

A DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA (KODI)
ÉS
A FOGORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA (FODI)
PHD HALLGATÓINAK 2014. ÉVI SZIMPÓZIUMA

2014. június 16.

Helyszín: DE KK Szemklinika, Tanterem

Az előadások időtartama 8 perc, amelyet 2 perces vita követ

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

I. SZEKCIÓ

(13.10-14.10)

**A FOGORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA (FODI) PHD HALLGATÓINAK
ELŐADÁSAI**

Moderátor:

Prof. Dr. Márton Ildikó

a Fogorvostudományi Doktori Iskola vezetője

13.10-13.20

Dr. Joós Gergely, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

**AZ APOPTOTIKUS SEJTEKET BEKEBELEZŐ MAKROFÁGOK RETINOIDOKAT
TERMELNEK FAGOCITÓZIS KAPACITÁSUK NÖVELESE CÉLJÁBÓL**

Témavezető: Prof. Dr. Szondy Zsuzsa

13.20-13.30

Botond Gádl, predoctoral fellow

ORGANIZATION OF EXTRACELLULAR MATRIX MACROMOLECULES IN THE VESTIBULAR NUCLEAR COMPLEX OF THE RAT AND FROG, AND THEIR POSSIBLE ROLE DURING COMPENSATION

Tutor: Klára Matesz, M.D., D.Sc

13.30-13.40

Sándor Katalin, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

INTRACELLULÁRIS CAMP SZINTET NÖVELŐ VEGYÜLETEK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA A TRANZSGLUTAMINÁZ 2 ENZIM KIFEJEZŐDÉSÉRE EGÉR TÍMUSZ SEJTEKBEN

Témavezető: Prof. Dr. Szondy Zsuzsa

13.40-13.50

Dr. Kovalecz Gabriella, doktorjelölt

PRIMER TRIGEMINALIS AFFERENSEK ELOSZLÁSA A SZÁJNYITÁSBAN RÉSZTVEVŐ NERVUS FACIALIS MOTONEURONJAIN

Témavezető: Prof. Dr. Matesz Klára

13.50-14.00

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

FLUOROKINOLONOK OKOZTA ELVÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA A NYÁLMIKIGYÉK BEIDEGZÉSÉBEN SZEREPLŐ STRUKTÚRÁKBAN

Témavezető: Prof. Dr. Matesz Klára

14.00-14.10

Fera Mária, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

**SZÁJÜREGI DAGANATOK ÉS RÁKMEGELŐZŐ ÁLLAPOTOK NYÁL ALAPÚ
DIAGNOSZTIKÁJA**

Témavezető: Prof. Dr. Márton Ildikó

14.10-14.20

Szünet

(frissítő italok, kávé, szendvicsek)

II. SZEKCIÓ

(14.20-15.50)

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

ELNÖKÖK:

Prof. Dr. Nemes Zoltán

Prof. Dr. Szekanez Zoltán

a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola programvezetői

14.20-14.30

Dr. Kincse Gyöngyvér, doktorjelölt

CSONTDENZITÁS, D3 VITAMIN SZINT ÉS KOMORBIDITÁSOK PSORIASISBAN ÉS ARTHRITIS PSORIATICABAN SZENVEDŐ BETEGEKBN

Témavezető: Dr. Gaál János

14.30-14.40

Dócs Ottó, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

A miR-92A A PTEN FEHÉRJE GÁTLÁSA ÁLTAL KÉPES A ROSSZINDULATÚ VASTAGBÉLRÁKOS BETEGEK TÚLÉLÉSÉNEK MÓDOSÍTÁSÁRA

Témavezető: Dr. Méhes Gábor

14.40-14.50

Dr. Bedekovics Judit, III. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

A CSONTVELŐI STROMA AKTIVÁCIÓJA LYMPHOPROLIFERATIV KÓRKÉPEKBEN

Témavezető: Dr. Méhes Gábor

14.50-15.00

Dr. Magyar Ferenc, II. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

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

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád

15.00-15.10

Irsai Gábor, III. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

A MIKROKÖRNYEZET ÉS AZ IMMUNRENDSZER SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA A MALIGNUS LIMFÓMÁK KEZELÉSE SORÁN

Témavezető: Dr. Gergely Lajos

15.10-15.20

Dr. Rentka Anikó, III. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

CITOKINEK VIZSGÁLATA SZISZTÉMÁS SCLEROSISBAN SZENVEDŐ BETEGEK KÖNNYMINTÁIBÓL

Témavezető: Dr. Kemény-Beke Ádám

15.20-15.30

Tóth Mária, III. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

AUTOFÁGIÁS MÓDON ELHALÓ HUMÁN RETINA PIGMENT EPITHEL (RPE) SEJTEK BEKEBELEZÉSE PROFESSZIONÁLIS ÉS NEM-PROFESSZIONÁLIS FAGOCITÁK ÁLTAL

Témavezető: Dr. Goran Petrovski

15.30-15.40

Turáni Melinda, III. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

**IN VITRO CORNEALIS SEBGYÓGYULÁSI MODELL: HOSSZÚTÁVÚ
VIZSGÁLATI ÖSSZEHASONLÍTÁS ANITIBIOTIKUMOK, NANORÉSZECSKÉK
ÉS LASER BEAVATKOZÁSOK UTÁN**

Témavezető: Dr. Kemény-Beke Ádám

15.40-15.50

Ványolos Erzsébet, III. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

**A SEBÉSZI BEMOSAKODÁSI KÉZMOZDULATOK HATÉKONYSÁGÁNAK
ELLENŐRZÉSE UV LÁMPÁS TESZTTEL**

Témavezető: Dr. Pető Katalin

15.50: A szimpózium zárása, fogadás

Aktív részvételére számítva, tisztelettel:

Prof. Dr. Berta András
a KODI vezetője

Prof. Dr. Márton Ildikó
a FODI vezetője

Dr. Kemény-Beke Ádám
a KODI titkára

Dr. Köröskényi Krisztina
a FODI titkára

AZ APOPTOTIKUS SEJTEKET BEKEBELEZŐ MAKROFÁGOK RETINOIDOKAT TERMELNEK FAGOCITÓZIS KAPACITÁSUK NÖVELESE CÉLJÁBÓL

Dr. Joós Gergely, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

Szervezetünkben fiziológiás körülmények között is milliónyi sejt pusztul el programozott sejthalál révén. Az elhalt sejtek maradványainak eltakarítása kiemelt jelentőségű, a folyamatot újabban külön név bevezetésével efferocitózisnak hívják. Az eltakarításban fontos szerepe van a professzionális fagocita sejteknek.

Kutatásainkban azt vizsgáljuk, hogy az elhaló sejtek felismerése és makrofágok által történő bekebelezése mögött, milyen molekuláris események, szabályozó mechanizmusok állnak. A laboratóriumunkban folyó korábbi kísérletek bizonyították, hogy egy-egy fagocitózis kapcsolt gén elvesztése, vagy indukciója jelentősen befolyásolni képes a makrofágok apoptotikus sejtfelvételi képességét. Leutóbbi kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy a retinoidok milyen szerepet töltenek be az efferocitózis szabályozásában.

Eredményeink azt mutatják, hogy az apoptotikus sejtek fagocitózisa során a makrofágokba kerülő nagy mennyiségű oxiszterol az LXR receptor útvonal közvetlen aktivációja mellett, közvetve a retinoidok szintézisének indukciója révén van hatással különböző fagocitózis kapcsolt gének kifejeződésére (TG2, C1q, stabilin-2, Tim4 és CD14). LXR aktivációt követően különböző fagocitózis kapcsolt receptorok és hídképző molekulák génjei indukálódnak, valamint az endogén retinoid szintézisben fontos RALDH enzimek kifejeződése is fokozódik. Mivel a retinoidok önmagukban is képesek fokozni a makrofágok fagocitózist, valószínűleg egy összetett, többszintű szabályozási hálózat egyik eleme az LXR agonisták hatására meginduló endogén retinoidprodukciónak.

Számos betegségben figyelték meg az apoptotikus sejtek eltávolításának zavarát (SLE, COPD, atherosclerosis, neurodegeneratív betegségek, parodontitis). Az általunk kimutatott, eddig nem ismert szabályozási útvonalak befolyásolása új terápiás stratégiákat jelenthet ezen betegségek kezelésében.

Témavezető: Prof. Dr. Szondy Zsuzsa

ORGANIZATION OF EXTRACELLULAR MATRIX MACROMOLECULES IN THE VESTIBULAR NUCLEAR COMPLEX OF THE RAT AND FROG, AND THEIR POSSIBLE ROLE DURING COMPENSATION

Gaál Botond, predoctoral fellow

The present summary was made to give an overview on the scientific work providing basis of the upcoming preliminary PhD defense.

We described for the first time the molecular composition and distribution of extracellular matrix (ECM) in the vestibular nuclear complex. Observations were carried out on intact and unilaterally labyrinthectomized rats, and on intact common water frogs.

Main conclusions:

In the vestibular nuclei of the rat, ECM molecules are expressed in area dependent manner. All forms of ECM are present: diffusely in the neuropil, or in condensed forms as perineuronal net (PNN) or axonal coats, and accumulation in nodes of Ranvier. Formation of PNNs is in association with the neuronal size, suggesting that giant and large neurons are ensheathed, while medium and small neurons are mostly not covered by perineuronal accumulation of ECM. Regional differences of staining patterns correlate with cytoarchitecture, hodological, and functional characters of each vestibular nucleus, and their subnuclei.

In the rat alterations in staining patterns of hyaluronan and chondroitin sulfate proteoglycans occur around neurons of lateral vestibular nucleus following unilateral labyrinthectomy. The time of functional progress after unilateral labyrinthectomy corresponds with the time course of perineuronal net reestablishment, suggesting the role of ECM turnover in plastic changes of neuronal circuits and compensatory processes.

In the frog vestibular nuclear complex PNNs only accumulate around neurons of lateral and medial vestibular nucleus. They are composed only by hyaluronan, and devoid of chondroitin sulfate proteoglycans and glycoproteins, enabling better plastic and regenerative properties. Regional difference characterizes the expression of matrix molecules in frog's vestibular nuclei, similarly to rats, associated with functional and connection properties.

Support: MTA-TKI 11008; TÁMOP 4.2.4. A/2-11-1-2012-0001

Tutor: Klára Matesz, M.D., D.Sc

INTRACELLULÁRIS CAMP SZINTET NÖVELŐ VEGYÜLETEK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA A TRANSZGLUTAMINÁZ 2 ENZIM KIFEJEZŐDÉSÉRE EGÉR TÍMUSZ SEJTEKBEN

Sándor Katalin, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

A szöveti transzglutamináz (TG2) egy multifunkcionális enzim, mely számos biológiai folyamatban, többek között az apoptózis során is meghatározó szereppel bír. Munkacsoportunk korábbi eredményei azt mutatják, hogy a timociták in vivo apoptózisa során a TG2 indukálódik, in vitro környezetben azonban ez a jelenség nem mutatható ki. Ez arra utal, hogy a TG2 indukciója olyan faktorok közreműködését igényli, melyek csak a szöveti környezetben vannak jelen. Eddigi eredményeink alapján ilyen faktor lehet a makrofágok által termelt TGF- β és retinoidok. Mivel az adenzin és a PGE2 (melyeket szintén a makrofágok termelnek az apoptotikus sejtek bekebelezése során) az adenilát cikláz útvonalat aktivál, úgy döntöttünk, hogy vizsgálni fogjuk az adenilát cikláz útvonal TG2 indukációjában betöltött lehetséges szerepét. Előzetes eredményeink azt mutatják, hogy az AC/PKA útvonal – ezáltal minden olyan vegyület, mely a cAMP szintet növeli – fokozza a TG2 génkifejeződését. Ezek alapján úgy gondoljuk, hogy makrofágok által termelt és az AC/PKA jelátvitelt befolyásoló vegyületek önmagukban, illetve a retinoidokkal és a TGF- β -val “együtműködve” hozzájárulhatnak a TG2 génszintű indukációjához a timociták in vivo apoptózis programja során.

Témavezető: Prof. Dr. Szondy Zsuzsa

PRIMER TRIGEMINALIS AFFERENSEK ELOSZLÁSA A SZÁJNYITÁSBAN RÉSZTVEVŐ NERVUS FACIALIS MOTONEURONJAIN

Dr. Kovalecz Gabriella, doktorjelölt

A béka zsákmányszerző viselkedése egy időben összerendezett és összetett mozgássorozat, amely láncreakációszerűen játszódik le. A folyamat a táplálkozásban résztvevő izmok összehangolt működésén alapul. Feltételezik, hogy a sztereotíp elemeket tartalmazó mozgás mintázat az idegrendszerbe be van programozva, és a program végrehajtásáért egy neuronhálózat felelős amit „központi ritmus generátornak” (central pattern generator, CPG) neveznek. A CPG az ún. „last order” vagy utolsó rendű premotor interneuronokon (LOPI) keresztül aktiválja azokat a motoneuronokat, amelyek a mozgássorozatban résztvevő izmokat látják el. A LOPI a primer afferens rostokon és a magasabb központokból érkező serkentő és gátló ingerületeket összegzik és továbbítják a motoneuronok felé, amelyekkel monoszínaptikus kapcsolatban vannak. A beprogramozott mozgásmintázatot különböző közvetlen és közvetett szenoros bemenetek módosíthatják, amelyek a végrehajtó izmok optimális mértékű összehúzóását teszik lehetővé. Munkánk célja annak felderítése volt, hogy létesítenek-e közvetlen kapcsolatot a trigeminális primer afferensek a nervus facialis motoneuronjaival. Kísérleteinket kecskebékán végeztük. A műtét során az altatott béka nervus trigeminus agyidegét neurobiotinnal (NB), a nervus facialis agyidegét dextranamin-Alexa Fluor 555-al (piros) jelöltük. Az agytörzsből sorozatmetszeteket készítettünk és a NB jelölőanyaghoz streptavidin-Alexa 488-t (zöld) kapcsoltunk. A sorozatmetszeteket fluoreszcens, illetve konfokális mikroszkóppal tanulmányoztuk. Közvetlen kapcsolatokat azonosítottunk a jelölt trigeminus afferens terminálisok és a facialis motoros magban található motoneuronok között. Kapott eredményeink arra utalnak, hogy az általunk talált kapcsolatokon keresztül a trigeminus afferensek közvetlenül befolyásolják a szájnyitásban résztvevő izmok beidegzésében részvevő nervus facialis motoneuronjait.

Témavezető: Prof. Dr. Matesz Klára

FLUOROKINOLONOK OKOZTA ELVÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA A NYÁLMIRIGYEK BEIDEGZÉSÉBEN SZEREPLŐ STRUKTÚRÁKBAN

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

A fluorokinolonok a kinolonok fluorozott származékai, elsősorban légúti és húgyúti infekciók fellépésekor vagy a fogászatban parodontális kezelések során alkalmazzák. Osteomyelitisek esetében több héten át tartó adagolásuk is lehetséges. Krónikus kezelés hatására a nyálmirigy acinusok atrófiája figyelhető meg, amelynek hátterében perifériás idegrendszeri hatásokat feltételezünk, amit a substance P és calcitonin gén rokon peptid tartalmú idegrostok számának csökkenésével igazoltunk. Korábbi vizsgálatok eredménye alapján az is ismert, hogy a nyálmirigyekben nagy számban előforduló hízósejtek idegnövekedési faktort (nerve growth factor, NGF) termelnek, amely a neuronok túléléséhez szükséges. Az NGF hiánya a perifériás idegekben degenerációs folyamatot indíthat el, amelynek következtében megváltozhat a neuropeptidek (pl. serotonin, Ser) termelése.

Jelen munka célja a fluorokinolonok csoportjába tartozó pefloxaccinnal történő kezelés következtében fellépő hízósejtszám változás, valamint a Ser immunoreaktív (IR) rostok kvalitatív és kvantitatív változásának vizsgálata.

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 parotis és sublingualis nyálmirigyeket. 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.

Kísérleteink eredményeként azt találtuk, hogy a 3 napos kezelés után mind a hízósejtek, mind a serotoninerg rostok száma szignifikánsan emelkedett a kontroll csoporthoz képest. A 7 napos kezelés végén a hízósejtek és a serotoninerg rostok száma hasonló volt a kontroll csoportokéhoz.

A változások hátterében neuroinflammatorikus folyamatokat feltételezünk, amely a hízósejtekből felszabaduló mediátoroknak tulajdonítható. Az idegrostok számának kezdeti emelkedése az idegnövekedési faktor hatásának tulajdonítható, míg további adagolás esetén a neurodegeneratív mediátorok (pl. hisztamin) hatására az idegrostok károsodása léphet fel, amely megkérdőjelezi a fluorokinolonok hosszú távú alkalmazásának javallatát.

Témavezető: Prof. Dr. Matesz Klára

CSONTDENZITÁS, D3 VITAMIN SZINT ÉS KOMORBIDITÁSOK PSORIASISBAN ÉS ARTHRITIS PSORIATICABAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN

Dr. Kincse Gyöngyvér, doktorjelölt

BEVEZETÉS: Kevés adat áll rendelkezésre az psoriasisban illetve arthritis psoriaticaban szenvedő betegek D3 vitamin ellátottságával illetve csontdenzitásával kapcsolatban. A D3 vitamin ellátottság és az alapbetegség klinikai jellemzői közötti kapcsolat egyelőre szintén tisztázatlan. Elsődleges célunk a psoriasisban/arthritis psoriaticaban szenvedő betegek között a D vitamin status, a csontdenzitás vizsgálata, valamint ezeknek az alapbetegség jellemzőivel való összefüggéseinek vizsgálata, másodlagos célunk pedig a társuló (elsősorban cardiovascularis) komorbidityások gyakoriságának felmérése volt.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK: 72 psoriasisban/arthritis psoriaticában szenvedő beteg (női/férfi arány 40/32, az átlagéletkoruk 58.5 ± 11.6 év, átlagos követési idő 142.7 ± 147.7 hónap) a vizsgálat időpontjában 18 betegnek csak bőrtünete, 31 betegnek csak ízületi tünete, 23 betegnek mind ízületi, mind bőrtünete volt. Összegyűjtöttük az alapbetegségre jellemző klinikai paramétereket, elvégeztük az ágyéki gerinc és a csípőtájéki csontdenzitometriás vizsgálatát, ellenőriztük a betegek szérumban 25OH D3 vitamin szintjét, adatokat nyertünk a gyakran társuló komorbidityásokra nézve, majd a klinikai valamint laboratóriumi paraméterek közötti összefüggéseket statisztikailag elemeztük.

EREDMÉNYEK: Azt találtuk, hogy a psoriasis/arthritis psoriatica kiemelkedően gyakran társult egyéb komorbidityásokkal, a betegek között igen magas volt az inadekvát D3 ellátottság prevalenciája, de az alacsony BMD nem volt gyakoribb, mint az átlagpopulációban. A szérumban 25OH D3 szintje fordítottan korrelált a bőrbetegség súlyosságával, a BMI-vel, az arthritis psoriatica aktivitása pedig szignifikánsan magasabb volt alacsony D3 vitaminellátottság esetén. Az arthritis psoriaticaban szenvedők csontdenzitását szignifikánsan magasabbnak mértük, mint a csak bőrtünettel rendelkező betegeket.

KÖVETKEZTETÉS: Eredményeink amellet szólnak, hogy a D3 vitamin ellátottság és a fennálló komorbidity állapotok szűrése fontos lehet psoriasisban illetve arthritis psoriaticaban szenvedő betegekben, különösen amiatt, hogy felmerül a D3 hypovitaminózis provokáló szerepe a bőr és ízületi tünetek kialakulásában.

Témavezető: Dr. Gaál János

A miR-92A A PTEN FEHÉRJE GÁTLÁSA ÁLTAL KÉPES A ROSSZINDULATÚ VASTAGBÉLRÁKOS BETEGEK TÚLÉLÉSÉNEK MÓDOSÍTÁSÁRA

Dócs Ottó, II. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

Függetlenül a KRAS gén mutációs státuszától a colorectalis carcinomában szenvedő betegek mintegy 50%-a nem reagál a terápiára. Ezekben az esetekben feltételezhető epigenetikai mechanizmusok hatása a terápiás válaszra. Tanulmányunk célja olyan, az EGFR útvonalhoz kapcsolódó miRNS-ek (miR-92a, miR-135b, miR-143) relatív expressziós szintjének a vizsgálata volt, amelyek alkalmasak a betegek EGFR-TKI terápiára adott válaszát módosítani.

30 metasztatikussal diagnosztizált vastagbélrákban szenvedő beteg FFPE mintájából KRAS exon 2 és miRNS vizsgálatokat végeztünk. A KRAS mutációs státuszt PNA-clamped qPCR módszerrel és Sanger szekvenálással, a miRNS profilt miRNS specifikus stem-loop primer alapú qPCR módszerrel vizsgáltuk. Eredményeinket a klinikai adatok tükrében is megvizsgáltuk és statisztikailag értékeltük. A BRAF gén V600E mutációját immunhisztokémiai módszerrel zártuk ki.

Megállapítottuk, hogy a miR-135b és a miR-143 relatív expressziós szintje nem mutatott korrelációt sem a KRAS gén mutációs státuszával, sem a betegek túlélésével. A miR-92a statisztikailag szignifikáns kapcsolatot mutatott a KRAS gén mutációs státuszával. A KRAS mutáns tumor szövetekben a miR-92a szintje down-regulált volt a KRAS vad típusú hordozókkal szemben ($p < 0,05$). A betegeket az RNU43 siRNS-re normalizált relatív miR-92a expressziós érték alapján két csoportra osztottuk: miR-92a<med ($n=14$) és miR-92a>med ($n=16$). A KRAS vad típusú hordozó csoportban nem tudunk kimutatni statisztikailag szignifikáns különbséget a két csoport között (PFS: 6,0 vs. 8,25 hónap, $p=0,6538$; OS: 14,0 vs. 34,0 hónap, $p=0,1893$). Ugyanakkor a KRAS mutáns csoportban statisztikailag szignifikáns eltérést találtunk a két csoport között. A PFS 17,75 hónap volt a miR-92a<med és 8,0 hónap volt a miR-92a>med csoportban ($p=0,0463$); az OS 41,0 hónap volt a miR-92a<med csoportban valamint 15,75 hónap a miR-92a>med csoportban ($p=0,0092$).

A PTEN az EGFR jelátviteli útvonal része, és a miR-92a target molekulája. A PTEN molekula immunhisztokémiai vizsgálata során a csökkent expressziót figyeltünk meg a magas miR-92a szintet mutató mintákban, miközben az emelkedett miR-92a érték a betegek rövidebb túlélési idejével társult. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a csökkent PTEN fehérjeszint és a mutáns KRAS státusz szinergikus hatással bír, agresszívabb tumor fenotípust eredményez és a rosszindulatú vastagbél daganatos betegek számára rövidebb túlélést jelent.

Témavezető: Dr. Méhes Gábor

A CSONTVELŐI STROMA AKTIVÁCIÓJA LYMPHOPROLIFERATIV KÓRKÉPEKBEN

Dr. Bedekovics Judit, III. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

A tumoros mikrokörnyezet tanulmányozása fontos részét képezi a neoplasticus folyamatok kutatásának. A neoplasticus niche alkotói nem csupán mechanikus és nutricionális támogatást nyújtanak a neoplasticus sejtek részére, hanem befolyásolhatják azok proliferációs aktivitását is. A neoplasticus mikrokörnyezetben nyugvó állapotba kerülő daganatos sejtek a klasszikus kemoterápiás kezeléssel szemben ellenállóak lehetnek, később pedig ismételt aktiválódásuk relapsushoz vezethet. Vizsgálatunk célja a csontvelői stroma aktivációjának értékelése volt különböző, a csontvelőt primeren illetve másodlagosan érintő neoplasticus folyamatokban, különös tekintettel a lymphoid neoplasiákra.

Összesen 78 crista biopsziás minta retrospektív feldolgozására került sor, melyek közül 15 a kontroll, míg 63 a neoplasticus alcsoportba tartozott. 37 esetben primeren csontvelői eredetű folyamat volt megállapítható úgy, mint krónikus lymphocytás leukemia, akut lymphoid leukemia, myeloma multiplex, hajas sejtis leukemia. 26 esetben különböző típusú lymphoma csontvelői infiltrációja volt kimutatható úgy, mint diffúz nagy B-sejtis lymphoma, follicularis lymphoma, köpeny sejtis lymphoma, egyéb altípus. A stroma aktiváció a reticulín és kollagén rostozat kimutatására szolgáló rácsrost festés, illetve a sejtis komponens feltűntetésére szolgáló PDGFR β immunhisztokémiai vizsgálat segítségével történt. Mindkét komponens emelkedett mennyiségben volt jelen a neoplasticus infiltrátumban a kontroll csoporthoz viszonyítva, valamint a két stromalis komponens mennyisége között szoros korreláció volt megfigyelhető ($r > 0,75$, $p < 0,0001$). A stroma aktiváció két mintázata volt elkülöníthető úgy, mint érhez asszociált perivascularis proliferáció, valamint rosttermeléssel járó interstitialis fibroblast szaporulat. Az infiltrált csontvelői állomány mellett, a tumor mentes zónákban is megfigyelhető volt stroma aktiváció.

A csontvelőt elsődlegesen illetve másodlagosan infiltráló lymphoproliferativ kórképekben megfigyelhető a csontvelői stroma aktivációja, amely magában foglalja a stroma sejtek proliferációját, valamint a rostsaporulat megjelenését is. A stroma aktiváció számos esetben a valós infiltrációnál nagyobb kiterjedést mutat. Az egyes kórképeken belül a stroma aktiváció mértéke változatos lehet, melynek prognosztikai szerepe további vizsgálatokat igényel.

A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program projekt által nyújtott személyi támogatással valósul meg. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg. A kutatás infrastruktúrája a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0045 sz. „Vaszkuláris és kardiális kutatóhálózat: Az ér- és a kardiovaszkuláris betegségek patomechanizmusai, diagnosztikái, farmakológiai befolyásolhatóságuk az alapkutatás szintjén” című pályázat által biztosított forrásból valósul meg.

Témavezető: Dr. Méhes Gábor

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

Dr. Magyar Ferenc, II. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

BEVEZETÉS: A frissen felismert klasszikus Hodgkin - lymphomás (HL) betegek 80%-a a kombinált polikemo- és radioterápiának köszönhetően hosszán túlél, meggyógyul, viszont ezzel együtt előtérbe kerülnek a kezelések (késői) szövödményei. Jól ismert, hogy a kezelési szövödmények 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 143 HL-s beteg lelki egészségének önkitöltős kérdőívvel történő felmérését, akik közül 67 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 72 nő és 71 férfi medián életkora a diagnóziskor 31,99 év (12,5-73,5 év) volt. A kérdőívek kitöltése a diagnózist követően átlagosan 12.7 évvel történt (0.5 – 42.0 év). A kórházi szorongást- és depressziót mérő kérdőív (HADS-14) értékelése alapján betegeink 28%-ban volt kimutatható szorongás, míg a depresszió 11%-ukban volt jelen kóros mértékben. A lelki egészség zavarainak populációs szintű becslésére alkalmas kérdőív (GHQ-12) értékelése során női betegeink 15%-a, férfi betegeink 7%-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 céltartóan vizsgálni kell, a sérülékeny betegeknél szakpszichológus/pszichiáter segítségével még jobb életminőség biztosítható, főként a hosszán túlélő betegeknél.

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád

A MIKROKÖRNYEZET ÉS AZ IMMUNRENDSZER SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA A MALIGNUS LIMFÓMÁK KEZELÉSE SORÁN

Irsai Gábor, III. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

A malignus lymphomák kezelése során a klinikus egyre pontosabb adatokkal rendelkezik a betegség szövettani típusáról, prognosztikai faktorokról és a kimutatható genetikai eltérésekről. Közös vizsgálatuk új információkkal szolgálhat ahhoz, hogy a beteg kezelését a várható prognózishoz igazítsuk.

Vizsgálatunk első lépéseként a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában 2000 és 2006 között diagnosztizált, 66 B-sejtes non-Hodgkin lymphomában szenvedő betegnél (40 nő, 26 férfi, átlagéletkor: 51 év) a keringő CD3+, CD4+, CD8+ T-sejtek számát, immunoglobulin izotípusokat, egyes autoantitestek szintjét értékeltük, a kemoterápia szakaszaiban. Adataink szerint a CD3+ T-lymphocyták száma ($0.78 \times 10^9/L$ vs. $0.27 \times 10^9/L$), illetve százalékos eloszlása (66.57 % vs. 75.32 %) eltérést mutat a kezelés függvényében.

Előkísérleteink után 45 diffúz, nagy B-sejtes lymphomás betegnél (21 nő, 24 férfi, átlagéletkor: 65 év) a daganatos terime CD3+ T-sejtes infiltrációját vizsgáltuk. Immunhisztokémiai vizsgálattal azonosítottuk a CD3+ T-sejteket, majd solitaer, 2-3, 4-6, illetve 6-nál több csoportból álló lymphocytás csoportokat összesítettünk 10 nagy nagyítású látóterenként (high power field). Eredményeink szerint csupán a CD3+T- lymphocytás infiltratio mértéke nem mutat összefüggést a betegség kimenetelével, a várható prognózis megítéléséhez a T-sejtek egyes szubtipusainak további, szelektív vizsgálata szükséges.

Témavezető: Dr. Gergely Lajos

CITOKINEK VIZSGÁLATA SZISZTÉMÁS SCLEROSISBAN SZENVEDŐ BETEGEK KÖNNYMINTÁIBÓL

Dr. Rentka Anikó, III. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

BEVEZETÉS: A szisztémás sclerosis (SSc) egy krónikus autoimmun betegség, mely a bőr és a belső szervek fibrózisával jár. Szemészeti elváltozás is gyakran megfigyelhető, leggyakoribb kórkép a száraz szem szindróma. Számos citokin, adhéziós molekula és növekedési faktor játszik szerepet a gyulladásos folyamatokban, melyeknek mennyiségi változása szérumban igazolható. A SSc pathomechanizmusában jelentős szerepet játszó molekulák - például a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF), tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α), interleukin 1-béta (IL-1 β) - szerepét már szérumvizsgálatok során igazolták. Több szisztémás kórkép esetében a szérumbeli változások könnyből is kimutathatók. SSc-ben szenvedő betegeknél citokin profil meghatározás korábban nem történt.

CÉLKITŰZÉSEK: Célunk első lépésként a szisztémás sclerosisban szenvedő betegek könnyének citokin profiljának meghatározása és egészséges kontroll könnymintákkal való összehasonlítása volt. Célunk volt továbbá a 102 vizsgált citokin közül a beteg illetve a kontroll csoport esetén jelentős különbséget mutató molekulák nagyobb szenzitivitású/specificitású módszerrel történő összehasonlítása és ezáltal a betegség pathomechanizmusának részletesebb megismerése.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK: 13 SSc-s és 13 egészséges kontroll személytől gyűjtöttünk stimulálás nélküli könnymintát üvegkapilláris segítségével. A mintákat felhasználásig -80 °C-on tároltuk. A citokinek profilozása humán citokin array segítségével történt. A beteg és a kontroll csoport könnymintában szignifikáns különbséget mutató citokineket bead array-vel lemértük és az eredményeket az összfehérje tartalomra normalizáltuk.

EREDMÉNYEK: A beteg és a kontroll csoport könnymintában szignifikáns különbséget mutató citokinek az interferon gamma-indukált protein-10 (IP-10), a C-reaktív fehérje (CRP), a komplement faktor D (CFD) és a monocita kemoattraktáns protein-1 (MCP-1) voltak. A citokin bead array-vel való mérés során a kontroll csoporthoz viszonyítva emelkedett IP-10 ($p < 0,005$), CRP ($p < 0,05$) és MCP-1 ($p < 0,05$) értékeket kaptunk a betegek esetén.

KONKLÚZIÓ: Sikeresen kimutattuk 3 gyulladásos citokin szignifikáns emelkedését SSc-s betegcsoport könnymintáiban. Eredményeink alapján a módszer klinikai diagnosztikai felhasználásához további vizsgálatok szükségesek egyéb szisztémás- és lokális szembetegségben szenvedő betegek bevonásával.

Témavezető: Dr. Kemény-Beke Ádám

AUTOFÁGIÁS MÓDON ELHALÓ HUMÁN RETINA PIGMENT EPITHEL (RPE) SEJTEK BEKEBELEZÉSE PROFESSZIONÁLIS ÉS NEM-PROFESSZIONÁLIS FAGOCITÁK ÁLTAL

Tóth Mária, III. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

CÉLKITŰZÉS: Az időskori makula degeneráció (AMD) a vakság vezető oka az idősök körében a fejlett országokban. Kialakulásában szerepet játszanak a Bruch membrán és az RPE sejtréteg közötti elhalt sejtek, sejtörmelékek, ún. drusenek, felhalmozódása. A száraz típusú AMD esetében, a törmelékeket a nem-professzionális fagocita, élő RPE sejtek távolítják el. A betegség előrehaladottabb formájában az ún. nedves típusú AMD-ben viszont a vér-retina gát sérül, és ezen keresztül professzionális fagociták, makrofágok is megjelennek. Célul tűztük ki az autofágiás úton elhaló RPE sejtek eltávolításának tanulmányozását, száraz és nedves típusú AMD modellezésére.

MÓDSZEREK: Autofágia indukálás ARPE-19 és primer humán RPE (hRPE) sejtekben hidrogén-peroxid kezeléssel, oxidatív stresszen keresztül, illetve szérum megvonással előidézett éhezéssel. A sejthalál mértékének kvantifikálása annexin V-FITC/propidium-jodid jelöléssel áramlási citométer segítségével. Autofágia detektálása: 1) LC3 II/LC3 I hányados, illetve p62 fehérje szint kvantifikálása western blot technikával; 2) transzmissziós elektronmikroszkóppal és 3) GFP-LC3 transzfektált RPE sejtek analízise fluoreszcens mikroszkóppal. Autofágiás úton elhaló RPE sejtek professzionális (humán monocita eredetű makrofágok) és nem professzionális (élő RPE sejtek) fagociták általi eltávolításának kvantifikálása FACS analízissel.

EREDMÉNYEK: Az elhaló, foszfatidilserin pozitív RPE sejtek aránya idő-és koncentrációfüggő módon növekedett H₂O₂ kezelés alatt. Ezzel párhuzamosan, autofágiát mutattunk ki H₂O₂ kezelés hatására (2h 1mM) transzmissziós elektronmikroszkóppal, LC3 /p62 fehérje szint kvantifikálásával és GFP-LC3 transzfekciós assay segítségével. In vitro fagocitózis assay kísérletekkel megállapítottuk, hogy az autofágiás úton elhaló sejteket mind a professzionális, mind a nem-professzionális fagociták idővel hatékonyan, egyre növekvő mértékben bekebelezik.

KONKLÚZIÓ: Az autofágiás úton elhaló ARPE-19 és hRPE sejtek eltávolítására szolgáló modell felhasználható a száraz és nedves típusú AMD in vitro tanulmányozására, továbbá a jövőben egy esetleges gyógyszeres kezelés tesztelésére.

Témavezető: Dr. Goran Petrovski

IN VITRO CORNEALIS SEBGYÓGYULÁSI MODELL: HOSSZÚTÁVÚ VIZSGÁLATI ÖSSZEHASONLÍTÁS ANITIBIOTIKUMOK, NANORÉSZECSKÉK ÉS LASER BEAVATKOZÁSOK UTÁN

Turáni Melinda, III. éves nappali tagozatos Ph.D. hallgató

BEVEZETÉS: A cornea felszíni regenerációját limbális monolayer karcmodell segítségével tanulmányoztuk *in vitro* körülmények között. A sebszélek záródási folyamatát time-lapse mikroszkópiával követtük nyomon 24 órás időtartamban. A vizsgálatok során összehasonlítottuk a kezeletlen kontroll sejtpopuláció regenerálódását a szemészetben használatos antibiotikumok (chloramphenicol, rifampicin), fém nanorészecskék (arany, ezüst) jelenlétében, és laser kezeléseket követően.

ANYAGOK, MÓDSZEREK: A sebgyógyulás modellezésére a sejteket cadaverből származó enuclealt szem limbusgyűrűjéből izoláltuk. A limbust fertőtlenítés majd darabolás után collagenase IV-ben emésztettük. A cornealis regeneráció modellezéséhez karcmodellt használtunk. A karcmodell segítségével *in vitro* modellezhető a sebgyógyulás folyamata celluláris szinten a konfluens monolayer kialakulása révén. A közel 100%-os konfluenciájú monolayert 20 G átmérőjű steril tűvel felkarcoltuk, majd a sebgyógyulást nagyfelbontású valós idejű time-lapse videó mikroszkópiával követtük nyomon. A time-lapse videó mikroszkópos megfigyeléseket a long term scan rendszerrel végeztük. A felvételek készítéséhez a sejtenyésztdő inkubátorban elhelyezett HD felbontású kamerákkal felszerelt inverz mikroszkópokat használtunk. A megvilágító rendszerben közeli infravörös fényt használtunk így minimalizálva a hő-, és fototoxicitást.

EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS: A vizsgálat során összehasonlítottuk a regenerálódás folyamatát antibiotikumok, nanoméretű fém részecskék jelenlétében, és modelleztük a laser kezeléseket követő felszíni cornealis regenerálódást. Antibiotikumok: a vizsgált antibiotikumok állandó terápiás dózisban alkalmazva megnövelték a regenerálódás idejét. A sejtek növekedésének üteme az antibiotikumok jelenlétében csökkent. A rifampicin erősebb, a chloramphenicol kevésbé erős növekedést gátló hatásúnak bizonyult szignifikáns különbség a regenerációs időket nézve: a kezeletlen sejtek esetében a teljes sebzáródás 5, míg az 1 mg/ml chloramphenicol jelenlétében ~12, 0.1 mg/ml rifampicin esetében ~15 órát vett igénybe. Nanoméretű fém részecskék: a nano méretű arany és ezüst részecskék jelenlétében a regeneráció időtartama megnövekedett a kontrollhoz képest. Az arany részecskék esetében koncentrációtól függő hegesedésre utaló hatást figyeltünk meg, ami az ezüst jelenlétében nem volt kifejezett. Laser kezelés utáni regeneráció: az előzetes eredmények alapján: a CO₂ laser erősen destruktív hatású. A nagyenergiájú laser fotokoagulációs hatása nagyon kifejezett a vizsgálat ideje alatt nem volt jele a regeneráció beindulásának. A YAG laser esetében a regenerálódás beindult a kezelést követően, de a vizsgálat ideje alatt nem ment végbe. A CO₂ lasertől gyengébb fotokoagulációs hatást tapasztaltunk.

Témavezető: Dr. Kemény-Beke Ádám

A SEBÉSZI BEMOSAKODÁSI KÉZMOZDULATOK HATÉKONYSÁGÁNAK ELLENŐRZÉSE UV LÁMPÁS TESZTTEL

Ványolos Erzsébet, III. éves levelező tagozatos Ph.D. hallgató

BEVEZETÉS: A hatékony sebészi bemosakodás egyik fontos tényezője a szabályos, megfelelő kézmozdulatok rendszere. Ennek elsajátítása kiemelt jelentőségű a „Műtéttani alapismeretek” tantárgy tematikájában. A bemosakodóeszer egyenletes bedörzsölésének vizuális kontrolljára, azaz a kézmozdulatok hatékonyságának ellenőrzésére UV lámpás tesztet kívántunk alkalmazni.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK: A vizsgálat 253 önkéntes orvostanhallgató (Magyar és Angol Program) részvételével zajlott a tantárgy 10. (I. felmérés) és 14. oktatási hetén (II. felmérés). A hallgatók a bemosakodás utolsó fázisát fluoreszcsein tartalmú bemosakodóeszerrel végezték, majd kezüket egy erre a célra készített dobozban UV fény alá tartották. Fotósorozat készült, amely kiértékelése Adobe Photoshop CS6 programmal történt. A hibák száma, lokalizációja, pixelszám alapján meghatározott területe és intenzitása került összehasonlításra. Hibának minősült az a terület, ahol egyáltalán nem jelent meg fluoreszkáló bemosakodóeszer, vagy jelentős intenzitásbeli különbség volt. Ezek meghatározásához a kéz palmaris (P) és a dorsalis (D) felszínét régiókra osztottuk (1.: distalis phalanxok, 2.: hüvelykujj és I. metacarpus, 3.: II.-V. ujj fennmaradó része, 4.: a kéz többi területét fedi le a kéztőcsontokkal bezárólag).

EREDMÉNYEK: Az I. felmérésnél 123, míg a II. felmérésnél 65 hallgatónál volt kifogásolható a bemosakodás: $2,56 \pm 1,7$ (1-9) illetve $2,02 \pm 1,1$ (1-6) hibás területtel.

A hibás területek leggyakoribb lokalizációja az I. felmérésnél a D/2 és P/4, a II.-nél a D/1 és P/4 régiókra esett mindkét kéz vonatkozásában. A II. felmérés alkalmával -a P/4 régió kivételével- minden területen szignifikáns javulás mutatkozott a hibás területek számát és kiterjedését illetően. A jobbkezesek a bal kézen kevesebb hibát ejtettek. A nőknél az 1 főre eső hibák és a maximálisan vétett hibafoltok száma is csökkenést mutatott, míg a férfiaknál kismértékű növekedést mutattak a II. felmérésnél.

KÖVETKEZTETÉS: A módszer alkalmas volt a bemosakodási kézmozdulatok hatékonyságának vizuális ellenőrzésére, a kritikus területek azonosítására, így további összehasonlító vizsgálatok végzésére is alkalmazható.

Témavezető: Dr. Pető Katalin