

A DEBRECENI EGYETEM
FOGORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA (FODI)
ÉS
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA (KODI)
PH.D. HALLGATÓINAK 2015. ÉVI SZIMPÓZIUMA

2015. június 15.

Helyszín: Debreceni Egyetem Klinikai Központ

Szemklinika Tanterem

13.00-13.10: Megnyitó – Prof. Dr. Berta András,
a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola vezetője

I. SEKCIÓ

(13.10-14.00)

A FOGORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA (FODI)
PH.D. HALLGATÓINAK ELŐADÁSAI

ELNÖK:

Prof. Dr. Márton Ildikó
a Fogorvostudományi Doktori Iskola vezetője

13.10-13.20: *Hrubi Edit*, II. éves levelező Ph.D. hallgató

BMP-2 *IN VITRO* CSONTKÉPZŐDÉSRE KIFEJTETT HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Témavezető: Prof. Dr. Hegedűs Csaba

13.20-13.30: *Király Gábor*, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

**ANTIMETABOLITOK ÉS TERÁPIÁS NANORÉSZECSKÉK VIZSGÁLATA EGÉR
EREDETŰ TUMORSEJTEKEN *IN VITRO***

Témavezetők: Prof. Dr. Juhász István, Dr. Szemán-Nagy Gábor

13.30-13.40: Mohácsi Rita, doktorjelölt

AZ OSZTEOPORÓZIS-ÉS CEVIKÁLIS SPONDYLÓZIS VIZSGÁLATA ORÁLIS PANORÁMA RÖNTGENFELVÉTELEN POSZTMENOPAUZÁLIS NŐK KÖRÉBEN

Témavezető: Dr. Angyal János

13.40-13.50: Papp Tamás, III. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

A TOLL-LIKE RECEPTOR 4 FELTÉTELEZHETŐ SZEREPE A FOGFEJLŐDÉS SORÁN.

Témavezető: Dr. Felszeghy Szabolcs

13.50-14.00: Skopkó Boglárka Emese, III. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

FLUOROKINOLONOK OKOZTA ELVÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA A NYÁLMIRIGYEK BEIDEGZÉSÉBEN SZEREPLŐ STRUKTÚRÁKBAN

Témavezető: Prof. Dr. Matesz Klára

14.00-14.30: Szünet (frissítő italok, kávé, szendvicsek)

II. SZEKCIÓ

(14.30-15.40)

A KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA (KODI) PH.D. HALLGATÓINAK ELŐADÁSAI

ELNÖKÖK:

Prof. Dr. Berta András
Prof. Dr. Nemes Zoltán
Prof. Dr. Szekanez Zoltán

a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola programvezetői

14.30-14.40: *Lima Oubiña, I. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató*

F-18 RADIOLABELLING OF CHITOSAN-BASED NANOPARTICLES AND ITS MODELLING REACTION

Tutor: Dr. Varga József

14.40-14.50: *Kasza Márta, II. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató*

A P-SELECITINEK ÉS MÁS TÉNYEZŐK PATHOGENETIKAI SZEREPE A SZEMFENÉKI VASCULARIS TÖRTÉNÉSEKBE

Témavezető: Dr. Nagy Valéria

14.50-15.00: *Flaskó Zsuzsanna, II. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató*

A VÉR PAJZSMIRIGYHORMON SZINTJEINEK HATÁSA A SZARUHÁRTYA TOPO- ÉS TOMOGRÁFIAI VALAMINT BIOMECHANIKAI TULAJDONSÁGAI

Témavezető: Prof. Dr. Módos László

15.00-15.10: *Jóna Ádám, III. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató*

KLINIKAI TAPASZTALATOK HODGKIN LYMPHOMÁBAN, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A KÉSŐI PULMONÁLIS SZÖVŐDMÉNYEKRE

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád

15.10-15.20: Magyar Ferenc, III. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

**A MENTÁLIS STRESSZ, SZORONGÁS ÉS DEPRESSZIÓ, A KOGNITÍV
DISZFUNKCIÓK VIZSGÁLATA HODGKIN LYMPHOMÁS BETEGEKBEN**

Témavezető: Prof. Illés Árpád

15.20-15.30: Orosz Orsolya, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

**NEONATALIS DIABETEST OKOZÓ HOMOZIGÓTA NEUROD1 NULL-MUTÁCIÓ
SZEMÉSZETI FENOTÍPUSÁNAK MEGHATÁROZÁSA**

Témavezető: Dr. Losonczy Gergely

15.30-15.40: Zöld Eszter, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

**INTRAOCULARIS DAGANATOK KLINIKAI EPIDEMIOLÓGIAI ÉS
ANAMNESZTIKUS ADATAINAK FELTÉRKÉPEZÉSE, FINOMTŰ-
ASPIRÁCIÓVAL NYERT BIOPSIÁS MINTÁK CITOLÓGIAI EREDMÉNYÉNEK
FELDOLGOZÁSA**

Témavezető: Prof. Dr. Berta András

16.40: A szimpózium zárása

Aktív részvételére számítva, tisztelettel:

**Prof. Dr. Márton Ildikó
a FODI vezetője**

**Prof. Dr. Berta András
a KODI vezetője**

**Dr. Köröskényi Krisztina
a FODI titkára**

**Dr. Kemény-Beke Ádám
a KODI titkára**

ELŐADÁSKIVONATOK

BMP-2 IN VITRO CSONTKÉPZŐDÉSRE KIFEJTETT HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Hrubi Edit, II. éves levelező Ph.D. hallgató

Bevezetés: A fogászati titán implantátumok integrációs folyamatának felgyorsítása érdekében az egyik legújabb törekvés, növekedési faktorokkal segíteni a csontképződést. Ilyen molekula a Bone Morfogenic Protein 2 (BMP-2) mely elősegíti az osteoblast progenitor sejtek csontképző osteoblast sejtekké történő differenciációját.

Anyag és módszer: BMP-2 homodimer fehérjék hatását vizsgáltuk osteogén differenciációra képes humán sejtvonalakon: embrionális szájpádlás eredetű sejteken (HEPM), humán osteosarcoma sejteken (Saos-2), illetve humán bölcsesség fog pulpából izolált stro-1 pozitív őssejteken (DPSC). Vizsgáltuk továbbá az általánosan használt differenciáltató médium, valamint komponenseinek hatását BMP-2-vel kombinálva. Mértük a sejtek proliferációját, mineralizációját, illetve alkalikus foszfatáz aktivitását, valamint real-time qPCR analízist végeztünk: négy osteogén marker gén expressziós szintjét vizsgáltuk. (Osteopontin, Osterix, Runx-2, BMP-2).

Eredmények: Az általunk vizsgált sejtvonalak eltérően reagáltak a kezelésre. A proliferáció változása alapján BMP-2 hatására a HEPM és Saos-2 sejtekben is differenciációs folyamat indult el, de a mineralizáció vizsgálata, illetve az alkalikus foszfatáz enzim aktivitásának mérése során a HEPM sejtvonalnál nem tapasztaltunk differenciációra utaló további jeleket. Ezzel szemben a Saos-2 sejtekben a BMP-2 és a differenciáltató médium, illetve β -glicerofoszfát között additív hatás volt megfigyelhető. Szintén additív hatás volt DPSC sejtek esetén differenciáltató médium és BMP-2 kombinációját alkalmazva, azonban ez a hatás ebben az esetben nem a β -glicerofoszfáton keresztül valósult meg.

Következtetés: Eredményeink alapján a Saos-2 és a DPSC sejtek alkalmasabbak BMP-2-vel módosított titán lemezek in vitro tesztelésére.

Témavezető: Prof. Dr. Hegedűs Csaba

ANTIMETABOLITOK ÉS TERÁPIÁS NANORÉSZECSKÉK VIZSGÁLATA EGÉR EREDETŰ TUMORSEJTEKEN *IN VITRO*

Király Gábor, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

Napjainkban a tumor kutatásokban, illetve kezeléseknél a szervezet egészére kiterjedő kemoterápiás kezelésekkel szemben egyre inkább a célzott terápiás stratégiák kerülnek előtérbe. Ezen célzott kezeléseknél közé tartoznak a különböző nanorészecskéknek, mint terápiás hordozó anyagokként történő alkalmazása. Az arany nanopartikulumoknak, mint tumor ellenes transzport rendszereknek számos előnyös tulajdonsága van, mint például: biokompatibilisek, szelektíven targetálhatóak, nagy fajlagos felülettel rendelkeznek, valamint alacsony fokú immunválasz alakul ki használatuk esetén. A nanoaranyhoz konjugált különböző antimetabolitok a cél szövetben lévő tumorok elleni védekezésben fontos szerepet tölthetnek be.

A különböző karcinómák kezelésére használt metotrexátot (MTX), illetve albuminnal borított nanoaranyhoz kötött metotrexátot vizsgáltunk viabilitás assay, illetve a sejtek hosszú távú megfigyelésére alkalmas time-lapse videómikroszkópia és digitális képanalízis segítségével.

Az albuminnal borított arany nanopartikulum a sima felszínű nanoaranyhoz képest stabilabb komplexet alkot, ellenállóbb a szervezetben előforduló változó pH-val és sókoncentrációval szemben, illetve a tumor sejtek nagyobb affinitással veszik fel. Előzetes eredményeink alapján kiderült, hogy a nanoarany-MTX komplex kezelés során jelentősebb mértékű citotoxicitás volt megfigyelhető, mint a szabad MTX-el történő kezelés esetén. Ezek alapján úgy gondoljuk, hogy a nanoarany-MTX komplex alkalmas lehet a tervezett állatkísérletekben történő alkalmazásra.

Témavezetők: Prof. Dr. Juhász István
Dr. Szemán-Nagy Gábor

AZ OSZTEOPORÓZIS-ÉS CEVIKÁLIS SPONDYLÓZIS VIZSGÁLATA ORÁLIS PANORÁMA RÖNTGENFELVÉTELEN POSZTMENOPAUZÁLIS NŐK KÖRÉBEN

Mohácsi Rita, doktorjelölt

A rutin orális panoráma röntgenfelvételek (OPT) során a fogak, fogágy, állcsontok és speciális anatómia képletek mellett az általában ábrázolódó nyaki csigolyák vizsgálatára is fontos lenne hangsúlyt fektetni általános stomato-onkológiai szűrővizsgálat során. A generalizált oszteopáthiák csoportjába tartozó oszteoporózis és a mozgásszervi degeneratív megbetegedések közé tartozó cervikális spondylózis szintén vizsgálható különféle mérések és speciális radiomorfometriás indexek által, melyek segítséget nyújthatnak ezen betegségek diagnosztizálásában.

Klinikai kutatásunk során 50 oszteoporózisban (tesztcsoport) szenvedő-és a Debreceni Egyetem Szülészeti-és Nőgyógyászati Klinikán kezelt valamint 50 negatív anamnézissel (kontrollcsoport) rendelkező női beteg orális panoráma röntgenfelvételén végeztük el a különféle méréseket 2 korcsoportban (65 év feletti-és 65 év alatti korcsoport). Mandibuláris kortikális index (MCI), mentális index (MI), panoráma felvételi mandibuláris index (PMI) azok a speciális radiomorfometriás indexek, amelyek az oszteoporózis diagnosztizálásában használhatók kiegészítésként a fotonabszorpciós denzitométer mellett, mely a csontsűrűséget (DEXA) méri a lumbális csigolyákon (L2-L4). A csontsűrűség értéke az ún. T-score, mely segítségével osztályozható az oszteoporózis normál, enyhe és súlyos formákra. Ezen értékek összehasonlításra kerültek a radiomorfometriás indexek által mért-és osztályozott értékekkel. Cervikális spondylózis esetében az intervertebrális rések beszűkülnek, lelapulnak, a csigolyaperem kiboltosul, a zárólemezek megnyúlnak, egyenetlenné válnak, ezáltal a csigolyák alakja megváltozik, magasságuk csökken. A hosszanti szalagok túlzott megfeszülésének következményeként kóros csontújképződés alakul ki, melyek elcsontosodnak, így csontos hidak alakulnak ki, melyek szűkíthetik a rést. A felsorolt tünetek speciális radiológiai mérésekkel bizonyíthatóak.

Az általunk kapott értékek a kornak megfelelőek voltak, a 65 év alatti kontroll csoportban az MCI értékek alakulása a T-score értékekkel összefüggésben állt és a két 65 év alatti korcsoport PMI-értékei között is kifejezett különbség volt megfigyelhető. Érdekes, hogy a 65 év alatti korcsoportokban több szignifikáns értéket kaptunk. Mivel a tesztcsoportban is válogatott negatív anamnézissel rendelkező betegek röntgen felvételeit vizsgáltuk, ezért bizonyítottan hiába nem volt különbség a 2 korcsoport között, a használt mérések ismerete nagy segítséget nyújthat az oszteoporózis korai diagnosztizálásához.

Nyaki csigolyákon történő méréseink során minden csigolya esetén több mérőponton történtek a mérések. Az első mérőponton szignifikáns különbséget tapasztaltunk ismételten a 65 év alatti tesztcsoportban, tehát az alkalmazott mérések szintén nagy segítséget nyújtanak az OPT felvételen ábrázolódó nyaki csigolyák vizsgálatára cervikális spondylózis esetén.

Összefoglalva az említett radiomorfometriás-és a nyaki csigolyákon található röntgen elváltozások és ezek mérése, ismerete segítségül szolgálhat az oszteoporózis és cervikális spondylózis, azaz olyan degeneratív elváltozások, amelyek radiológiai jelekkel bírnak, diagnosztizálásában.

Témavezető: Dr. Angyal János

A TOLL-LIKE RECEPTOR 4 FELTÉTELEZHETŐ SZEREPE A FOGFEJLŐDÉS SORÁN.

Papp Tamás, III. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

Az irodalomban számos közlemény taglalja a Toll-like receptorok (TLR) szerepét az odontoblasztok kapcsán, melyek a dentin csatornába betörő bakteriális infekciót hivatottak detektálni. Érdeklődésünket ezen receptor családból a Toll-like receptor 4 keltette fel, melynek jól ismert a proinflammatorikus és dentin mineralizációt gátló hatása odontoblaszttenyészetben.

Habár számos cikk foglalkozik a TLR4 szerepével odontoblasztok kapcsán, ezidáig a fogfejlődés során nem vizsgálták a feltehető szerepét a TLR4-nek, sem pedig a zománcmátrix mineralizációjára gyakorolt hatását.

Vizsgálataink első lépéseként Western blot segítségével detektáltuk a TLR4 a fogfejlődés harang stádiumában. Majd specifikus agonista (LPS) segítségével aktiváltuk a TLR4 receptort 16.5 napos fogcsírák esetén, melynek esetleges hatását a fogfejlődésre in vitro szövetkultúrában követtük nyomon. A tenyésztett fogcsírák kezelésre adott válaszát pedig immunhisztokémia, hisztokémia, Western blot, in situ hibridizáció és ELISA módszerek segítségével értékeltük. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy az in vitro tenyésztés 5 napja során morfológiai eltérést nem tapasztaltunk a kontrol és LPS kezelt csoport között. A minták szövettani feldolgozása utána immunhisztokémiai vizsgálatot végeztük, mely alapján elmondhatjuk, hogy a TLR4 elsősorban a zománcszervben és a preodontoblasztokban volt detektálható. WB segítségével pedig bizonyítottuk, hogy funkcionálisan aktív receptorok van szó melyek az NF- κ B jelátviteli útvonalat aktiválják. A TLR4 szerepe feltehetően a keményszövetek mineralizációjának a modifikációja a fogfejlődés során. A fogcsíra csökkent mineralizációját hisztokémiai illetve ELISA módszerek eredményeivel támasztottuk alá. In situ hibridizáció emelkedett ameloblastin mRNS szintet mutatott ki a kezelt minták esetében, mely az ameloblasztok fokozott maturációjára utalhat.

Összességben elmondhatjuk, hogy a TLR4 nagy valószínűleg nem csak a dentin mineralizációját befolyásolja, hanem a zománc mátrix érésében is részt vesz, többek között az ameloblasztok érésének befolyásolása kapcsán a rágcsálók fogfejlődése során.

Témavezető: Dr. Felszeghy Szabolcs

FLUOROKINOLONOK OKOZTA ELVÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA A NYÁLMIRIGYEK BEIDEGZÉSÉBEN SZEREPLŐ STRUKTÚRÁKBAN

Skopkó Boglárka Emese, III. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

Bevezetés: A fluoroquinolonok a quinolonok fluorozott származékai. Az állcsontokat érintő szájüregi infekciók kezelése során a fogorvosi gyakorlatban is alkalmazhatóak. Korábbi vizsgálatainkban a nagy nyálmirigyekre kifejtett káros hatásait mutattuk ki, jelen munkában további mirigyeket vizsgáltunk.

Anyagok és módszerek: A kísérletek során felnőtt nőstény Wistar patkányokat 3 vagy 7 napon keresztül kezeltük intraperitoneálisan adagolt pefloxaccinnal. A kontroll csoportnak fiziológiás sóoldatot adtunk. A túlélési idő után az állatokat elaltattuk, majd transzkardiálisan perfundáltuk előbb fiziológiás sóoldattal, majd paraformaldehid 4%-os oldatával. A fixálást követően eltávolítottuk a kisnyálmirigyeket és intraorbitális könnymirigyeket. A blokkokat paraffinba ágyaztuk, majd 10 µm-es metszeteket készítettünk. A hízósejteket toluidinkékkel megfestett szövettani metszeteken vizsgáltuk. A serotoninerg rostok számának eloszlását pedig immunhisztokémiai módszerekkel megfestett szövettani metszeteken számoltuk. Az eredmények statisztikai alátámasztására a Mann-Whitney próbát használtuk.

Eredmények: Vizsgálataink eredménye korrelál a PEF kezelés nagy nyálmirigyekre kifejtett hatásaival, mely szerint a kezelés 3 napján emelkedik a hízósejtek és serotoninerg immunoraktív rostok száma, míg a 7. napra csökken. A hízósejtek 15-20 µm átmérőjűek, granuláltak és a mirigyek kötőszöveti rétegében, míg a serotoninerg rostok elsősorban az acinusok körül találhatóak, ezáltal különíthetők el.

Megbeszélés: Eredményeink a PEF kezelést követően kialakult neuroinflammatorikus folyamatokra utalnak. A hízósejtekből felszabaduló gyulladáshoz vezető mediátorok a serotoninerg rostok károsodását eredményezik, amelynek következménye a mirigyek alulműködése.

Témavezető: Prof. Dr. Matesz Klára

F-18 RADIOLABELLING OF CHITOSAN-BASED NANOPARTICLES AND ITS MODELLING REACTION

Lima Oubiña, I. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

AIM: The aim of this work was to label chitosan-based nanoparticles via [F-18]-4-fluorobenzaldehyde ([18F]-FBA) on one of its amine groups. The reaction was modelled on one of its components, Glucosamine (GlcN), instead of the use of the whole polymer. Subsequently, the developed procedure was applied to chitosan radiolabeling.

MATERIALS AND METHODS: [18F]-FBA was synthesized from 3 mg 4-Formyl-N,N,N-Trimethylanilinium triflate, in a 5 minutes reaction at 80°C, using SCX cartridge to remove side products.

To model chitosan labelling, direct and indirect reductive amination were used, between the carbonyl group of [18F]-FBA with the amine group of GlcN and 1,3,4,6-Tetra-O-Acetyl-2-amino-GlcN (TAGlcN), at different temperatures: 110°C, 70°C, 50°C and room temperature, during 30 minutes. NaBH₃CN was employed as reducing agent. To study the possible aldol side products, we performed the same experiments with N-Acetyl-GlcN and glucose.

The modelling reaction concluded to use direct reductive amination at elevated (70°C and 50°C) temperatures for the labelling of the polymer. The reaction was followed by TLC analysis with samples taken at 5, 10, 20 and 30 minutes.

RESULTS: [18F]-FBA radiochemical yield was 56±10%, with >95% radiochemical purity. For the reaction between FBA and TAGlcN via direct reductive amination, the HPLC-determined conversion yields were: 110°C: 7±1%, 70°C: 42±0.7%, 50°C: 41±4%, room temperature: 20±8%. In case of indirect reductive amination (with TA-GlcN), at 110°C the results are similar, 8±1%, as with direct reductive amination at the same temperature. Room temperature yield was 41±12%, but it took longer time (1h). The reactions with N-Acetyl-GlcN and glucose gave significantly different compounds of less than 5% of activity. When radiolabeling chitosan via [18F]-FBA using direct reductive amination, radiochemical conversion was at 50°C: 33±3%, 46±2%, 60±2%, 68±1%; and at 70°C: 54±4%, 65±2%, 71±1%, 72±1% after 5, 10, 20 and 30 min, respectively.

CONCLUSIONS: Modelling reaction of direct and indirect reductive amination showed that [18F]-FBA reacts mainly with the NH₂ group of GlcN or TA-GlcN, with high yields at 70°C and lower temperatures. In case of absence or blocked amine group, we observed low yield aldol side reactions. These results were successfully applied to chitosan radiolabeling. Both at 50°C and 70°C, after 30 minutes approximately 70% of FBA was built in, but the reaction was faster at higher temperature. This method could be employed for radiolabeling chitosan, or other nanoparticles based on a polymer rich in amine groups.

ACKNOWLEDGEMENTS: This work was supported by FP7-PEOPLE-2012-ITN (316882 RADIOMI project).

Tutor: Dr. Varga József

A P-SELECITINEK ÉS MÁS TÉNYEZŐK PATHOGENETIKAI SZEREPE A SZEMFENÉKI VASCULARIS TÖRTÉNÉSEKBEN

Kasza Márta, II. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

A súlyosfokú látásromlás hátterében két szemészeti vascularis betegség áll, a diabeteses angio/retinopathia és a szemfenéki érelzáródások.

Eddigi munkám során vizsgáltam: egyrészt a könny vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) szintjét szemfenéki érelzáródásban (RVO) szenvedő betegeken, valamint a P-selectinek, E-selectinek pathogenetikai szerepét diabeteses retinopathiában.

Könnyben lévő VEGF szint mérés RVO-s betegeken. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK: 8 szemfenéki thrombotikus beteget vizsgáltunk, akiknél másodlagosan macula oedema alakult ki. A VEGF szintet Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) segítségével mértük meg. Minden betegnél teljes szemészeti vizsgálatot végeztünk (látásélesség meghatározás, réslámpás vizsgálat, látótér vizsgálat és fluorescein angiográfia). A centrális retinális vastagságot Optikai Coherens Tomograph (OCT) segítségével végeztük el. A könny-, és serum mintákat a diagnosis megállapításakor, majd 1, és 4 hét múlva vettük le, és vizsgáltuk meg. EREDMÉNYEK: Az RVO-s betegek study szemén mért könny VEGF szint minden alkalommal szignifikánsan magasabb volt, mint a fellow eye-on (paired t-teszt, $p_1=0.01$, $p_2=0.02$, $p_3=0.006$). Az RVO-s betegek study könnyében mért VEGF szint pozitívan korrelált a serum VEGF szinttel ($r=0.21$), ugyanakkor ez a korrelációs tendencia erősebb volt a másik szem és a serum VEGF szintek között ($r=0.33$). KÖVETKEZTETÉS: Tudomásunk szerint, RVO-s betegek könnyéből elsőként határoztunk meg a VEGF szintet. A könny VEGF szint változásának a segítségével követhető az RVO stádiuma. Ez egy non-invazív és objektív vizsgálómódszer, melynek a segítségével megbecsülhető a másodlagos macula oedema mértéke, valamint a kezelés hatásossága.

P-selectin, E-selectin szint mérés diabeteses betegeken. Diabeteses betegek esetén vizsgáltuk a P-selectin, E-selectinek, valamint a HbA1C pathogenetikai szerepét a diabeteses retinopathia különböző stádiumaiban. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK: Összesen 57 különböző stádiumú diabeteses retinopathiás betegen (1. csoport: funduson diabeteses jel nem látható, 2. csoport: diabeteses háttérretinopathia, 3. csoport: proliferatív diabeteses retinopathia), illetve 14 kontroll tagjain határoztuk meg a P-selectin, E-selectin, valamint a HbA1C szinteket. Eredményeinket statisztikai teszt segítségével elemeztük, valamint korrelációs analízist is végeztünk. EREDMÉNYEK: A 3 csoport és a kontroll csoport tagjai között szignifikáns eltérést találtunk HbA1C tekintetében ($p=0.03$). Az 1. csoport betegeken az E-selectin értékek negatív korrelációt mutattak ($p=0.035$), valamint a kötött P-selectin és a solubilis E-selectin értékek között is negatív korreláció áll fenn ($p=0.021$). Ezzel ellentétes korreláció állapítható meg a solubilis, és a kötött P-selectin között a 3. csoport páciensein ($p=0.031$). KÖVETKEZTETÉS: Munkánk során igazoltuk, hogy a HbA1C értékek és a diabeteses retinopathia súlyossági foka között összefüggés van. Pozitív összefüggést találtunk a solubilis P-selectin és a proliferatív diabeteses retinopathia között is. Ezzel ellentétes összefüggést igazoltunk a P-selectinek és E-selectinek tekintetében DM, de még angio/retinopathia jeleit nem mutató betegeken. Így igazolódni látszik a P-selectinek és az E-selectinek pathogenetikai szerepe DM angiopathia és atherosclerosis kialakulásában. Eredményeink alapján az emelkedett P-selectin, E-selectin esetén diabeteses betegeken késleltetheti az angio/retinopathia kialakulását az antithrombocytá kezelés.

Témavezető: Dr. Nagy Valéria

A VÉR PAJZSMIRIGYHORMON SZINTJEINEK HATÁSA A SZARUHÁRTYA TOPO- ÉS TOMOGRÁFIAI VALAMINT BIOMECHANIKAI TULAJDONSÁGAIRA

Flaskó Zsuzsanna, II. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

Célkitűzés: Célunk a pajzsmirigyhormonok vérben lévő szintjének a cornea topo- és tomográfiai, valamint biomechanikai tulajdonságaira gyakorolt hatásainak vizsgálata.

Módszer 757 szemet (376 bal, 500 férfi) vizsgáltunk TMS-5 topográf (keratoconus (KC) index: KCI; KC severity index: KSI), Pentacam HR tomográf (keratoconus prediction index: KPI; keratoconus index: KI; central keratoconus index: CKI) és Ocular Response Analyzer (corneal resistance factor: CFR; corneal hysteresis: CH; keratoconus match index: KMI) segítségével. A vér pajzsmirigyhormon szintjei (TSH, FT3, FT4) alapján euthyroid (n=563) vagy hypothyroid (n=194) csoportba soroltuk a betegeket. Statisztikai elemzést Pearson-korrelációs analízis és generalizált lineáris modell alkalmazásával végeztünk.

Eredmények: A Pearson-korrelációs analízis a KMI ($p=0,040$; $p<0,001$; $p<0,001$), KCI ($p=0,037$; $p<0,001$; $p=0,001$) és KSI ($p=0,005$; $p<0,001$; $p<0,001$) értékek vér TSH, FT3 és FT4 szintjeivel való korrelációját igazolta. A KPI ($p=0,001$; $p=0,009$) és a KI ($p=0,001$; $p<0,001$) értékek az FT3 és FT4 szintekkel korreláltak. Nem volt kimutatható korreláció a CKI ($p>0,133$) érték és a vér pajzsmirigyhormon-szint között, valamint a KPI ($p=0,056$), a KI ($p=0,540$) értékek és a vér TSH szintje között. A generalizált lineáris modell az FT3 szint leginkább KMI-re gyakorolt szignifikáns hatását ($p=0,029$) igazolta, azonban a TMS-5, Pentacam és ORA egyéb paramétereire a vér TSH, FT3 és FT4 szintje szignifikánsan nem volt hatással ($p>0,070$).

Következtetés: A vér TSH, FT3 és FT4 szintjei hatással lehetnek a szaruhártya topográfiai (KCI, KSI), tomográfiai (KPI, KI) és biomechanikai (KMI) keratoconus specifikus indexeire. Patológiásan emelkedett KMI érték kórjelző lehet csökkent vér FT3 szintre és hypothyreosisra.

Témavezető: Prof. Dr. Módis László

KLINIKAI TAPASZTALATOK HODGKIN LYMPHOMÁBAN, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A KÉSŐI PULMONÁLIS SZÖVŐDMÉNYEKRE

Jóna Ádám, III. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

Bevezetés: A Hodgkin lymphomás (HL) betegek túlélése a korszerű rizikó- és válaszadaptált kezelésnek köszönhetően sokat javult az utóbbi évtizedekben. A túlélés javulásával azonban egyre inkább előtérbe kerülnek a kezelés mellékhatásai, melyek közül a jelenleg első vonalban használatos ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) és mellkast érintő irradiáció tüdőkárosodással járhat. A bleomycin okozta tüdő toxicitás az ABVD-vel kezelt Hodgkin lymphomás betegek (HL) 20-46%-ban jelentkezik. A bleomycin hydroláz (BLMH) egy olyan enzim, amely befolyásolhatja a tüdőfunkciót a bleomycin inaktiválása révén. Vizsgálni kívántuk a BLMH gén A1450G (rs1050565) SNP hatását a HL-es betegek késői pulmonális mellékhatásaira.

Betegek és módszerek: Felmértük a Belgyógyászati Intézetében 2012.02.01. és 2013.03.31 között hematológiai szakrendelésünkön megjelenő korábban kezelt HL betegek tüdőstátuszát retrospektíven St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), spirometria, mellkasröntgen és dinamikus tüdőszcintigráfia segítségével. Később ezen betegek perifériás EDTA-s vérmintáiból megállapítottuk a genotípus összetételüket TaqMan genotípusozó assay segítségével.

Eredmények: Összesen 147 HL beteg adatait dolgoztuk fel. Betegeink közül 6-an részesültek csak a mellkast érintő radioterápiában, 54-en polikemoterápiás kezelésben, kombinált kemo-radioterápiában pedig 87-en. Betegeinket a szerint csoportosítottuk, hogy mellkasi irradiációban részesültek-e (I. csoport), vagy nem (II. csoport). Az SGRQ teszten nagyobb arányban mutatkozott légzőszervi panasz (43% vs. 39%, $p=0.73$) és a mellkasröntgenen is nagyobb számban volt eltérés a mellkasi irradiációban részesülő csoportban (24% vs. 21%, $p=0.69$), a különbség nem volt szignifikáns. Spirometriás (40% vs. 48%, $p=0.39$) és alveolocapillaris eltérés (tüdőszcintigráfia) (30% vs. 39%, $p=0.34$) azonban nagyobb arányban mutatkozott a II. csoportban. Perifériás mintát összesen 131 korábban kezelt HL betegtől gyűjtöttünk. A betegeket a mutált allélt tartalmazó: A/G+G/G (45,1%) és a vad allélra homozigóta: A/A (55,0) alcsoportokra bontottuk. A bleomycinnel kezelt betegek ($n=102$) közül kedvezőbb eredményt értek el minden vizsgált módszerrel az A/A csoportból, a faszírozott vitálkapacitás (FVC) eredményekben szignifikáns különbséggel ($p=0,041$). A kizárólag ABVD-vel kezelt betegek ($n=68$) között az A/A csoportban minden vizsgált módszerrel szignifikánsan kedvezőbb eredményeket találtunk (SGRQ score: $p=0,035$; tüdőszcintigráfia: $p=0,045$; spirometria: FVC: $p=0,020$; FEV1: $p=0,028$). A bleomycinnel nem kezelt betegek ($n=28$) esetén nem találtunk különbséget az alcsoport között. Más a tüdőfunkciót befolyásoló tényezők egyenletesen oszlottak el a vizsgált alcsoportokban (dohányzás, bleomycin dózis, mellkasi irradiáció, vesefunkció, kolónia stimuláló faktorok használata).

Összefoglalás: Eredményeink alapján, a mellkast érintő irradiáció jelentős többletkárosító hatását nem tudtuk igazolni, azonban a halmozódó bleomycin dózissal rontotta a kezelés pulmonális mellékhatásait. A BLMH gén polymorfizmusának vizsgálata során szignifikáns különbségeket tapasztaltunk a korábban ABVD-vel kezelt HL betegek tüdőfunkciójában. Eredményeink alapján prospektív módon is tervezzük vizsgálni ezen gén hatását a tüdőfunkcióra. Relatív olcsó vizsgálómódszerként - különösen fontos lenne azon beteg szűrése a kezelés megkezdése előtt, akik halmozott pulmonális rizikó faktorokkal rendelkeznek.

Témavezető: Prof. Illés Árpád

A MENTÁLIS STRESSZ, SZORONGÁS ÉS DEPRESSZIÓ, A KOGNITÍV DISZFUNKCIÓK VIZSGÁLATA HODGKIN LYMPHOMÁS BETEGEKBEN

Magyari Ferenc, III. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

Bevezetés: A Hodgkin - lymphomás (HL) betegek legalább 80%-a a kombinált polikemo- és radioterápiának köszönhetően hosszan túlél, meggyógyul, viszont ezzel együtt előtérbe kerülnek a kezelések (késői) szövődményei. Jól ismert, hogy a kezelési szövődmények közül a betegek hosszú távú életkilátásait leginkább a második daganatos betegség kialakulása és a szervi károsodások megjelenése csökkenti. Azonban számos olyan mellékhatás ismert, amely a betegek életminőségét, lelki egészségét befolyásolja és a betegek fizikális, szociális és pszichés zavarához vezethet.

Anyagok és módszerek: Hematológiai Tanszéken gondozott 163 HL-s beteg lelki egészségének önkitöltős kérdőívvel történő felmérését, akik közül 144 beteg kognitív funkciójának (CANTAB - Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) számítógépes felmérését is elvégeztük. A betegek klinikai adatait a Medsol beteginformációs rendszer - és a betegdokumentáció segítségével gyűjtöttük.

Eredmények: A 82 nő és 81 férfi medián életkora a diagnóziskor $32,33 \pm 12,99$ év (12-74 év), a kérdőív kitöltésekor $44,88 \pm 14,54$ év (21-82 év). A kérdőívek kitöltése a kezelést követően $11,97 \pm 9,77$ év (0-43 év) volt. A kórházi szorongást- és depressziót mérő kérdőív (HADS-14) értékelése alapján betegeink 25.1%-ban volt kimutatható szorongás, míg a depresszió 11.5%-ukban volt jelen kóros mértékben. A lelki egészség zavarainak populációs szintű becslésére alkalmas kérdőív (GHQ-12) értékelése során a betegek 12.7%-a (női betegeink 19.6 %-a, férfi betegeink 9.8 %-a) ért el kóros eredményt. A CANTAB vizsgálat eredménye alapján az előrehaladott stádiumú HL-s betegek új információ tanulásának vizsgálata során szignifikánsan ($p < 0.05$) rosszabb eredményt értek el, mint a korai stádiumú betegek. Emellett a munkamemória és a tervezés viszonylag megtartott.

Megbeszélés: Eredményeik felhívják arra a figyelmet, hogy HL-s betegek körében a lelki egészséget céltzottan vizsgálni kell, a sérülékeny betegeknél szakpszichológus/pszichiáter segítségével még jobb életminőség biztosítható, főként a hosszan túlélő betegeknél.

Témavezető: Prof. Illés Árpád

NEONATALIS DIABETEST OKOZÓ HOMOZIGÓTA NEUROD1 NULL-MUTÁCIÓ SZEMÉSZETI FENOTÍPUSÁNAK MEGHATÁROZÁSA

Orosz Orsolya, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

A NeuroD1 szövet specifikus hélix-hurok-hélix transzkripciós faktor, mely neuronális elemek és az endokrin pancreas fejlődését és funkcióját szabályozza. Egerekben a NeuroD1 gén kiesése ataxiát, cerebellaris hypoplasiát, hallás ill. látáskárosodást okoz. A látáskárosodás oka a csapok és pálcikák funkciójának súlyos károsodása, melyet a retina külső rétegeinek néhány hónap alatt történő teljes elsorvadása követ. NeuroD1 heterozigóta funkcióvesztéssel járó mutációt emberben eddig csak MODY illetve késői típusú diabetes háttérében írtak le. A világon mindössze két betegben találtak funkcióvesztést eredményező homozigóta NeuroD1 mutációt, ami mindkét esetben súlyos neonatális diabetest és neurológiai eltéréseket okozott. Jelen munkánk során a c.427_428del mutációval rendelkező beteg részletes szemészeti fenotípusát határoztuk meg.

A 21 éves páciens gyermekkorától szenved nyctalopiától, fokozódó látótérszűkülettől, egyre csökkenő látóélességtől. Első vizsgálatkor látásélessége mindkét szemén 0,8, egy évvel később mindkét szemén 0,6 volt. Mindkét oldalon centrális 30 fokos látótérszűkületet detektáltunk. Az elülső szegmentumban alaki eltérést nem találtunk. A fundus autofluoreszcencia az öröklött retina dystrophiakra jellemző hyperreflektív gyűrűt ábrázolt. A szemfenéki képen kiterjedt chorioretinális atrophiát, a hátsó póluson molyrágás-szerű pigment epithel atrophiát láttunk. Az OCT a retina vastagságának csökkenését valamint a külső három retina réteg csaknem teljes hiányát igazolta. Ez alól csak a foveában észlelt fotoreceptorok alkotta lemez jelentett kivételt. Sem a scotopikus sem a photopikus ERG nem mutatott elektromos aktivitást.

Állatkísérletekből ismerjük, hogy a NeuroD1 részt vesz a fotoreceptorok működésének fenntartásában, hiányában súlyos retina dystrophia alakul ki. Vizsgálatainkkal az irodalomban elsőként igazoljuk, hogy a NeuroD1 hiánya emberben is súlyos retina dystrophiát okoz, valamint elsőként ismertetjük a mutáció anatómiai és funkcionális következményeit az emberi retinában.

Témavezető: Dr. Losonczy Gergely

INTRAOCULARIS DAGANATOK KLINIKAI EPIDEMIOLÓGIAI ÉS ANAMNESZTIKUS ADATAINAK FELTÉRKÉPEZÉSE, FINOMTŰ-ASPIRÁCIÓVAL NYERT BIOPSIÁS MINTÁK CITOLÓGIAI EREDMÉNYÉNEK FELDOLGOZÁSA

Zöld Eszter, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

Előzmény: Átfogó magyarországi epidemiológiai tanulmány az intraocularis melanomák esetében még nem készült. A szemben elhelyezkedő daganatok identifikálásában, malignitásának és prognózisának meghatározásában, illetve a hatékony terápia megtervezésében a non-invazív klinikai vizsgálatok mellett kiemelt szerepe van a finomtű-aspirációs biopsziával (FNAB: Fine-Needle Aspiration Biopsy) nyert mintának.

Célkitűzés: Az intraocularis melanomában szenvedő betegek adatainak összegyűjtése, az adatok retrospektív feldolgozása és több szempontos statisztikai kiértékelése. Prospektív tanulmány végzése kérdőív segítségével a betegek anamnesztikus adatainak felderítésére. A szemészeti elváltozások felfedezése idején jelentkező és a terápiát követő szubjektív tünetek, valamint életminőségbeli változások követése. Megvizsgáltuk, hogy a vékonytű-aspirációval nyert citológiai minta milyen arányban és milyen validitással ad diagnosztikus vagy prognosztikus, terápiát befolyásoló információt.

Betegek és módszerek: Retrospektív tanulmányunkban 2012-ig 669 intraocularis daganatban szenvedő brachytherápián és/vagy enucleation átesett beteg (327 férfi, 342 nő) adatainak feldolgozása történt meg, illetve jelenleg is zajlik. Prospektív vizsgálatunkban eddig 60 beteg töltötte ki az anamnesztikus adatok felderítését célzó kérdőívet, illetve a hozzá csatolt National Eye Institute által összeállított Visual Functioning Questionnaire – 25 (VFQ-25) tesztet. A mintavétel a chorioideában elhelyezkedő elváltozásokból transretinálisan, 23G vastagságú vitrectomiás tubuson keresztül, 30G vastagságú tűvel (mely egy egyszer használatos csővel és az aspirációs pisztollyal volt összekapcsolva) történt. Az aspirátumot BSS (Balanced Salt Solution) folyadékba helyeztük és azonnal a citológiai laborba küldtük.

Eredmények: A szemészeti daganatos betegek adatainak retrospektív feldolgozása jelenleg is folyik (részletes adatokat a MedSolution informatikai rendszer azonban csak 1998-tól tud szolgáltatni, az ezt megelőző időszakból származó adatok egy része nem ellenőrizhető). A prospektív adatok gyűjtése kérdőívvel 2013 óta folyamatos. Részleges eredményekkel minkét esetben rendelkezünk, ezek statisztikai elemzése jelenleg történik. A szemészeti daganatok FNAB-ja klinikánkon jelenleg már rutinszerűen alkalmazott módszer a differenciáldiagnosztikai problémát jelentő esetekben. Előadásomban a metastasis és uvea melanoma elkülönítését célzó mintavétel klinikai jelentőségét szemléltetem.

Témavezető: Prof. Dr. Berta András