

DEBRECENI EGYETEM

Laki Kálmán Doktori Iskola

Doktorandusz hallgatóinak 2020. évi konferenciája

2020. december 18.

Program

Előadás kivonatok

Helyszín:

online konferencia

EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009.



Program

12:00- 12:05 **Megnyitó**

Prof. Balla József

12:05-13:05 **Szekció I.**

Moderátor: **Prof. Csanádi Zoltán**

12:05 Forgács Ildikó Noémi

**MicroRNS expresszió változásának vizsgálata
pitvarfibrillációban abláció után**

*Témavezető: Csanádi Zoltán
Intézet: DE KK Kardiológiai Intézet*

12:20 Umar Muhammad Azeem Jalil

**Endogenous regulation of neprilysin activity in the human
blood**

*Témavezető: Tóth Attila
Intézet: DE, ÁOK, Klinikai Fiziológiai Tanszék*

12:35 Illési Ádám

**Invazív terápias beavatkozások hatása a thrombocyta
aktivációra chronicus totális coronaria occlusióban szenvedő
betegekben**

*Témavezető: Szűk Tibor
Intézet: DE, KK, Kardiológiai Intézet*

12:50 Nagy László Tibor

**Krioabláció előtt 3 dimenziós transzözofégeális
echokardiográfiával meghatározott pulmonális véna
anatómiai jellemzők összehasonlítása szív ct vizsgálattal
mért értékekkel**

*Témavezető: Csanádi Zoltán
Intézet: DE, KK, Kardiológiai Intézet*

13:05-14:05 **Szekció II.**

Moderátor: **Prof. Balla György**

13:05 Vén Péter László

Filamentózus(F)-aktin kapcsolt molekulák – szerológiai fémjelzői a túlzott „veszély kapcsolt molekuláris mintázatoknak” májcirrózis akut dekompenzációs epizódja során?

Témavezető: Papp Mária

Intézet: DE, KK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológia Nemönálló Tanszék

13:20 Imre Alexandra

A *Saccharomyces 'boulardii'* élesztő probiotikumok lehetséges fejlesztési irányai CRISPR/Cas9 rendszer alkalmazásával

Témavezető: Pócsi István

Intézet: Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Biotechnológiai Intézet, Molekuláris Biotechnológiai és Mikrobiológiai Tanszék

13:35 Badale Andrea

Fenugreek seed and its active agent diosgenin treatment effects on different metabolic parameters in rats

Témavezető: Kiss Rita

Intézet: DE ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

13:50 Janka Tamás

A protonpumpa gátlók hatása a májzsugor klinikai lefolyására

Témavezető: Vitális Zsuzsanna

Intézet: DE, KK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológia Nemönálló Tanszék

14:05-15:05 **Szekció III.**

Moderátor: **Prof. Muszbek László**

14:05 Urbancsek Réka

Szimpatikus idegaktivitás szívelégtelenség HFrEF és HFmrEF alcsoportjaiban: az alapbetegség szerepe

Témavezető: Rudas László, Csanádi Zoltán

Intézet: DE, KK, Kardiológiai Intézet

14:20 Szilágyi Bernadett

Az aktivált vérlemezke eredetű miR-223 a mikropartikulákon keresztül képes az endothelsejtek ICAM-1 expresszióját befolyásolni szeptikus körülmények között

Témavezető: Nagy Béla

Intézet: DE, ÁOK, LMI

14:35 Nagy-Varjasi Gabriella

Nagy rizikójú, veleszületett thrombophiliás terhesek prospektív megfigyeléses vizsgálata

Témavezető: Ilonczai Péter

Intézet: Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak, Jósa András Oktatókórház, Hematológiai Osztály, Nyíregyháza

14:50 Varju Lóránt

Lupus antikoaguláns tulajdonságú antitestek funkcionális karakterizálása véralvadási tesztekkel

Témavezető: Ilonczai Péter

Intézet: Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak, Jósa András Oktatókórház, Hematológiai Osztály, Nyíregyháza

15:05- Összegzés

Előadás kivonatok

Forgács Ildikó Noémi

MICRORNS EXPRESSZIÓ VÁLTOZÁSÁNAK VIZSGÁLATA PITVARFIBRILLÁCIÓBAN ABLÁCIÓ UTÁN

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb szívritmuszavar. Az antiaritmiás gyógyszeres terápia mellett a pulmonális vénák transzkatóteres abláció útján történő elektromos izolációja hatékony kezelési módszerré vált. Korábbi kutatásokból ismert, hogy a vérben keringő microRNS-ek (miRNS) összefüggést mutatnak a PF kialakulásával. Azonban a prognosztikus szerepük, valamint szintjük változása az abláció utáni rekurrencia tekintetében még nem tisztázott.

Munkacsoportunk célja a miRNS szintek meghatározása az ablációra kerülő betegek vérplazmájában beavatkozás előtt és 3 éves utánkövetés után. A kiindulási értékeket alapul véve vizsgáljuk a miRNS-ek prognosztikus jelentőségét, a kontroll vérmintákkal összevetve pedig a miRNS-ek szintváltozás összefüggését a rekurrenciával.

Vizsgálatunkba a DE KK Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikán 2016 júniusa és 2017 novembere közt megjelenő, ablációra kerülő betegeket vontunk be. Rendszeres kontroll vizsgálatok során EKG, echocardiográfia; 24-órás holter, transztelefonikus EKG felvétel is rögzítésre került a rekurrencia megállapítása céljából. A 3 éves vizsgálat alkalmával újabb vérvétel történt. Irodalmi adatok alapján az alábbi miRNS-ek mérését tervezzük: miR-125b, -146a, -374a, -664a, -21.

A vizsgált időszak alatt 63 beteg (40 ffi; életkor: 58 ± 9 év) került bevonásra. Az átlagosan 34 ± 8 hónapos klinikai utánkövetés alapján 37 beteg volt aritmiamentes, 26-nál a PF rekurált. 52 betegnél áll rendelkezésünkre utánkövetéses vérminta. A PCR meghatározások folyamatban vannak.

63 beteg esetében van lehetőségünk a miRNS-ek prognosztikus szerepének megállapítására, 52 beteg esetében a miRNS szintek változásának megítélésére a ritmuszavar visszatérésének vonatkozásában.

Támogatás: GINOP-2.3.2-15-2016-00043.

Szív- és érkeutatósi kiválóságközpont (IRONHEART)

Témavezető: Csanádi Zoltán

Umar Muhammad Azeem Jalil

ENDOGENOUS REGULATION OF NEPRILYSIN ACTIVITY IN THE HUMAN BLOOD

Introduction: Neprilysin is a protease involved in the transformation of various signalling molecules, including natriuretic peptides and angiotensin peptides. Natriuretic peptides are being synthesized and released by the heart in heart failure. The target organ for these peptides is the kidneys, where they increase water and salt excretion, thereby increasing the ejection fraction of the heart and reducing the blood pressure. Elevated levels of natriuretic peptides are advantageous in heart failure, but they are limited by their metabolism (inactivation) by neprilysin. Accordingly, neprilysin inhibitors were introduced to treat heart failure patients.

Methods: Neprilysin activity was measured by a fluorescent kinetic assay. Human blood was obtained from venous puncture, rat tissues were homogenized in the reaction buffer and the supernatants of the homogenates were used for the measurements.

Results: There was no neprilysin activity in the human blood. Among rat tissues the lung, kidneys testis had high level of activities. Supplementation of recombinant neprilysin to the human blood resulted a significant loss of activity: the human blood inhibited the recombinant neprilysin activity with high potency. We found a single blood sample, where high neprilysin concentration was found without measurable activity, suggesting high interpersonal variance.

Conclusions: We set up a method to measure neprilysin activity. It revealed that the neprilysin is endogenously regulated, this enzyme had a potent endogenous inhibitor in the human blood, but not in some rat tissues. These findings raise questions on the site of action of neprilysin inhibiting drugs.

Acknowledgements: EFOP 3.6.2-16-2017-00006.

Témavezető: Tóth Attila

Illési Ádám

INVAZÍV TERÁPIÁS BEAVATKOZÁSOK HATÁSA A THROMBOCYTA AKTIVÁCIÓRA CHRONICUS TOTÁLIS CORONARIA OCCLUSIÓBAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN

Bevezetés: A chronicus totális occlusio (CTO) a szívkoszorúerek legalább 3 hónapja fennálló teljes elzáródását jelenti, melynek kezelése kapcsán leggyakrabban a revascularisatiós műtét és a percutan interventio (PCI) jön szóba. Ez utóbbi során többféle technika alkalmazható, melyek két csoportra oszthatók. Az egyik leggyakrabban használt eljárás az intraluminalis megközelítés, amelynek során az ér lumenén belül történik meg a laesio megoldása. A másik csoportba a subintimális dissectiós eljárások tartoznak, ezek során a laesiót az érfal intimája alá behatolva kerül meg, azonban ez jelentősebb érsérüléssel, potenciálisan magasabb szövődményrátaival jár. Ezen kezelési módok során valamennyi eljárás esetében a vérlemezkek és a véralvadási kaskád jelentős aktiválódása várható, melyek a beavatkozás rövid és hosszú távú hatékonyságát befolyásolhatják.

Cél: Vizsgálataink célja a különböző technikákkal elvégzett beavatkozások során mérhető vérlemezke aktiváció, illetve annak gátlásának mérése és összehasonlítása különböző thrombocytá aktivációs markerek meghatározásával és a véralvadási folyamatok szerepének vizsgálata a korai és késői komplikációkban.

Módszerek: 2018 decembere és 2020 szeptembere között CTO-PCI-n egymást követően átesett betegeket vontunk be a vizsgálatba. Az általános klinikai paraméterek rögzítésén túl 4 különböző időpontban (interventio előtt, közben, 48 órával és 3-6 hónappal később) nyertünk vérmintát a betegektől, melyekből különböző laboratóriumi módszerek segítségével a thrombocytá aktiváció mértékét és különböző solubilis markerek szintjét határoztuk meg.

Eredmények: 65 beteget válogattunk be a vizsgálatba, 50 esetben történt sikeres interventio (76,9%). 30 betegnél intraluminalis módszerrel történt interventio (60%), míg 20 betegnél subintimalis dissectiós technika (40%) vezetett eredményre. Összehasonlítva a két csoport ugyanazon időpontban meghatározott felszíni P-selectin expressziójának értékeit, nem találtunk szignifikáns különbséget az intraluminalis, illetve subintimalis dissectiós technikával kezelt betegek között. A preoperatív és intraoperatív vérmintákból meghatározott felszíni P-selectin expresszió esetén szignifikáns különbség mutatkozott a két időpont között a teljes populációt vizsgálva ($p < 0,0001$). Solubilis VCAM-1 koncentrációk esetén a preoperatív és posztoperatív vérvételi időpont között találtunk szignifikáns különbséget ($p = 0,036$) a teljes populáció vonatkozásában, míg a subintimalis dissectiós technikával kezelt betegek esetén a preoperatív és kései (3-6 hónap) időpontok között volt mérhető szignifikáns koncentráció különbség. A betegek utánkövetése során egy esetben (3,33%) alakult ki szövődmény (myocardialis infarctus) az intraluminalis technikával kezelt csoportban, míg a subintimalis dissectióval kezelt betegeknél szövődmény nem volt.

Következtetés: Az eddig elvégzett laboratóriumi vizsgálatok alapján elmondható, hogy a subintimalis dissectiós eljárás fokozottabb sejtaktivációt eredményez, azonban ez szövődmények szintjén nem mutatkozik meg, így mindkét kezelési technika hasonló biztonsággal alkalmazható a CTO-s betegek kezelése során.

Témavezető: Szűk Tibor

Nagy László Tibor

KRIOABLÁCIÓ ELŐTT 3-DIMENZIÓS TRANSZÖZOFÁGEÁLIS ECHOKARDIOGRÁFIÁVAL MEGHATÁROZOTT PULMONÁLIS VÉNA ANATÓMIAI JELLEMZŐK ÖSSZEHASONLÍTÁSA SZÍV CT VIZSGÁLATTAL MÉRT ÉRTÉKEKKEL

Bevezetés: A második generációs 28 mm-es kriobalonnal végzett kriobláció sikerességét a pulmonális vénák (PV-k) szájadékainak anatómiai jellemzői és az anatómiai variánsok jelenléte jelentősen befolyásolhatja. Jelenleg a preprocedurális PV képalkotás „gold standard”-ja a szív CT és MRI vizsgálat. Legjobb tudásunk szerint nincs olyan vizsgálat amelyben a 3-dimenziós transzöozofágeális echokardiográfiás (3DTEE) és a szív CT-vel történő PV képalkotást direkt módon összehasonlították volna.

Célkitűzés: A 3DTEE PV képalkotás validálása szív-CT-vel.

Módszer: A kriobláció előtt 67 betegnél (59,7 % férfi, átlagéletkor 58,5 év) határoztuk meg a PV-k anatómiai jellemzőit 3DTEE és szív-CT leképezésből egyaránt. Planimetriával mértük a PV ostium áréát, a szájadék két egymásra merőleges leghosszabb átmérőjét ($a \geq b$) valamint az azonos oldali PV-k közötti carina illetve a bal felső pulmonális véna és a bal fülcse közötti bal lateralis ridge (LLR) szélességét. A 3DTEE képalkotás megbízhatóságát és pontosságát az intraklassz korrelációs együttható (ICC), a hozzá tartozó p érték ($p < 0,05$) és a variációs koefficiens (CV) alapján határoztuk meg. Passing-Bablok regresszióval megerősített lineáris kapcsolat esetén a 3DTEE PV ábrázolást akkor tekintettük validnak, ha az $ICC \geq 0,5$ és a $CV \leq 20\%$ egyszerre teljesült. A valid 3DTEE és CT mérések átlagértékei közötti különbségek meghatározására a Bland-Altman módszert alkalmaztuk.

Eredmények: A 3DTEE PV képalkotást validnak találtuk a felső PV-k ostium área és átmérő értékeire (a és b), valamint az alsó PV-k rövidebb (b) átmérőjére és az LLR-re vonatkozóan. Anatómiai variánsok hiányában a carinák 3DTEE mérései is validnak bizonyultak. Bland-Altman metodika alapján a jobb felső PV leghosszabb (a) átmérője és az LLR vonatkozásában a két képalkotó méréseinek átlagértékei között nem volt különbség.

Konklúzió: Kriobláció előtt a fülcsetrombus kizárásával együlésben érdemes elvégezni a PV-k 3DTEE ábrázolását. Az így nyert adatok a kriobláció megtervezésében és annak facilitálásában alapvetően fontosak és helyettesíthetik a preprocedurális CT képalkotást.

A 3DTEE- illetve a CT-vel meghatározott PV anatómiai jellemzők és a kriobláció kimenetele közötti kapcsolat további kutatást igényel.

A prezentáció elkészítését a GINOP-[2.3.2-15-2016-00043](#). számú, "Szív- és érutatási kiválóságközpont (IRONHEART)" című projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Vén Péter László

FILAMENTÓZUS(F)-AKTIN KAPCSOLT MOLEKULÁK – SZEROLÓGIAI FÉMJELZŐI A TÚLZOTT „VESZÉLY KAPCSOLT MOLEKULÁRIS MINTÁZATOKNAK” MÁJCIRRÓZIS AKUT DEKOMPENZÁCIÓS EPIZÓDJA SORÁN?

Bevezetés: Az aktin citoskeleton alapvető funkciót tölt be a sejt motilitásban, integritásban, struktúrában és különféle jelátviteli útvonalakban is. Májcirrózis akut dekompenzációja (AD) esetén a májsejtek sérülése és nekrozisa következtében nagy mennyiségű filamentózus aktin (F-aktin) szabadul fel, mely DAMP szignálként (veszély kapcsolt molekuláris mintázat) működik. Az utóbbi időben ismertté vált, hogy az F-aktin ellen képződő IgA izotípusú antitestek (IgA-AAA) jelenléte, kapcsolatot mutat különféle betegségekben annak súlyosságával, a várható kedvezőtlen kimenetellel és a belkárosodással egyaránt. Feltételezésünk szerint a fokozott DAMP szignál jelenléte és az F-aktin scavenger rendszer molekulái AD epizód során összefüggést mutatnak a májbetegség felgyorsult progressziójával.

Módszerek: Prospektíven követett dekompenzált májcirrózisos betegkohorszban (n=135) és egészséges kontrollokban (n=50) vizsgáltuk az IgA-AAA és a gelzolin szérumszintjeit ELISA módszerrel. A vizsgált betegek 34,1%-a (n=46) volt nő, az átlagéletkor 60 év volt.

Eredmények: A májcirrózis AD epizódja során szignifikánsan magasabb ($p < 0,0001$) szérumszintet észleltünk az egészséges kontrollcsoportéhoz képest. Az IgA-AAA pozitívitas gyakorisága 65,4% (n=83/127) volt a májcirrózisos csoportban (pozitív küszöbérték: 25 Unit). Ugyanakkor a májcirrózisos betegcsoport felvételkor mért szérumszintje nem mutatott korrelációt a felvételi betegség súlyosságával, a bakteriális fertőzés vagy veselégtelenség jelenlétével. A szérumszintek nem különböztek az Ig-AAA pozitív és negatív csoportban. A magas szérumszint (>87,7 µg/mL) esetén ugyanakkor a rövid távú (30 napos) halálozás kockázata fokozott volt.

Konklúzió: A felvételi mért magas szérumszint kedvezőtlen betegségkimenetelt jelez előre májcirrózis AD epizódja miatt hospitalizált betegekben. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a DAMP szignálok hogyan vesznek részt a fokozott gelzolin képződésben.

Témavezető: Papp Mária

Imre Alexandra

A *SACCHAROMYCES 'BOULARDII'* ÉLESZTŐ PROBIOTIKUMOK LEHETSÉGES FEJLESZTÉSI IRÁNYAI CRISPR/CAS9 RENDSZER ALKALMAZÁSÁVAL

Napjainkban a probiotikumok alkalmazása folyamatosan növekszik pozitív egészségügyi hatásai és a megnövekedett mikrobiom-tudatosság miatt. A probiotikus termékek népszerűségét azonban sok esetben nem kísérte tudományos kockázatértékelés. Egyre több probiotikum használatból eredő fertőzésről számolnak be világszerte, melyek többségét a *Saccharomyces 'boulardii'* élesztő, a *Saccharomyces cerevisiae* egyik altípusa okozza. Gyakori használatuk miatt jelentős egészségügyi kockázatot jelentenek, különösen a súlyos betegségben szenvedők, csecsemők, valamint a hosszabb ideig kórházban tartózkodó betegek esetében.

A Tanszékünkön található kereskedelmi és klinikai *Saccharomyces* izolátumokat is magában foglaló gyűjteményt teljesgenom-szekvenálásnak vetettük alá, és összehasonlítottuk azokat a korábban publikált probiotikus eredetű humán izolátumokkal és probiotikus termékekkel. Ez feltárta számos, egymással szoros rokonságban álló probiotikus eredetű fertőző élesztő létezését a helyi kórházakban. Nagyon alacsony kládon belüli divergenciát tapasztaltunk a probiotikus élesztők esetében, és meglepő módon ritkák voltak a genomstruktúra változások, ellentétben a többi patogén *Saccharomyces*-szel. A probiotikus élesztő tehát viszonylag elterjedt és homogén a klinikai izolátumok között.

A probiotikus törzs fejlesztésének és kockázatértékelésének megkönnyítése érdekében, olyan adaptációkat kerestünk, amelyek elősegíthetik a *S. 'boulardii'* életben maradását az emlős gazdaszervezetben. Így megvizsgáltunk mind kereskedelmi, mind klinikai eredetű élesztő izolátumokat, és teszteltük ezeknek a mintáknak a szubklónjait is, amelyeket kísérletileg fertőzött immunszuppresszált BALB/c egerekből izoláltunk. Stressz-fenotipizálást végeztünk annak érdekében, hogy feltárjuk a patogén életmód és a véráramban való túlélés során szelekció alatt álló tulajdonságokat. Eredményeink azt mutatták, hogy a klinikai izolátumok és kísérleti fertőzésből származó szubklónjaik toleránsabbak voltak a LiCl és NaCl ellen a kereskedelmi forgalomba kerülő probiotikumokhoz képest, aminek következtében nőtt a kísérleti egerek letalitása. Mivel ezek az adaptációk összefüggésben lehetnek a megnövekedett virulenciával, a CRISPR/Cas9 rendszert alkalmaztuk több gén deléciójához egy élesztő probiotikus törzs létrehozása érdekében, amely nem képes alkalmazkodni ezekhez a stressztényezőkhöz és következésképpen a bélrendszeren kívüli körülményekhez sem. A géndeléciók után a BALB/c egereket ismét megfertőztük a mutáns törzsekkel. Ennek eredményeként több mutáns esetében az egerek túlélési arányának növekedését, és az élesztő törzsek CFU értékeinek drámai csökkenését figyeltük meg a vad típusú törzsekhez képest. Így létrehozhatunk egy olyan törzset, amely nem képes túlélni az emlősök véráramában. A jövőben ezek platform törzsek lehetnek olyan probiotikus termékek számára, amelyek nemcsak biztonságosabbak, hanem a már meglévők mellett további probiotikus tulajdonságokkal is rendelkeznek.

Projekt támogatás: A projekt az Innovációs és Technológiai Minisztérium Új Nemzeti Kiválóság Programjának szakmai támogatásával készült.

Témavezető: Pócsi István

Badale Andrea

FENUGREEK SEED AND ITS ACTIVE AGENT DIOSGENIN TREATMENT EFFECTS ON DIFFERENT METABOLIC PARAMETERS IN RATS

Introduction: Obesity is one of the most wide-spread diseases globally, causing many complications, as: type 2 diabetes (T2DM), hypertension, atherosclerosis. Despite the amount of scientific attention towards obesity, proper pharmacological therapy with minimum side effects is still not available. In last years is a growing interest to identify a proper natural treatment for treating obesity and its complications. Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*, TFG) has been shown to exert a significant impact on the metabolism of lipids and glucose, it is also insulin-sensitizing, has antioxidant effects, and it contributes to keeping the energy balance.

Aim: The aim of our study was to investigate the effects of chronic oral treatment with Fenugreek seeds and diosgenin (DG), one of its saponin, on specific metabolic parameters using diet induced obese rat (DIO) animal model.

Methods: During the six weeks long treatment period, metabolic parameters such as body weight, food and water intake were daily measured. *Insulin tolerance test (ITT)* was carried out on week 6. After 6 weeks of high fat diet the animals developed obesity.

Results: Chronic treatment with TFG increased the body weight, abdominal adiposity and energy intake caused by fat and sugar rich diet. We recommend proper dosing of TFG food supplements to avoid the possible undesired effect of TFG on body weight. TFG had no effect on insulin sensitivity of the peripheral tissues, probably because of the relatively small dose used in our research. Diosgenin alone did not show significant effects on the examined parameters.

Conclusion: We conclude that diosgenin alone does not cause any particular body weight or fat gain, but is likely to interact in a complex manner with the other ingredients of the Fenugreek seed synergistically.

Témavezető: Kiss Rita

Janka Tamás

A PROTONPUMPA GÁTLÓK HATÁSA A MÁJZUGOR KLINIKAI LEFOLYÁSÁRA

Bevezetés: Májcirrhotikus betegek gyakran szednek protonpumpa-gátlókat (PPI). Jelen tanulmányban összefüggést kerestünk a hosszú távú PPI szedés és az (1) SBP előfordulása; a cirrhosis progresszióját jelző szövődmények, azaz (2) akut dekompenzációs események megjelenése (ascites, hepaticus encephalopathia és varix vérzés kialakulása); és a (3) halálozás között.

Anyagok és módszerek: 5 éves követés során 350 májzsugorban szenvedő beteget (*alkohol: 69.1%, Child-Pugh stage A/B/C:206/108/36*) két csoportba soroltunk [(PPI használók ($n=196$) és PPI-t nem használók ($n=154$))] és jegyeztük az SBP-k, akut dekompenzációs események megjelenését, és a halálozást.

Eredmények: A rendszeres PPI használat növelte az SBP előfordulásának valószínűségét [55% vs. 24.8%, *hazard ratio (HR):4.25; P=0.05*] azon betegeknél, akiknek nem volt korábbi SBP epizódjuk ($n=84$). Hasonló összefüggést találtunk a rendszeres PPI használat és a dekompenzációs események előfordulási gyakorisága között is. A bevételekor kompenzált stádiumban lévő PPI-t használó betegeknél az első dekompenzáció kialakulásának kockázata magasabb volt, mint a PPI-t nem szedő kompenzált betegeknél (*HR: 2.81, P= 0.008, n=146*). A májbetegséggel összefüggő halálozás kockázata is szignifikánsan magasabb volt a rendszeres PPI használókban ($P<0.001$). Multivariációs Cox-regressziós analízisben a rendszeres PPI használat (*HR:2.81, P=0.003*) és a MELD pontszám (*HR: 1.21, P<0.001*) a halálozás független rizikótényezőjének bizonyult.

Következtetés: Jelen követéses kohorsz tanulmányunkban a tartós PPI használat összefüggést mutatott az SBP kialakulásával, a cirrhotikus progresszív betegség lefolyásával, amelyet a fokozott bakteriális transzlokáció okozhat, következményes betegség-specifikus komplikációk megjelenésével és a májbetegség okozta halálozással.

Témavezető: Papp Mária

Urbancsek Réka

SZIMPATIKUS IDEGAKTIVITÁS SZÍVELÉGTELENSÉG HFREF ÉS HFMrEF ALCSOPORTJAIBAN: AZ ALAPBETEGSÉG SZEREPE

Csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF) ismert a fokozott szimpatikus aktivitás, mely MSNA (muscle sympathetic nerve activity) méréssel vizsgálható. Vitatott, hogy szívelégtelenség iszkémiás (ISZB) és non-iszkémiás volta, azaz alapbetegség, miként befolyásolja az MSNA-t. Az etiológia szerepét a közepesen csökkent ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelenekben (HFmrEF) eddig még nem vizsgálták.

Célunk volt a HFrEF és HFmrEF csoportokban az MSNA meghatározása, ezen eredményeink összevetése az egészséges önkéntesekben (HC) mért adatokkal ill. az etiológia szerepének vizsgálata.

23 HFrEF csoportú (5 nő; kor: 58 ± 10), 33 HFmrEF csoportú beteget (2 nő; kor: 61 ± 10) és 12 egészséges kontrollt (3 nő; kor: 52 ± 11) vontunk be. Mindkét betegcsoportban 11-11 betegnek volt non-iszkémiás eredetű szívelégtelensége. Az MSNA-t nyugalmi fekvő helyzetben a nervus peroneus superficialisban mikroneurográfias technikával mértük, folyamatosan rögzített EKG és folyamatosan, non-invazív módon mért vérnyomás mellett. Az aktivitást a percenként mért kiugrások (burst-ök) számával (burst-frekvencia vagy burst aktivitás), illetve a 100 szívciklusra jutó burst-aránnyal (burst-incidencia) jellemeztük.

Azt találtuk, hogy mindkét HF csoport szignifikánsan eltért a kontroll alanyoktól mind a burst aktivitás (HC: 27 ± 8 burst/min; HFmrEF 41 ± 11 burst/min; HFrEF 58 ± 17 burst/min; HC vs. HFmrEF $p < 0,001$, HC vs. HFrEF $p < 0,001$, HFmrEF vs. HFrEF $p < 0,001$), mind a burst incidencia tekintetében (HC: 38 ± 13 burst/100 szívciklus; HFmrEF: 66 ± 17 burst/100 szívciklus; HFrEF: 82 ± 15 burst/100 szívciklus; HC vs. HFmrEF $p < 0,001$, HC vs. HFrEF $p < 0,001$, HFmrEF vs. HFrEF $p < 0,001$). A HF betegcsoportban ($n=56$) mért NTproBNP szint szoros összefüggést mutatott mind a burst frekvenciával, mind a burst incidenciával ($R=0,55$ $p < 0,001$; $R=0,37$ $p=0,006$). A HFrEF csoportban ISZB-(12 beteg), illetve nem-ISZB (11 beteg) etiológiával a burst frekvencia (60 ± 18 vs. 57 ± 18 burst/perc), továbbá a burst incidencia (84 ± 13 vs. 81 ± 17 burst/100 ciklus) nem különbözött ($p =$ nem szignifikáns). A HFmrEF csoportban ugyancsak hasonló volt a frekvencia (40 ± 9 vs. 46 ± 14 burst/perc) és az incidencia (64 ± 16 vs. 70 ± 20 ; $p =$ nem szignifikáns). Vizsgáltuk továbbá, hogy az ún. szimpatikus incidencia BRS ($BRS_{SY-incidencia}$) alkalmas-e a HF betegcsoport és az egészséges alanyok alkotta csoport elkülönítésére. Megállapítottuk, hogy a $BRS_{SY-incidencia}$ szignifikáns különbséget mutatott az egészséges-, és a betegcsoport között (HF ($n=30$) $-2 \pm 0,9$ vs. HC ($n=11$) $-3,4 \pm 2$ $p=0,005$).

A szimpatikus aktivitás a HFmrEF csoportban az egészségesekhez képest kórosan fokozott, de nem éri el a HFrEF csoportban mérhető szintet. A MSNA a vizsgált betegcsoportokban szoros összefüggést mutatott az NTproBNP-vel. Elsőként bizonyítottuk be, hogy a szimpatikus „túl-aktivitás” a HFmrEF csoportban független az alapbetegségtől. Megállapítottuk, hogy a kardiovagalis BRS paraméterekkel szemben, a $BRS_{SY-incidencia}$ alkalmas a szívelégtelen betegek egészséges alanyoktól való elkülönítésére.

A munkát a [GINOP-2.3.2-15-2016-00043.](#) számú, "Szív- és érutatási kiválóságközpont (IRONHEART)" című projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszíró támogatásával valósult meg.

Témavezető: Rudas László, Csanádi Zoltán

Szilágyi Bernadett

AZ AKTIVÁLT VÉRLEMEZKE EREDETŰ MIR-223 A MIKROPARTIKULÁKON KERESZTŰL KÉPES AZ ENDOTHELSEJTEK ICAM-1 EXPRESSZIÓJÁT BEFOLYÁSOLNI SZEPTIKUS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT

Bevezetés: Szepsziszben a vérlemezkék fokozott aktivációs állapotban keringenek, és nagyobb mennyiségben termelnek mikropartikulákat (MP), melyek számos biológiailag aktív fehérjét és mikroRNS-t szállítanak. A mikroRNS-eket a keringés különböző sejtípusai felvehetik, így ezek a molekulák képesek befolyásolni bizonyos kórképekben a sejtek funkcióját. Jelen tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogy az aktivált trombocytákból kikerülő miR-223 a MP-on keresztül az endothelsejtekbe jutva képes-e a fokozott ICAM-1 expressziót csökkenteni *in vitro* körülmények között.

Módszerek: A trombocyta-eredetű MP-k miR-223 tartalmának endothelsejtekbe történő bejutását úgy vizsgáltuk, hogy humán koronária endothelsejt-kultúrákhoz adtunk szepszises és egészséges plazma mintákból izolált MP-kat. Áramlási citometriával kvantitáltuk a plazma MP-k mennyiségét, míg immunfluoreszcens mikroszkóppal azok internalizációját detektáltuk az endothelsejtekben. A miR-223-3p és az *ICAM1* cél gén expresszióját RT-qPCR módszerrel, valamint ELISA kit segítségével határoztuk meg a TNF- α kezelt sejt kultúrákban MP-k jelenlétében és hiányában.

Eredmények: A szepszises betegek fehérvérsejt-depletált trombocytái több MP jelenlétében csökkent miR-223 szintet mutattak a kontrollokhoz képest, míg a szepszises plazma és MP mintákban magasabb volt a mikroRNS expresszió. A thrombin-receptor aktiválta vérlemezkék esetén szintén alacsonyabb trombocyta és magasabb MP miR-223 szintet mértünk *in vitro*. A szepszises MP-k jóval nagyobb mértékben internalizálódtak az endothelsejtekbe, mint a kontroll MP-k. A TNF- α kezelés csökkent miR-223 és fokozott ICAM1 endothelsejt expresszióval járt együtt, míg a MP-k által megemelt miR-223 szint alacsonyabb ICAM1 expressziót okozott mind mRNS, mind fehérje szinten a TNF- α -val előkezelt endothelsejtekben. Kiemelendő, hogy a MP kezelés miR-223 transzkripcióval nem járt együtt, ugyanakkor a miR-223 szint a Dicer1 siRNS kezelés ellenére is jelentősen tudott emelkedni.

Következtetés: A trombocyta miR-223 a MP-on keresztül képes modulálni az endothelsejtek ICAM-1 expresszióját, mely egyfajta védő szerepet tölthet be a szepszisz-indukálta gyulladós vaszkuláris folyamatokban.

Témavezető: Nagy Béla

Nagy-Varjasi Gabriella

NAGY RIZIKÓJÚ, VELESZÜLETETT THROMBOPHILIÁS TERHESEK PROSPEKTÍV MEGFIGYELÉSES VIZSGÁLATA

Bevezetés: Az elmúlt években a veleszületett thrombophiliák az anyai vénás thromboemboliában és a magzati placenta-mediált komplikációkban betöltött provokáló szerepe a tudományos vizsgálatok középpontjába került. Az évtizedek óta halmozódó vizsgálatok eredményeire alapozott elmélet, miszerint a veleszületett thrombophiliák, különösen az ún. magas kockázatú thrombophiliás defektusok fokozzák a magzati komplikációk esélyét, megkérdőjeleződött. Jó minőségű klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy még a magas kockázatú thrombophiliák sem fokozzák a magzati komplikációk esélyét. Ezen eredmények alapján megkérdőjeleződik a terhességben alkalmazott antikoaguláns profilaxis, terápia valamint a faktorkoncentrátumok alkalmazása is.

Célkitűzés: Arra kerestük a választ, hogy a várandósok személyes rizikófelmérése alapján illesztett kis molekulású heparin (LMWH) profilaxis a kontroll csoporthoz képest befolyásolja-e a magzati és anyai kimenetelt? Hogyan monitorozható az antikoaguláns terápia antithrombin (AT) deficitben, valamint van-e szükség AT koncentrátum adására?

Betegek és módszerek: Vizsgálatunkba kilenc AT deficitű várandóst vontunk be, akik LMWH-t, vagy LMWH-t és AT koncentrátumot kaptak. Az LMWH koncentráció meghatározást kromogén anti-FXa módszerrel végeztük AT jelenlétében és hiányában, valamint thrombin generációs (TG) vizsgálatok történtek. A terhességeket haemostasisban jártas szakorvos ellenőrizte. Regisztráltuk az anyai és a magzati kimenetelt.

Eredmények: AT deficienciában az AT hozzáadása nélkül végzett tesztben szignifikánsan alacsonyabb anti-FXa értékeket kapunk az AT hozzáadása során észlelt eredményekhez viszonyítva. A valós LMWH hatást az AT hozzáadása nélkül végzett teszt eredménye jobban mutatta, így e betegekben fontos, hogy az LMWH terápia hatásosságának megítélésére a laboratórium ezt a tesztet alkalmazza. Az AT Budapest3 homozigótáknál az AT koncentrátum terápiás adagolásával - bár fokozta az anti-FXa hatás mértékét - a kívánt terápiás tartományt nem sikerült elérni. A TG mértéke az AT aktivitásától függött az AT deficiens betegcsoportban: az alacsonyabb AT aktivitás magasabb endogén thrombinpotenciál és maximális trombin koncentrációval járt. Mindegyik terhességből egészséges kisbaba született. Vizsgálatunk eredményei hozzájárulhatnak ahhoz a tudományos ismeretanyaghoz, mely elősegítheti az adekvát terápia beállítását és monitorizálását ezen betegcsoportban.

Témavezető: Ilonczai Péter

Varju Lóránt

LUPUS ANTIKOAGULÁNS TULAJDONSÁGÚ ANTITESTEK FUNKCIONÁLIS KARAKTERIZÁLÁSA VÉRALVADÁSI TESZTEKKEL

Bevezetés: Az antifosfolipid szindróma (APS) egy autoimmun kórkép, amelyet hyperkoagulábilis állapot és ismétlődő thromboembolia (TE) jellemez. A recidív TE szempontjából legveszélyesebb a tripla-pozitív antifosfolipid antitest (APA) hordozás, melyben lupus antikoaguláns (LA), anticardiolipin-antitest (ACA) és anti-beta-2-glycoprotein (aB2GPI) antitest együtt fordul elő. A magas APA titer növeli a TE kockázatot. A LA hordozás jelenti a legmagasabb TE rizikót. Az APS betegek orális antikoaguláns kezelésére (OAT) döntően K-vitamin antagonistát (KVA) alkalmaznak, különösen a tripla-pozitív betegcsoport esetén, ahol a klinikai vizsgálatokban a rivaroxaban alulmaradt a warfarinnal szemben a vénás thromboemboliák szekunder prevenciója tekintetében. A KVA kezelés monitorozására az ún. Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) érték használatos. Egyes rekombináns thromboplastinokkal végzett INR meghatározás a magas titerű LA-val bíró betegek KVA monitorozása során félrevezetően magas INR eredményekhez vezethet.

Anyag és módszerek: Kutatásunk során célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy milyen módon befolyásolják a különböző thromboplastin reagensek az OAT monitorozását tripla-pozitív APS betegek esetében, akiknél az OAT K-vitamin antagonistával történik. A kutatásba bevont betegek IgG izotípusát affinitás kromatográfiával (MabTrap™ kit, GE Healthcare) tisztítottuk. A tisztított beteg IgG és IgM koncentrátumokkal vizsgáltuk azok hatását az alvadási szűrőtesztekre, különös tekintettel az INR-re. A méréseket terápiás és terápiás feletti INR tartományú, ACA negatív plazmakeveréken is elvégeztük. A mérések során állati eredetű (Dia-PT, Diagon, ISI: 1,16) és rekombináns (Dade-Innovin, Siemens, ISI: 0,91) thromboplastin reagenseket használtunk. Kontrollként ACA negatív személyek tisztított IgG és IgM-jével végzett mérések szolgáltak. A KVA hatás valós értékének megítélését kromogén FX aktivitás (CFXa) méréssel végeztük (Multiskan Sky, Thermo Scientific). A CFXa meghatározás amidolytikus módszerrel történt (Biophen Factor X, Hyphen Biomed).

Eredmények és következtetés: Magas APA titerű, tripla pozitív APS beteg esetében az Innovin és Dia-PT reagensekkel mért INR értékek különböztek. Az eltérés ugyanazon a coagulométeren, egyidőben, azonos plazmából mérve reprodukálható volt. A betegből kivont IgG koncentrációfüggő módon befolyásolta az Innovinnal mért INR értéket, míg a Dia-PT esetén ezt nem tapasztaltuk. A jelenség kifejezettebb volt a magasabb INR tartományban. ACA negatív egyénekből kivont IgG esetén a jelenséget nem észleltük. A CFXa jól korrelált a Dia-PT reagenssel mért INR értékekkel és a megfelelő VKA hatással. Összességében elmondható, hogy a magas APA titerű, tripla pozitív APS betegek VKA hatásának követésére a Dia-PT reagens megbízhatóbbnak bizonyult az Innovinnál, ezért ezen betegcsoportban az INR követésére a Dia-PT használatát javasoljuk.

Témavezető: Ilonczai Péter