉN SZÉNMONOXID TERMELÉS ÉS A KAMRAFIBRILLÁCIÓ KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA ISZKÉMIA/REPERFÚZIÓNAK KITETT IZOLÁLT EGÉRSZÍVBEN

A fejlett országok és Magyarország halálozási statisztikáit évek óta a szív- és érrendszeri betegségek vezetik, jelentős népegészségügyi problémát okozva. Kísérleteinkben az iszkémia/reperfúzió indukálta arrhythmiák farmakológiai befolyásolási lehetőségeit vizsgáltuk, izolált egérszíveken.

Célul tűztük ki a hemoxigenáz-1 (HO-1) mRNS expresszióhoz kapcsolódó celluláris védekező mechanizmusok és az endogén szénmonoxid (CO) hatásának vizsgálatát reperfúzió során, fibrilláló és nem fibrilláló szívekben, melyeket HO-1 „vad" típusú (+/+) és „knock out" [heterozigóta (+/-) és homozigóta (-/-)] egerekből nyertünk. Meg kívántuk vizsgálni a HO-1 mRNS és protein expresszió, valamint a HO-1-hez kapcsolódó endogén CO termelés hatását (i) a reperfúzió indukálta arrhythmiák kialakulásának csökkentésére, (ii) az infarktusos terület nagyságára, (iii) a celluláris ionkoncentrációk változására, valamint (iv) a szívfunkciókra.

Azt találtuk, hogy az infarktusos terület nagysága jelentős mértékben nagyobb volt a HO-1$^{-/-}$ csoportban, mint a vad típusú, illetve a heterozigóta csoportokban, továbbá, hogy ez a növekedés az infarktusos terület nagyságában emelkedett miokardiális Na^{+} és Ca^{2+}, valamint csökkent K^{+} koncentrációkkal is összefüggésbe hozható. Iszkémia/reperfúziós inzultust követően a HO-1 mRNS és protein nagymértékű downregulációját, valamint az enzim aktivitás csökkenését tapasztaltuk mind a fibrilláló vad típusú, mind pedig a fibrilláló heterozigóta szívek esetében. Aerob perfúziónak kitett HO-1-/- szívekben nem tudtuk detektálni sem a HO-1 mRNS-t, sem pedig annak proteinjét. A HO-1 knock out (-/-) homozigóta szívekben pedig a szívfunkciók rosszabbak voltak mind aerob körülmények között mind pedig reperfúzió során, összehasonlítva a vad típusú szívekkel. Reperfúzió során a homozigóta (-/-) szívek mind fibrilláltak, ami bizonyítja, hogy a HO-1 mRNS és proteinjének jelenléte, illetve a HO-1 enzim aktivitás antiarrhytmiás hatású lehet.

Témavezetők: Dr. Bak István, Dr.Tósaki Árpád

Juhász Tamás IV. éves és Matta Csaba V. éves mol. biol. hallgatók
DEOEC Anatómia, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

A PP2B SZEREPE AZ OXIDATÍV STRESSZ PORCKÉPZŐDÉST GÁTLÓ HATÁSÁNAK KIALAKULÁSÁBAN

Az ízületek gyulladásos megbetegedései jelentős mértékű oxidatív stresszel terhelik az ízület szöveteit, ezért fontos megismernünk, hogy a szabadgyökök hogyan befolyásolja az ízületi porc gyógyulásának lehetőségét. Kísérleteink során csirkeembriók végtagtelepeiből izolált kondroprogenitor sejtekből előállított primer sejtkultúrákon vizsgáltuk, hogy a hidrogén-peroxiddal kiváltott oxidatív stressz hogyan befolyásolja az *in vitro* porcdifferenciációt szabályozó jelátviteli útvonalakat. A kultúrákban keletkezett porcszövetet a porcmatrixban nagy mennyiségben jelenlevő proteoglikánokat kimutató metakromáziás festéssel, a porcdifferenciáció mértékét pedig a porcra specifikus proteoglikán, az aggrekán core proteinjének mRNS-ét demonstráló RT-PCR reakcióval ítéltük meg. Megállapítottuk, hogy az oxidatív stressz jelentős mértékben gátolja a kultúrákban keletkező porc mennyiségét. Ez a gátlás nem a H_2O_2 esetleges citotoxikus hatásának következménye, ahogyan azt a sejteken végrehajtott viabilitási és proliferációs assay-k bizonyítják.
Ismert, hogy az egyik fontos protein foszfatáz, a kalcium dependens PP2B (kalcineurin) szerepet játszik a porcdifferenciáció szabályozásában és ez az enzim érzékeny az oxidatív stresszre is. Immunoblotok segítségével kimutattuk a kultúrákban a PP2B jelenlétét, enzimaktivitási mérésekkel pedig az enzim működését is bizonyítottuk a kezeletlen kultúrákban. Oxidatív stressz hatására a kalcineurin RT-PCR-ral detektálható mRNS expressziója, immunoblottal kimutatható fehérje mennyisége, valamint enzimaktivitása is csökkent. Továbbá, ha a 2. és 3. tenyésztési napokon a kalcineurin specifikus inhibitorát, a ciklosporin A-t (CSA) adtuk a tenyésztő médiumhoz, az jelentősen csökkentette a 6. napon detektált porc mennyiségét. A kalcineurin szerepet játszik az ERK1/2 aktivitásának szabályozásában is, valamint ismert, hogy ez a MAPK a kondrogenezisre gátló hatású. Immunoblotok segítségével igazoltuk, hogy az ERK1/2 foszforiláltsága, így feltehetőleg aktivitása is fokozódik oxidatív stressz, illetve CSA adása után. Eredményeink arra utalnak, hogy a PP2B az ERK1/2-útvonal modulálásán keresztül szerepet játszik a kondrogenezis oxidatív stressz általi gátlásában.
Kutatásainkat a DEOEC Mecenatúra pályázat (29/ME-02) támogatta.

Témavezető: Dr. Zákány Róza

Kádár András ÁOK V.
DE OEC Belgyógyászati Intézet I. sz. Belklinika, Nephrológia Tanszék

AZ ENDOTHELSEJT ELLENI ANTITEST (EAT) MENNYISÉGÉNEK ALAKULÁSA HEMODIALIZÁLT BETEGEK ÉRBETEGSÉGEIBEN

Az endothelsejt elleni antitestek (EAT) egy heterogén antigén-specificitású antitestcsaládot képeznek, ugyanakkor az eddigi vizsgálatoknak nem sikerült egyértelműen igazolni szerepüket az atherosclerosis kialakulásának folyamatában. Az irodalom abban viszont egységes, hogy az EAT érzékeny markere az endothelsejt-károsodásnak. Végstádiumú veseelégtelenségben (VVE) jelentős morbiditást és mortalitást okoznak a különböző érrendszeri megbetegedések. Emiatt volt célunk az EAT mennyisége és a meglévő érbetegség közötti összefüggés vizsgálata hemodializált (HD) betegekben. A klinikailag diagnosztizált érbetegség típusa szerint, a 96 beteget, 6 csoportra osztottuk. 1. nincs leírt érbetegség (26 fő; kor: 51.9±16.8 év; HD idő: 70.3±66.9 hó); 2.csak perifériás artériás érbetegség (PAD) (12 fő;kor: 56.4±12.5 év; HD idő: 93.5±63.8 hó); 3. csak ischaemiás szívbetegség (ISZB) (26 fő; kor: 58.5±13.5 év; HD idő: 41.3±38.1 hó); 4. ISZB és PAD (17 fő; kor: 64.2±9.8 év; HD idő: 61.4±61.6 hó); 5. ISZB és stroke (8 fő; kor: 59.2±16.3 év; HD idő: 57.1±64.7 hó); illetve 6.ISZB, PAD és stroke (7 fő; kor: 62.4±8.7 év; HD idő: 53.1±50.8 hó). Az EAT mennyiségén (ELISA kit) kívül meghatároztuk a szérum összkomplement aktivitását (összC), a C3, a homocystein (hcy) és a szérum lipidek szintjét a klinikai diagnosztikában alkalmazott módszerekkel. Az EAT szint az összes betegben szignifikánsan emelkedett az elfogadott referencia tartományhoz viszonyítva (32.8±20.4 U/ml vs. <7 U/ml). Az 1. csoportba tartozók szignifikánsan fiatalabbak ($p<0.04$), alacsonyabb az EAT ($p<0.0048$) és a C3 szintjük ($p<0.03$) és nem találtunk szignifikáns eltérést az összC aktivitásában, a HD idejében, a szérum homocystein és lipid szintjeiben, az érbeteg csoportokkal történő összehasonlítás után. Az 5. csoportban a többi érbeteg csoporthoz képest alacsonyabb összC (48.4±31.3 CH50/ml vs.69.4±22.9 CH50/ml $p<0.01$), C3 (1.0±0.16 g/L vs. 1.11±0.29 g/L) szintek mellett kedvezőbb lipid (cholesterin 4.22±1.23 mmol/L vs. 4.66 ±1.35 mmol/L és LDL-cholesterin: 2.20±0.71 mmol/L vs. 2.70±1.06 mmol/L) értékeket, közel azonos EAT szintet (34.4±27.3 U/ml vs. 32.7±19.8 U/ml), ugyanakkor szignifikánsan emelkedett hcy szintet (30.1±16.5 µmol/L vs. 30.1±17.6 µmol/L, $p<0,03$) figyeltünk meg.
Összefoglalva elmondhatjuk, hogy az EAT mennyisége emelkedett a HD betegekben, és még magasabb, ha a VVE érbetegséggel párosul.

Témavezető: Dr. Kárpáti István

Kékedi Rita VI. é. ÁOK
DE OEC I. sz. Sebészeti Klinika

SZEMLÉLETVÁLTOZÁS A CHOLEDOCHOLITHIASIS TERÁPIÁJÁBAN A LAPAROSCOPOS CHOLECYSTECTOMIA TÉRHÓDÍTÁSÁVAL

Az epekövesség napjainkban az egyik leggyakoribb sebészeti kezelést igénylő megbetegedés. A cholelithiasisos betegek kb. 10-15 %-ában közös epevezeték-kövesség is fennáll. A laparoscopos epehólyag-eltávolítás a 90-es évek óta világszerte elterjedt műtéti technika, melynek alkalmazása számos előnnyel bír a nyitott műtéttel szemben. A laparoscopos epeműtét térhódításával a közös epevezeték-kövesség kezelése is megváltozott. Előadásomban ezt az utóbbi években végbemenő szemléletváltozást kívánom bemutatni, az I. sz. Sebészeti Klinikán choledocholithiasis miatt kezelt betegek adatainak segítségével. Míg évekkel ezelőtt a choledocholithiasis diagnózisa az epehólyag nyitott műtéttel való eltávolítását, choledochotomiát, kőeltávolítást és Kehr-drainage-t jelentett, addig napjainkban a praeoperativ ERCP-EST-t követően végzett laparoscopos cholecystectomia (LC) a legoptimálisabb megoldás. A DEOEC I. sz. Sebészeti Klinikán 1995. január 1. - 2003. augusztus 31. között choledocholithiasis miatt kezelt betegek adatait elemzem. Ebben az időszakban 136 betegnél hagyományos (nyitott) műtét történt, 77 betegnél LC és prae- vagy postoperativ ERCP-EST kombinációjának segítségével oldották meg az epevezeték elzáródását. Az eredményekből kitűnik, hogy míg az első években lényegesen nagyobb arányban történt nyitott műtét choledocholithiasis diagnózisa miatt, 1998 után az LC-k aránya közel megkétszereződött a vizsgált első négy év eredményeihez viszonyítva. Az I. sz. Sebészeti Klinika műtétekkel kapcsolatos adatait, illetve a Radiológiai Klinika ERCP-EST-re vonatkozó adatait vizsgálva az irodalomnak megfelelően tükröződik, hogy milyen szemléletváltozáson ment keresztül a choledocholithiasis terápiája.

Témavezető: Dr. Orosz László

Késmárky-Kodak András, Vad Eszter ÁOK, IV. évf.
DEOEC, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

GLYCOPEPTIDRE MÉRSÉKELTEN ÉRZÉKENY METHICILLIN REZISZTENS *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) TÖRZSEK MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI VIZSGÁLATA

A methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) fontos nozokómiális pathogén baktérium. Surveillance adatok alapján hazai előfordulási gyakorisága a fekvő betegek körében 10 %-ra tehető. A magas szintű methicillin rezisztenciáért egy megváltozott penicillinkötő fehérje (PBP2') felelős, melyet a *mecA* gén kódol. A *mecA* gént hordozó törzsek rezisztensek valamennyi penicillin és cephalosporin származékkal szemben. Az MRSA törzsek nagyon gyakran rezisztensek más antibiotikumokkal szemben is, mint pl. makrolidek, aminoglikozidok, fluorokinolonok. Nemegyszer csak a glikopeptid antibiotikumokra (vancomycin, teicoplanin) érzékenyek. Az első vancomycinre mérsékelten érzékeny *S. aureus* (Vancomycin Intermediate-Sensitive *S. aureus*, VISA) törzset 1997-ben írták le Japánban. A glycopeptiddel szemben csökkent érzékenységű törzsek azóta már számos országban megjelentek. Magyarországon eddig VISA törzset még nem írtak le. A vancomycin rezisztencia mechanizmusa még nem tisztázott, kísérletes körülmények között az *Enterococcus faecalis* vancomycin rezisztenciát kódoló *van A* génjét sikeresen át lehett vinni *S. aureus* törzsekbe. Valószínűsíthető, hogy a *vanA* gén szerepet játszik a rezisztencia kialakulásában.

A hagyományosan alkalmazott *in vitro* korong diffúziós módszer nem alkalmas a csökkent glycopeptid érzékenység kimutatására. A National Comittee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) által kidolgozott szűrőmódszerrel megvizsgáltuk a Debreceni Egyetemen 2002-ben kitenyészett 41 MRSA törzs vancomycin és teicoplanin iránti érzékenységét. A baktériumokat Mueller-Hinton szűrőlemezre (amely 5 mg/l teicoplanint tartalmazott) oltottuk és 48 órán át inkubáltuk 30 ^{o}C-on. Vizsgáltuk a vancomycin és teicoplanin minimális gátló koncentrációját (MIC) a szűrőlemezen kinőtt *Staphylococcus* törzsekkel szemben ún. E-teszt módszerrel. Glycopeptidre mérsékelten érzékenynek tekintettük a törzset ha a MIC érték 8-16 mg/l között volt (NCCLS). A 41 törzsből 4 esetben kaptunk emelkedett MIC értékeket. Polimeráz láncreakcióval (PCR) valamennyi törzs *mecA* pozitívnak bizonyult. Az általunk vizsgált 4 törzsben a *van A* gént nem sikerült kimutatni.

Témavezető: Dr. Szabó Judit

Kiss Flóra ÁOK, VI évf
DE OEC, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

KÓROS FÉNYSZÓRÁSI ÉS FLUORESZCENCIA MINTÁZATOK DE NOVO AKUT LYMPHOBLASTOS LEUKAEMIÁBAN

A leukaemiák a haematopoieticus és lymphoid rendszer rosszindulatú, klonális betegségei. Az akut lymphoblastos (lymphoid) leukaemia leggyakrabban gyermekkorban fordul elő, ez teszi ki az esetek kétharmadát, a fennmaradó egyharmad a felnőtteket érinti. Az ALL-ek 80-85%-a B sejt eredetű a kisebb része T-sejtes. Vizsgálatainkban 2001. január 1. és 2003. december 31. között 34 de novo ALL-es beteg mintáit analizáltuk áramlási citometriával. Célunk olyan kóros fényszórási és fluoreszcencia mintázatok (aberráns fenotípus) keresése volt, melyek felhasználhatók lehetnek a betegség nyomon követésére és a minimális reziduális betegség meghatározására. A minták nagy része csontvelői minta volt. A fényszórás valamint fluoreszcencia pattern meghatározásához valamennyi esetben a citosztatikus kezelés előtti minta adatait vettük figyelembe. A 34 betegből két esetben T ALL, 32 esetben B ALL került megállapításra. A minták fényszórási tulajdonságai közül a sejtmérettel arányos forward scatter (FSC) és a sejtek granularitására/összetételére utaló side scatter (SSC) értékeket vizsgálatuk. Kóros fényszórási mintázata 13 betegnek volt (38%). A fenotípus kóros voltára több elváltozásból következtethetünk. Ezek közé tartozik bizonyos antigének túlzott expressziója (overexpresszió), a myeloid pozitivitás ALL-ben, az aszinkron antigén expresszió, bizonyos normális körülmények között kifejeződő antigének hiánya illetve a lineage switch. Ezek közül vizsgálataink az első két lehetőségre terjedtek ki. Myeloid marker pozitivitást 7 esetben (21%) tapasztaltunk. Antigén overexpressziónak tekintettük az olyan eseteket, melyeknél a CD34 illetve a TdT pozitivitás meghaladta az 5%-ot (85% illetve 71%) valamint a CD10-et erőteljesen - a normális expressziótól 1 nagyságrenddel intenzívebben – expresszálták (41%). Ez utóbbi reakció a phycoerythrein-nel (PE) konjugált antitest esetén érzékenyebbnek bizonyult mint FITC konjugátummal. A myeloid expressziót nem mutató ALL-es lymphoblastok és a normál lymphoid sejtek összehasonlítása alapján, bár a lymphoblastokban az SSC is emelkedett értéket mutatott, csak az FSC adódott szignifikánsan magasabbnak ($p < 0.01$). ALL-es mintáknál törekedni kell a minimálisan 3 színű analízis kivitelezésére illetve a kóros fényszórási tulajdonságok regisztrálására. Vizsgálataink alapján az ALL-ek nagy részében azonosítható kóros fenotípus és/vagy fényszórási kép amelyek felhasználhatók a leukémiák kezelése során reziduális betegség kimutatására.

Témavezető: Dr. Kappelmayer János

Kormány Elvira VI. é. ÁOK
DE OEC Gyermekklinika

AUTOIMMUN BETEGSÉGEK CSATOLT MEGJELENÉSE 1. TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN SZENVEDŐ GYERMEKEKBEN

Az 1. típusú diabetes mellitus gyermek- illetve fiatal felnőttkorban kezdődő szervspecifikus autoimmun pathomechanizmusú kórkép. A betegek 90%-a bizonyos HLA-antigénekkel rendelkezik, amelyek hasonló konfigurációban előfordulhatnak egyéb autoimmun kórfolyamatokban is. Emiatt a diabetesesek körében az átlagpopulációhoz képest gyakrabban jelennek meg társuló autoimmun megbetegedések.

A keresztmetszeti tanulmány 2000. január és 2003. decembere között a DEOEC Gyermekklinika Diabetes Szakrendelése és Osztálya által 1992 óta kezelt 95 gyermek anyagcsere és endocrin vonatkozású dokumentációinak áttekintésével és elemzésével történt. Célja a gondozás alatt álló diabeteses gyermekek körében az esetlegesen társuló autoimmun pajzsmirigybetegségek illetve coeliakiás állapotok feltérképezése volt. A vizsgálatban részt vett gyermekek 45%-a (43 fő) lány, 55%-a (52 fő) fiú. A gyerekek átlagéletkora a vizsgálat időpontjában 13.44±4.24 év volt. A diabetes megjelenésekor az átlagéletkoruk 10.03±3.4 évnek adódott. A pajzsmirigy elleni autoantitesteknek serumban mért magas titere alapján a diabeteses gyermekek 20%-ánál (19 esetben) találtunk társuló autoimmun thyreoiditist, közülük 4%-nál (4 esetben) indult a kialakult hypothyreosis miatt L-thyroxin substitutio. Az antitest-vizsgálatok alapján a gyermekek 17.9%-a (17 fő) bizonyult valamely, a coeliakia diagnosztikájában használatos antitestre pozitívnak, de biopsiával is igazolt valódi coeliakiát mindössze 2.1%-ban (2 esetben) sikerült kimutatni.

A kapott eredmények is alátámasztják, hogy az IDDM-ben szenvedő gyermekek az autoimmun pajzsmirigybetegségek és a coeliakia szempontjából is fokozottabb kockázatnak vannak kitéve az egészséges populációhoz képest. Ezért indokolt lenne a frissen diagnosztizált diabeteses gyermekek körében az évente elvégzett immunserologiai vizsgálat társuló autoimmun betegségekre.

Témavezető: Dr. Felszeghy Enikő

Kónya Judit
DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika
HELICOBACTER PYLORI ÉS HODGKIN LYMPHOMA

A DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinikán elsődlegesen kezelt, legalább két éve komplett remisszióban lévő Hodgkin- kóros beteg cellularis és humoralis immunstátuszának összefüggésében vizsgáltam a Helicobacter pylori fertőzöttséget. Kontrollként 60 egészséges (nem Hodgkin- kóros) beteg eredményeit használtam. Friss Helicobacter pylori fertőzés pozitív ^{13}C-kilégzési teszt alapján a betegek harmadában volt diagnosztizálható. ELISA módszerrel a betegek kétharmadában anti- Helicobacter IgG és IgA izotípusú, valamint szintén a kétharmadában anti- CagA IgG és IgA izotípusú antitestek voltak kimutathatók. Immunfluoreszcens festés illetve áramlási citometria módszerrel a Hodgkin- kóros betegeknél szignifikánsan csökkent $CD3^+$, $CD4^+$, illetve szignifikánsan fokozott $CD8^+$, $CD19^+$, $CD56^+$, $CD4^+/CD25^+$, $CD14^+/CD16^+$ sejtarány mutatkozott. A Th2 dominancia megnövekedett IL-10 produkcióban nyilvánult meg. A csökkent T- sejt arány ellenére a human leukocyta antigen (HLA)- DR expressziójának növekedése volt tapasztalható a Hodgkin- kóros betegek eredményei alapján a kontrollok adataihoz képest illetve a $CD8^+$ sejtek szignifikánsan fokozott IFN-gamma expresszióját lehetett megfigyelni. A Hodgkin- kóros betegek Helicobacter pylori pozitivitásának aránya, az infekció virulenciája (anti- CagA IgA és IgG izotípusú antitestek jelenléte alapján) a kontroll populációétól nem különbözött. A Helicobacter pylori fertőzés gyakorisága a különböző immunológiai eltéréssel bíró és nem bíró Hodgkin- kóros betegcsoport között szignifikánsan nem tért el.

Témavezető: Dr. Illés Árpád

Kurkó Júlia Emese VI. év
DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
SZÜLÉSVEZETÉS IKERTERHESSÉG ESETÉN

Az elmúlt években világszerte emelkedett az ikerterhességek előfordulása. A szülészeti és neonatológiai ellátás fejlődése ellenére a többes terhesség napjainkban is fokozott kockázatot jelent mind az anyára, mind a magzatokra nézve.

Az ikerterhességek több mint 97 % - a kettős ikerterhesség. A többes terhesség speciális odafigyelést igényel mind a felismerést, mind a terhesgondozást, mind pedig a szülésvezetést tekintve. A hazai és a nemzetközi szakirodalomban egyaránt ellentmondásosak az ajánlások és az adatok a szülésvezetés optimális módját illetően.

Tanulmányunkban retrospektive elemeztük a Debreceni Egyetem Női Klinikájának 2001. január 01. és 2002. december 31. között lezajlott kettős ikerterhességeit, terhességi kor, a magzatok elhelyezkedése, a szülés menete, a szülésvezetés módja alapján.

Többes terhességből 122 esetben zajlott szülés, ebből 113 kettős ikerterhesség volt. A hármas ikerterhesség mindegyike császármetszéssel fejeződött be, ezeket az adatfeldolgozásban nem vettük figyelembe. A magzatok fekvése alapján mindkét magzat koponyavégű fekvésben helyezkedett el 45,1 %-ban. „A” magzat koponyavégű, „B” magzat ettől eltérő fekvésben helyezkedett el 28,3 %-ban. „A” magzat 28 esetben medencevégű, 2 esetben harántfekvésben helyezkedett el. A császármetszés frekvencia mindhárom csoportban meghaladta az 50 %-ot.

Az elemzett 113 kettős ikerterhesség közül asszisztált reprodukciós technikák alkalmazásával fogant 27 terhesség, ebből 9 ICSI-t követően.

A koraszülés aránya 69% volt, császármetszéssel fejeződött be a koraszülések 64, míg az érett szülések 68.6%-a.Vizsgáltuk a magzatok fekvésének hatását a császármetszés frekvenciára.

Eredményeinket a témában megjelent aktuális közleményekkel vetettük össze. Ezek alapján csak további, nagy esetszámú, prospektív, randomizált vizsgálat eredményeinek birtokában nyilatkozhatunk megnyugtatóan a szülésvezetés optimális módjáról.

Témavezető: Dr. Major Tamás

Lajtos Tímea V. évf. ÁOK
DE OEC Népegészségügyi Iskola, Megelőző Orvostani Intézet

DEBRECENI HAJLÉKTALANOK DEMOGRÁFIAI JELLEMZŐI ÉS EGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMÁI

A hajléktalanok száma hazánkban a 80-as évek vége óta folyamatosan nő. Munkába állításuk és integrációjuk egyik fontos alapfeltétele az, hogy megfelelő egészségi állapotban legyenek. A munka célja a debreceni hajléktalanokat ellátó egészségügyi intézményrendszer feltérképezése, a városban nyilvántartott hajléktalanok demográfiai jellemzőinek meghatározása, valamint a közöttük előforduló leggyakoribb egészségproblémák meghatározása volt. A városban a hajléktalanok komplex ellátását az önkormányzattal kötött szerződés alapján a Refomix Kht végzi. Az általuk működtetett utcai gondozó szolgálat, mint intézmény rendszeresen gondozza a tartósan hajléktalanokat, és többnyire elsőként kerül kapcsolatba az újonnan utcára kerülő emberekkel is, akikről az első találkozáskor adatlapot vesz fel. Az utcai gondozó szolgálat papír-alapú, 1497 kérdőívet tartalmazó adatbázisának számítógépre vitele után, statisztikai programcsomag segítségével elemeztem a nyilvántartottak életkor és nem szerinti megoszlását, iskolázottságát, családi állapotát, és a hajléktalanság időtartamát. Ezt követően a hajléktalanokat ellátó háziorvosi praxis gondozási adatait dolgoztam fel. Az adatok alapján a debreceni hajléktalan populáció átlagéletkora 46 év; a hajléktalanság átlagos időtartama 6 év az adatfelvétel időpontjában; többségben vannak a férfiak, a középfokú végzettséggel rendelkezők és az elváltak. Leggyakoribb nem fertőző betegségeik a magasvérnyomás, az alsó légúti betegségek, a gastrointestinalis fekélyek, a májbetegség, az ischaemiás szívbetegség és az epilepsia. Gyakoriak a mentális és viselkedészavarok; első helyen a szenvedélybetegségek, azok között is az alkoholfogyasztás áll. A jellemző fertőző betegségek közül kiemelendőek a bőr parazitás elváltozásai, valamint a felső légúti fertőzések és a tuberculosis. Gyakoriak a traumás elváltozások, különösen a nyári időszakban. Ellátásukhoz az alapvető feltételek biztosítottak, és a háziorvosi rendelő betegforgalma alapján az alapellátást rendszeresen igénybe is veszik; a kórházi, szakorvosi beutalás azonban gyakran hiábavaló. A kielégítő alapellátás ellenére a hajléktalanok egészségi állapota gyakran nem teszi lehetővé a munkába állítást; a megfelelő egészségügyi ellátás sem tudja ugyanis korrigálni az életformából adódó okok miatt visszatérő vagy krónikus egészségproblémákat.

Témavezető: Dr. Kósa Karolina

Lukács Szilveszter
DEOEC Kardiológiai Intézet Szívsebészeti Központ

SZÍVMOTOR NÉLKÜLI MŰTÉTEK TAPASZTALATAINAK ELEMZÉSE

A koszorúéren végzett sebészeti beavatkozások már az extrakorporális keringés (ECC) megjelenése előtt is létező és ismert beavatkozások voltak. Az ECC technika fejlődésével és biztonságossá válásával a dobogó szíven végzett műtétek háttérbe szorultak. Ugyanakkor a technika tökéletesedése sem volt képes kiküszöbölni olyan szövődményeket, amelyek az aspecifikus egésztest gyulladás reakció (SIRS) következményei voltak. Emellett az invazív kardiológia fejlődése következtében a szívsebészeti beteganyag is megváltozott. Ezeknek a betegeknek a hagyományos műtéti technika alkalmazása fokozott kockázatot jelent. Ennek következtében a koszorúér műtétek terén alapvető szemléletváltás jeleként, világszerte egyre nagyobb tért hódítanak az ECC nélküli műtétek.

A TDK munkám során a DEOEC Kardiológiai Intézet Szívsebészeti Központjában 1996-tól 2003-ig a fenti módon operált 430 betegre kiterjedő adatokat dolgoztam fel. Az általam összegyűjtött adatbázis betegenként 135 adatot tartalmaz, amely magába foglalja a preoperatív rizikófaktorokat, a műtéttechnikai információkat, posztoperatív időszak történéseit és a levelezés útján nyert utánkövetés (follow up) eredményeit. Az adatokat erre a célra készített szűrőprogram segítségével értékeltük, az egyes változók közötti összefüggéseket igyekeztünk felderíteni. Vizsgáltuk például a női-férfi betegek arányát, az átlagéletkort, a preoperatív invazív beavatkozások meglétét, a balkamra funkciót (EF≤30), 3 ér betegséget, az Euroscore értékeket. Műtéti adatok közül elemeztük a Jakoscope műtéteket, a perifériás anasztomozisok számát, az intraoperatív EKG eltérés, az esetleges IABP és intraoperatív katekolamin igényt, posztoperatív időszakban az intenzív ápolási időt, a perioperatív AMI -t, a reoperációkat, exitust, VVT felhasználást. A follow up vizsgálat a későbbi coronaria történésekre így például az ismételt PTCA/stent, reoperációkra összpontosított.

Az adatbázis és a hozzátartozó szűrési technika felhasználásával a célunk az, hogy a műtéti kockázatot szem előtt tartva kiválaszthassuk azokat a betegeket akik számára ez a műtéti módszer a legoptimálisabb.

Témavezető: Dr. Horváth Ambrus

Magna Melinda V.évf. biotechnológus
DEOEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

KÉMIAILAG MÓDOSÍTOTT OLIGONUKLEOTID TÍPUSÚ TELOMERÁZ INHIBITOROK IN VITRO HATÁSA ÉS MECHANIZMUSUK KARAKTERIZÁLÁSA

A telomeráz egy celluláris reverz transzkriptáz, mely a kromoszóma végek, a telomerek szintézisében vesz részt. Ezen enzimnek kitüntetett szerepe van a sejtek immortális állapotának a kialakításában. A tumorok nagy részében - ellentétben a normál szomatikus sejtekkel - magas a telomeráz aktivitás, így az enzim ideális potenciális daganatellenes célpont.
Az enzim szelektív inhibitorainak jelentős része oligonukleotid szerkezetű. Ennek racionalitását az RNS prosztetikus csoport és az enzim templát dependens DNS-polimeráz volta adja.

Laboratóriumunkban kifejlesztettünk egy olyan kémiailag módosított oligonukleotid családot, amely a telomeráz RNS komponensének templát szakaszára irányuló 13 tagú komplementer részből [antiszensz-AS] és a protein alegységet célzó, feltehetően templát analógként működő, különböző hosszúságú 4-tio-dezoxiuridilát [$(X)_n$] szakaszból áll.
Munkám során HL-60 sejtekből származó, részlegesen tisztított telomeráz enzimen Two Primer-TRAP assay segítségével vizsgáltam a 8 tagú 4-tio-dezoxiuridilát [$(X)_8$] részt tartalmazó kiméra molekulákat. Mechanizmusuk karakterizálásának első lépéseként vizsgáltam a módosított szakaszt 5' illetve 3' végen hordozó formákat [$(X)_8$AS, AS$(X)_8$]. Kontrollként a kiméra csak antiszensz és csak templát analóg [AS, $(X)_8$] részét tartalmazó inhibitorokat is megvizsgáltam. Az antiszensz rész szekvencia specificitását a megfelelő scrambled-kontrollal [$(X)_8$SCR], a kémiai módosítás szükségességét a tiolálás kiindulási vegyületeként szolgáló, citidilát nukleotidokat tartalmazó $(C)_8$AS segítségével ellenőriztem.
Első méréseimből számított IC_{50} értékek alapján a kémiailag módosított és szekvencia-specifikus oligonukleotidok [AS$(X)_8$, $(X)_8$AS] minden vizsgált kontrollnál jobb gátlószereknek bizonyultak. További tapasztalatom, hogy a módosított bázisokat 5' végen tartalmazó vegyület [$(X)_8$AS] hatékonysága meghaladja a 3' végen módosítottakét [AS$(X)_8$], mely jelenség lehetővé teszi a hatásmechanizmus első megközelítését.

Kísérleteim alapján az általunk kifejlesztett vegyület csoport potens telomeráz inhibitor, mert nagy affinitással és feltehetően specifikusan kötődik az enzimhez, és így alkalmas lehet a telomeráz–aktivitás in-vitro sejtkultúrában történő gátlására is, mely közeli terveink között szerepel.

Témavezető: Dr. Tárkányi Ilona, Dr. Aradi János

Magyar László ÁOK. VI.
DEOEC, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

HAEMATOLÓGIAI BETEGEK HAEMOKULTÚRÁJÁNAK MIKROBIOLÓGIAI VIZSGÁLATA ÉS A KEZELÉS KONZEKVENCIÁI

Munkánk során vizsgáltuk a II. Belklinikán 1998. január 1. és 2004. január 31. között kezelt haematológiai betegek szepszisének mikrobiológiai hátterét, a kezelést a mikrobiológiai lelet tükrében és a szepszis kimenetelét (gyógyulás, halál).

Az öt év során 223 betegtől 1477 vérminta érkezett mikrobiológiai vizsgálatra. Ebből 403 esetben tenyészett ki baktérium vagy gomba. A baktériumok 67 %-a Gram-negatív volt, a Coagulase-negative *Staphylococcus*ok az összes Gram-pozitív baktérium 80 %-át tették ki.

Az adott időszakban 63 olyan haematológiai beteg halt meg, akinek legalább egyszer pozitív haemoklutúrája volt. A halálért 37 esetben lehetett a szepszist felelőssé tenni, a többi betegnél az alapbetegség vagy egyéb szövődmény idézte elő az exitust.

A halált okozó szepszisekben a kórokozók megoszlása a következő volt: 13 esetben Coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), 9 esetben *Pseudomonas aeruginosa*, 7 esetben *E.coli,* 2 betegnél *Enterococcus faecalis*, 2 alkalommal *Acinetobacter baumanii*, 1 esetben *Candida kruzei*, 1 betegnél *Candida parapsilosis,* 1 esetben *Enterobacter cloacae*, és 1 alkalommal *Streptococcus* species tenyészett ki.

Mindkét gomba szepszis és az összes *Pseudomonas* véráramfertőzés halálos kimenetelűnek bizonyult. Nehezítette a terápiát a *Pseudomonasok* szokatlan rezisztenciája, voltak csak carbapenemekre (imipenem, meropenem) érzékeny törzsek. 13 CNS fertőzés végződött halállal, ezekben az esetekben is multirezisztens kórokozókkal álltunk szemben, melyek csak glycopeptid típusú antibiotikumokra (vancomycin, teicoplanin) voltak érzékenyek.

A szepszisek kezelésénél, különös tekintettel a multirezisztens vagy szokatlan rezisztenciájú baktériumok előfordulására, elengedhetetlen, hogy a mikrobiológiai lelet minél hamarabb a klinikus rendelkezésére álljon, és nagyon fontos, hogy a klinikus és a mikrobiológus között folyamatos és konzultatív párbeszéd alakuljon ki.

Témavezető: Dr. Szabó Judit

Maráz Judit, VI. ÁOK
DEOEC, Pszichiátriai tanszék

MMPI –VIZSGÁLATOK PSZICHÓZISOK LEZAJLÁSA UTÁN

Az MMPI-teszt (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) egy 566 kérdésből álló önjellemzésen alapuló személyiségvizsgáló eljárás, melyet kiegészítő vizsgálatként alkalmaznak a pszichiátriában diagnózis felállításra, állapotkövetésre. A betegség aktív tüneteinek lezajlása után utólag nehézséget okozhat a személyiség értékelése, vita folyik arról, hogy a megnyilvánuló tünetek a betegség részei vagy következményei.

Mi azt figyeltük, hogy szkizofrén betegeknél az egyes skálák hogyan függenek össze a betegség tartamával, a terápiával, a tünetekkel, egymással és végül a szkizoaffektív betegek skáláival. Összesen 55 beteget (10 szkizoaffektív ffi és 45 szkizofrén, közülük 40 ffi, 5 nő) vizsgáltunk. Mivel néhány beteggel több teszt is készült, összesen 65 esettel számoltunk. Átlagéletkoruk 31 év (19-61 év) volt. Betegségtartam szerint kevesebb, mint 3 éve betegek (n=33), 3 évnél régebb óta betegek (n=32). 14 beteg típusos, 24 atípusos antipszichotikumot, 5 kombinált kezelést kapott.

A betegeket retrospektíven, 1998 és 2003 között felvett MMPI - tesztek segítségével vizsgáltuk. A tünetekkel való összefüggést a CGI – tünetbecslő skálával értékeltük.

A 3 évnél régebb óta betegeknél a K (korrekció) skálát alacsonyabbnak, a Pt (pszichaszténia) és Si (introverzió) skálát magasabbnak találtuk. A kombinált terápiában részesülteknél az F (fidelitás) skála magasabb volt, mint az atípusos szerrel kezelteknél.

A CGI-skála segítségével kiszűrt súlyosabb tünetekkel bíró csoportban a K (korrekció) skálánál alacsonyabb, a D (depresszió) skálánál magasabb értékeket kaptunk. Spearman-korrelációval pozitív korrelációt találtunk az Sc-Pp-Pa (szkizofrénia-pszichopátia-paranoia) és Sc-Pt (szkizofrénia-pszichaszténia) skálák között. A szkizoaffektív betegeknél a Ma (mánia) skála magasabb a Si (introverzió) skála alacsonyabb volt.

Eredményeink igazolják, hogy az MMPI teszt segítséget jelent a betegek klinikai állapotának követésében és szerepe a differenciáldiagnosztikában is hasznos.

Témavezető: Dr. Glaub Teodóra

Markó Zoltán Lóránt, V. évf. ÁOK
DEOEC, Pszichiátriai Tanszék, DEOEC, Nukleáris Medicina Tanszék

AZ AGYKÉREG NYUGALMI ÉS DIAMOX PROVOKÁCIÓVAL ISMÉTELT KVANTITATÍV VÉRÁTFOLYÁS VIZSGÁLATÁNAK JELENTŐSÉGE DEPRESSZIÓBAN

Egyes pszichiátriai kórképekben már történtek agyi vérátfolyás vizsgálatok, de depresszióban az agykéreg vérátfolyás jellemzői még kevéssé ismertek. Ezért tűztük ki célul ezen betegcsoportban az agykérgi vérátfolyás nyugalmi és Diamox provokáció utáni változásának globális és regionális kvantitatív paraméterekkel történő vizsgálatát.

14 betegnél (köztük 1 férfi) végeztük el a nyugalmi agyi vérátfolyás vizsgálatát. Közülük 7 személynél az agyi vérátfolyás rezerv Diamox provokációval történő mérése is megtörtént. A legfiatalabb 39, a legidősebb 78 éves volt, átlagéletkoruk 61 év. Valamennyiük évek óta ismert, különböző súlyosságú depresszióban szenved.

Vizsgálatainkat a dr. Varga és mtsai által kifejlesztett módszerrel végeztük: ^{99m}TcHMPAO iv. adása után dinamikusan indítottuk a vizsgálatot, majd SPECT leképezés történt. A nagy látóterű gamma-kamerával begyűjtött aortaív és agyféltekék vérátfolyás görbéinek és a SPECT koronális metszeteinek felhasználásával hengerpalást vetületi modellt alkalmaztunk az egyes féltekék illetve az agykérgi régiók kvantitatív vérátfolyásának jellemzésére. A provokációs vizsgálat során a mérés előtt 15 perccel 1 g Diamoxot adtunk iv. A Diamox karboanhidráz bénító, mely a vér pCO_2 szintjét növeli az agykéregben. A létrejövő acidózis egy pH-függő Ca^{++}-csatornán keresztül az agy ereinek maximális tágulatát eredményezi.

Eredményeink szerint a nyugalmi agyi vérátfolyás globális csökkenése jól jellemzi a depressziót. Átlagosan mintegy 23%-kal kisebb a normálisnál. A vérátfolyás csökkenés mértéke életkortól függetlenül korrelál a depresszió súlyosságának fokával. Az agyi vérátfolyásrezerv megtartott, ez azonban az életkor előrehaladtával csökkenést mutat.

Vizsgálataink is arra utalnak, hogy a depresszióban az anyagcsere-folyamatok szerepe elsődleges, a vérátfolyás-csökkenés másodlagos, de jól jellemzi a depresszió súlyosságát. A megtartott vérátfolyásrezerv segíti a depresszió elkülönítését az egyéb pszichiátriai kórformáktól. Diagnosztikai jelentősége mellett a módszer terápiakövetésben történő használata további izgalmas kutatási terület lehet.

Témavezető: Dr. Égerházi Anikó, Prof. Dr. Galuska László

Matta Csaba V. éves és Juhász Tamás IV. éves mol. biol. hallgatók
DE OEC Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

A PKC-IZOENZIMEK SZEREPE AZ *IN VITRO* PORCDIFFERENCIÁCIÓ SZABÁLYOZÁSÁBAN

Az *in vitro* porcdifferenciáció szabályozásának tanulmányozása során szerzett új ismeretek elősegíthetik a porcképződés mechanizmusának jobb megértését, s hozzájárulhatnak a különböző eredetű porcsérülések pótlásához szükséges porcimplantátumok előállítására irányuló próbálkozások eredményességéhez. Kísérleteink során arra a kérdésre kerestük a választ, milyen szerepet játszanak a különböző protein-kináz C-izoenzimek, különösképpen a PKCμ az *in vitro* porcdifferenciáció szabályozásában. Vizsgálatainkat csirkeembriók végtagtelepeiből izolált kondrogenikus sejtekből előállított primer high density-sejttenyészeteken végeztük; megvizsgáltuk, hogy a különböző protein kináz C-inhibitorok (GF, Gö, rottlerin, resveratrol) és az oxidatív stressz hogyan befolyásolja az *in vitro* porcdifferenciáció szabályozásában résztvevő jelátviteli útvonalakat. A kultúrákban keletkezett porc mennyiségét a porcmatrixban számottevő mennyiségben jelenlevő proteoglikánokat metakromáziás színnel feltüntető DMMK-festéssel, a porcdifferenciáció mértékét pedig a porcszövetre jellemző proteoglikán, az aggrekán központi fehérjéjének mRNS-ét kimutató RT-PCR reakcióval határoztuk meg.
Ismert, hogy a MAP kinázok aktivitását foszforiláció szabályozza és ezek az enzimek befolyásolják a porcdifferenciációt, Erk1/2 hatására csökken a kondrogenezis. A PKC-izoenzimek az Erk1/2-útvonal modulálásán keresztül sokrétű szerepet töltenek be a porcdifferenciáció szabályozásában. Megállapítottuk, hogy az általános PKC-inhibitorok (GF, Gö) hatására jelentős mértékben lecsökkent a kimutatható porc mennyisége és a sejtek proliferációja, melyet az enzimek aktivitásának mérése is alátámasztott. A PKC-izoenzimek gátlásával párhuzamosan a foszforilált Erk szintje emelkedett, ami csökkent porcképződésben nyilvánult meg.
Kimutattuk, hogy a PKCμ expressziója a porcdifferenciáció során fokozatosan csökken. Oxidatív stressz hatására a PKCμ expressziója (RT-PCR), aktivitása és foszforilációja (Western-blot) egyaránt fokozódik. A PKCμ gátlása resveratrollal szintén jelentős mértékben csökkentette az enzim aktivitását és a kimutatható porc mennyiségét. Mivel a PKCμ is szerepet játszik az Erk1/2-útvonal modulálásában, ezért a porcképződés gátlásáért felelős egyik tényező valószínűleg az Erk1/2 fokozott aktivitása.
Kutatásainkat a DEOEC Mecenatúra pályázat (29/ME-02) támogatta.

Témavezető: Dr. Zákány Róza

Márton Attila IV.é. ÁOK
DE OEC, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

A VON WILLEBRAND FAKTOR MOLEKULÁK EGYMÁSHOZ KAPCSOLÓDÁSA

Megváltozott hemodinamikai viszonyok között (mint pl. atheroscleroticus plakkoknál), a megnövekedett nyíróerő hatására az artériákban nagyobb valószínűséggel jön létre thrombus. Egy munkacsoport (Siedlecki, 1996) atomerőmikroszkóppal kimutatta, hogy a VWF multimerek nagy nyíróerő hatására kitekerednek, miután a keringésből kilépve kollagénhez kötődtek. Ezután még több cirkuláló plazma VWF polimer kapcsolódik a már kollagénhez kötődött réteghez. Ezáltal nagyobb számmal kerül a thrombocyták számára elérhető pozícióba az azok megkötéséhez szükséges A1 domain, ami a vascularis sérülés helyén gyorsabb hemostaticus választ eredményez. Egy másik munkacsoport (Novák, 2002) azonban nem tapasztalta a molekulák kitekeredését, ugyanakkor megállapította, hogy magas nyíróerő alkalmazásakor szokatlanul nagy VWF multimerek vagy sok-sok egymáshoz közel elhelyezkedő kisebb polimerek halmaza rakódik le a felszínre, s feltételezik, hogy ezeknek az aggregátumoknak van szerepe a thrombusképződésben.

Kisérleteink során mi is a VWF egymáshoz kapcsolódását vizsgáltuk, felszínként PBS-sel, risztocetinnel, és nyúlban termelt anti-human-VWF immunglobulinnal kezelt mikroszkóp fedőlemezeket használva. Kémiai úton detektáltuk a különféle felszínekhez kötődött VWF-t, melynek mennyisége közel azonos volt az eltérően előkezelt felszíneken. Atomerőmikroszkóppal ugyanezen lemezeket vizsgáltuk, s a felszíni kötőhelyek kalkulált számának megfelelően a PBS-sel ill. az antitesttel kezelt felszíneken egyenletes molekularéteget láttunk. Ezzel szemben a risztocetinnel kezelt felszínen VWF molekula aggregátumok voltak megfigyelhetők. A megfelelő kontroll lemezeken, melyeken nem volt VWF, csak alapjelet láttunk. Jelen kísérleti modellünk alkalmas az áramlás hatására bekövetkező VWF molekula aggregátumok detektálására.

Témavezető: Dr. Hársfalvi Jolán

Molnár Gábor IV.é. Biotechnológus, Kovács László IV.é. Molekuláris biológus
DE OEC Orvosi Vegytani Intézet

GOMBASPECIFIKUS TERÁPIÁS TARGET KERESÉSE *CANDIDA ALBICANS*-BAN

A hazai egészségügyi felmérések szerint a sarjadzó gombák által okozott fertőzések száma az utóbbi két évtizedben jelentős mértékben megnövekedett. Ezen fertőzések döntően a legyengült immunrendszerű betegek esetén figyelhetők meg. Az ilyen fertőzések 60-70%-ért a *C. albicans* a felelős.

Mivel a hagyományos gombaölőszerekkel szemben erősödő rezisztencia figyelhető meg, egy új típusú terápiás target keresését tűztük ki célul. Ennek érdekében megvizsgáltuk, hogy a *S. cerevisiae* PPZ protein foszfatáz homológját kódoló gén megtalálható-e a *C. albicans*-ban?

Először genomi DNS-t izoláltunk *C. albicans* 10231-es teszttörzséből, majd különböző restrikciós enzimekkel emésztettük. Az emésztést követően a DNS-t Hybond-N+ nitrocellulóz membránra vittük át, majd elvégeztük a hibridizációt, amely során *S. cerevisiae* PPZ1 cDNS 2,3 kbp-os fragmentumát használtuk próbaként. A próbát *Sal*I, *Hind*III és *Sca*I restrikciós enzimekkel hasítottuk ki a Dr. Joaquin Arino (Barcelonai Autonóm Egyetem, Spanyolország) által rendelkezésünkre bocsátott plazmidból. A jelölést radioaktív [alfa ^{32}P] dCTP-vel végeztük, a detektálás autoradiográfiával történt. Kis szigorúságú mosás után egy erős (1,3 kbp) és két gyengébb (0,3 kbp ill. 0,2 kbp) sávot figyeltünk meg, míg szigorú mosás után csak az erősebb sáv volt detektálható. Az eredményekből arra következtettünk, hogy *C. albicans*-ban egyetlen PPZ-t kódoló gén található.

A *C. albicans* genom program adatbázisában 28 protein foszfatáz génhez tartozó szekvencia részletet találtunk. Ezek közül három részszekvenciát két ppz gén részeként azonosították. A szekvenciák összehasonlítása alapján igazoltuk, hogy két részszekvencia ugyanazon ppz génből származik, míg a harmadik szekvenciát hibásan azonosították, ugyanis az inkább egy másik, PP1 típusú protein foszfatáznak felel meg. Az adatbázisból nyert információ összhangban áll kísérleti eredményünkkel.

(Munkánkat az OMFB-00922/2003 pályázat támogatta.)

Témavezető: Dr. Dombrádi Viktor

Molnár Zsuzsanna
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

EMBRIO REDUCTIÓT KÖVETŐEN TOVÁBBVISELT TERHESSÉGEK KIMENETELE A DE OEC NŐI KLINIKA 7 ÉVES ANYAGÁBAN

Bevezetés: Az ovulatio inductios kezelések, és az asszisztált reproductios technikák eredményeképpen a multiembrionalis terhességek száma nőtt. A magzatszámmal együtt a perinatalis mortalitás és az anyai kockázat is emelkedik. A magzati anomaliára discordans többesterhességben a rendellenes magzat rontja az egeszséges magzat életkilátásait és anyai szövődmény forrása lehet. A többesterhesség reductioja illetve a beteg magzatot érintő selectiv terhességmegszakítás lehetőséget ad a graviditas sikeres kiviselésére.
Anyag és módszer: A DE OEC Női Klinikán 1997.01.01 és 2003.12.31 között végzett embrio reductiok eredményeit elemeztem retrospektív módon. 23 esteben végeztek intracardialis hypertoniás NaCl oldattal selectiv embrio reductiot a 10. és 23. terhességi hetek között. 7 esetben gemini, 10 esetben trigemini, 5 esetben quadrigemini és 1 alkalommal quinquegemini terhességekben csökkentették a magzatok számát. 16 többesterhesség in vitro fertilisatios technikával, illetve ovulatio inductios kezelés segítségével fogant. 15 esetben a 10.-13. hetek között részben imminens panaszok, részben anyai javallat miatt végezték el a beavatkozást. 8 terhességben diagnosztizáltak az egyik magzatnál fejlődési rendellenességet. Ezekben az esetekben a selectiv feticid a 13. és 23. hetek között történt. A 23 terhességből 13 volt nyomonkövethető. A fejlődési rendellenesség miatt végzett selectiv terminálást követően 4, illetve 6 nappal a továbbviselésre ítélt magzat intrauterin elhalt. Egy esetben a 25. héten magzati retardatio miatt császármetszéssel született 550 gr-os újszülött a harmadik napon maghalt. A fennmaradó 3 terhességből 2170 és 3200gr közötti súlyú egészséges gyermekek születtek. A 15 többesterhességben a szülők kérésére végzett embrio reductio után két héttel, a 15 és 16. terhességi héten két esetben vetélés történt. Egy továbbviselt gemini terhességben a „B" magzatban kialakult end diastoles stop miatt a 31. héten császármetszés történt. A fennmaradó 4 gemini terhesséből három koraszüléssel, egy pedig terminusban történt szüléssel végződött, az újszülöttek súlya 2260 és 3270 gr között volt.
Megbeszélés: A törvényi szabályozás hazánkban genetikai javallat alapján a 24. hétig engedélyezi a selectiv embrioreductio elvégzését. Bizonyos strukturális vagy genetikai ártalmak azonban a terhesség második trimesterében válnak diagnosztizálhatóvá. Egyre inkább számolni kell a korai (12. hét) előtti beavatkozás igényével is. Irodalmi adatok arra mutatnak, hogy a korán végzett selectiv feticid után a vetélések veszélye fokozott.

Témavezető:Dr. Jenei Katalin

Nyeste Katalin ÁOK III., Dajnoki Angéla Mol. Biol. IV.
DE OEC, Élettani Intézet és Urológiai Klinika

A VANILLOID RECEPTOR-1 (VR1) KIFEJEZŐDÉSÉNEK VIZSGÁLATA BENIGNUS PROSTATA HYPERPLASIÁBAN ÉS PROSTATA CARCINOMÁBAN

A vanilloid receptor-1 (VR1) egy non-specifikus kationcsatona, melyet eredetileg szenzoros neuronokon írtak le. Az utóbbi évek kutatásainak köszönhetően kiderült ugyanakkor, hogy a VR1 számos non-neuronális sejtféleségben is kifejeződik (pl. uroepithelium, epidermális keratinocyták, bronchiális epithelium, stb.). Jelen kísérleteinkben célunk a VR1 kifejeződésének vizsgálata volt humán prostatában, valamint különféle prostata megbetegedésekben.

Immunhisztokémiai technikával sikerrel azonosítottuk a VR1 proteint egészséges humán prostatában (n = 6). Sejttípus-specifikus kettős immunfestést alkalmazva a legintenzívebb VR1 immunreaktivitást (VR1-ir) a citokeratin (CK) 7 pozitív glanduláris mirigyhámsejtekben, a CK14/p63 pozitiv myoepithel sejtekben, valamint az α-aktin pozitív simaizomelemekben találtunk. Az idegsejtek (neuron-specifikus enoláz) és fibroblastok (fibroblast-specifikus antigén) nem, vagy csak alig, mutattak VR1-ir-t. Kvantitatív „real time" PCR, valamint Western blot technikákkal emellett összehasonlítottuk a VR1 kifejeződésének mértékét egészséges prostatában, valamint benignus prostata hyperplasiában (BPH, n = 12) és prostata carcinomában (PCC, n = 10) szenvedők urológiai műtétek (transurethralis resectio, prostatectomia) során eltávolított mintáiban (a diagnosist kórszövettani elemzés alapján határoztuk meg). Kimutattuk, hogy a BPH mintákban a VR1 mRNS és protein szintje nem tért el szignifikánsan az egészséges kontrollban mértektől. Ezzel szöges ellentétben PCC-ban a VR1 mRNS szintje mintegy 230%-kal, míg a VR1 protein expressziója a megközelítőleg 300%-kal emelkedett kontroll (egészséges) minták értékeihez képest. Mindezen adatainkat immunhisztokémiai eredményeink is alátámasztották, melyek főként a mirigyhámban és simaizomban mutattak fokozott VR1 expressziót.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a VR1 (mRNS és protein szinteken) sejt-specifikus expressziót mutat prostata non-neuronális sejtkompartmentjeiben, mely kifejeződés jelentősen fokozódik PCC-ban. Habár további kísérletek szükségeltetnek a VR1 funkcionális tulajdonságainak leírására a prostata sejtjeiben, adataink felvetik a VR1 potenciális szerepét a különféle prostata megbetegedések kialakulásának szabályozásában.

Témavezető: Dr. Bíró Tamás, Czifra Gabriella, Dr. Varga Attila

Opraugo Peter MD Ph.D. hallg.
DE OEC Orthopedic Department

NICKEL-2-SULPHATE HYPERSENSITIVITY: A CLINICAL EVALUATION OF EPICUTANEOUS PATCH TEST REACTIVITY

Epicutaneous Patch testing is used across medical boundaries and particularly in dental and orthopedic interventions to diagnose allergic reactions due to exposure to metal and polymer materials. Positive test reactivity for certain metals or polymers suggests avoidance. This study investigated 493 patients, 325 these patient demonstrated Nickel-2-Sulphate hypersensitivity. Our findings demonstrate statistically significant difference between proportions of patients with “Mild”, “Moderate/Classic” and “Strong” Nickel-2-Sulphate hypersensitivity ranks (p-value = 0.008) and lesions per rank (p-value = 0.007). A three-fold increase and a decrease of equal magnitude in clinical lesions were observed among patients with “Mild” and “Strong” hypersensitivity ranks respectively. Inverse relationship existed between hypersensitivity ranks and frequency of clinical lesions. This pattern of relationship was also observed from 39 other allergen of polymer and metal materials from the same battery of patch test Kit. Methyl-metacrylate sensitive patients demonstrated mostly mild hypersensitivity but with more lesions compared to the rest of the hypersensitivity ranks. Specific IgE serology test for “Strong” Hypersensitivity was negative. In conclusion, the clinically relevant hypersensitivity of positive patch test appears to be a function of time-elapse and rate of T-cell recruitment to response and/or overreact to antigen exposure. Complete patient anamnesis is important in understanding and interpreting the clinical relevance of test results.

Tutor: Dr. Hársfalvi Jolán

Ormos Márk V. é. ÁOK
DE OEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Megelőző Orvostani Intézet

GRANULOCITÁK SZUPEROXID-ANION TERMELÉSÉNEK VIZSGÁLATA NŐGYÓGYÁSZATI DAGANATOS BETEGSÉGEKBEN

Számos vizsgálat szerint a polimorfonukleáris leukociták (PMNL-k) bizonyos körülmények között aktívan részt vesznek a szervezet tumor elleni védekezésében és az általuk termelt reaktív oxigén intermedierek (ROI) fontos szerepet játszhatnak a malignus sejtek eliminálásában. A granulociták funkcionális állapotában azonban a tumor progresszió során változások következhetnek be és többféle daganatos betegségben, így pl. krónikus neutrofiliás leukémiában és tüdőrákban kimutatták a PMNL-k forbol-12-mirisztát-13-acetát (PMA) által stimulált szuperoxid-anion (O_2^-) termelésének csökkenését. A neutrofilek ROI produkciójában bekövetkező változásokra vonatkozóan azonban nőgyógyászati tumorok esetében csak néhány vizsgálatot végeztek. Ezért munkánk célja az volt, hogy tanulmányozzuk, miként változik a neutrofilek O_2^- termelése cervix, ovárium és méhtesti rosszindulatú daganatos betegségekben a tumorok progressziójával, illetve radioterápia és műtéti beavatkozás után. Kísérleteink során a betegek és egészséges egyének perifériás véréből granulocitákat szeparáltunk, majd mértük a sejtek forbol-dibutirát (PDBu) és N-formil-metionil-leucil-fenilalanin (FMLP) stimuláció hatására bekövetkező O_2^- produkcióját. A kontrollokhoz képest a neutrofilek PDBu és FMLP indukálta O_2^- termelése párhuzamosan csökkent a tumorok progressziójával. Radioterápia után nem, vagy kis mértékben csökkent, míg a daganatok műtéti eltávolítását követően a beavatkozás előtti állapothoz képest növekedett a sejtek O_2^- produkciója. Eredményeink szerint a granulociták ROI generációjában végbement változások jól korreláltak a tumorok progressziójával, így ezeknek az eltéréseknek a rendszeres követése hasznos lehet a nőgyógyászati daganatos betegségek prognózisának, és az alkalmazott terápia hatásosságának megítélésében.

Témavezetők: Dr Póka Róbert, Dr Szűcs Sándor

Orosz Zsuzsa, V. é. ÁOK
DEOEC Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

A ROSIGLITAZON HATÁSA CARBOPLATIN OKOZTA CSONTVELŐ KÁROSODÁSRA.

Célkitűzés: Az inzulin a progenitor sejtek differenciálódásának korai szakában növekedési faktorként befolyásolja a haemopoezist. Ezt a hatását széleskörűen használják sejtkultúrákban. Az inzulin *in vivo* használatát ilyen célra, számos metabolikus hatása korlátozza. Igéretesebbnek látszik az inzulin-szenzitizáló gyógyszercsoport alkalmazása. Azt vizsgáltuk, hogy a rosiglitazon képes-e védelmet nyújtani egy citosztatikum, a carboplatin okozta csontvelő károsodással szemben *in vivo* egerekben.
Módszer: A myelotoxicitást a legsérülékenyebb és legnagyobb gyakorlati jelentőséggel bíró csontvelői progenitor sejtek, a granulocyta-macrophag kolóniaképző sejtek (GM-CFU) károsodásának mérésével jellemeztük. Vizsgáltuk a femorális csontvelő cellularitását, GM-CFU tartalmát és a GM-CFU kolóniák számát. A perifériás vérből fehérvérsejt- és abszolút neutrophil számot határoztunk meg. Az egyes csoportokat 3-6 mg/kg rosiglitazonnal 5 napon keresztül előkezeltük. A csontvelőkárosodást az előkísérletek alapján kiválasztott egyszeri i.p. 110 mg/kg carboplatinnal hoztuk létre 1 órával az utolsó dózist követően. A csontvelőtoxicitás mértékét a citosztatikum alkalmazása után 2 nappal mértük le.
Eredmények: Az egerek perifériás vérképében a fehérvérsejt- és az abszolút granulocyta számok nem különböztek szignifikánsan a csak carboplatint kapott csoport adataitól. Hasonlóan nem volt szignifikáns eltérés a csontvelő teljes sejttartalmában. Azonban a phagocyták utánpótlásáért felelős granulocyta-macrophag progenitor sejtek (GM-CFU) aránya szignifikánsan magasabb volt a rosiglitazonnal előkezelt állatokban, mint a kontroll csoportban. A femoralis csontvelő teljes progenitor sejt tartalma, a GM-CFU pool szintén szignifikánsan nagyobb volt.
Konklúzió: A carboplatint különféle szolid tumorok kezelésében (pl. tüdőrák, méhnyakrák, non Hodgkin lymphoma, neuroblastoma) használják, dózist korlátozó mellékhatása a myeloszuppresszió. Az eredmények alapján a rosiglitazon előkezelésnek myeloprotektív hatása volt egerekben. Az előkezelt állatokban a GM-CFU progenitorok nagyobb arányban voltak jelen a csontvelőben, mely elősegítheti a gyorsabb regenerálódást, rövidítheti a neutropénia időtartamát. Így a citosztatikumok okozta neutropéniával társuló súlyos fertőzések is megelőzhetőek lennének, melyek a mortalitás leggyakoribb okai malignus betegségekben.

Témavezető: Dr. Benkő Ilona

Pap Attila, V. évf. molekuláris biológus
DEOEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

RETINOIDOK HATÁSA A DENDRITIKUS SEJTEK DIFFERENCIÁLÓDÁSÁRA

A dendritikus sejtek (DC) olyan hivatásos antigénbemutató sejtek, melyek képesek stimulálni a naív T-sejteket és beindítani az elsődleges immunválaszt. A monocita-dendritikus sejt irányú differenciáció transzkripciós eseményeinek szabályozása, valamint a sejtek külső stimulusokra és belső szignálokra adott válaszai jelenleg még kevéssé ismertek. Megvizsgáltuk, hogy a retinsav receptorok (Retinoic Acid Receptor, Retinoid X Receptor) ligandjai (retinoidok és rexinoidok) hogyan befolyásolják ezt az átalakulási folyamatot. A humán vérből szeparált monocitákból GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) és IL-4 (Interleukin-4) kezeléssel állítottuk elő a DC-ket. A dendritikus sejtek differenciációját sejtfelszíni markerek (CD1a, CD14, CD1d, CD36) áramlási citometriás mérésével követtük nyomon. Szintetikus retinoidokkal (AM580, LG268, TTNPB) kezelt sejtekben „real-time" RT-QPCR módszerrel meghatároztuk az RXRalfa és RARalfa, valamint néhány más gén transzkripciós szintjét. Megmutattuk, hogy a RARalfa szelektív AM580 ligand növeli a TGase2 (Transglutaminase2) expresszióját a dendritikus sejtekben. Ezenkívül azt találtuk, hogy a CD1d mRNS és fehérje szinten is lecsökken a differenciálódási folyamat során, míg a liganddal kezelt sejtekben a CD1d expressziója nem csökken le. Ezeket a kísérleteket kiterjesztettük myeloid eredetű MM6 (Monomac6) és THP1 sejtvonalakra is, ahol az AM580 ligand növelte a CD1d traszkripcióját. Cycloheximide (fehérje szintézist gátló anyag) segítségével sikerült kimutatni, hogy a retinoidok közvetlenül hatnak a CD1d expresszió növekedésére. Mivel a DC-k elsődleges funkciója az antigének bekebelezése és feldolgozása, ezért fluoreszcensen jelzett szemcsékkel (Latex-bead, FITC-dextran) megvizsgáltuk, hogyan hat a retinoidkezelés a DC-k fagocitáló képességére, és azt találtuk, hogy a liganddal kezelt sejtek esetében a Latex-bead felvétele fokozódik, a FITC-dextán szemcsék endocitózisa csökken. Az eredményeink azt sugallják, hogy a RAR specifikus agonisták módosíthatják a dendritikus sejtek differenciálódását, valamint azt is mutatják, hogy a RAR magreceptorok aktiválása képes befolyásolni ezt a folyamatot.

Témavezetők: Dr. Szatmári István, Dr. Nagy László

Páyer Edit, ÁOK, IV.
DE OEC, Élettani Intézet

A PROTEIN KINÁZ C RENDSZER VIZSGÁLATA HUMÁN MYELOID LEUKÉMIA SEJTVONALAKON

A protein kináz C (PKC) izoenzimcsalád (a kalcium-függő cPKC; a kalcium-független nPKC; az atípusos aPKC) a jelátviteli folyamatok egyik központi szabályozó molekulacsoportja. Jelen kísérleteinkben ezen rendszer szerepét vizsgáltuk akut monocitás leukémiából (FAB M5) származó MonoMac-6 és akut myeloid leukémiából származó THP-1 sejtvonalakon.

Western blot és quantitatív PCR alkalmazásával megállapítottuk, hogy a két sejtvonal ugyanazon PKC izoformákat expresszálja (cPKCα és β; nPKCδ és ε; aPKCζ). Mindkét sejtvonalon kimutattuk, hogy a PKC rendszerre ható forbol 12-mirisztát 13-acetát (PMA), a cPKC izoformákat (cPKCα és β) szelektíven gátló Gö6976, valamint a specifikus nPKCδ inhibitor Rottlerin dózis-függően csökkentette a sejtek proliferációját. A PMA emellett a cPKCα és nPKCδ a citoplazmából a membránba történő transzlokációját is kiváltotta, melyet az izoformák down-regulációja követett. Ezzel ellentétben a GF109203X, a PKC rendszer általános, szelektív gátlószere nem változtatta meg a sejtek növekedési ütemét.

Korábban már kimutattuk, hogy szisztémás lupus erythematosus-os betegek monocitáiban a drámaian csökkent nPKCε szintje steroid kezelés hatására jelentősen megemelkedik. Az nPKCε vizsgálata céljából ezért 10 μM hidrokortizon (HC) hatását is elemeztük a sejtproliferációra. Megállapítottuk, hogy, várakozásainknak megfelelően, a HC kezelés a nPKCε mRNS szintjét mintegy 250 (MonoMac-6), illetve 350%-kal (THP-1) növelte meg, míg ezzel párhuzamosan a nPKCε protein mennyisége is emelkedett (mintegy 150%-os növekedés a kontrollhoz képest mindkét sejtvonalban). A HC kezelés, az nPKCε kifejeződésének megemelése ellenére, ugyanakkor nem befolyásolta a proliferációt.

Mindezen eredményeink azt valószínűsítik, hogy a különböző PKC izoformák egymással ellentétes módon szabályozhatják humán myeloid sejtek proliferációját. Úgy tűnik, hogy a cPKCα és a nPKCδ endogén aktivitása alapvető jelentőségű mindkét sejtvonal proliferációjához, míg a cPKCβ és, nagy valószínűséggel, az aPKCζ izoformák gátolják azt. Korábbi és jelenlegi kísérleteink emellett arra utalnak, hogy a nPKCε-nak nem a monocitoid sejtek proliferációjában, hanem valamely más sejtfunkció szabályozásában lehet központi szerepe.

Témavezető: Dr. Bíró Tamás, Dr. Griger Zoltán

Pokol Evelin V.é. ÁOK
DE OEC Bőrgyógyászati Klinika

A SENTINEL (ŐRSZEM) NYIROKCSOMÓ BIOPSZIA JELENTŐSÉGE A MELANOMA MALIGNUM KEZELÉSÉBEN

A melanoma progressziójának a tumor vastagság és a primer tumor ulcerációja mellett a regionális nyirokcsomó (nycs) státusz az egyik legjelentősebb prognosztikai faktora, melynek felmérését teszi lehetővé a sentinel nyirokcsomó (SN) biopszia.

A SN azonosítása 99mTc-nanoalbumin radiokolloiddal végzett intraoperatív gamma-kamera detektálással történik. Az eltávolított nycs-t rutin H+E festéssel és S-100, valamint HMB-45 antigének elleni ellenanyagokkal immunohisztokémiai eljárással vizsgálták. A 2000 január és 2004 januárja között átlagban 20 hónapig követett 52 betegből (23 férfi és 29 nő, átlagéletkor 51,94 év) 7 betegnél találtunk pozitív, azaz tumorosan érintett SN-t (13,46%). Tanulmányunkban a SN biopsziával negatívnak és pozitívnak talált betegek csoportjait összehasonlítva elemeztük a tumor progressziót. A SN státusz prognosztikai értékét kívántuk meghatározni, igazolva a kisebb morbiditást okozó SN biopszia előnyét a nagyobb műtéti megterheléssel járó elektív blokkdisszekcióval szemben.

Vizsgálatainkban a primer tumor exulcerációja a SN-ban metasztázist mutató csoportban 57%, a metasztázismentes csoportban 22% volt. A tumor vastagság alapján (Breslow) a magasabb rizikójú T3+T4 csoportba a pozitív betegek 86%-a, a negatívak 38%-a tartozott. Az SN pozitív betegeknél az átlagos tumor vastagság 4,843 mm, a negatívaknál 1,826 mm volt. A később progressziót mutató betegek közül az SN pozitívak (n=2) átlagos tumorvastagsága 7,25 mm, míg a negatívaknál (n=2) 1,775 mm volt. A Clark szerinti besorolás alapján a SN érintettek döntő többsége, míg a negatívak kisebb hányada tartozott a nagyobb inváziós mélységű tartományba. A 7 SN pozitív esetből 5 esetben került sor blokkdisszekcióra, ebből 3 esetben a második műtét további érintett nycs-t tárt fel. A két negatív blokkdisszekciót úgy értékeltük, hogy már a SN biopszia is kuratív volt. A csoportból összesen két betegnél volt további onkológiai esemény (távoli metasztázis). A 45 SN negatív esetből a követés során mindössze két betegnél lépett fel onkológiai esemény: a primer tumorhoz közeli cutan áttét, ill. a negatívnak véleményezett nyirokrégióban 8 hónappal később nycs metasztázis.

Eredményeink szerint a SN biopszia melanomában a tumor progresszió prognosztizálásának jól használható eszköze.

Témavezető: Dr.Juhász István

Puskás Szilvia VI.é ÁOK
DE OEC, Neurológiai Klinika

EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK A DE OEC NEUROLÓGIAI KLINIKA EPILEPSZIA ADATBÁZISÁNAK ELEMZÉSE ALAPJÁN

Bevezetés: Az epilepszia az egyik legfontosabb neurológiai megbetegedés. A klinikai vizsgálatokban részben válogatott beteganyagról van szó, részben csak egyes rohamtípusokat vizsgáltak. Ezért elhatároztuk, hogy a Neurológiai Klinikán epilepszia járó beteg szakrendelésének adatait feldolgozva, Debreceni Epilepszia Adatbázist hozunk létre.
Módszer: Az adatbázisba a betegeket kartonszámuk alapján vettük fel. Ugyanaz a beteg azonos kartonszámmal fut az évek során, így 1992 november 01. és 2003 december 31. között egy-egy beteg összes rendelkezésre álló adatát fel tudtuk dolgozni. Jelenleg 825 beteg adatait elemeztük, a vizsgált paraméterek száma 60. Jelenleg a rohamok típusairól és az antiepilepticus kezelés érdekesebb adatairól számolunk be.
Eredmények: A betegek átlagéletkora 45,7 év volt (15-91 éves kor között), a férfiak aránya 58, a nőké 42 % volt. Alkalmi rohama 69 betegnek volt (8,36 %), ezek nagy többsége generalizált tónusos-clonusos roham volt (61 beteg). Epilepszia betegségről 756 beteg esetén beszélhettünk. Ebből partialis rohama 198 (26,19 %), generalizált rohama 661 (87,43 %), kevert típusú, vagy nem osztályozható rohama 20 (2,64 %) betegnek volt. A betegek 79,54 %, monotherápiában részesült, kettős gyógyszer-kombinációt 105 beteg (24,39 %) kapott. Több gyógyszerrel kevés beteget kezeltünk. A gyógyszer-kombinációknál az újabb antiepilepticumok mint add-on terápia szerepeltek. A feldolgozás befejezésekor a betegek közül legalább 1 éve 260, (34,4 %), 3 éve 168 (22,22 %), 5 éve 107 (14,15 %), 10 éve 22 (2,91 %) beteg volt rohammentes (az alkalmi rohammal rendelkezők ebben nincsenek benne). A betegek között 32 terhes volt, közülük 21 beteg szedett az organogenesis alatt antiepileptikumot. 30 nő szült spontán, 2-nek császármetszése volt. A terhesség alatt a rohamok mindössze 3 betegnél váltak gyakoribbá. Fejlődési rendellenesség az újszülötteken nem volt. Ezen kívül 4 betegnek volt spontán vetélése, aminek belgyógyászati oka nem derült ki. A kezelés során 131 betegnél tapasztalt a kezelő orvos nem megfelelő együttműködést (rossz complience). Gyógyszermellékhatást 47 betegnél találtunk, ezek többsége toxicoderma volt, leukopenia, májlaesio, testsúlygyarapodás, vagy éppen fogyás viszonylag ritka volt.
Következtetés: A Neurológiai Klinika epilepszia járó beteg szakrendelés betegeinek adatait feldolgozva epilepszia adatbázist hoztunk létre. Az eddigi adatok megismerése segítséget jelenthet a klinikai gyakorlatban.
Témavezető: Dr. Fekete István

P. Szabó Réka, VI. é., ÁOK
DE OEC, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Nephrologiai Tanszék

AZ OXIDÁLT LDL OKOZTA HEMOGLOBIN OXIDÁCIÓ KINETEIKAI JELLEMZÉSE

A low density lipoprotein (LDL) oxidatív modifikációjának központi szerepe az érelmeszesedés pathogenezisében jól ismert: károsítja a vaszkuláris endotheliális sejteket és szubletális koncentrációknál a redox-szenzitív gének egyik legerősebb induktora. Munkacsoportunk igazolta, hogy az LDL oxidatív modifikációjának és az endothélium oxidatív károsodásának pathofiziológiai mediátora a hem és a hemoglobin oxidáció, leírta az oxidatív stressz elleni adaptáció hem-oxigenáz-1(HO-1) gén általi regulációját. Jelen munkánkban a hemoglobin-oxidáció feltételeit vizsgáljuk: hidrogén-peroxid, lipid-hidroperoxid jelenlétében, dózis és idő függvényében. A ferrohemoglobin (10 µmol/L) hidrogén-peroxid (100 µmol/L) és lipid-peroxid (100 µmol/L) jelenlétében, percek alatt jelentős mértékben ferrihemoglobinná (57% és 44%) és hemikrómmá (10% és 19%) alakul. Munkánk során vizsgáltuk az LDL asszociált lipid-hidroperoxidok (LDL-OOH) hemoglobin oxidációra kifejtett hatását. Különböző egyénektől származó LDL preparátumkat előzőleg hem hatásnak tettünk ki. A minták oxidáltsági állapotát bizonyítottuk, magas volt a konjugált diének (1,495063±0,951937 OD 234 nm), lipid-hidroperoxidok (101,8875±41,9813 nmol/mg LDL protein), tiobarbitursav reaktív anyagok (TBARS: 27,25133±4,625934 nmol/mg LDL protein) szintje. Az LDL-OOH koncnetrációkat (0-200 µmol/L) úgy állítottuk be, hogy az LDL-OOH okozta hemoglobin oxidáció összevethető legyen a H_2O_2 és a kumin hatásra bekövetkező hemoglobin oxidációval. Egyes mintáknál a methemoglobin (30%) képződés percek (2-5 min) alatt lezajlott, más preparátunoknál 40% methemoglobin képződés hosszabb időt vett igénybe (40 min).Tanulmányoztuk a keletkezett ferrihemoglobin endotheliális hatásait is. A hem fölszabadulást követően a hem LDL asszociálttá válik, ami az LDL oxidáció propagációjához vezet. Az LDL (200µg/ml) hem (5µM) indukálta oxidatív modifikációja jelentős endotheliális citolízist okoz (67.2 ± 2.1% ^{51}Cr felszabadulás). Ha az endothéliumot alacsony dózisú LDLox (50µg/ml) expozíció éri, 16 óra elteltével teljes mértékű rezisztencia fejlődik ki az LDLox toxicitással szemben (3.9 ± 4.9 vs. 57.2 ± 7.4% ^{51}Cr felszabadulás). Az oxidatív rezisztencia megjelenésével egyidőben az endotheliális HO-1 mRNS szint több mint 20-szorosára emelkedik, kifejezetten nő a HO-1 enzimaktivitás. Elmondható: a hemoglobin és az LDL oxidáció alapvetően meghatározza az endotheliális sejtek HO-1 gén expresszióját és a sejtek oxidatív stresszel szembeni adaptációját.

Témavezető: Dr.Balla József

Simon Szilvia
DE OEC Neonatológiai Tanszék

AZ INZULIN SZEREPE AZ EXTRÉM ALACSONY SÚLYÚ KORASZÜLÖTTEK INTENZÍV TERÁPIÁJÁBAN.

Az extrém alacsony születési súlyú újszülöttek túlélésének és emberhez méltó életminőségének biztosítása a modern neonatológia egyik legjelentősebb feladata. Emellett szakmai követelmény a magyarországi túlélési adatok javítása, a fejlett európai országok szintjére való emelése.

A DEOEC Neonatológiai Tanszékén a retrospektív analízis módszerével vizsgáltuk, hogy az 1000g alatti születési súlyú populációban, milyen gyakorisággal került sor inzulin adására, meghatároztuk e kezelés indikációit, és elemeztük a túlélésre gyakorolt hatását. Tanszékünkön közel három év alatt 155 gyermek született 1000g alatti súllyal, s közülük 26 igényelt inzulinkezelést. Az inzulint nem igénylők túlélési aránya 80,4 %-nak, az inzulint igénylőké 57,7 %-nak adódott. A huszonhat inzulinterápiában részesült esetben az átlagos terhességi kor csupán 25,3 hét volt. Ezen gyermekek közül négy a 27. és 30. , huszonkettő a 23. és 26. gestatiós hét között született, átlagos születési súlyuk pedig mindössze 637,7g volt. Ezzel szemben az inzulinnal nem kezelt koraszülöttek átlagos gestatiós ideje 27, 5 hétnek, átlagos születési súlya, pedig 796, 1g-nak adódott. Mindezen adatok bizonyítják, hogy az intenzív terápia során inzulin adását igénylő koraszülöttek az extrém fokban éretlen populációba tartoztak. Hozzátéve, hogy a 750g alatti születési súlyú újszülöttek esetében az össz túlélés Magyarországon nem éri el az 50%-ot, s azt, hogy klinikai tapasztalataink szerint ezen koraszülöttek szinte mindegyike súlyos anyagcserezavarban szenvedett, kimondhatjuk: számukra az inzulin a túlélést jelentette. Az inzulinadás indikációi a hyperglykaemia, hyperkalaemia, hypothermia, laktát acidózis, és hypocapnia voltak.

Továbbiakban megvizsgáltuk az inzulinnal kezelt, s életben maradt, valamint a terápia ellenére elhunyt koraszülöttek anyagcsere paramétereit, keresve a halál szempontjából jelentős rizikófaktorokat. Elemzéseink az inzulinkezelés további indikációinak finomabb megállapításához nyújtottak adatokat.

Témavezető: Prof. Dr. Balla György

Sinka Boglárka VI. é. ÁOK.
DE OEC Belgyógyászati Intézet, Nephrológiai Tanszék
DIALIZÁLT NŐBETEGEK FOGAMZÓKORI PROBLÉMÁI

BEVEZETÉS: Az 1990-es évek előtt a dializált betegek döntő többsége nem menstruált, a terhesség extrém ritkán következett be. Az elmúlt évtizedben megnőtt a sikeres terhességekről szóló esetismertetések száma, azonban nőgyógyászati zavarok és a javuló fertilitás orvosi megítélése nem ismert.
MÓDSZEREK: Munkánk során 4 dialízis állomás 50 fogamzókorú nőbetegének (életkor 43+/-9 év), nőgyógyászati problémáit mértük fel kérdőíves vizsgálattal.
EREDMÉNYEK: A dializált, 55 év alatti nők 48%-a menstruált. Az 50 beteg közül 14-ben a dialízis elkezdése előtt (átlag 3 évvel), míg 12-ben a rendszeres dialízis alatt (átlag 2,5 év után), maradt el a vérzés. A HD előtt ill. alatt fellépő postmenopausában egyaránt 44+/-5 év volt az átlagéletkor a vérzés elmaradásakor. Közülük változókori panasza a 15-nek volt, de csak ketten részesültek emiatt gyógyszeres kezelésben. A jelenleg is menstruáló 24 nő közül 9-ben rendszeres, 15-ben rendszertelen a vérzés. A HD alatt a ciklusok közötti idő és a ciklusok ideje nőtt, negyedükben volt legalább egyszer 3 hónapot meghaladó vérzéshiány. A vérzés mennyiségét HD előtt a nők többsége (28/36) átlagosnak, HD alatt a felük (18/36) kevésnek jelezte. A szexuális aktivitás a HD elkezdése után 28 nőben csökkent, okként 22-en az egészségi állapot romlását említették. Rendszeres házaséletet jelenleg 32 nő (64%) él. A szexuálisan aktív, menopausában lévő 16 nő közül csak 5 alkalmaz fogamzásgátlást. Összesen a 41 nő, 119 terhességéből 34 ismert vesebetegség mellett fogant, 2-ben dialízis mellett egészséges gyermek született (0,8 terhesség/év HD mellett). Heten szeretnének még terhességet vállalni, 4-en csak transzplantáció után, 3-an dialízis mellett is. A terhességgel, fogamzásgátlással kapcsolatban csak 1 esetben történt részletes, 8-ban érintőleges megbeszélés nephrológussal.
KÖVETKEZTETÉS: A dializált nők menstruációs, szexuális zavarainak gyakorisága csökkent, fertilitásuk fokozódott. A terhességgel, fogamzásgátlással kapcsolatos orvosi tájékoztatás sokszor elmarad, hiányos.

Témavezető: Dr. Mátyus János

Sinka Rozália V. molekuláris biológus
DE OEC Orvosi Mikrobiológiai Intézet

AZ INK4A GÉN METILÁCIÓS ÁLLAPOTA ÉS A KRÓNIKUS MYELOID LEUKÉMIA AKCELERÁLT FÁZISA KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATA

A CML a csontvelői multipotens őssejt myeloid sejtsorának klonális, daganatos proliferációja révén alakul ki. A tumor progressziójában a tumor-szuppresszor gének inaktiválódásának jelentős szerepe van. Ezen gének szerkezetében bekövetkező abnormalitások mellett a promoter régiók metilálása szintén tumor képződéshez vezethet. A p53 és Rb gének mellett az INK4A/ARF lókusznak is központi szerepe van a sejtciklus szabályozásában. Ezen lókusz eltérő promoter és leolvasási keret alkalmazásával két eltérő tumor-szuppresszor fehérjét kódol.

Kísérleteink során a $p16^{INK4A}$ és a $p14^{ARF}$ gén promoterek metilációs állapotában bekövetkező változásokat és ezen változások gyakoriságát vizsgáltuk. Philadelphia kromoszóma pozitív CML-ban szenvedő harminc beteg perifériális vérmintáját dolgoztuk fel. A kísérleteinkhez szükséges minták a CML krónikus (KF) és akcelerált (AF) fázisából származtak. A granulocyták szeparálását követően a DNS mintákat DNS izoláló kit segítségével nyertük. A promoter régiók metilációs állapotát metiláció specifikus polimeráz láncreakció (MSP) alkalmazásával határoztuk meg.

Vizsgálataink során a harminc krónikus és akcelerált fázisú minta közül 14 esetben fordult elő $p16^{INK4A}$ vagy $p14^{ARF}$ gén promoter metiláció. A 14 eset közül 2 akcelerált fázisú esetben csak $p16^{INK4A}$ és 2 esetben csak $p14^{ARF}$gén promoter inaktiváció, míg 10 esetben mindkét gén promoterét érintő metiláció volt kimutatható. A krónikus fázisú mintákban nem sikerült promoter metilációt megfigyelnünk.

Eredményeink azt mutatják, hogy a CML akcelerációjában a promoter metilációk révén a $p16^{INK4A}$ és a $p14^{ARF}$ gének inaktiválódásának jelentős szerepe lehet.

Témavezető: Dr. Beck Zoltán

Sipka Sándor VI. é. ÁOK, Fábián Ákos IV. é. ÁOK
DE OEC Sebészeti Műtéttani Intézet

KORAI ÉS KÉSŐI SPLENECTOMIZÁLT ÉS LÉP-AUTOTRANSZPLANTÁLT ÁLLAPOTOK ÖSSZEHASONLÍTÁSA EGÉRBEN

Háttér és célkitűzések: A splenectomiát követő lép autotranszplantáció egy újonnan bevezetett sebészeti eljárás a lépfunkció részleges megmentésére. A Furka-féle lépkötény technikával vékony lépszeletek kerülnek visszaültetésre a cseplesz rétegei közé. Korábbi kísérleteinkben sikeresen adaptáltuk a módszert egerekre is. Jelen kísérletünkben beltenyésztett egereken vizsgáltuk a lépeltávolítás és az autotranszplantáció haematologiai és immunologiai hatásait két időpontban: 2 illetve 8 hónappal az operációt követően.

Módszerek: A 84 db nőstény Balb/ c egeret két időpontban operáltuk meg. Az első műtéti sorozatban 3 csoportot hoztunk létre: A/ lépirtott, B/ autotranszplantált, C/ kezeletlen kontroll. Hat hónappal később az állatok három csoportja került műtétre: D/ áloperált (csak a has megnyitása/zárása történt), E/ lépirtott és F/ autotranszplantált - a korábbival hasonló léptömeggel. Az állatok fennmaradó csoportja alkotta a kezeletlen kontroll (G) csoportot. A műtétek után 2 illetve 8 hónappal vett heparinnal alvadásgátolt vérből 1/ vérkép vizsgálatra (haematologiai automatával), 2/ fagocita aktivitás mérésre (luminométerrel), 3/ limfocita alcsoport meghatározásokra (áramlási sejtfluoriméterrel) került sor.

Eredmények: A második hónapban megfigyelt limfocita / granulocita arányhoz képest a nyolcadik hónapban minden állatcsoportban növekszik a granulociták aránya. Ez a nyolc hónapos splenectomizált csoportban a legnagyobb mértékű. A nyolc hónapos autotranszplantált egerekben a lépirtottakhoz képest magasabb limfocita arány figyelhető meg. A nyolc hónapos állatokban (A, B és C) erőteljesen fokozódott a fagociták zimozán indukált, luminollal erősített kemiluminescenciája.

Következtetések: Mind a splenectomia, mind a lép- autotranszplantáció 8 hónap után eredményez bizonyos változásokat a két hónapos állapothoz képest a kísérleti állatok perifériás vérsejtjeinek eloszlásában és működésében, jelezve ezzel egyes lépfunkciók visszatértét.

Témavezető: Dr. Mikó Irén

Szabó Attila V. Évf. Molekuláris Biológus Hallgató
DEOEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

ANTI-HIV HATÁSÚ 4-TIO-DEZOXIURIDILÁT OLIGO – NUKLEOTIDOK KÉMIAI ÉS BIOKÉMIAI KARAKTERIZÁLÁSA

Az AIDS korunk egyik népbetegsége, nagyarányú elterjedése miatt szerte a világon számos labor foglalkozik a vele kapcsolatos kutatásokkal. A HIV vírus sejtbe jutása többnyire a CD4 receptorhoz kötődik. A receptor-függő bejutás feltétele a virális gp120 glikoprotein és a célsejt CD4-receptorának interakciója.
Munkacsoportunk korábban kimutatta, hogy az $(s^4dU)_{35}$ homooligomer potens gátlószere a virális reverz transzkriptázoknak, illetve magának a HIV replikációnak is.
Ezen tiolált oligonukleotidot két módszerrel állítottuk elő: (1) a 4-tio-dezoxiuridilát nukleotid egységek posztszintetikus kialakításával, kénhidrogén segítségével $d(C)_{35}$-ből, vagy (2) úgy, hogy a már módosított monomer egységet építjük be közvetlenül automata oligonukleotid szintetizátorral. Célul tűztük ki ezen két oligomer összehasonlító vizsgálatát, illetve az antivirális aktivitás mechanizmusának tanulmányozását.
Először vizsgáltuk a tiolált oligonukleotidok 330 nm-en mért abszorbancia változásait a pH függvényében, majd a HIV-1 reverz transzkriptázra kifejtett gátló hatásukat néztük meg. Mindkét esetben az összehasonlító vizsgálatok azt támasztották alá, hogy a két oligomer szerkezete és gátló hatása gyakorlatilag azonos.
Kimutattuk, hogy az oligomer a $CD4^+$ sejtekhez kb. tízszer nagyobb mértékben kötődik, mint a $CD4^-$ sejtekhez.
Konfokális mikroszkóppal vizsgáltuk az $(s^4dU)_{35}$ oligomer sejtfelszíni elhelyezkedését, illetve a sejtbe való bejutását. Megállapítottuk, hogy az oligonukleotid nem jut be a sejtbe, hanem a sejt felszínén helyezkedik el a CD4 receptorok közelében, melyet kompetíciós és energia transzfer méréseink is alátámasztottak.
Az $(s^4dU)_{35}$ a sejtfelszíni redukáló erőt biztosító tioredoxinnal azonos lokalizációt mutat és azzal kovalens kölcsönhatás létesítésére is képes.

Témavezetők: Horváth András és Dr. Aradi János

Szabó Lilla V. éves ÁOK
Gottesegen György Országos Kardiológiai Intézet, DE OEC Gyermekklinika
GYERMEKKORI PACEMAKER TERÁPIA

Bár a gyermek- és felnőttkori pacemaker kezelés közötti különbségek folyamatosan csökkennek, a gyermekkorban alkalmazott pacemaker terápia továbbra is speciális megfontolásokat igényel. Figyelembe kell venni a specifikus elektrofiziológiai indikáción túl, az esetlegesen meglévő vitiumot, megelőző műtéteket, a beteg korát, testsúlyát, méretét. Dolgozatomban az irodalmi áttekintés mellett a primer pacemaker implantációval kapcsolatos hazai tapasztalatokról számolok be.

A Gottesegen György Országos Kardiológiai Intézet műtéti jegyzőkönyveiben és a CLINICOM számítógépes adatbázisban a pacemaker implantáció beavatkozási kódra történt keresés után, 1996. január 1. és 2003. augusztus 13. között 151 olyan ápolási esetet találtam, ahol 18 éves kor alatt primer pacemaker implantációra került sor. 61 esetben AV-szekvenciális, 90 esetben együregű pacemaker implantáció történt. Epicardialis elektródát 47, endocardialis elektródát 104 esetben alkalmaztak. Endocardialis elektróda beültetése 8.9 kg testsúly felett történt. A leggyakoribb indikáció a congenitalis és postoperativ AV-blokk.

Megállapítható, hogy gyermekkorban lényegesen többször kényszerülünk együregű pacemaker rendszer és epicardialis elektróda beültetésére, mint felnőtt korban. Ezek oka a testméretekben és a speciális hemodinamikai jellemzőkben keresendők. Vitiummal nem járó congenitalis AV-blokk miatt újszülött- és csecsemőkorban, valamint a serdülőkorhoz közeledve gyakrabban kerül sor implantációra, mint a köztes időszakban. A háttérben valószínűleg a fokozott csecsemőkori és serdülőkori anyagcsere, és az ebből adódó igények állnak. A beteg folyamatos ellenőrzése mellett és a pacemaker indikáció kritériumait a lehető legkevésbé szigorúan értelmezve, ha a csecsemőkorban nem végezzük el az implantációt, akkor elképzelhető, hogy serdülőkorig várni lehet a beültetéssel. Ekkor pedig már a méretek lehetővé teszik az endocardialis rendszer, szükség esetén két elektróda alkalmazását, valamint az intenzív növekedés szakában a gyakori pacemaker revíziók is elkerülhetők.

Témavezető: Dr. Szatmári András, Dr. Kovács Tamás

Szabó Miklós
DE OEC, Immunológiai Intézet

A DENDRITIKUS SEJTEK FELSZÍNÉN MEGJELENŐ CD150 ADHÉZIÓS/KOSTIMULÁLÓ MOLEKULA SZEREPE AZ IMMUNVÁLASZ POLARIZÁLÁSÁBAN

A dendritikus sejtek (DS) kiemelt szerepet játszanak az immunválasz szabályozásában, valamint az immunológiai tolerancia fenntartásában. A DS-ek kostimuláló molekulák valamint citokinek segítségével képesek irányítani a naiv T-limfociták osztódását és effektor sejtekké történő érését. A DS-ek által termelt interleukin-12 (IL-12) citokin alapvető szerepet játszik a naiv T limfociták Th1 irányba történő differenciálódásában és így a celluláris immunválasz szabályozásában.

A T limfocitákon és a DS-eken expresszálódó CD150 (SLAM, Signalling Lymphocyte Activation Molecule) molekuláról feltételezik, hogy mind a T sejtek, mind a DS-ek differenciálódását befolyásolják. Kutatásaink során arra a kérdésre kerestünk választ, hogy 1) a DS-ek aktiválódási és differenciálódási körülményei hogyan befolyásolják a SLAM-molekulák sejtfelszíni megjelenését, valamint 2) a SLAM-SLAM kölcsönhatás a DS-T-sejt szinapszisban hogyan hat az érett DS-ek citokin termelésére: a Th1 polarizációt elősegítő IL-12 és a limfociták aktivációját gátló IL-10 szekréciójára. Ebből a célból vizsgáltuk a SLAM molekulák expresszióját humán monocita eredetű DS-eken. A differenciációt különböző citokinek kombinációival granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor (GM-CSF), IL-4, IL-7, IL-13 segítettük elő. A DS-ek aktiválását gyulladási citokinek hozzáadásával vagy CD40 ligandumot (CD40L) expresszáló egér fibroblasztokkal váltottuk ki. A SLAM molekulák szerepét a DS-ek differenciálódásában a CD40L és a SLAM molekulákat együtt kifejező fibroblasztok alkalmazásával vizsgáltuk.

Megállapítottuk, hogy a SLAM molekulák expressziója a DS-ek felszínén csak a gyulladási citokinekkel vagy a CD40L-mal végzett aktivációt követően váltható ki és a GM-CSF+IL-4 vagy a GM-CSF+IL-13 jelenlétében nevelt DS-kben a legnagyobb mértékű. A CD40 és a SLAM molekulák együttes aktivációja az aktivált DS-ek IL-12 termelését jelentősen, az IL-10 mennyiségét lényegesen kisebb mértékben csökkentette. Eredményeink szerint a naív T limfociták differenciálódását a Th1 irányba befolyásoló IL-12 termelődésének gátlása révén a DS-ek felszínén megjelenő SLAM molekulák fontos szerepet tölthetnek be az immunválasz polarizációjában és a gyulladási folyamatok csökkentésében.

Témavezetők: Dr.Rajnavölgyi Éva, Dr.Réthi Bence

Szalóki Nikoletta IV. é. biotechnológus hallgató
DE OEC III. Belgyógyászati Klinika, Regionális Immunológiai Laboratórium

ALFA-FODRIN ELLENES AUTOANTITESTEK ELŐFORDULÁSA PRIMER ÉS SZEKUNDER SJÖGREN SZINDRÓMÁS BETEGEK SZÉRUMÁBAN

Az alfa-fodrin egy citoszkeletális fehérje, amely az emlős sejtek többségében expresszálódik. A 120 kD molekulatömegű hasítási terméke ellen képződő IgA és IgG izotípusú antitesteket néhány éve a Sjögren szindróma (SS) markerének tekintik.
Vizsgálataink során a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. Belgyógyászati Klinika Immunológiai Tanszékén gondozott primer és szekunder Sjögren-szindrómás betegek, valamint rheumatoid arthritisben (RA) és szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő betegek szérumát használtuk fel. 104 SS-ban szenvedő beteg (67 primer SS, 20 SS-RA, 17 SS-SLE) mintáit analizáltuk 20 RA, 20 SLE páciens és 30 egészséges kontroll szérum mellett. Az alfa-fodrin IgA és IgG antitestek kimutatása ELISA módszerrel történt.
A kontrollokhoz képest szignifikánsan emelkedett anti-alfa-fodrin IgA és IgG szinteket találtunk mind primer, mind rheumatoid arthritis-szel és SLE-vel szövődött Sjögren szindrómában, továbbá szignifikáns emelkedést tapasztaltunk az SS-RA és RA, valamint az SS-SLE és SLE eredmények összevetésénél is.
Eredményeink szerint az alfa-fodrin elleni autoantitestek kimutatásának nagy jelentősége lehet a SS korai diagnosztikájában, valamint az anti-SSA/Ro- és anti-SSB/La-negatív esetekben.

Témavezető: Dr. Csípő István

Szatmári Edina, VI. év ÁOK
DEOEC, Tüdőgyógyászati Klinika

A COPD PROGRESSZIÓJÁBAN ÉS PROGNÓZISÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ ÉS MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK

Bevezetés: A COPD a világon jelenleg 4-5. helyen áll a mortalitási és morbiditási statisztikában mind a fejlett országokban, mind a harmadik világban. Miközben a szívérrendszeri betegségek, a stroke és a daganatos megbetegedések statisztikái évről évre javuló tendenciát mutatnak, amellett a COPD 2020-ra vezető halálokká válhat a világon.
Betegek és módszer: Betegeinket a DEOEC Tüdőgyógyászati Klinika COPD miatt kezelte 1998-2003 között. 56 betegünk átlagéletkora 62.5év (40 férfi, átlag életkor 61.65 év; 16 nő, átlagéletkor 64.62 év). Elemeztük a COPD etiológiájában meghatározó dohányzási szokásokat, betegeink állapotromlásában szerepet játszó tényezőket és a kísérőbetegségeket. Vizsgáltuk a légzésfunkciós értékeket, a FEV_1 csökkenést és az RV emelkedést, a kórházi felvételekben jelentős acut exacerbatiókat és a házi oxigén terápia hasznosságát.
Eredmények: Eredményeinket táblázatba foglaljuk össze.

COPD stádiumok	Pack per year	FEV_1 csökkenés (ml)	RV emelkedés (ml)	Házi oxigén (%)
0.	48.2	Nem szignifikáns	812	3.57
I.	65	Nem szignifikáns	1400	1.78
II. / A	40.25	21	1507	10.71
II. / B	73.23	95	2455	19.64
III.	78.2	150	4625	16.07

Következtetések: A COPD stádiumok beosztása megfelelő segítséget nyújt a betegek gyógykezelésének beállításához, és prognosztikai értéket képvisel a várható életkilátások tekintetében. COPD progressziójában a legfontosabb tényező a betegek által elszívott cigaretták száma (pack per year). Jelen vizsgálatban a legsúlyosabb COPD stádiumban dohányoztak legtöbbet a betegek. A FEV_1 csökkenése és az RV emelkedése a betegek életminőségének meghatározó tényezője. A COPD 0 és I stádiumában mért FEV_1 csökkenés nem szignifikáns, eredményeink ellentmondásosak, hasonlóan a kezdeti stádium esetenként bizonytalan diagnosztikus kritériumaihoz. Házi oxigénkezelésben elsősorban a súlyosabb betegek részesültek, azok, akiknek megbetegedése légzési elégtelenséggel társult.

Témavezető: Dr. Csánky Eszter

Székely Éva V. Mol.Biol.
DE OEC Orvosi Vegytan Intézet

POLI(ADP-RIBÓZ) POLIMERÁZ 1-RE (PARP-1) ÉS POLI(ADP-RIBÓZ) GLIKOHIDROLÁZRA (PARG) SPECIFIKUS POLIKLONÁLIS ELLENANYAGOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE.

A poli-(ADP-ribóz) metabolizmus kulcsfontosságú enzimei a poli-(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) és a poli-(ADP-ribóz) glikohidroláz (PARG). A PARP-nak több homológja van, melyek egy enzimcsaládot alkotnak. Ennek a családnak tagja a sejtmagban található 116 kDa tömegű PARP-1, mely DNS törések hatására aktiválódva NAD^+-ból hosszú, elágazó $(ADP\text{-}ribóz)_n$ polimereket szintetizál. A polimer lebontásáért a PARG felelős. A humán PARP-1 és PARG enzimek biológiai szerepének vizsgálatához, tisztításukhoz és kimutatásukhoz poli- és monoklonális ellenanyagok előállítását tűztük ki célul. Mindkét enzimet szekvenciaanalízisnek vetettük alá, melynek során DNA-Star programmal potenciálisan immunogén peptidszakaszokat kerestünk. Összesen 3 (2 PARP-1 és 1 PARG) immunogén peptidet szintetizáltattunk, és ellenük nyúlban poliklonális ellenanyagokat termeltünk. Az antitesteket affinitás kromatográfiás módszerrel tisztítottuk, és Western blottal, ELISA-val és immunfestéssel vizsgáltuk.. A poliklonális hPARP-1 ellenanyagok ELISA-ban specifikusan felismerték az immunizálásra használt peptideket, és Western bloton felismerték a 116 kDa hPARP-1-et. Az ellenanyagok immunfluoreszcens festéssel magi lokalizációt mutattak, ami megfelel a PARP-1 ismert nukleáris előfordulásával. A hPARG elleni ellenanyagok is specifikusan reagáltak az immunogén peptiddel ELISA-ban. A PARG celluláris lokalizációja jelenleg is heves viták tárgya. Az általunk előállított hPARG ellenanyagok perinukleáris lokalizációt igazolnak, ami Poirier munkacsoportjának eredményeivel vannak összhangban. Az anti-hPARG ellenanyagok Western bloton több sávot adnak, melyek specifitását egyelőre nem tudtuk igazolni. Folyamatban van peptidellenes monoklonális anti-hPARP-1 és -hPARG ellenanyagok előállítása is.

Témavezető: Dr. Virág László

Szima Sándor V.é. ÁOK
DE OEC Gyermekgyógyászati Klinika

PAJZSMIRIGYPEROXIDÁZ (TPO) AUTOANTITESTEK VIZSGÁLATA STRÚMÁS GYERMEKEKBEN

A juvenilis lymphocytás thyreoiditis (JLT) nem jódhiányos területen a gyermekkori euthyreoid strúma leggyakoribb formája, s egyben a szerzett hypothyreosis legfontosabb oka. Diagnosztikájában a TPO autoantitestek vizsgálatának kulcsszerepe van.
A munka célja a TPO autoantitestek emelkedett szintjével rendelkező eu- és hypothyreoid strúmás gyermekek klinikai adatainak és kórlefolyásának elemzése volt.
A vizsgálatba összesen 60 gyermek, 48 lány és 12 fiú, bevonására került sor; életkoruk 11,1 ± 2,7 év volt. A TPO autoantitest vizsgálata kemiluminescens immunoassay, az fT_4 és sTSH meghatározás RIA módszerrel, a strúmafokozatok megállapítása a WHO osztályozása alapján történt.
A vizsgáltak 1/3-ának előzményében szerepelt pajzsmirigybetegség. A strúmafokozatok megoszlása a következő volt: I/a: 25%, I/b: 43,3%, II: 31,7%. A pajzsmirigyműködés funkcionális állapota a diagnózis időpontjában: euthyreosis 38,3%, kompenzált hypothyreosis 33,3%, manifeszt hypothyreosis 28,3%. A manifeszt hypothyreosis aránya a strúmafokozatokkal párhuzamosan növekedett. Hasonlóan alakultak a TPO antitestszintek is, a különbségek azonban nem bizonyultak szignifikánsnak. A TPO antitestszintek és a pajzsmirigyműködés állapota között sem tudtunk szignifikáns összefüggést kimutatni. Az euthyreoid csoportba tartozók majdnem 1/3 részében 10 ± 6,6 hónap alatt kompenzált hypothyreosis alakult ki. A kompenzált és a manifeszt hypothyreosis csoportjaiban L-Thyroxin kezelés alkalmazására került sor. Az esetek többségében (33/37) euthyreosis volt elérhető, a kompenzált hypothyreosis esetében 8,9 ± 8,9 hó, a manifeszt hypothyreosis esetében 10,4 ± 8,3 hó alatt.
Az euthyreoid/hypothyreoid strúmás gyermekek esetében az emelkedett TPO szint a JLT fennállását valószínűsíti. Már a kompenzált hypothyreosis észlelése esetén az L-Thyroxin kezelés bevezetése szükséges.

Témavezető: Dr. Ilyés István

Szöllősi Attila ÁOK III., Groska Zsuzsa ÁOK IV., Páyer Edit ÁOK IV.
DE OEC, Élettani Intézet

A PROTEIN KINÁZ C IZOFORMÁK SZEREPÉNEK FARMAKOLÓGIAI ÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI VIZSGÁLATA HUMÁN VÁZIZOMSEJTEKEN ÉS EGÉR C2C12 IZOMSEJTVONALON

A protein kináz C (PKC) izoenzimek (a kalcium-függő cPKC; a kalcium-független nPKC; az atípusos aPKC) a jelátviteli folyamatok egyik központi molekulacsaládja, mely a sejtfolyamatok széles tárházát szabályozza. Kísérleteinkben, kombinált farmakológiai és molekuláris biológiai megközelítést alkalmazva, tenyésztett primer humán vázizomsejtekben, valamint egér C2C12 harántcsíkolt izom (myoblast) sejtvonalon, mint gyakran használt modellsejteken, vizsgáltuk a különféle PKC izoformák szerepét a sejtproliferációban.

Western blot technika alkamazásával megállapítottuk, hogy a humán vázizomsejtek a cPKCα és γ; a "novel" nPKCδ, η és θ; és az "atípusos" aPKCζ izoformákat expresszálják. A C2C12 sejtekben ehhez hasonló PKC izoenzimmintázatot állapítottunk meg; ugyanakkor a cPKCγ helyett a cPKCβ izoformát tudtuk azonosítani. Humán vázizomsejteken – különféle PKC inhibitorok alkalmazásával – kimutattuk, hogy max. 1 μM GF109203X (egy általános PKC inhibitor), valamint max. 20 nM Gö6976 (a cPKCα és γ gátlószere) nem változtatta meg a sejtek növekedési ütemét. Ezzel ellentétben a Rottlerin, az nPKCδ specifikus gátlószere, dózis-függően gátolta a sejtek proliferációját. A C2C12 sejteken, hasonlóan a humán izmokon tapasztaltakhoz, a GF109203X nem befolyásolta a sejtproliferációt, míg a Rottlerin dózis-függően gátolta azt. Ugyanakkor, ellentétben a humán adatokkal, Gö6976 (ezesetben a cPKCα és β gátlószere) dózis-függően megnövelte a C2C12 myoblastok proliferációját. Mindezen adatainkat erősítették meg azon kísérleteink, amelyek során bizonyos PKC izoformák rekombináns overexpresszióját valósítottuk meg C2C12 sejtekben. Megállapítottuk, hogy az nPKCδ overexpressziója jelentősen (több, mint 100%-kal) megnövelte, míg a cPKCα vagy β overexpressziója szignifikánsan (50-70%-kal) csökkentette a sejtek növekedését (az nPKCε kifejeződése nem változtatta meg a proliferációt).

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a különféle PKC izoformák egymással ellentétes szerepet tölthetnek be vázizomsejtek proliferációjának szabályozásában. Valószinűsíthető emellett az is, hogy a humán és egér C2C12 sejtek PKC rendszere, legalábbis a fenti folyamat szabályozásában, nem teljes mértékben azonos.

Témavezető: Dr. Bíró Tamás, Czifra Gabriella

Sztanek Ferenc IV.é. ÁOK
DEOEC II. Belgyógyászati Klinika

A FELNŐTTKORI CHRONIKUS IDIOPATHIÁS NEUTROPENIA BEMUTATÁSA NÉHÁNY ESET KAPCSÁN

A felnőttkori chronikus idiopathiás neutropenia meglehetősen ritka megbetegedés, immunmediált és nem-immunmediált (NI-CINA) formája ismert. A NI-CINA etiológiája és pathomechanizmusa ismeretlen, talán proinflammatorikus cytokinek és chemokinek játszanak szerepet a kórkép kialakításában. Diagnosztikai kritériumai az alacsony neutrophil granulocyta szám (<2500/mm^3) illetve az egyéb, neutropeniával járó betegségek kizárása. A klinikai tünetek közül kiemelendő az infectióra való fokozott hajlam, a splenomegalia és az osteoporosis. Egyes irodalmi adatok utalnak a NI-CINA acut myeloid leukaemiás transzformációjának veszélyére, ennek ellenére e két kórforma között igazolható összefüggést eddig nem találtak.
A DEOEC II.Belgyógyászati Klinikáján az utóbbi években 3 ilyen jellegű súlyos idiopathiás neutropeniában szenvedő beteget észleltek. Kórlapjaik áttekintésével a fehérvérsejtek számának, ezen belül a neutrophil granulocyták mennyiségének jelentős csökkenését tapasztaltuk, melyet a monocyták százalékos arányának kompenzáló emelkedése kísért. Egy esetben enyhe, egy esetben pedig középsúlyos vashiányos anaemia jelei mutatkoztak. Az IgG és az IgA szintjének emelkedése a vérben immunológiai eredetre utalhat. Fokozottabb infectióra való hajlamot egy betegnél észleltünk. Jelentősebb osteoporosis ill. splenomegalia nem volt jellemző. Mindhárom esetben történt csontvelői mintavétel, de komolyabb eltérés ezekben nem volt látható.
A granulopoesis serkentésére G-CSF vagy GM-CSF adása javasolt, az esetleges fertőzés esetén pedig antibiotikum. Mivel a betegek állapota nem progrediált ez ideig és infectiós hajlamuk se kifejezett, így a kezelés elsősorban obszervációból és a vashiányos anaemia miatt vas tartalmú gyógyszerek adásából áll.

Témavezető: Dr. Kiss Attila

Szűcs Ágota V. ÁOK.
DEOEC I. sz. Belgyógyászati Klinika

MENNYIBEN VALÓSULNAK MEG A LIPID TERÁPIÁS CÉLÉRTÉKEK A MINDENNAPI GYAKORLATBAN?

A nyugati országokban a kardiovaszkuláris halálozásban az utóbbi évtizedekben jelentős csökkenés ment végbe. Az elmúlt években ez hazánkban is megfigyelhető, de üteme elmarad a nyugat-európai országokhoz képest. Magyarországon a születéskor várható átlagos élettartam 6 évvel alacsonyabb az európai országokhoz viszonyítva. Ebben jelentős szerepe van a kardiovaszkuláris ok miatt bekövetkező halálozásnak, az ehhez vezető betegségek kialakulásában pedig a lipidabnormalitásoknak. Számos tanulmány bizonyítja, hogy a lipidcsökkentő terápia jelentősen csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitást (4S, HPS). A National Cholesterol Education Program (NCEP) ATPIII legújabb ajánlása a betegeket három fő rizikó csoportba sorolja és minden csoport esetében meghatározza az elérendő LDL célértékeket. A jelenleg rendelkezésre álló statinok képesek a betegek többségében olyan mértékű LDL csökkenést létrehozni, amellyel elérhető a célérték. A kérdés ezek után az, hogy mennyire valósulnak meg a gyakorlatban az ajánlások által meghatározott LDL koleszterinértékek?
414 lipid szakrendelésen járt beteget vontunk be a vizsgálatba, de ebből mindössze 184 jelent meg újra a rendelésen és vett részt a lipidcsökkentő gondozási programban. Retrospectiv adatelemzést végeztünk. Az elemzéshez a SAS for Windows 8.1 verziójú statisztikai programcsomagot használtuk. A vizsgált paramétereket leíró statisztikával jellemeztük. A különböző rizikócsoportok, illetve a kezelésben folyamatosan résztvevő és a kezelésből kimaradt betegek csoportjainak összehasonlításánál khi-négyzet teszteket alkalmaztunk.
A vizsgálatok során a $p<0.05$ valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak. A betegek 67%-a magas, 16%-a közepes, 17%-a alacsony rizikócsoportba tartozott. A betegek 60%-a statin, 21%-a fibrát, 11%-a diétás, 3%-a kombinált, 6%-a egyéb kezelésben részesült. Az alacsony kockázati besorolású betegek 64.5%-a, a közepes rizkójúak 62.1%-a, míg a magas kockázattal rendelkezőknek csak 18.6%-a érte el a célértéket.
Számos hasonló vizsgálatot végeztek az utóbbi években (EUROASPIRE, L-TAP). Ezek a vizsgálatok is hasonló eredményeket mutattak. Felmerül a kérdés, miért csak a betegek kis százaléka éri el a célértéket, különösen a legnagyobb kockázattal rendelkezők közül, mikor a terápiás lehetőségek megvannak a célértékek eléréséhez.

Témavezető: Prof. Dr. Paragh György

Tóth László ÁOK V.
DE OEC Orvosi Mikrobiológiai Intézet
P53 POLIMORFIZMUS ÉS MUTÁCIÓK GÉGEDAGANATOKBAN

A laryngealis carcinoma incidenciája és mortalitása Magyarországon kiemelkedően magas. A carcinoma etiológiája máig nem tisztázott, a kémiai karcinogének (dohányzás, alkohol) mellett felmerült a mucotrop humán papillomavírusok (HPV) szerepe is. Az irodalom nem egységes sem a HPV DNS előfordulási gyakoriságának, sem a HPV pozitivitás prognosztikai értékének megítélésében. A HPV daganatkeltő hatása elsősorban az E6 és E7 virális onkoproteinek p53 és pRb inaktiváló hatásán keresztül érvényesül. A HPV E6–p53 interakciót befolyásolja a p53 tumorszuppresszor gén 72. kodonjának polimorfizmusa (a p53Arg izoforma érzékenyebb az E6-mediált degradációra), így a beteg p53 genotípusa genetikai kockázati tényezőként szerepelhet. A p53 fehérje mutációi révén is kulcsszerepet játszik a karcinogenezis folyamatában. A p53 gén mutációja a különböző daganatok közel 50%-ban fordul elő, emiatt a gén mutációjának, mint lehetséges etiológiai faktornak a vizsgálata is fontos lehet – különösen a HPV negatív gégecarcinomák esetén.
Munkánk során 34 laphámsejtes laryngealis carcinomában szenvedő beteg primer tumor mintáját vizsgáltuk. A HPV DNS kimutatása és tipizálása konszenzus nested MY/GP PCR-rel és az amplimerek restrikciós hasításával történt. A betegek p53 kodon 72 genotípusának meghatározásához allél-specifikus PCR-t használtunk, majd a genotípusok megoszlását chi-négyzet teszt felhasználásával véradókból álló kontroll populáció (N=87) genotípus megoszlásához viszonyítottuk. Jelenleg folyik a p53 génben előforduló mutációk vizsgálata. Az exonokat specifikus primerekkel amplifikáljuk, majd SSCP analízissel válogatjuk ki az eltérő futási mintázatú, azaz feltehetően mutációt hordozó mintákat, ezután a p53 mutációs eredményeket összevetjük a HPV pozitivitási adatokkal.
Mintáink 51.5 %-ában (17/33) találtunk HPV DNS-t, 7-7 esetben HPV6 és 16, 3 esetben pedig HPV11 genotípust azonosítottunk, azaz mintáinkban hasonló arányban fordulnak elő alacsony és magas onkogenitású HPV típusok. A p53 genotípusok gyakorisága nem különbözött szignifikánsan sem a kontroll csoport *vs* összes carcinomás beteg (p=0.052), sem pedig a kontroll csoport *vs* HPV pozitív carcinomás beteg (p=0.066) összehasonlításakor, bár a p53ArgPro genotípus halmozottan fordult elő a betegcsoportokban. Eredményeink alapján a p53 heterozigóta genotípus genetikai kockázati tényezőként szerepelhet, bár ezen feltevés igazolásához nagyobb mintaszámú betegcsoporton végzett vizsgálat szükséges.

Témavezető: Dr. Szarka Krisztina

Udvari Noémi Izabella VI. é. ÁOK.
DEOEC Pszichiátria Tanszék

NEUROKOGNITÍV FUNKCIÓK VIZSGÁLATA MAJOR DEPRESSZIÓBAN SZENVEDŐ BETEGEKEN

Az unipoláris major depresszió alaptünetei közé tartozik a tartósan nyomott hangulat, az érdeklődés és örömre való képtelenség, motiváció és energia csökkenése. A pszichológiai (pl. motivációs, emocionális) tünetek kognitív deficittel járhatnak. Munkánk során a kognitív funkciók változását vizsgáltuk major depresszióban szenvedő betegeken.

Ehhez egy speciális neuropszichológiai számítógépes vizsgálómódszert, a CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) komputerizált tesztcsomagot használtuk, amely 13 tesztből áll, a kognitív funkciók szinte teljes körét lefedve: vizuális emlékezet, figyelem, munkamemória és tervezés. A tesztek egy részében a teljesítmény csökkenése frontostriatalis, a másik részében temporalis és parietalis diszfunkcióra utal.
Kiválasztottunk DSM-IV szerint major depresszióban szenvedő, pszichotikus tünetek nélküli betegcsoportot és életkorban, nemek arányában ennek megfelelő kontroll csoportot. A depresszió súlyosságát HRSD (Ham-D, Hamilton Rating Scale for Depression, Hamilton, 1960), Beck önbecslő skála (1967), illetve MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) segítségével becsültük.

A CANTAB tesztek eredményeinek értékelése az angol adatbázis nemre, életkorra standardizált értékei alapján történik. A programcsomag megadja a vizsgált paraméter standard értéktől való eltérését, majd átlagoltuk és szignifikanciát számítottunk. Megvizsgáltuk, hogy milyen összefüggés van a depresszió súlyossága, az életkor és a tesztekben nyújtott teljesítménycsökkenés között

Szignifikáns eltérést találtunk azokban a tesztekben, amelyek a memória, a figyelmi, a pszichomotoros és a végrehajtó funkciók zavarára utalnak. Legnagyobb mértékű eltérés a vizuális memóriában tapasztalható, ami gyrus parahyppocampalis patofiziológiai szerepére utal depresszióban. Eredményünk Alzheimer dementiahoz hasonló patomechanizmust vet fel depresszióban. A depresszió súlyossága egyértelműen korrelál a kognitív hanyatlással, az életkorral nem találtunk ilyen szoros összefüggést.

Témavezető: Dr. Égerházi Anikó

Újj Anikó ÁOK VI. év
DEOEC Gyermekklinika

A CYSTAS FIBROSISOS GYERMEKEK GONDOZÁSI EREDMÉNYEI DEBRECENBEN ÉS HAJDÚ – BIHAR MEGYÉBEN

A cysticus fibrosis az egyik leggyakoribb öröklött anyagcserebetegség. Az AR módon öröklődő kórkép hátterében számos mutáció állhat, amelyek különböző súlyosságú formában manifesztálódhatnak. A pathogenesis alapja a sűrű, viscosus váladék termelődése, amely több szervben is károsodást okoz. A progresszió szempontjából döntő a tüdő érintettsége, amelyben a váladék pangása miatt gyakoriak a súlyos infectiok, tartós bakteriális kolonizáció alakulhat ki – mindez végül a tüdő funkcionális és strukturális károsodásához vezet.
Munkám során 23, részben a DEOEC Gyermekklinika részben a Kenézy Gyula Kórház – Rendelőintézet Gyermekosztályán gondozott gyermek adatait dolgoztam fel (1994 – 2003). A vizsgálatba 13 fiút (56.6%) és 10 leányt (43.4%) vontam be, átlagéletkoruk 10.56 (±7.91) évnek adódott.
A feldolgozás során megállapítottam, hogy minden, az országos score rendszer értékelése alapján kitűnő általános állapotú gyermeknél születés után 5 éven belül diagnosztizálták a betegséget. A vizsgált gyermekek körében az első 3 életévben a gastrointestinalis tünetek domináltak. Az összes kp. súlyos állapotú gyermek esetében a deltaF508 mutáció volt kimutatható. A Pseudomonas aeruginosával tartósan kolonizálódott gyermekek 2/3-a kp. súlyos állapotú volt, amelynek a tüdőben kialakult elváltozás az oka. A légutakból származó leggyakoribb kórokozók a szakirodalomnak megfelelően alakultak: Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Haemophylus influenzae. A S. aureus általában érzékenynek bizonyult a vizsgált antibiotikumokra. A P. aeruginosa csak széles spektrumú antibiotikumokra volt érzékeny (fluoroquinolonok, carbapenemek, III. generáció cephalosporinok) általános rezisztencia mellett, amely változott a kezelés során.
Mindezek alapján kiemelhető a korai diagnózis felállításának, a gondozásnak, a rendszeres tenyésztéseknek és a megfelelő antibiotikus kezelésnek a szerepe a CF – es gyerekek általános állapotának alakulásában és a késői következmények megelőzése szempontjából.

Témavezető: Dr. Felszeghy Enikő

Vad Eszter, Késmárky-Kodak András, ÁOK, IV. évf.
DEOEC, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

A CIPROFLOXACIN ÉS A MEROPENEM KÖZÖTTI SZINERGIZMUS VIZSGÁLATA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* TÖRZSEK KÖRÉBEN

A kórházi *Pseudomonas aeruginosa* törzsek egyre gyakrabban észlelhető multirezisztenciája szükségessé tette, hogy vizsgáljuk a különböző antibakteriális szerek kombinációja során kialakuló szinergista hatást. A kórházi *Pseudomonas* fertőzések kezelésében mind a carbapenemek (imipenem, meropenem), mind pedig a ciprofloxacin igen elterjedtek. A hagyományos korongdiffúziós teszt nem alkalmas a szinergista hatás kimutatására.

37 *Pseudomonas aeruginosa* törzs esetében vizsgáltuk a meropenem és ciprofloxacin szinergista hatását a National Comittee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) által ajánlott kettős E-teszt módszerrel. Meghatároztuk a minimális gátló koncentrációt (Minimal Inhibitory Concentration, MIC) a meropenemre és a ciprofloxacinra külön-külön és a két szerre együttesen is. Az NCCLS kritériumai alapján érzékenynek tekinthető a törzs, ha a MIC érték kisebb, mint 4 mg/l. A vizsgált törzsek vagy meropenemre, vagy ciprofloxacinra, vagy mindkét szerre rezisztensek voltak a korongdiffúziós módszer alapján. A kettős E-teszt módszerrel 23 (62 %) esetben észleltük a két szer szinergista kölcsönhatását, amely a közös MIC érték 4 mg/l-nél kisebb koncentrációját eredményezte. Négy esetben csökkent ugyan a MIC érték, de nem érte el az NCCLS által meghatározott kritikus koncentrációt. Tíz esetben a MIC értékek nem változtak a két szer együttes adása esetén sem.

A módszer alkalmazásával más szinergista kombinációk is vizsgálhatók, így hatékony és gyors segítséget tudunk nyújtani a klinikusoknak a terápia megválasztásában multirezisztens *Pseudomonas* fertőzés esetén.

Témavezető: Dr. Szabó Judit

Varga Zsuzsa, V. é. ÁOK.
III. sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék

KÓRLEFOLYÁS JELLEGZETESSÉGEI IDIOPATHIÁS INFLAMMATORIKUS MYOPATHIÁKBAN

A polymyositis (PM), a dermatomyositis (DM) és az overlap myositis (OM) az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) csoportjába tartozó, poliszisztémás autoimmun kórképek. A betegeket kórlefolyás szempontjából 4 alcsoportba lehet besorolni: akut-fulmináns, monofázisos, polifázisos és krónikus progresszív.
Jelen tanulmányban elemeztük a PM/DM/OM-es betegek kórlefolyásának jellegzetességeit. 111 definitív diagnózisú beteget vizsgáltunk. A PM/DM/OM diagnózisa minden esetben a Bohan és Peter által kidolgozott diagnosztikai kritériumrendszernek megfelelően történt. A 111 vizsgált betegből 62 volt PM-es, 29 DM-es és 20 OM-es. A minimális követési idő 24 hónap, a követési idő medián értéke 98,1 hónap volt. Minden alcsoportban szignifikánsan gyakrabban jelentkezett a betegség az őszi hónapokban. A kórlefolyás 5 (4%) esetben volt akut-fulmináns, 51 (46%) betegnél monofázisos, 42-nél (38%) polifázisos és 13-nál (12%) krónikus progresszív. Az átlagéletkor és a nemek aránya valamennyi alcsoportban hasonló volt valamennyi kórlefolyás típusban. A krónikus progresszív és polifázisos kórlefolyású betegeknél szignifikánsan hosszabb idő telt el a kezdeti tünetek jelentkezése és a diagnózis felállítása között. A kezdeti CK és LDH enzimek emelkedése nem mutatott szignifikáns különbséget az egyes alcsoportok között, azonban a kezdeti izomerő csökkenés szignifikánsan nagyobb volt az akut-fulmináns lefolyású esetekben. A diagnózis felállításától az első remisszióig eltelt idő a monofázisos és polifázisos betegeknél hasonló volt. A polifázisos csoportban részletesebben elemeztük a kórlefolyás jellegzetességeit. A diagnózis felállításától az első relapszusig eltelt idő 2 és 72 hónap között volt, legnagyobb valószínűséggel az első 24 hónapban következett be. A relapszusok száma átlagosan 2,95 (1-10) volt, kialakulásukkal kapcsolatban szezonális összefüggés nem állapítható meg.
A kórlefolyás vizsgálata során arra a következtetésre jutottunk, hogy a diagnózis időpontja évszakfüggő, míg a relapszusok előfordulása nem. A kórlefolyás típusát nem befolyásolja a klinikopathológiai alcsoport, a kor, a nem, azonban a kezdeti izomerő csökkenés mértéke és a diagnózis késése igen. A relapszusok előfordulási gyakoriságának kezeléssel való összefüggése azt mutatja, hogy leggyakrabban fenntartó terápia során, illetve annak leépítésekor következik be a visszaesés.

Témavezetők: Dr. Dankó Katalin, Dr. Ponyi Andrea

Varga Zsuzsa VI. é. ÁOK.
DEOEC Családorvosi Tanszék

DYSLIPIDAEMIÁS PÁCIENSEK GONDOZÁSÁNAK GYAKORLATA HÁZIORVOSI PRAXISOKBAN

A dyslipidaemiák szerepe meghatározó az atherosclerosis folyamatában, a betegcsoport gondozása emiatt a cardiovascularis szekunder prevenció fontos területe. A munka célja a háziorvosi praxisokban dyslipidaemia miatt gondozott páciensek körében a gondozást indokló lipid/lipoprotein eltéréseknek, az egyéb rizikótényezők társulásának, a dyslipidaemia kialakulását/kezelését befolyásoló betegségeknek és a dyslipidaemia kezelésében alkalmazott eljárásoknak a vizsgálata volt.
A vizsgálatba 39 háziorvosi praxis 397 dyslipidaemiás betegét vontuk be; a férfiak aránya 49,4 %, a nőké 50,6 % volt. A vizsgáltak 57,2 %-a 36-60 éves, 41,8 %-a 60 éven felüli, 1 %-a 36 éven aluli volt. A gondozásra az esetek 93,3 %-ában hypercholesterinaemia, 70,3 %-ában hypertriglyceridaemia, 18,7 %-ában a HDL-C szint csökkenése miatt került sor; az eltérések gyakori társulása volt észlelhető. Hypertonia a gondozottak 77,0 %-ában, szénhidrát-anyagcserezavar 41,7 %-ában, emelkedett BMI érték 43,2 %-ában volt kimutatható. A dohányzók aránya 26,5 %, a leszokottaké 13,2 % volt. A vizsgáltak 56,5 %-ában cardiovascularis, 18,6 %-ában cerebrovascularis, 20,3 %-ában perifériás vascularis érintettség, 4,8 %-ában pedig vesebetegség volt kimutatható. Életmód változtatásra az érintettek 75,6 %-a törekedett. A gyógyszeres kezelés aránya 87,7 % volt; a statinok alkalmazására 81,7 %-ban, fibrátok adására 29,6 %-ban került sor, a kombinált kezelés aránya 11,5 % volt. Megállapítható, hogy a dyslipidaemia miatt gondozottak jelentős hányada középkorú, nemi különbség nem mutatható ki. Az egyéb cardiovascularis rizikófaktorok társulása gyakori, a dyslipidaemia a metabolikus szindróma részjelensége. Az atherosclerotikus érintettség gyakorisága jelentős. A gyógyszeres kezelésben részesültek aránya jónak ítélhető.
A gondozás eredményességét tekintve: a gondozottak 15 %-ánál értek el 5,2 mmol/l alatti összcholesterin szintet, 34 %-ban 1,7 mmol/l alatti triglicerid szintet és a gondozottak 79,5 %-ánál sikerült elérni 1 mmol/l feletti HDL-C értéket.

Témavezetők: Dr. Jancsó Zoltán, Prof. Dr. Ilyés István

Várkonyi Andrea VI. é. ÁOK
DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológia Intézet
FXIIIB ALEGYSÉG KVANTITATÍV MEGHATÁROZÁSA ELISA TECHNIKÁVAL

A XIII- as alvadási faktor (FXIII) A és B alegységekből álló heterotetramer zimogén protranszglutamináz (FXIII A_2B_2), mely a plazmában 14-28 mg/L koncentrációban van jelen. A FXIII-B alegység mennyiségének ~50%-a plazmában szabadon kering, az A alegység a nagyon ritka FXIII-B hiányt kivéve csak komplexben fordul elő. Az A alegység potenciálisan aktív, míg a B alegység carrier/inhibitor funkcióval bír. Az aktivált FXIII a fibrinszálak keresztkötésével stabilabb fibrinhálót hoz létre, az α_2-antiplazmint kovalensen a fibrinhez köti, ezáltal a fibrinolízissel szemben ellenállóbbá teszi azt, de szerepet játszik a sebgyógyulásban, és a terhesség megtartásában is. A FXIII öröklött hiánya ritka és súlyos vérzékenységet okoz, gyakran élethosszig tartó pótló terápiát igényel. Szerzett FXIII hiány sokkal gyakrabban alakul ki és különböző betegségekhez társulhat.
Az öröklött és szerzett deficienciák diagnózisához a FXIII aktivitásának meghatározásán kívül a komplex és az egyes alegységek antigén koncentrációjának meghatározására is szükség van. Ezért az intézetben a FXIII alegységei ellen számos monoklonális antitestet fejlesztettek ki, melyek felhasználásával a komplex és az A alegység meghatározására szendvics ELISA módszereket dolgoztak ki. Jelen munkánkban a meglévő FXIII-B specifikus monoklonális ellenanyagok tesztelését, a kiválasztott antitestek segítségével a FXIII-B alegység meghatározására alkalmas ELISA rendszer kifejlesztését tűztük ki célul.
Húsz anti-FXIII-B antitestet vizsgálva 4 antitest párt találtunk, melyek szendvics ELISA kidolgozására alkalmasak. A négy pár közül kiválasztottuk az 1D2D6-1B3H6 párt, melyek közül az 1D2D6 a plazma FXIII ELISA-ban is szerepel. A két antitestről direkt kompetitív ELISA-val és indirekt ELISA-ban számolt additivitási index alapján igazoltuk, hogy a B alegység különböző epitópjait ismerik fel. Az 1D2D6 antitestet biotinnal, az 1B3H6 antitestet HRPO enzimmel jelöltük. Az ELISA során első lépésben FXIII-B standard sort és hígított plazma mintákat mérünk streptavidinnel fedett ELISA plate lyukaiba, majd közvetlenül utána a biotinált 1D2D6 és HRPO jelzett 1B3H6 antitestek megfelelő hígítását. 60 perc inkubáció után a lekötődött komplex mennyiségét TMB szubsztrát hozzáadásával mutatjuk ki. A módszer 0-80 ng/mL FXIIIB koncentráció tartományban lineáris, a szabad B alegységet és a komplexben lévő alegységet egyaránt kimutatja.

Témavezető: Dr. Katona Éva

Velegi Marietta
DEOEC Családorvosi Tanszék

DOHÁNYZÁSI SZOKÁSOK ÉS AZ AZOKAT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK EGY KISVÁROS 10-18 ÉVES DIÁKJAI KÖRÉBEN

Célkitűzés: Egy kisváros (Karcag) 10-18 éves tanulói között vizsgáltuk a dohányzási szokásokat és az ezeket befolyásoló tényezőket. **Módszer:** Kérdőíves. A kérdőívet a WHO Global Youth Tobacco Survey kérdőíve elveinek alapján állítottuk össze. A kérdőív kitöltése önkéntes és anonim volt. Az adatokat SPSS statisztikai programmal dolgoztuk fel. A választási lehetőségű kérdésekre adott válaszok megoszlását és az egyes kérdésekre adott válaszok megoszlását a dohányzók és a nem dohányzók között khi^2 próbával vizsgáltuk. **Eredmények:** 200 kérdőívet osztottunk ki, 192 kérdőív került feldolgozásra. (96%-os válaszadási arány) Nemek megoszlása: 26% fiú és 74% lány. Általános iskolás: 61, gimnazista: 56, szakközépiskolás: 25 és szakiskolás: 50 tanuló volt. A diákok 36%-a alkalmi vagy rendszeres dohányos, 29%-a kipróbálta és csak 35%-a nem gyújtott rá soha, 20%-uk az iskolában is dohányzott. Leggyakrabban a light típusú cigarettákat szívták. A dohányzás leggyakrabban a bulizáshoz kapcsolódott. A legtöbben a megnyugtató és a barátokat összekötő hatása miatt választották a dohányzást. A nem dohányzók leggyakrabban egészségük védelmét és a rászokás veszélyétől való félelmet jelölték meg visszatartó okként. A szülők gyermekük dohányzását leggyakrabban elfogadták, de nem helyeselték, vagy nem is tudtak róla. A tanulók 40%-a több egészségkárosító hatást is ismert, viszont 12%-uk egyet sem. A legjelentősebb dohányzást befolyásoló tényezőnek a barátok dohányzása és bíztatása bizonyult. Szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a dohányzást idősebb korban, a családban előforduló szenvedélybetegség és dohányzó családtag esetén, azoknál, akik nem az édesanyjukkal éltek, a rosszabb tanulmányi eredményűek és a szakiskolai tanulók között. Nem találtunk összefüggést a dohányzás és a vizsgálatban résztvevők neme, anyagi helyzete, sportolása, vallásossága, a szülők iskolai végzettsége, az egészségkárosító hatások ismerete és a dohányzással összefüggő betegségek a családban való előfordulása között. **Következtetések:** Felmérésünkben a diákok 12 éves koruk körül kezdtek dohányozni, 18 éves korára 77%-uknak volt dohányzási tapasztalata, közülük 22% alkalmi és 33% rendszeres dohányzóvá vált. Ezek az adatok is igazolják, hogy már az általános iskolák felső tagozatos osztályaiban szükséges a dohányzás elleni felvilágosító, nevelő tevékenység. Ha ebben a korosztályban sikerül pozitív eredményeket elérni, nagyobb remény van arra, hogy a dohányzás káros hatásaival összefüggésbe hozott betegségek morbiditása és mortalitása csökkenjen.

Témavezető: Dr.Márton Hajnalka

Végső Aranka
Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum

SZÉRUM ÉS VIZELET INTERLEUKIN-6 SZINT VÁLTOZÁSOK PLATINA SZÁRMAZÉKOKKAL KEZELT GYEREKEKBEN

A munka célja:

Platina származékokkal kezelt szolid tumoros gyerekekben kimutatható a vesefunkció romlása. Korábbi vizsgálatokban a cystatin-C (cysC) és az N-acetyl-béta-D-glükózaminidáz (NAG) emelkedését mutattuk ki a kezelés utáni szérum és vizelet mintákban.
A jelen vizsgálat célja az interleukin-6 (IL-6) és a különféle vesefunkciós paraméterek közötti összefüggés kimutatása volt.

Módszerek:

Kezelés előtt illetve kezelés utáni három egymást követő napon begyűjtött 90 szérum és vizelet mintákban ELISA módszerrel mértük az IL-6 szintet. A glomeruláris funkciót a szérum és a vizelet kreatinin és cys-C koncentrációjának mérésével,
a proximális tubulus funkciót a vizelet NAG és mikroalbumin ürítéssel, a disztális tubulus funkciót a szérum és vizelet ozmolaritás mérésével monitoroztuk.

Eredmények:

A glomeruláris markerek, mint a cys-C ($p<0,01$) és a szérum kreatinin ($p<0.001$) szignifikáns összefüggést mutattak ($p<0,05$) az IL-6 koncentrációval. A proximális tubulus markerek, mint az NAG ($p=0,04$), és mikroalbumin ($p<0.01$) Ugyancsak szignifikáns összefüggést mutattak az IL-6 koncentrációval.

Következtetések:

Jelen megfigyeléseinket előzetes eredményeknek tartjuk, amelyek arra utalnak, hogy az IL-6 ürítés vesekárosodás markere citosztatikus kezelés alatt álló gyermekekben. További munkánk során eredményeink megerősítését és kórélettani hátterének tisztázását tűzzük ki célul.

Témavezető: Dr. Bárdi Edit

Zolnai Antal Csaba VI. évf. ÁOK
DE OEC Nukleáris Medicina Tanszék

ROI ELHELYEZÉS HATÁSA ENDOCRIN ORBITOPATHIÁS BETEGEK 99MTC-DTPA KOPONYA SPECT VIZSGÁLATI EREDMÉNYÉRE.

Bevezető: A 99mTc-DTPA komplex dúsulását detektáló koponya-SPECT vizsgálat gyors, költséghatékony diagnosztikai módszer endokrin orbitopathiás (EOP) betegek kórismézésében, illetve a retrobulbáris gyulladásos folyamatok stádiumának és aktív voltának meghatározásában.
Cél: Tanulmányunk célja megvizsgálni a különböző síkokban előállított koponya SPECT metszetösszegképeken az orbitális és agyi régiókra elhelyezett ROI-k (region of interest) eredménybefolyásoló hatását. Rutinszerűen eddig ugyanis a transverzális és sagittális síkokban történtek az értékelések. Munkámban a coronális síkban történő ROI elhelyezés eredmény-befolyásoló hatásának elemzését tűztem ki célul. A coronalis síkú ROI-k felhelyezése mellett, az egyes betegek MR-eredményeit és a jó specificitási mutatókkal rendelkező transversalis és sagittális síkú felvételek értékeit használtam referenciaként.
Betegek és módszerek: Tanulmányunkban 48 exophthalmusos betegről készült 99mTc-DTPA koponya (96 szem) felvételt elemeztünk. A coronális (COR) síkban kialakítottunk a retrobulbáris folyamatokra jól adaptálható, az anatómiai struktúrákat is figyelembe vevő ROI-formát. Az orbitában mért radiofarmakon-felvételt összehasonlítottuk a már elkészült MR-pontszámokkal. (Ezek 0,1,2,3,4 lehetnek, az érintettnek ítélt szemizmok száma alapján), Kapott eredményeinket összevetettük a már meglévő sagittális (SAG) és transverzális (TRV) síkokban számított felvett aktivitás értékekkel.
Eredmények: a különböző metszeti irányoknál (COR, SAG) kapott átlagok összehasonlítása: ANOVA módszerrel, a TRV irányúé Welch-f. robosztus próbával történt. Megállapítottuk hogy a radiofarmakon-felvétel jól korrelál az MR pontszámmal (COR: $P<0.01$, SAG,TRV: $P<0.001$). A páronkénti összehasonlítás szerint:az MR=0 és MR=1 részcsoport NEM különbözik szignifikánsanaz MR=2 és MR=3 –as csoport szignifikánsan magasabb felvételű az MR=0 kontrollcsoportnál (Dunnett-féle t-próba: COR: P=0.011; SAG: P=0.001, 0.016; TRV: $P<0.001$)ROC elemzés: a különböző MR pontszámmal jellemzett csoportok szétválasztására az egyes metszetsorokon rajzolt ROI-k hatékonysági sorrendje: TRV > SAG > COR.
Következtetések: Eredményeink alapján a coronalis síkú ROI-k felvett aktivitásértékei kisebb mértékben korrelálnak az MR score értékekkel, mint a sagittalis és transversalis síkok ROI-elhelyezéseinél. Úgy tűnik, hogy a coronalis síkban előállított metszeti részösszegképeken rögzített ROI-k felvett aktivitás-értékei kevésbé specifikusak az exophtalmusos szemek gyulladásos aktivitásának vizsgálatára.
Témavezető: Prof. Galuska László

Zolnai Antal Csaba, ÁOK VI
DE OEC Szemészeti Klinika
RETINÁLIS ÉRÁTMÉRŐK MEGHATÁROZÁSA DIGITÁLIS ANGIOGRÁFIÁVAL

Cél: Retinális érátmérők analizálása digitális angiográf segítségével.
Betegek és módszerek: 25 fiatal (átlag életkor 24,34 év, SD 1,43) és 25 idősebb (55,96 év, SD 1,57) egészséges személyt vizsgáltunk, akik sem szemészeti, sem szisztémás betegségben nem szenvedtek. A statisztikai elemzést javítandó, kizárólag jobb szemek kerültek be a tanulmányba. A szemfenékről vörösmentes digitális fényképeket készítettünk Zeiss FF 450 plus fundus kamerával. A szívciklussal szinkron kaliberingadozások kiküszöbölésére egy szem esetében percenként 40 felvételt készítettünk. A felvételek elemzése integrált szoftver segítségével, manuális kiértékeléssel készült. Meghatároztuk a temporális alsó aretiola és venula átmérőjét, közvetlenül a papilla szélnél. Az adatok értékeléséhez a Wilcoxon tesztet használtuk. A különbségeket $p<0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.
Eredmények: A fiatal korcsoportban az artériák átmérőjét 0,0863 mm-nek (SD 0,0126), a vénák átmérőjét 0,1221 mm-nek (SD 0,0157) találtuk. Az idősebb korcsoport hasonló értékei 0,09556 mm (SD 0,0141) ill. 0,140 mm (SD 0,0254) voltak. A korcsoportok közötti artériás és vénás kaliber különbségeket szignifikánsnak találtuk ($p<0,0001$).
Megbeszélés: A digitális funduskamera alkalmasnak bizonyult a szemfenéki erek méretének pontos meghatározására, függetlenül az életkortól. Az általunk kapott eredmények megegyeznek a nemzetközi irodalomban találtakkal.

Témavezető: Dr. Módis László