

DEBRECENI EGYETEM

Laki Kálmán Doktori Iskola

Doktorandusz hallgatóinak 2021. évi konferenciája

2021. december 03.

Program

Előadás kivonatok

Helyszín:

online konferencia az alábbi linken

<https://unideb.webex.com/unideb-hu/j.php?MTID=m96192b02149f1879a70848de3460be5b>

Program

12:00- 12:05 **Megnyitó**

Prof. Dr. Balla József

12:05-13:20 **Szekció I.**

Moderátor: **Prof. Dr. Muszbek László, Prof. Dr. Kappelmayer János**

12:05 Lóczi Linda

TROMBIN GENERÁCIÓ MEGHATÁROZÁSA NEM TRAUMÁS AGYI ÁLLOMÁNY-VÉRZÉST SZENVEDETT BETEGEKBN

Témavezető: Dr. Bagoly Zsuzsa

*Intézet: DE, ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi
Kutató Tanszék*

12:20 Dr. Hajnal Péter

ÚJ DIAGNOSZTIKUS MÓDSZER A THROMBIN-INHIBITOROK HATÉKONYSÁGÁNAK MÉRÉSÉRE

Témavezető: Dr. Fagyas Miklós

Intézet: DE, ÁOK, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék

12:35 Dr. Kolodzey Gábor

VÉRALVADÁSI FAKTOROK SZEREPE A KRÓNIKUS THROMBOEMBÓLIÁS PULMONÁLIS HYPERTÓNIA (CTEPH) KIALAKULÁSÁBAN

Témavezető: Dr. Szűk Tibor

Intézet: DE, ÁOK, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Tanszék

12:50 Pituk Dóra

CORONARIA TROMBUSOK STRUKTURÁLIS VIZSGÁLATA; FÓKUSZBAN A HEMOSZTÁZIS TÉNYEZŐI

Témavezető: Dr. Bereczky Zsuzsanna

*Intézet: DE, ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi
Kutató Tanszék*

13:05 Ghansah Harriet

THE PROTEASOME INHIBITOR BORTEZOMIB INDUCES APOPTOSIS AND ACTIVATION IN GEL-FILTERED HUMAN PLATELETS

*Témavezető: János Kappelmayer MD, PhD, DSc
Intézet: UD, FM, Department of Laboratory Medicine*

13:20-14:35 Szekció II.

Moderátor: Prof. Dr. Balla György, Prof. Dr. Csanádi Zoltán

13:20 Dr. Farzaneh Sadeghi

PLATELET COUNT AND MEAN VOLUME IN ACUTE STROKE

*Témavezető: Dr. Amir Houshang Shemirani
Intézet: DE, ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi
Kutató Tanszék*

13:35 Gál Kristóf

RHEOPHERESIS KEZELÉS HATÁSA A GYULLADÁSOS CITOKIN PROFILRA, GLUTATION HÁZTARTÁSRA ÉS ANTIOXIDÁNS STÁTUSZRA, HYPERVISCOSITÁSSAL SZÖVŐDŐ DIABETESES LÁB SYNDROMÁBAN

*Témavezető: Prof. Dr. Soltész Pál
Intézet: DE, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Belgyógyászati Angiológia Tanszék*

13:50 Balogh Boglárka

A PRIMÉR BILIÁRIS KOLANGITISZ (PBC) EPIDEMIOLÓGIAI ÉS KLINIKAI JELLEMZŐI

*Témavezető: Prof. Dr. Papp Mária
Intézet: DE, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék*

14:05 Dr. Ráduly Arnold Péter

POZITÍV INOTRÓP SZEREK HATÁSAINAK VIZSGÁLATA BAL KAMRAI IZOLÁLT SZÍVIZOMSEJTEK ÖSSZEHÚZÓDÁSAIRA ÉS CA²⁺ TRANZIENSEIRE

*Témavezető: Dr. Borbély Attila
Intézet: DE, ÁOK, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék*

14:20 Dr. Szuromi Lilla

**BIOMARKEREK VÁLTOZÁSA HOSSZÚ TÁVÚ UTÁNKÖVETÉS
SORÁN PITVARFIBRILLÁCIÓ ABLÁCIÓT KÖVETŐEN**

Témavezető: Prof. Dr. Csanádi Zoltán

Intézet: DE, ÁOK, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Tanszék

14:35 Zárszó
Prof. Dr. Balla József

Előadás kivonatok

Balogh Boglárka

A PRIMÉR BILIÁRIS KOLANGITISZ (PBC) EPIDEMIOLÓGIAI ÉS KLINIKAI JELLEMZŐI

A primér biliáris kolangitisz (PBC) egy krónikus kolesztázissal járó progresszív autoimmun májbetegség. A betegséggel kapcsolatos és az európai népességre vonatkozó adatok többsége nyugat-európai országok tanulmányaiból származnak. Közép-Kelet Európából epidemiológiai adatok egyelőre nem ismertek. A vizsgálat célja a Debreceni Egyetem Klinikai Központban kezelt PBC-s betegek diagnóziskori klinikai és laboratóriumi jellemzőinek felmérése, a követés alatt az urzodeoxikolsav (UDCA) kezelésre adott terápiás válasz meghatározása és a betegség kórlefolásának jellemzése.

A hepatológiai szakrendelésen 2008 és 2019 közötti időszakban gondozott PBC-s betegeket retrospektív adatbázis-kereséssel azonosítottuk. A klinikai, laboratóriumi és betegségkimeneteli adatokat egy előzetesen összeállított kérdőív segítségével gyűjtöttük össze az orvosi nyilvántartásból. Az UDCA kezelésre adott választ 12 hónapnál mértük le és non-reszpondernek tekintettük, ha a szérum alkalikus foszfatáz (ALP) $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ volt (Paris II kritérium). Progresszív betegségként azonosítottuk a dekompenzált májcirrózis és/ vagy HCC kialakulását, amennyiben májátültetés vált szükségessé vagy májbetegséghez kapcsolódó halálozás történt. Az epidemiológiai adatok elemzése csak a debreceni lakosú betegekre korlátozódott.

A 244 PBC-s betegnek 91,8% volt nő és az átlagos diagnóziskori életkor 57 év volt. A betegek 67%-nak volt valamilyen tünete a betegség felfedezésekor, pruritus 31,4%-ukban jelentkezett. 31,4%-ban találtunk társult autoimmun betegséget. A 100 000 lakosra eső incidencia 0,49–2,96 között volt. Az átlagos UDCA dózis 750 mg/ nap volt, az intolerancia kialakulása $< 1\%$, míg a nem megfelelően válaszolók aránya 16,4%. Az 5 éves szövődménymentes túlélési arány 93,4% volt. Az életkor és a nem szerint korrigált többváltozós Cox regressziós modellben a terápiarezisztens betegség maradt az egyetlen tényező, amely szignifikáns összefüggést mutatott a progresszív betegséglefolyással.

Retrospektív vizsgálatunk betekintést nyújthat a közép-kelet európai PBC-s betegek egy csoportjának epidemiológiai és klinikai adataiba, kiegészítve ezzel Európa PBC térképét.

Támogatás: EFOP-3.6.1-16-2016-00022 Debrecen Venture Catapult Program Data Intensive and Open Science School/ Adatintenzív és Nyitott Tudomány Program

Témavezető: Prof. Dr. Papp Mária

Intézet: DE, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék

Dr. Farzaneh Sadeghi

PLATELET COUNT AND MEAN VOLUME IN ACUTE STROKE

Changes of platelet count and mean platelet volume could be a marker or a predictor of acute stroke, in order to demonstrate this, we directed a systematic review and meta-analysis of the published.

The selected studies were included in accordance with Patient Population or Problem, Intervention, Comparison, Outcomes, and Setting framework. Our strategy followed, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) in addition we limited risk of bias by assessing the collected data using Newcastle-Ottawa Scale.

34 articles retrieved from literature were eligible hence included in this meta-analysis. Compared with controls (N = 3615) PC was significantly lower in AS patients [standardized mean difference (SMD) = - 0.30, (95% CI: - 0.49 to - 0.11), N = 2492, P = .002]. The MPV was significantly higher [SMD = 0.52 (95% CI: 0.28-0.76), N = 2739, P < .001] compared with controls (N = 3810). Subgroup analyses showed significantly lower PC in both haemorrhagic stroke (SMD = -0.94, 95% CI: -1.62 to -0.25) and ischemic stroke (Difference SMD = -0.18, 95% CI: -0.35-0.01) but only samples by citrate anticoagulant showed significantly lower result for patients compared to controls (SMD = -0.36, 95% CI: -0.68 to -0.04).MPV was elevated in patients with ischemic stroke (SMD =0.57, 95% CI 0.31-0.83), moreover samples by Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) anticoagulant showed significantly higher result for patients compared to controls (SMD =0.86, 95% CI:0.55-1.17). PC and MPV appeared to be significantly different in control populations and patients with acute stroke was significantly lower in both ischemic and haemorrhagic strokes whereas MPV was significantly higher in only ischemic stroke.

It's recommended to pay attention to elapsed time between phlebotomy and hematology analysis, anticoagulant and hemocytometer types in acute stroke.

Témavezető: Dr. Amir Houshang Shemirani

Intézet: DE, ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék

Gál Kristóf

RHEOPHERESIS KEZELÉS HATÁSA A GYULLADÁSOS CITOKIN PROFILRA, GLUTATION HÁZTARTÁSRA ÉS ANTIOXIDÁNS STÁTUSZRA, HYPERVISCOSITÁSSAL SZÖVŐDŐ DIABETESSES LÁB SYNDROMÁBAN

Háttér: A rheopheresis egy szelektív extrakorporális kettős kaszkádfiltrációs rendszer, mely képes a vér és plazma viszkozitást növelő plazmakomponenseket eltávolítva javítani a páciens microcirculatiós státuszát. A 250-300 kDa-nál nagyobb molekulásúlyú plazmaalkotók eliminációja, úgymint LDL, Lp(a), triglicerid, koleszterin, fibrinogén, $\alpha 2$ macroglobulin, vWF, IgM jelentősen csökkenti a vér és plazmaviszkozitást, mindezek mellett csökkenti a thrombocita aggregációt, javítja a vörösvértestek deformabilitását, antithrombogén és endothelstabilizáló hatással bír. A rheopheresist hazánkban elsőként a DEKK Belgyógyászati Klinika Angiológia Tanszékén alkalmaztuk diabeteses láb syndromájában jelentkező polyneuropathia és alsó végtagi ulcusok kezelésében, TUKEB engedély birtokában.

Beteg és módszer: Hyperviscositással szövődő, diabeteses láb syndromában szenvedő pácienseknél (betegszám:7) végeztünk 2 rheopheresist, egymást követő napon. A kezelésekk előtt és után capillaris viscosimetria módszerével vizsgáltuk a betegek haemorheologiai státuszát, ELISA módszerrel meghatároztuk az IL-2, IL-8 és TNF-alfa szérumszintjét, továbbá komplett analízist végeztünk tömegspektrometria módszerével a rheopheresis glutation háztartásra és antioxidáns státuszra gyakorolt hatásaival kapcsolatban. A betegek klinikai státuszát részletesen monitoroztuk, a neuropathiás páciensek esetében ENG vizsgálatokat végeztünk, a betegek fájdalmanak mértékét numerikus fájdalomskálán rögzítettük. Az alsó végtagi fekélyek méreteinek változását fotódokumentáltuk.

Eredmények: A kezelésekk hatására a betegek haemorheologiai paraméterei normalizálódtak, a páciensek glutation háztartása és antioxidáns státusza minden esetben javult, a gyulladásos citokinek szérumszintjei jelentős csökkentek. A vizsgált paraméterek javulásával párhuzamosan a páciensek klinikai tünetei is pozitívan változtak, a neuropathiás panaszok csökkentek, az alsó végtagi fekélyek meggyógyultak, vagy nagy mértékben javultak.

Konklúzió: A vizsgálat szerint a rheopheresis kezelés a haemorheologiai paraméterek javításán túl, olyan antiinflammatorikus és antioxidáns hatásokkal bír, amely kompletten járul a hozzá a diabeteses láb kezelésének sikeréhez.

Témavezető: Prof. Dr. Soltész Pál

Intézet: DE, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Belgyógyászati Angiológia Tanszék

Ghansah Harriet

THE PROTEASOME INHIBITOR BORTEZOMIB INDUCES APOPTOSIS AND ACTIVATION IN GEL-FILTERED HUMAN PLATELETS

Background: Bortezomib (BTZ) has been approved for clinical use as a first-line treatment for newly diagnosed multiple myeloma, and for treating relapsed/refractory cases. Thrombocytopenia, a common adverse effect of BTZ, is mostly thought to be associated with the inhibition of proplatelet formation of megakaryocytes.

Methods: Human platelets were investigated in platelet-rich plasma (PRP) and as gel-filtered platelets (GFPs). Mitochondrial inner membrane potential ($\Delta\Psi_m$) depolarization, phosphatidylserine (PS) and P-selectin expression were studied by flow cytometry. In all experiments, platelets were preincubated with BTZ, thrombin/thrombin receptor-activating peptide; TRAP (positive control) and dimethyl sulfoxide; DMSO (negative control). Thrombin generation was initiated with 1 pM recombinant tissue factor after resuspension of the BTZ-pretreated GFPs in autologous platelet-poor plasma to a final concentration of $20 \times 10^9/L$.

Results: In PRP, BTZ caused only a negligible PS expression after 60 minutes of treatment. However, in GFPs, PS expression was dose- and time-dependently increased in the BTZ-treated groups, as was P-selectin. The percentage of depolarized cells was also higher after BTZ pretreatment at both time points. Peak thrombin and velocity index increased significantly even with the lowest BTZ concentration ($p = 0.0019$; $p = 0.0032$) whereas time to peak and start tail parameters decreased ($p = 0.0007$; $p = 0.0034$). The difference between PRP and GFPs results can be attributed to the presence of plasma proteins in PRP, as the PS-stimulating effect of BTZ could be attenuated by supplementing GFPs with purified human albumin.

Conclusion: BTZ induces a procoagulant platelet phenotype in an experimental setting devoid of plasma proteins.

Supervisor: János Kappelmayer MD, PhD, DSc

Department: UD, FM, Department of Laboratory Medicine

Dr. Hajnal Péter

ÚJ DIAGNOSZTIKUS MÓDSZER A THROMBIN-INHIBITOROK HATÉKONYSÁGÁNAK MÉRÉSÉRE

Bevezetés: A véralvadás gátlása számos fokozott koagulációval járó betegség esetén elengedhetetlen. Az „új típusú antikoagulánsok” (NOAC) preferált alternatívái a K vitamin antagonistáknak a pitvarfibrilláció következtében kialakuló stroke rizikó csökkentése esetén. Ezen gyógyszerek a véralvadási faktorokat gátolják specifikusan, jelenleg a X-es faktor gátlók és a thrombin gátlók tartoznak ide.

Cél: A thrombin aktivitás közvetlen mérésére alkalmas abszorpció mérésen alapuló, klinikai kémiai analizátorral kivitelezhető módszer beállítása.

Módszer: A thrombin aktivitás mérésére kromogén és fluorogén thrombin szubsztrátot alkalmaztunk. Thrombin forrásként humán szérumot, valamint Russell-vipera méreggel aktivált humán vérplazmát használtunk. A véralvadási faktorokat kevésbé specifikusan aktiváló viperaméreg kezelést követően a citrátos plazmából a fibrinszálakat centrifugálással távolítottuk el. A thrombin aktivitást a felülúszóból mértük a szubsztrát átalakulást követő kinetikus mérési módszerrel.

Eredmények: A thrombin aktivitása jól mérhetőnek bizonyult, a módszert sikerült a Roche COBAS INTEGRA 400 PLUS kémiai analizátorra applikálni. A rendszer szenzitivitása alkalmasnak bizonyult a thrombin aktivitás széles hígítási tartományban történő mérésére. A kontroll minták sikeres aktivitásmérése után teszteltük a rendszer érzékenységét thrombin inhibitor (argatroban) in vitro hozzáadását követően is, ahol a növekvő inhibitor koncentráció mellett egyre csökkenő thrombin aktivitást sikerült detektálni. Ezt követően fluoreszcens thrombin szubsztrát segítségével vizsgáltuk egészséges, valamint thrombin gátlót (dabigatran) szedő betegek plazmáit, ahol lényeges különbség mutatkozott a két csoport között.

Konklúzió: Sikerült a thrombin aktivitásának mérését egy széleskörűen alkalmazott klinikai kémiai automatára applikálni. Hosszabb távon tervezzük a thrombin gátló kezelés biokémiai hatékonyságának mérésére alkalmas technika bevezetését és alkalmazását a klinikai gyakorlatban.

Témavezető: Dr. Fagyas Miklós

Intézet: DE, ÁOK, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék

Dr. Kolodzey Gábor

VÉRALVADÁSI FAKTOROK SZEREPE A KRÓNIKUS THROMBOEMBÓLIÁS PULMONÁLIS HYPERTÓNIA (CTEPH) KIALAKULÁSÁBAN

Háttér: A CTEPH (krónikus thromboemboliás pulmonális hypertonia) patomechanizmusában a véralvadási kaszkád alapvető szerepet játszik. Magyarországon a CTEPH kezelésében elsőként alkalmazzuk a ballonos pulmonális angioplasticának (BPA) nevezett eljárást. Ezen kezelési mód alkalmazása esetén a véralvadási kaszkád jelentős aktiválódása várható, melyek a rövid és hosszú távú hatékonyságot is befolyásolhatják, így a korai reocclusiók és thrombosis illetve a késői restenosisok gyakoriságát is.

Célkitűzés: Vizsgálataim célja CTEPH-betegekben BPA előtt, továbbá néhány hónappal később levett laborvizsgálatok alapján a véralvadási folyamatok szerepének vizsgálata, összefüggés keresése a korai és késői komplikációk vonatkozásában.

Betegek és módszerek: A vizsgálatok nyílt, nem randomizált, prospektív módon történének a DE KK Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika beteganyagán. A betegek bevonása a Helsinkai alapelveknek megfelelően, felvilágosítás és beleegyező nyilatkozat aláírása után történne. A betegek ellátása és klinikai követése a betegellátó centrumunkban történne, a laboratóriumi vizsgálatokat a küldött vérmintákból a DE KK Laboratóriumi Medicina Intézetében és a Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszéken végeznék egy már eddig is gyümölcsöző, jól működő intézetek közötti kutatási együttműködés keretében.

A beavatkozások előtti és azt követő meghatározott időpontokban levett betegmintákban antithrombin, Protein-C, Protein-S vizsgálata, Leiden mutáció megléte, prothrombin polimorfizmus, homocystein, antiphospholipid syndroma markerei, fibrinogén polimorfizmus, dysfibrinogenaemia, XIII-as faktor mennyiségi és aktivitás meghatározása, Alfa-2 palzmin inhibitor, PAI-1, TAFI, plazminogén vizsgálatok végzését tervezzük. Ezen kívül a patofiziológiában szintén szerepet játszó gyulladásos markerek vizsgálatát is tervezzük. A CTEPH-betegcsoport mellett a gyógyult, tartós pulmonális hypertóniában nem szenvedő tüdőembólián (PE) átesett betegcsoport képezné a kontrollcsoportot. A vizsgálat egyik célja a két csoport (CTEPH és non-CTEPH PE) közötti eltérések vizsgálata lenne a véralvadás és spontán fibrinolízis terén.

A vizsgálat klinikai jelentősége: A vizsgált markerek alkalmas paramétereknek bizonyulhatnak ezen speciális beavatkozások szövődményeinek előre jelzésében, a komplikációk szempontjából magas rizikójú betegek felderítésében és a szövődmények célzott elhárításában. Kutatásunk pontosíthatja a BPA során és a beavatkozás után zajló haemostazeológiai folyamatokat, segítséget nyújthat a szükséges gyógyszerek megválasztásában és adagolásában. Kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a vizsgálandó beavatkozás véralvadásra gyakorolt pontos hatásairól.

További cél a vizsgált paraméterek közül megállapítani, hogy melyik a legérzékenyebb a beavatkozások által generált túlzott véralvadási folyamatok észlelésére.

Témavezető: dr. Szűk Tibor

Intézet: DE, ÁOK, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Tanszék

Lóczy Linda

TROMBIN GENERÁCIÓ MEGHATÁROZÁSA NEM TRAUMÁS AGYI ÁLLOMÁNY-VÉRZÉST SZENVEDETT BETEGEKBEN

A nem traumás agyállományi vérzések (ICH) a cerebrovaszkuláris események mindössze 10-15%-át teszik ki, azonban a vérzést szenvedett betegek felét már az első hónapban elveszítjük, a túlélők csupán harmada nyeri vissza korábbi életminőségét. Az agyvérzett betegek többségében a prognózis nehezen becsülhető.

Munkánk során célunk volt megvizsgálni, hogy a betegekben felvételnél elvégzett globális hemosztázis teszt, a thrombin generációs teszt (TGT) képes-e megjósolni az intracerebrális vérzés kimenetelét.

A vizsgálatba 83 konsekutív, nem traumás intracerebrális vérzéses stroke-ot szenvedett beteget és 155 egészséges kontroll egyént vontunk be. A betegekben felvételnél CT, részletes klinikai, neurológiai és laboratóriumi vizsgálatok történtek. A stroke súlyosságának megítélése az NIHSS pontrendszer alapján történt. A TGT elvégzése trombotocita mentes plazmából történt, mely során a lag time, endogén trombin potenciál (ETP), peak thrombin, time-to-peak paramétereket határoztuk meg. A betegek rövid ill. hosszútávú kimenetelét az eseményt követő 14. és 90. napig vizsgáltuk modifikált Rankin skála (mRS) segítségével, a vérzésvolumen progresszióját pedig a 14. és 90. napi CT felvételek alapján értékeltük.

A betegekben szignifikánsan magasabb volt a peak thrombin paraméter (392 ± 91 vs. 314 ± 86 nM, $p < 0,0001$), míg a time to peak szignifikánsan rövidebb volt a kontrollokhöz képest ($5,6 \pm 1,0$ vs. $6,7 \pm 1,6$ perc, $p < 0,0001$). A peak thrombin a kedvezőtlen hosszútávú kimenetelű (mRS 2-6) csoportban szignifikánsan magasabb volt, a felső kvartilist (354 nM) meghaladó peak thrombin paraméter a kedvezőtlen funkcionális kimenetel esélyét jelentősen növelte (OR: $6,91$, 95%CI: $1,77-24,29$, $p = 0,004$). A lag time és time to peak paraméterek gyenge szignifikáns negatív korrelációt mutattak a 90. napi vérzésvolumennel (lag time: $r = -0,2406$, $p = 0,0448$; time to peak: $r = -0,3665$, $p = 0,0018$).

Konklúzió: agyvérzett betegekben az egészséges kontrollokhöz képest fokozott mértékű a trombin generáció, mely feltehetőleg több cerebrovaszkuláris rizikófaktor együttes jelenlétével és a betegekben látott magasabb mértékű gyulladáshoz kapcsolódó paraméterrel, akut fázis reakcióval magyarázható. A betegekben felvételeknél mért emelkedett peak thrombin paraméter a kedvezőtlen hosszútávú kimenetel előrejelzője.

Támogatás: ÚNKP-20-3-1-DE-220

Témavezető: Dr. Bagoly Zsuzsa

Intézet: DE, ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék

Pituk Dóra

CORONARIA TROMBUSOK STRUKTURÁLIS VIZSGÁLATA; FÓKUSZBAN A HEMOSZTÁZIS TÉNYEZŐI

Célunk különböző hemosztázis tényezők kimutatása coronáriából származó trombusokban. A trombus korát, melyet klasszikus hisztológiai módszerrel határozunk meg (friss, lítikus, organizált) összevetjük annak hisztokémiai jellemzőivel.

N=167, manuális trombektómián átesett betegből gyűjtöttünk trombusokat. A medián pain-to-ballon idő 8 óra (2-168 h), medián trombus tömeg 20.85 mg (3.8-494.7 mg). A három, elkülönített trombus korcsoportból 8-8 mintát analizáltunk. Betegenként 3 metszet, 3 különböző részét vizsgáltuk (n=72).

A trombusokból 6 µm-es metszeteket készítettünk. Immunfluoreszcencia során egér anti-humán Protein C (1:500), nyúl anti-histone H3 (citrullinált R2+R8+R17, 1:400) és AF647-anti-humán CD66b (1:100), majd zöld, piros fluoreszcenciát adó anti-egér és anti-nyúl IgG másodlagos antitestekkel jelöltünk. Olympus FV3000 konfokális lézer mikroszkóppal készítettünk multi-area time-lapse felvételeket, amivel 40x felbontásban a trombus egészéről átfogó képet kaptunk a strukturális heterogenitásról is. A képek értékelését ImageJ szoftverrel végeztük, mennyiségi analízisnek vetettük alá, majd az adott terület vizsgált markerei közötti kolokalizáció jellemzésére a Pearson korrelációs koefficiens is meghatározottuk.

A friss trombusban a Protein C erős jelintenzitása (átlagos fluoreszcens intenzitás; MFI, mean±SE 262.8±30.6) és monocita (CD66b)-klaszterek voltak megfigyelhetők (MFI 124.2±13.3). A NET MFI 66.1±13.8 volt. A lítikusban a NET jelenléte intenzívebbé vált és a sejtben gazdag régiók kiterjedtebb területet foglaltak el. Az organizált trombusok strukturája igen heterogén volt. Itt a protein C átlagos MFI 335.3±18.2, a NET által lefedett terület nagyobb (MFI 113,6±19.8), a CD66b MFI mérsékelten növekedett (135.7±11.1).

A kolokalizációt nézve a NET – protein C friss trombusban 0.41±0.03, organizáltban 0.53±0.02 Pearson koefficiens adott. A NET- CD66b kolokalizációja friss trombusnál 0.29±0.02, organizált esetén 0.35±0.02, míg a protein C – CD66b kolokalizációja friss trombusban 0.49±0.02, organizáltban 0.50±0.02 volt.

A fentiek alapján elmondható, hogy a protein C a különböző evolúciós stádiumban lévő trombusokban kimutatható, a NET-tel való kolokalizációja az evolúció előrehaladtával pozitív, de közepes mértékű kapcsolatot mutat.

Támogatás: OTKA K116228

Témavezető: Dr. Bereczky Zsuzsanna

Intézet: DE, ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék

Dr. Ráduly Arnold Péter

POZITÍV INOTRÓP SZEREK HATÁSAINAK VIZSGÁLATA BAL KAMRAI IZOLÁLT SZÍVIZOMSEJTEK ÖSSZEHÚZÓDÁSAIRA ÉS Ca^{2+} TRANZIENSEIRE

Bevezetés: Az előrehaladott stádiumú szisztolés szívelégtelenség (HFrEF) továbbra is igen rossz prognózisú betegség. A kórkép terápiájában kiemelt jelentőséggel bírnak a szív pumpafunkcióját javító szerek. A jelenlegi kutatások fókuszpontjában a kereszthíd-ciklus direkt befolyásolása áll. Az omecantiv mecarbilon (OM) kívül egy korábbi gyógyszerjelölt, az EMD-53998 (EMD) is a miozin motor aktiválásán keresztül fejt ki pozitív inotróp hatását.

Célkitűzés: Eltérő hatásmechanizmusú pozitív inotróp szerek összehasonlító vizsgálata kutyából izolált bal kamrai szívműködő sejtek kontraktilitására és Ca^{2+} tranzienseire.

Módszerek: A pozitív inotróp szerek ((EMD, OM és levosimendan (Levo)) hatásainak vizsgálatát kutyából izolált bal kamrai szívműködő sejteken végeztük, melyeket Fura-2 AM Ca^{2+} szenzitív fluoreszcens festékkel töltöttünk fel. A sejtek szarkomerhossz és intracelluláris Ca^{2+} koncentráció változásait párhuzamosan rögzíteni képes eszközt alkalmaztunk.

Eredmények: Az EMD, illetve OM jelentősen csökkentette a szívműködő sejtek nyugalmi, stimulus nélküli szarkomerhosszát, a Levo ezt nem befolyásolta. Az EMD és Levo kezelés hatására jelentős mértékben növekedett a szívműködő sejtek összehúzódása, OM esetében ez nem volt megfigyelhető. Az OM jelentősen megnövelte a kontrakció időtartamát, míg a Levo és az EMD az összehúzódás és a relaxáció sebességét is gyorsította. Az OM nagyobb koncentrációkban lassította a szívműködő sejtek kinetikai paramétereit. A Levo és EMD esetében a kalcium koncentráció változását leíró kinetikai paraméterek gyorsultak, míg az OM alkalmazásakor ezek változatlanok maradtak.

Következtetések: Az EMD és az OM az izolált szívműködő sejtek nyugalmi tónusának növelése, az OM pedig a relaxáció kinetikájának lassítása révén is a diasztolés funkció károsodását idézheti elő. A Levo alkalmazása során ezek a potenciálisan káros hatások nem voltak megfigyelhetők.

Támogatás: Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Témavezető: Dr. Borbély Attila

Intézet: DE, ÁOK, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék

Dr. Szuromi Lilla

**BIOMARKEREK VÁLTOZÁSA HOSSZÚ TÁVÚ UTÁNKÖVETÉS SORÁN
PITVARFIBRILLÁCIÓ ABLÁCIÓT KÖVETŐEN**

Bevezetés: A pitvarfibrillációt (PF) gyulladás mediált, apoptotikus és fibrotikus folyamatok kísérik, melyek a betegség kialakulásában és krónikussá válásában is szerepet játszhatnak. Akutan sikeres pulmonális véna izoláció (PVI) után is a betegek egy részében visszatér a ritmuszavar, anélkül hogy ennek hátterében tüdővéna rekonnekciót igazolnánk.

Célkitűzés: PVI-ra került betegek apoptotikus és fibrotikus biomarkeinek hosszú távú utánkövetése vérmintákból.

Módszer: 2016 júniusa és 2017 májusa között PVI-ra került betegeket vontunk be a vizsgálatunkba. A beavatkozás előtt, majd 3 évvel később gyűjtött perifériás vérből az alábbi biomarker szinteket mértük meg: szérum CA-125 és plazma caspase-3, galectin-3 és cathepsin L. Az utánkövetés során a PF rekurrenciáját EKG-val és Holter monitorozással ellenőriztük.

Eredmények: A jelzett időszakban 63 beteg mintáin végeztünk méréseket. Kiinduláskor és az utánkövetés végén levett mintákban a vizsgált biomarkerekben különbség nem mutatkozott a teljes vizsgált populáció vonatkozásában, ugyanakkor a 0-1 CHA₂DS₂-VASc score-ral rendelkező betegekben (n=36) szignifikáns különbségeket találtunk. Ebben a betegpopulációban a caspase-3 szintje az utánkövetés során szignifikánsan csökkent az aritmia mentes (n=23, p=0,0026) és a rekurráló csoportban (n=13, p=0,021) egyaránt. Három év elteltével ugyanakkor szignifikánsan alacsonyabb értékeket találtunk az aritmia mentes csoportban a rekurráló csoporthoz képest (p=0,0075). ROC analízissel az utánkövetés során mért értékek alapján 399,1 pg/mL cut off érték 90%-os szenzitivitással és 78,95%-os specificitással jelezte a rekurrenciát. A másik három biomarker esetében nem találtunk ilyen összefüggéseket.

Következtetés: A kezdeti caspase-3 érték nem prediktív, de 3 évnél szignifikánsan különbözik a recidiválók és a ritmusmegtartók között. A fenti eredmény klinikai felhasználhatóságával kapcsolatban további vizsgálatokat tervezünk.

Támogatás: GINOP-2.3.2-15-2016-00043 Szív- és érutatási kiválóságközpont (IRONHEART)

Témavezető: Prof. Dr. Csanádi Zoltán

Intézet: DE, ÁOK, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Tanszék