



**DEBRECENI
EGYETEM**

GINOP-2.3.2-15-2016-00043
Szív- és Érkutatási Kiválóságközpont (IRONHEART)



SZÍV- ÉS ÉRKUTATÁSI KIVÁLÓSÁGKÖZPONT IRONHEART

TUDOMÁNYOS ÜLÉSE

Debrecen, 2020. november 19.

PROGRAM- ÉS ABSZTRAKTFÜZET





Alprogramvezetők:

Prof. Dr. Balla György

Prof. Dr. Balla József

Prof. Dr. Csanádi Zoltán

Prof. Dr. Csiba László

Prof. Dr. Édes István

Prof. Dr. Halmos Gábor

Prof. Dr. Kappelmayer János

Prof. Dr. Papp Zoltán

Prof. Dr. Szilvássy Zoltán

Prof. Dr. Tósaki Árpád

Prof. Dr. Tóth Attila



SZÍV ÉS ÉRKUTATÁSI KIVÁLÓSÁGKÖZPONT - IRONHEART

TUDOMÁNYOS ÜLÉSE

Időpont

2020. november 19. (csütörtök) 9.00 - 14.00 óra

A rendezvény on-line zajlik, Webex elérhetősége:

<https://unideb.webex.com/unideb/j.php?MTID=m02c9ead3f98e00d1e90e367cf96ff748>

A rendezvény védnöke

Prof. Dr. Szilvássy Zoltán rektor
Debreceni Egyetem

Megnyitó

Prof. Dr. Csernoch László
DE tudományos rektorhelyettes

Szervező

Debreceni Egyetem IRONHEART konzorcium
Szakmai vezető: Prof. Dr. Balla György



Kedves Résztvevő!

Az Európai Unió támogatásával működő IRONHEART kutatócsoport a Debreceni Egyetem gyógyító, klinikai, és alapkutatást végző munkacsoportjainak közössége, melynek célja az ér- és szívbetegségek új megelőzési és kezelési lehetőségeinek feltárása.

A 11 kutatócsoportból álló IRONHEART konzorcium irányítása két akadémikus, és kilenc MTA doktora minősítéssel bíró debreceni professzor kezében van. A program Európai Uniós forrása a GINOP-2.3.2-15-2016-00043 pályázat.

2020. novemberi IRONHEART konferencia a program negyedik évének eredményeit foglalja össze. Célja a kérdés iránt érdeklődők tájékoztatása, ugyanakkor új kutatási irányok kijelölése is. A Magyar Tudomány Ünnepe lehetőséget ad arra, hogy ezt a célt maximálisan elérjük.

Az IRONHEART program az érrelmeszesedés vizsgálatát azért tűzte napirendre, mert jelenleg nincs gyógyszer az erek meszesedésének visszafordítására, szívkatóéteres vizsgálatokkal, ritkább esetben műtétekkel van lehetőség az erek átjárhatóságát visszaállítani. Fontos célkitűzésünk a szívizom betegségek gyógyítása, a szívelégtelenség kialakulásának jobb megismerése és új gyógyszerek kifejlesztése. Klinikai és laboratóriumi metodikákat fejleszt a csoport, és ezeket a mindennapi élet számára teszi elérhetővé. A gyógyszerfejlesztést Egyetemünk Gyógyszerészeti Karán működő két tanszék részvételével végezzük.

Az IRONHEART célul tűzte ki, hogy a Debreceni Egyetem az ér- és szívbetegségek kutatásában vezető szerepet érjen el Magyarországon, és nemzetközi értelemben is. Eredményeink azt bizonyítják, hogy mind a két cél elérése megvalósult. Másik nagy kihívás a kutatói utánpótlás nevelése, megbecsülése, ezért mind a graduális, mind a posztgraduális képzésben részt veszünk, és a kiemelkedő szorgalommal rendelkező fiatal kutatókat Egyetemünkön tovább foglalkoztatjuk és biztosítjuk számukra a kutatói életpálya modellt.

Kutatóhálózatunk minden résztvevőjének megköszönöm a negyedik kutatási évben végzett eredményes munkáját, és örülök, hogy a fiatal kutatók Debrecenben képzelik és tervezik hivatásuk folytatását. A további munkához mindenkinek jó egészséget és sikereket kívánok!

Debrecen, 2020. november 19.

Prof. Dr. Balla György
MTA rendes tagja
projekt szakmai vezetője



PROGRAM

g⁰⁰

MEGNYITÓ

PROF. DR. CSERNOCH LÁSZLÓ tudományos rektorhelyettes
PROF. DR. BALLA GYÖRGY szakmai vezető

ELŐADÁSOK

- BCR-ABL gátló tirozin kináz inhibitorok hatása a vérlemezke funkcióra**
Bekéné Debreceni Ildikó, Kozma Laura, Kappelmayer János
Laboratóriumi Medicina Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem
- A titin fehérje oxidációval szembeni védettsége a szívizomsejtek fejlődése során fokozódik**
¹Bódi Beáta, ¹Pásztorné Tóth Enikő, ¹Nagy László, ¹Kovács Árpád, ¹Tóth Attila, ^{2,3}Balla György, ²Kovács Tamás, ^{1,3}Papp Zoltán
¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, ²Gyermekgyógyászati Intézet/Klinika, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ Debreceni Egyetem, ³MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport
- Comparison of clinical and autopsy findings of acute stroke patients.**
K. Buzas-Petroczki¹, Zs. Szabó¹, I.Fekete¹, K. Fekete¹, J.Tóth⁴, G.Méhes², S.Molnar²
Zs.Bagoly³, R.Majer¹ L.Csiba¹
¹Department of Neurology, Debrecen University, ²Department of Pathology, Debrecen University, ³Department of Clinical Laboratory, Debrecen University, ⁴Department of Medical Imaging Debrecen University
- Dezferrioxiamin hatása hosszú távú, nagy dózisú béta-karotin kezelést követően iszkémiás-reperfüzió indukálta patkány szívekben.**
Csépanyi Evelin¹, Gyöngyösi Alexandra², Tósaki Árpád², Lekli István², Bak István¹
¹Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Bioanalitikai nem önálló Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Tanszék
- Az indolamin-2,3-dioxigenáz, mint terápiás célpont és biomarker.**
Dobos Nikoletta¹, Hornyák Lilla², Székvölgyi Loránt², Fodor Klára¹, Halmos Gábor¹
¹Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, MTA-DE Momentum Kutató Csoport
- A szívben, tüdőben és szérumban mért SARS receptor (ACE2) szintek függetlenek az ACE-gátló kezeléstől**
¹Fagyas Miklós, ¹Bánhegyi Viktor, ¹Úri Katalin, ²Enyedi Attila, ¹Lizanecz Erzsébet, ¹Mányiné Siket Ivetta, ¹Fülöp Gábor Áron, ¹Kovács Árpád, ³Merkely Béla, ³Radovits Tamás, ⁴Szilvássy Zoltán, ⁵Ungvári Zoltán, ⁶Édes István, ⁶Csanádi Zoltán, ⁷Boczán Judit, ²Takács István, ^{8,9}Balla József, ^{9,10}Balla György, ¹⁰Seferovic Petar, ^{1,9}Papp Zoltán, ^{1,9}Tóth Attila



¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, ²Sebészeti Tanszék/Sebészeti Klinika, Sebészeti Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, ³Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Általános Orvostudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest, ⁴Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, ⁵Népegészségügyi Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest, ⁶Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, ⁷Neurológiai Tanszék/Neurológiai Klinika, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, ⁸Belgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, ⁹HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences, Debrecen, ¹⁰Gyermekgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, ¹¹Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

7. A SARS-CoV-2 receptor, ACE2 szintje jelentős mértékben emelkedik idős, aorta sztenózisos betegekben

^{1,2}Fagyas Miklós, ²Kertész Attila, Mányiné 1Siket Ivetta, ¹Bánhegyi Viktor, ²Kracskó Bertalan, ²Szegedi Andrea, ²Szokol Miklós, ²Vajda Gusztáv, ²Rác Ildikó, ²Csanádi Zoltán, ^{1,3}Papp Zoltán, ^{1,3}Tóth Attila, ²Sipka Sándor

¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, ²Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, ³MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport

8. New methods for the laboratory diagnosis of sarcoidosis

¹Miklós Fagyas, ¹Kitti Király, ²Attila Enyedi, ³István Tibor Altorjay, ¹Bence János Varga, ⁴Edit Kalina, ⁴János Kappelmayer, ²István Takács, ¹Zoltán Papp, ¹Attila Tóth

¹Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ²Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, ³Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, ⁴Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

9. Az intraventricularis vérzés következtében kialakuló gyulladósos és sejtaktivációs folyamatok vizsgálata

Fejes Zsolt¹, Pócsi Marianna¹, Erdei Judit², Jeney Viktória², Nagy Andrea³, Varga Alíz⁴, Bácsi Attila⁴, Bognár László⁵, Novák László⁵, Kappelmayer János¹, Nagy Béla Jr.¹

¹Laboratóriumi Medicina Intézet, ²Molekuláris Medicina Kutató Központ, ³Gyermekgyógyászati Klinika, ⁴Immunológiai Intézet, ⁵Idegsebészeti Klinika, ÁOK, Debreceni Egyetem

10. A daganat őssejtek és a vaszkularizációs faktorok expressziója közötti összefüggések vizsgálata humán uvealis melanoma szövetmintákon.

Fodor Klára¹, Dobos Nikolett¹, Nagy János², Dull Kata³, Méhes Gábor³, Schally V. Andrew⁴, Halmos Gábor^{1,4}

¹Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, ³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, ⁴University of Miami, Department of Medicine, Department of Pathology, Divisions of Hematology/Oncology and Endocrinology and Veterans Affairs Medical Center Miami, FL, USA

11. Omecamtiv mecarbil evokes diastolic dysfunction and leads to periodic electromechanical alternans



¹Gábor Áron Fülöp, ²Attila Oláh, ¹Tamás Csípő, ¹Árpád Kovács, ³Róbert Pórszász, ⁴Balázs Horváth, ¹László Nagy, ¹Beáta Bódi, ¹Miklós Fagyas, ¹Lind Helgadottir Solveig, ¹Viktor Bánhegyi, ³Béla Juhász, ³Mariann Bombicz, ³Dániel Priksz, ¹Péter Nánási jr., ²Béla Merkely, ⁵István Édes, ⁵Zoltán Csanádi, ^{1,6}Zoltán Papp, ²Tamás Radovits, ^{1,6}Attila Tóth

¹Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ²Heart and Vascular Center, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Budapest, ³Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ⁴Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ⁵Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4012 Debrecen, ⁶HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences, Debrecen

12. A hem-indukált endoplazmatikus retikulum stressz mint etiológiai tényező a bevezéssel járó kórképek pathológiájában

Gáll Tamás^{1,2}, Pethő Dávid², Nagy Annamária², Hendrik Zoltán^{1,3}, Balla József^{1,2}, Balla György^{1,4}

¹MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ²Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ³Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem,

⁴Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

13. Heme-Induced Oxidation of Cysteine Groups of Myofilament Proteins Leads to Contractile Dysfunction of Permeabilized Human Skeletal Muscle Fibres

^{1,2}Gerardo Alvarado ^{1,2}Attila Tóth, ³Éva Csősz, ³Gergő Kalló, ⁴Katalin Dankó, ⁵Zoltán Csernátó, ⁶Ann Smith, ⁷Magnus Gram, ⁸Bo Akerström, ²István Édes, ⁹György Balla, ^{1,2}Zoltán Papp, ^{1,10}József Balla

¹HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences, H-4032 Debrecen, ²Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ³Proteomics Core Facility, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ⁴Department of Rheumatology, Institute of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ⁵Department of Orthopedics, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ⁶Department of Cell and Molecular Biology and Biochemistry, School of Biological and Chemical Sciences, University of Missouri-Kansas City, Missouri, MO 64110, USA, ⁷Department of Clinical Sciences Lund, Pediatrics, Lund University, 22184 Lund, Sweden, ⁸Department of Clinical Sciences Lund, Infection Medicine, Lund University, 22184 Lund, Sweden, ⁹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4012 Debrecen, Hungary, ¹⁰Department of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen

14. Az FSCPX (irreverzibilis A₁ adenosin receptor antagonist) hatása a pitvari kontraktilitás A₁ adenosinerg szabályozására

Gesztelyi Rudolf¹, Erdei Tamás¹, Lampé Nóra¹, Kiss Rita¹, Zsuga Judit², Juhász Béla¹, Szilvássy Zoltán¹

¹Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, ²Debreceni Egyetem, NK, Egészségügyi Menedzsment és Minőségirányítási Tanszék

15. Az EV-34, új H₂S-felszabadító ibuprofen-származék, szintézise és farmakológiai karakterizálása

Gyöngyösi Alexandra¹, Verner Vivien¹, Bereczki Ilona², Kiss-Szikszai Attila³, Tósaki Árpád¹, Bak István⁴, Borbás Anikó², Herczegh Pál², Lekli István¹

¹Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészi Kémia Tanszék, ³Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Kémiai Intézet, Szerves Kémia Tanszék, ⁴Debreceni



Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Bioanalitikai nem önálló Tanszék

16. **A pitvarfibrilláció krioballon ablációja során az intrakardiális hemosztázis aktivációjának gátlásában a megszakítás nélküli dabigatran kezelés hatásosabb a K-vitamin antagonistáknál**
Hajas Orsolya¹, Bagoly Zsuzsa², Urbancsek Réka¹, Kiss Alexandra¹, Fiák Edit¹, Sarkady Ferenc², Tóth Noémi Klára², Orbán-Kálmándi Rita², Kovács Kitti³, Nagy László¹, Kappelmayer János⁴, Csiba László³, Csanádi Zoltán¹
¹Kardiológiai Intézet, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, ²Klinikai Kutató Központ, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, ³Neurológiai Intézet, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, ⁴Laboratóriumi Medicina Intézet, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ
17. **Új diagnosztikus módszer a trombin-inhibitorok hatékonyságának mérésére**
¹Hajnal Péter, ¹Kiss Hanka Sarolta, ^{1,2}Tóth Attila, ¹Azeem Jalil Umar Muhammad, ^{1,3}Fagyas Miklós, ^{1,2}Papp Zoltán, ²Édes István
¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, ²Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, ³MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport
18. **Az agyvérzés kimenetelének vizsgálata a klinikai tünetek és a CT morfológia alapján**
Héja Máté¹, Tóth Judit², Fekete Klára¹, Árokszállási Tamás¹, Csiba László¹, Fekete István¹
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Neurológiai Tanszék, ²Orvosi Képző Intézet
19. **Role of 3D Echocardiography Determined Left Atrial Volume in Distinction between Pre-capillary and Post-capillary Pulmonary Hypertension**
Csaba Jenei¹, MD, Rebeka Kádár², Laszlo Balogh¹ MD, Attila Borbély¹ MD, PhD, Ferenc Györy¹ MD, Andrea Péter¹ MD, Andrea Daragó¹ MD, PhD, Zoltán Csanádi MD, PhD¹.
¹Department of Cardiology and Cardiac Surgery, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, ²Medical Faculty, University of Debrecen, Debrecen, Hungary
20. **A BGP-15 negatív inotróp hatása a humán jobb pitvari myocardiumra**
Juhász Béla¹, Gesztelyi Rudolf¹, Lampé Nóra¹, Prikosz Dániel¹, Bombicz Mariann¹, Kiss Rita¹, Varga Balázs¹, Erdei Tamás¹, Szerafin Tamás², Csanádi Zoltán², Balla József³, Balla György⁴, Szilvássy Zoltán¹
¹DE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Debrecen, ²DE KK Kardiológiai Intézet, Szívsebészeti Tanszék, Debrecen, ³DE KK Belgyógyászati Intézet, Nephrológiai Tanszék, Debrecen, ⁴DE KK, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen
21. **A mezei zsurló (Equisetum arvense L.) extraktum SIRT1 enzim aktivitására és ezáltal az inzulinérzékenységre gyakorolt hatásának vizsgálata STZ indukálta diabetes patkánymodellben.**
Kiss Rita¹, Hegedűs Csaba¹, Badale Andrea¹, Bombicz Mariann¹, Varga Balázs¹, Szilágyi Anna¹, Wachal Zita¹, Németh József¹, Pallag Annamária², Szilvássy Zoltán¹
¹Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, ²Nagyváradai Egyetem, Orvostudományi és Gyógyszerészeti Kar
22. **A profilaktikusan alkalmazott szívelégtelenség kezelés haszna a doxorubicin-indukált kardiomiopátia állatmodelljében**
¹Lódi Mária, ²Prikosz Dániel, ¹Fülöp Gábor Áron, ¹Bódi Beáta, ³Gyöngyösi Alexandra, ⁴Nagy Lilla, ¹Kovács Árpád, ⁵Kertész Attila Béla, ^{6,7}Kocsis Judit, ⁵Édes István, ⁵Csanádi Zoltán, ⁵Czuriga



István, ⁸Kisvárday Zoltán, ²Juhász Béla, ²Lekli István, ⁴Bai Péter, ¹Tóth Attila, ¹Papp Zoltán, ⁵Czuriga Dániel

¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, ²Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, ³Farmakológiai Intézet, Gyógyszerésztudományi Kar, Debreceni Egyetem, ⁴MTA-DE Lendület Sejmetabolizmus Kutatócsoport, Debrecen, ⁵Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, ⁶III sz. Belgyógyászati Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, ⁷Onkoradiológiai Központ, Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét, ⁸Anatómiai Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

23. Kognitív funkciók változásainak elemzése vérzéses stroke után

Majer Réka¹, Fekete István¹, Fekete Klára¹, Bagoly Zsuzsa², Héja Máté¹, Tóth Judit³, Csiba László¹

¹Neurológiai Tanszék, Általános Orvosi Kar, Debreceni Egyetem, ²Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, Laboratóriumi Medicina Intézet, Általános Orvosi Kar, Debreceni Egyetem, ³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képző Intézet, Radiológiai nem önálló Tanszék

24. Endogenous regulation of neprilysin activity in the human blood

¹Muhammad Azeem Jalil Umar, ¹Dua'a Abdel Naser K.H. Dabbas, ²Attila Borbély, ¹Miklós Fagyas, ²István Édes, ²Zoltán Csanádi, ^{1,3}Zoltán Papp, ^{1,3}Attila Tóth

¹Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, ²Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, ³HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences

25. A cink protektív hatása a vaszkuláris simaizomsejtek foszfát-, és HIF proliil-hidroxiláz inhibitor indukálta kalcifikációjában.

Nagy Annamária¹, Pethő Dávid¹, Gáll Tamás^{1,2}, Zavaczki Erzsébet^{1,2}, Posta József³, Nyitrai Mónika¹, Balla György^{2,4}, Balla József^{1,2}

¹Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ²MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ³Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, TEK, Debreceni Egyetem, ⁴Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

26. Luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) alapú célzott daganatterápia lehetősége humán uveális melanómában.

Oláh Gábor¹, Dobos Nikolett¹, Vámosi György², Sipos Éva¹, Fodor Klára¹, Schally V. Andrew³, Halmos Gábor^{1,3}

¹Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai Intézet, ³University of Miami, Department of Medicine, Department of Pathology, Divisions of Hematology/Oncology and Endocrinology and Veterans Affairs Medical Center Miami, FL, USA

27. Új, in vitro alvadék-lízis módszer a nem traumás intracerebrális vérzéses stroke-ot elszenvedő betegek kimenetelének megítélésére

Orbán-Kálmándi Rita¹, Árokszállási Tamás², Fekete István², Fekete Klára², Héja Máté², Tóth Judit³, Sarkady Ferenc¹, Csiba László², Bagoly Zsuzsa¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológia Tanszék, ³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Tanszék



- 28. The transtelephonic electrocardiogram-based triage is an independent predictor of decreased hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention**
¹György Pápai, ¹Gábor Csató, ²Ildikó Rácz, ²Gábor Szabó, ²Tamás Bárány, ²Ágnes Rácz, ²Miklós Szokol, ³Balázs Sarman, ⁴István F. Édes, ²Dániel Czuriga, ²Rudolf Kolozsvári, ²István Édes
¹Hungarian National Ambulance Service, Debrecen, ²Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ³Uzsoki Hospital, Budapest, ⁴Heart and Vascular Center, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Debrecen
- 29. Initial mortality risk with vitamin K antagonist versus novel oral anticoagulant therapy of atrial fibrillation patients based on Hungarian real-world evidence**
Tímea Bianka Papp MD¹, Zoltán Kiss MD², György Rokszi MD³, Ibolya Fábrián^{3,4}, Zoltán Csanádi Prof. PhD¹
¹Department of Cardiology Faculty of Medicine University of Debrecen, Debrecen, Hungary, ²2nd Department of Medicine and Nephrological Center, Faculty of Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary, ³RxTarget Ltd., Szolnok, Hungary, ⁴University of Veterinary Medicine, Budapest, Hungary
- 30. Az alfa-1-mikroglobulin (A1M) protektív szerepe az érelmeszesedésben**
Pethő Dávid¹, Gáll Tamás^{1,2}, Hendrik Zoltán^{2,3}, Nagy Annamária¹, Bo Åkerström⁴, Balla György^{2,5}, Balla József^{1,2}
¹Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ²MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris, Patofiziológiai Kutatócsoport, ³Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁴Section for Infection Medicine, Department of Clinical Sciences, Lund University, Sweden, ⁵Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem
- 31. Hemoglobinn oxidációja során felszabaduló peptidok endotélsejtekre kifejtett hatásának vizsgálata**
Posta Niké¹, Csősz Éva², Oros Melinda¹, Pethő Dávid¹, Potor László^{1,3}, Kalló Gergő², Hendrik Zoltán⁴, Sikura Katalin Éva^{1,3}, Méhes Gábor⁴, Tóth Csaba⁵, Posta József⁶, Balla György^{3,7}, Balla József^{1,3}
¹Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ²Biokémia és Molekuláris Biológia Intézet, Debreceni Egyetem, ³MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ⁴Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁵Sebészeti Intézet, Debreceni Egyetem, ⁶Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék TEK DE, ⁷Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem
- 32. Gomba eredetű vaskeláló gátolja az érelmeszesedést**
Potor László^{1,2}, Sikura Katalin Éva^{1,2}, Hegedűs Hajnalka², Pethő Dávid², Szabó Zsuzsa³, Szigeti Zsuzsa³, Pócsi István³, Trencsényi György⁴, Szikra Dezső⁴, Garai Ildikó⁴, Gáll Tamás^{2,5}, Combi Zsolt¹, Kappelmayer János⁶, Balla György^{2,5}, Balla József^{1,2}
¹Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ²MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ³Molekuláris Biotechnológia és Mikrobiológia Intézet, Debreceni Egyetem, ⁴Scanomed Ltd., Debreceni Egyetem, ⁵Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem, ⁶Laboratóriumi Medicina Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem
- 33. A BGP-15 gyógyszerjelölt javítja a diasztolés funkciót a Protein Kináz G útvonal befolyásolásával**
Priksz Dániel, Lampé Nóra, Bombicz Mariann, Varga Balázs, Kiss Rita, Szilvássy Zoltán, Juhász Béla
Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet



- 34. Pozitív inotróp szerek hatásai bal kamrai izolált sejtek összehúzódására és Ca²⁺ tranzienseire**
¹Ráduly Arnold Péter, ¹Rácz Vivien, ^{1,2}Tóth Attila, ^{1,2}Papp Zoltán, ³Horváth Balázs, ³Szentandrassy Norbert, ¹Nánási Péter, ⁴Édes István, ⁴Borbély Attila
¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, ²MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport, ³Élettani Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, ⁴Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen
- 35. A vashiány kezelése krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegekben**
¹Ráduly Arnold Péter, ²Sárkány Fruzsina, ²Csanádi Zoltán, ^{1,3}Papp Zoltán, ²Édes István, ²Borbély Attila
¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, ²Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, ³MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport
- 36. A ferritin szerepe a valvuláris mineralizációban**
Sikura Katalin Éva^{1,2}, Potor László^{1,2}, Szerafin Tamás³, Abolfazl Zarjou⁴, Anupam Agarwal⁴, Paolo Arosio⁵, Maura Poli⁵, Hendrik Zoltán⁶, Méhes Gábor⁶, Oros Melinda^{1,2}, Posta Niké², Beke Lívია⁶, Fürtös Ibolya², Balla György^{1,7}, Balla József^{1,2}
¹Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ²MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ³Szívsebészeti Intézet, Debreceni Egyetem, ⁴Nephrology Research and Training Center, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, ⁵Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia, Brescia, Italy, ⁶Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁷Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem
- 37. Az endoplazmatikus retikulum stressz és az újszülöttkori cukorbetegség**
Sümege Andrea^{1,2}, Hendrik Zoltán³, Gáll Tamás^{1,2}, Felszeghy Enikő², Szakszon Katalin², Antal-Szalmás Péter⁴, Beke Lívია³, Papp Ágnes², Méhes Gábor³, Balla József^{1,5}, Balla György^{1,2}
¹MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ²Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem, ³Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁴LMI, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁵Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem
- 38. Az anti-β₂-glycoprotein I autoantitestek különböző mechanizmusokkal befolyásolják a thrombin generációt**
Szabó Gábor¹, Bekéné Debreceni Ildikó¹, Tarr Tünde², Soltész Pál², Bjarne Osterud³, Kappelmayer János¹
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Laboratóriumi Medicina Intézet, ²Belgyógyászati Intézet, ³Department of Medical Biology, The Arctic University of Norway, Tromsø
- 39. A luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) és az I. típusú LHRH receptor, mint molekuláris célpont expressziója humán hólyag karcinómában.**
Szabó Zsuzsanna¹, Dezső Balázs², Szabó Erzsébet¹, Fodor Klára¹, Szegedi Krisztián³, Harda Kristóf¹, Dobos Nikolett¹, Halmos Gábor¹
¹Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, ³Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Urológiai Klinika



40. **Az aktivált vérlemezke eredetű miR-223 a mikropartikulákon keresztül képes az endothelsejtek ICAM-1 expresszióját befolyásolni szeptikus körülmények között**
Szilágyi Bernadett, Fejes Zsolt¹, Rusznyák Ágnes², Fenyvesi Ferenc², Halmi Sándor³, Griger Zoltán³, Kappelmayer János¹, Nagy Béla Jr¹
¹Laboratóriumi Medicina Intézet, ÁOK, ²Gyógyszertechológiai Tanszék, GYTK, ³Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem
41. **Szívizomkárosodások mechanizmusai és gyógyszeres befolyásolhatóságai**
Tósaki Árpád
Gyógyszerhatástani Tanszék, Gyógyszerésztudományi Kar, Debreceni Egyetem
42. **Szimpatikus idegaktivitás szívelégtelenség HF_rEF és HF_mrEF alcsoportjaiban: az alapbetegség szerepe**
Dr. Urbancsek Réka¹, Forgács Ildikó Noémi¹, Dr. Papp Tímea¹, Dr. Boczán Judit², Dr. Barta Judit¹, Prof. Dr. Édes István¹, Prof. Dr. Rudas László³, Prof. Dr. Csanádi Zoltán¹
¹Kardiológiai Intézet, ²Neurológiai Tanszék, Debreceni Egyetem ÁOK, ³Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szegedi Tudományegyetem
43. **Hidrogén-szulfid (H₂S) leadó ibuprofén származék H₂S leadó képességének és hatásainak vizsgálata izolált patkányszívben**
Vass Virág¹, Szabó Erzsébet¹, Bereczki Ilona², Debreczeni Nóra², Borbás Anikó², HerczeghPál², Tósaki Árpád¹
¹Gyógyszerhatástani Tanszék, ²Gyógyszerészi Kémia Tanszék, GYTK, Debreceni Egyetem
44. **A ferril-hemoglobin gátolja a makrofágok RANKL-indukálta oszteoklaszt-irányú differenciációját és csontreszorpció aktivitását**
Zavaczkai Erzsébet^{1,2}, Gáll Tamás^{1,2}, Abolfazl Zarjou³, Hendrik Zoltán^{1,4}, Potor László^{1,2}, Tóth Csaba Zsigmond⁵, Méhes Gábor⁴, Anupam Agarwal³, Balla György^{1,6}, Balla József^{1,2}
¹MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ²Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ³Nephrology Research and Training Center, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, ⁴Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁵Sebészeti Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁶Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

TUDOMÁNYOS ÜLÉS ZÁRÁSA

14⁰⁰

PROF. DR. BALLA GYÖRGY akadémikus, szakmai vezető



ABSZTRAKTOK

1. BCR-ABL gátló tirozin kináz inhibitorok hatása a vérlemezke funkcióra

Bekéné Debreceni Ildikó, Kozma Laura, Kappelmayer János

Laboratóriumi Medicina Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

Háttér: A tirozin kináz inhibitorokat (TKI) széles körben alkalmazzák onkológiai betegek kezelésében, ezeknek a gyógyszereknek azonban lehetnek mellékhatásai. A BCR-ABL TKI-k közül a második generációs dasatinib kezelés vérzéses események kialakulásához vezethet, melynek hátterében gyakran thrombocyta diszfunkció áll, ezzel ellentétben a harmadik generációs ponatinib kezelés kardiovaszkuláris komplikációk kialakulásához vezethet. A vizsgálatunk célkitűzése az volt, hogy megvizsgáljuk a dasatinib és ponatinib gyógyszerek különböző thrombocyta funkciókra kifejtett hatását.

Anyag és módszer: In vitro kísérletekben gyógyszermentes kontroll egyénektől származó PRP-t illetve gélfiltrált thrombocytákat inkubáltunk terápiás plazma koncentrációjú dasatinibbel vagy ponatinibbel és vizsgáltuk a GPVI receptoron keresztül kollagénnel/konvulxinval kiváltott thrombocyta aggregációt valamint egyidejűleg mért lumi-aggregometriával az ATP szekréciót. Ezen kívül áramlási citometriával detektáltuk a konvulxin és thrombin aktivációval kiváltott coated-platelet képződést.

Eredmények: A dasatinib előkezelés 150 nM koncentrációban, mely a terápiás dasatinib maximális plazma koncentrációja, szignifikáns csökkenést eredményezett a kollagén hatására bekövetkező vérlemezke aggregációban és ATP szekrécióban ($p \leq 0.05$). Ezzel szemben a coated-platelet képződést már egy jóval alacsonyabb alacsonyabb, 50 nmol/L-es koncentráció is szignifikánsan ($p \leq 0.01$) csökkentette. Ezekkel ellentétben a ponatinib előkezelés nem befolyásolta jelentős mértékben a konvulxin kiváltotta vérlemezke aggregációt és ATP szekréciót még igen magas (1000 nM) koncentrációban sem. A coated-platelet képződést azonban már 150 nM ponatinib szignifikánsan ($p \leq 0.05$) csökkentette.

Következtetés: A terápiás plazma koncentrációjú dasatinib és ponatinib eltérő módon gátolja a thrombocyta aggregációt és funkciót.

2. A titin fehérje oxidációval szembeni védettsége a szívimomsejtek fejlődése során fokozódik

¹Bódi Beáta, ¹Pásztorné Tóth Enikő, ¹Nagy László, ¹Kovács Árpád, ¹Tóth Attila, ^{2,3}Balla György, ²Kovács Tamás, ^{1,3}Papp Zoltán

¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, ²Gyermekgyógyászati Intézet/Klinika, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ Debreceni Egyetem, ³MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport

Célkitűzés: Születés után a titin merevebb N2B izoformájának expressziója fokozódik a rugalmas N2BA izoformával szemben, ami a szívimomsejtek Ca^{2+} -független passzív erejét ($F_{passzív}$) fokozza. Feltételezéseink szerint a titin oxidatív módosulások (SH-oxidáció, karboniláció) $F_{passzív}$ -ra kifejtett hatása különböző fejlettségi állapotú szívimomsejtekben a titinhez kapcsolódó hősokkfehérjék (HSP, HSP27 és αB -krisztallin) miatt eltérő mértékű lehet.

Módszerek: Vizsgálatainkat különböző életkorú (0, 7, 21 napos és 8 hetes, felnőtt) patkányok bal kamrai szívimomsejtjein végeztük. Az oxidatív hatásokat 2,2'-dithiodipyridine (DTDP) és Fenton reagensek alkalmazásával (mint SH-oxidatív és karbonilációs ágensekkel) *in vitro* váltottuk ki. Az titin izoformák SH oxidációjának és karbonilációjának (biotiniláció vagy OxyBlotTM technikákat követően), és a HSP-k expressziós szintjének követése Western immunoblot és immunohisztokémiai technikákkal történt.

Eredmények: DTDP vagy Fenton kezeléseket követően 0 és 7 napos korban az $F_{\text{passzív}}$ jelentősebb mértékben fokozódott, mint 21 napos és felnőtt állatokban. Az N2BA és N2B izoformák oxidált SH tartalma és karbonilációja a korral csökkent (N2BA_(DTDP): 80±1%, 71±1%, 64±1%, N/A, N2B_(DTDP): 74±1%, 62±2%, 53±2%, 32±2%.; N2BA_(Fenton): 2,57±0,06AU, 2,37±0,04AU, 1,35±0,03AU, N/A, N2B_(Fenton): 2,90±0,10AU, 2,58±0,04AU, 1,80±0,04AU, 1,51±0,03AU, a 0, 7, 21 napos és felnőtt patkányokban, rendre, átlag±SEM, P<0,05, n=4-20). A HSP-k mennyisége szignifikánsan emelkedett a kor előrehaladtával (HSP27: 1,04±0,09, 2,14±0,21, 3,04±0,46, 4,83±0,47; αB-krisztallin: 1,00±0,12, 1,61±0,17, 3,23±0,58, 4,41±0,70 a 0, 7, 21 napos és felnőtt patkányokban, rendre, relatív egységekben, P<0,05, n=6). Erős korrelációt találtunk a titin izoformák oxidációja és a HSP-k kifejeződése között.

Következtetés: Az életkor növekedésével a titin izoformák egyre ellenállóbbak az oxidatív behatásokkal szemben, mely kapcsolódhat a hőszokkfehérjék védelmi funkciójához.

3. Comparison of clinical and autopsy findings of acute stroke patients.

K. Buzas-Petroczki¹, Zs. Szabó¹, I.Fekete¹, K. Fekete¹, J.Tóth⁴, G.Méhes², S.Molnar²
Zs.Bagoly³, R.Majer¹ L.Csiba¹

¹Department of Neurology, Debrecen University, ²Department of Pathology, Debrecen University, ³Department of Clinical Laboratory, Debrecen University, ⁴Department of Medical Imaging Debrecen University

Introduction: the introduction of cranial CT resulted in a revolution of stroke diagnosis. All acute parenchymal bleeding are visible on CT, but days, weeks later the visibility decreases. On contrary, the ischemia does not always result in hypodensity in the hyperacute phase, but some ischemic patients transform to hemorrhage with or without clinical worsening. So, the repeated CT would be useful for every acute stroke patient, but the radiation hazard limits the use of CT especially during the agony phase. The autopsy rate is still high in our country (significant decline in western countries) and serve as ultimate yardstick for the evaluation of the events between the the last in vivo imaging and death.

Materials and methods: we analysed the autopsy findings of the stroke patients of the Department of Neurology in a 5 year period, between 1st of January 2015 and January 2020. 423 autopsied patients were found with cranial CT scan before death.

Results: from the 423 acute stroke patients 30 autopsies revealed discrepancies. Four patients were diagnosed premortem as hemorrhage, but no bleeding was found post-mortal. The absence of bleeding could be explained by the degradation of hemoglobin if the survival after hemorrhagic stroke is long. In 26 ischemic patients the autopsy revealed new brain hemorrhages not present on the last premortal CT (6.2%). The 26 hemorrhagic transformation patients need carefull analysis of their clinical data looking for causes of transformation.

Conclusion: the autopsy provides valuable information about the validated cause of death and the efficacy or side-effects of antithrombotic therapy applied before death.

4. Dezferrioxiamin hatása hosszú távú, nagy dózisú béta-karotin kezelést követően iszkémiás-reperfúzió indukálta patkány szívekben.

Csépányi Evelin¹, Gyöngyösi Alexandra², Tósaki Árpád², Lekli István², Bak István¹

¹Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Bioanalitikai nem önálló Tanszék,

²Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Tanszék

Számos bizonyíték utal arra, hogy a jól ismert antioxidáns tulajdonságokkal rendelkező béta-karotin (BC) erős oxidatív körülmények között prooxidánssá válhat, ami vas (II) jelenlétében fokozódik. Korábban megvizsgáltuk a BC hatását izolált patkányszívekben, és megállapítottuk, hogy a védőhatások nem detektálhatóak, az emelkedett hem-oxigenáz-1 (HO-1) szint ellenére, ha magas koncentrációban alkalmazzuk. Mivel vas szabadul fel a hemből a HO-1 aktivitása révén, feltételeztük, hogy a dezferrioxiamin (DFO), egy vas (II) kelátképző (IC) alkalmazása képes csökkenti a nagy dózisú BC káros hatásait. Ezért a DFO hatásait iszkémiá/reperfúziós (ISA/REP) szívekben vizsgáltuk, amelyeket patkányokból izoláltunk, hosszú távú vivőanyag



vagy nagy dóziszú BC kezelést követően. Az állatokat 4 hétig vivőanyaggal vagy 150 mg/ttkg napi BC dózissal kezeltük, majd a szíveket izoláltuk, és 30 percig globális ISA-nak, majd 120 perc REP-nek vetettük alá. A kísérletek során a szívműködést regisztráltuk. A REP periódus végén infarktus méretet (IS) mértünk és vizsgáltuk HO-1 expressziójának változását.

Az eredmények azt mutatják, hogy a REP során önmagában végzett IC kezelés szignifikánsan javította a posztisztkémiai szívfunkciókat, ami az IS csökkenésében mutatkozott meg, bár a HO-1 expresszió nem növekedett szignifikáns mértékben. A BC-vel kezelt állatokból nyert izolált szívekben az emelkedett HO-1 szint ellenére sem tapasztaltunk kardioprotektív hatást. Ahogyan az várható volt, míg az ISA utáni IC beadása a szívműködés és az IS enyhe, de nem jelentős javulását eredményezte. Eredményeink alapján a vas (II) döntő szerepet játszhat, függetlenül attól, hogy a BC antioxidáns vagy prooxidáns hatást fejt ki az ISA/REP indukálta, sérült szívszövetben. Támogatások: NKFIH-K-124719, GINOP-2.3.2-15-2016-00043.

5. **Az indolamin-2,3-dioxigenáz, mint terápiás célpont és biomarker.**

Dobos Nikoletta¹, Hornyák Lilla², Székvölgyi Loránt², Fodor Klára¹, Halmos Gábor¹

¹Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, MTA-DE Momentum Kutató Csoport

Mint ismeretes, a tumorsejtek genetikai, epigenetikai, metabolikus és immunológiai jellemzői is nagyban eltérnek a normál sejtektől. Nem véletlen, hogy a daganatok és a kapcsolódó immunfolyamatok, az immunterápiás lehetőségek kutatása egyre fontosabbá válik, az immunmoduláló receptorok, mint terápiás target molekulák kutatását pedig egyre nagyobb érdeklődés kíséri. Míg sem ismert részletesen, hogy az immunrendszer miért nem képes a rákkal felvenni a harcot, a daganat milyen módon képes a szervezet védekezőképességét negatívan befolyásolni. Bizonyított, hogy egyes, a daganat által termelt anyagok gátolják az immunrendszer működését. A jelenlegi immunterápiás kutatások olyan molekulákra irányulnak, melyek képesek a daganatellenes immunválasz modulációjára, ezzel új stratégiai lehetőséget kínálva a terápiában.

Vizsgálataink középpontjában egy enzim, az indolamin 2,3-dioxigenáz (IDO) áll, melynek gátlása az egyik legígéretesebb terápiás lehetőséget nyújtja a daganatos betegek számára. Az IDO szerepet játszik a tumor túlélésében, metabolizmusában, és ahogy számos vizsgálat kimutatta, az agresszív tumorok jellemzően (de nem minden esetben) overexpresszálják az IDO-t, ami gátolja a T-sejtek proliferációját és az effektor T-sejtek funkcióit. Vannak azonban speciális daganatok, melyek esetében az IDO expressziója a betegre nézve jó prognózissal jár együtt, az IDO expressziója gátolja a daganatok progresszióját és a metasztázisok kialakulását.

Vizsgálatainkban szeretnénk felderíteni az IDO pontos szerepet a daganatok kialakulásában, túlélésében. Célul tűztük ki a daganatos sejtekben lejátszódó azon folyamatok feltárását, amelyekkel a tumorsejtek képesek az immunrendszer működésének blokkolására, illetve azt is vizsgáljuk, hogy az IDO milyen egyéb mechanizmussal segíti a daganatok túlélését, pl. van-e szerepe az angiogenezisben.

Kutatásaink nagymértékben hozzájárulnak a daganatos betegségek kialakulásában szerepet játszó immunfolyamatok megértéséhez, ezzel hozzájárulva a betegség terápiájának sikerességéhez és a társadalmi jólétet segítő megoldásokhoz. A célzott immun- és daganatterápia csökkenti a potenciális mellékhatásokat, és növeli a kezelések hatékonyságát a hagyományos citosztatikumokkal és sugárkezelésekkel szemben. Továbbá, vizsgálataink eredményei rendkívüli lehetőségeket teremtenének új gyógyszerjelölt molekulák fejlesztésében és tesztelésében.

Kutatási támogatás: GINOP 2.3.2-15-2016-00043; NKFIH-1150-6/2019

6. **A szívben, tüdőben és szérumban mért SARS receptor (ACE2) szintek függetlenek az ACE-gátló kezeléstől**

¹Fagyas Miklós, ¹Bánhegyi Viktor, ¹Úri Katalin, ²Enyedi Attila, ¹Lizanecz Erzsébet, ¹Mányiné Siket Ivetta, ¹Fülöp Gábor Áron, ¹Kovács Árpád, ³Merkely Béla, ³Radovits Tamás, ⁴Szilvássy



Zoltán, ⁵Ungvári Zoltán, ⁶Édes István, ⁶Csanádi Zoltán, ⁷Boczán Judit, ²Takács István, ^{8,9}Balla József, ^{9,10}Balla György, ¹⁰Seferovic Petar, ^{1,9}Papp Zoltán, ^{1,9}Tóth Attila

¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, ²Sebészeti Tanszék/Sebészeti Klinika, Sebészeti Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, ³Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Általános Orvostudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest, ⁴Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, ⁵Népegészségügyi Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest, ⁶Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, ⁷Neurológiai Tanszék/Neurológiai Klinika, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, ⁸Belgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, ⁹HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences, Debrecen, ¹⁰Gyermekgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, ¹¹Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Célkitűzés és Módszerek: A SARS-CoV-2 fertőzéshez elengedhetetlen sejtes receptora az angiotenzin konvertáló enzim 2 (ACE2). Kutatásainkban az ACE2 szinteket vizsgáltuk a kardiovaszkuláris betegek széles körében (kontroll, hipertóniás és szívelégtelen). Ellenőriztük azt a felvetést is, hogy a kardiovaszkuláris betegekben alkalmazott RAAS gátló kezelés emeli az ACE2 szinteket.

Eredmények: A kapott adatok szerint a betegek ACE gátló kezelése nem befolyásolja sem a keringő, sem a szöveti (tüdő és szív) ACE szinteket. Ezzel szemben az ACE gátló kezelés elhagyása növeli a vérnyomást. A keringő ACE2 értékeket nézve az ACE2 magasabb értékekkel rendelkezőkben, túlsúlyosakban és 60 felettekben. Ez összefüggést mutat a COVID-19 miatti magasabb halálozással ezen betegcsoportokban. Végstádiumú szívelégtelen betegekben a keringő ACE2 aktivitás már csak a nemmel mutatott összefüggést (férfiakban magasabb volt). A bal kamrai ACE2 szinteket tekintve azonban nem volt különbség a nemek között. Ezzel szemben a bal kamrai ACE2 aktivitás alacsonyabb volt túlsúlyosakban és 60 év felettekben. Ez arra utal, hogy a kardiovaszkuláris betegségek rizikófaktorai közül a túlsúlyosság és az idősebb életkor a bal kamrában csökkent ACE2 aktivitással és így angiotenzin 2 lebontással jár. A fokozott angiotenzin 2 szintek pedig hozzájárulhatnak a szívelégtelenség kialakulásához, a betegség súlyosbodásához.

Következtetés: Összefoglalva adataink azt mutatták, hogy a RAAS gátló gyógyszereknek semmiféle hatásuk sincs a keringő, valamint a bal kamrai és tüdőbeli ACE2 szintekre emberben. Ezzel szemben az ACE gátló elhagyása növeli a vérnyomás értékét, mutatva a gyógykezelés hatékonyságát a kardiovaszkuláris betegség kezelésében. Adataink továbbá arra is fényt derítettek, hogy a túlsúlyos és idősebb életkorú betegekben a fokozott kardiovaszkuláris betegség megjelenéséhez hozzájárulhat a szívben megfigyelt ACE2 aktivitás csökkenés.

7. A SARS-CoV-2 receptor, ACE2 szintje jelentős mértékben emelkedik idős, aorta sztenóztikus betegekben

^{1,2}Fagyas Miklós, ²Kertész Attila, Mányiné 1Siket Ivetta, ¹Bánhegyi Viktor, ²Kracskó Bertalan, ²Szegedi Andrea, ²Szokol Miklós, ²Vajda Gusztáv, ²Rác Ildikó, ²Csanádi Zoltán, ^{1,3}Papp Zoltán, ^{1,3}Tóth Attila, ²Sipka Sándor

¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, ²Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, ³MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport

Bevezetés: A koronavírus betegség (Coronavirus disease 2019 - COVID-19) halálozása különösen magas idős, kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegekben. A betegséget okozó SARS-CoV-2 vírus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) az angiotenzin

konvertáz-2 (ACE-2) enzim sejt felszíni receptorán keresztül kapcsolódik a sejtekhez, és ez felveti a kapcsolatot a kardiovaszkuláris betegségek és a SARS-CoV-2-vel szembeni fogékonyság között. Az aorta sztenózis (AS) egy krónikus gyulladással járó állapot, amelyben még normotónia mellett is intrakardiális hipertónia áll fenn. Idős betegekben előrehaladt, tünetes stádiumban súlyos kardiovaszkuláris problémákat okozhat.

Módszerek: A klinikánkon 2016-20 között transzkatéteres aorta billentyű beültetésre (TAVI) érkezett 111 súlyos AS-os beteg keringő ACE-2 értékét mértük meg, és hasonlítottuk össze egészséges, illetve hipertóniás betegek adataival.

Eredmények: A súlyos AS-os betegekben 4x magasabb keringő ACE-2 értéket mértünk, mint hipertóniás, illetve egészséges személyekben (88,3±61,6 n=111; 20,6±13,4 n=540 és 16,1±7,4 mU/L n=46). Az AS-os betegek idősebbek voltak, mint a hipertóniások (80±6 év vs. 60±15 év, P<0.05). A szérum ACE-2 aktivitás korrelált a jobb kamrai szisztolés nyomással és a szívüregi átmérővel, és fordítottan korrelált a bal kamrai ejekciós frakciókkal, az aorta areával, a TAPSE-val. Ezen betegcsoportban nem találtunk összefüggést a RAAS gátló gyógyszerek szedése és a szérum ACE-2 aktivitás között.

Következtetés: Eredményeink jól mutatják, hogy a keringő ACE-2 kapcsolatban állhat a krónikus gyulladással, a kardiovaszkuláris betegséggel és a COVID-19 érzékenységgel is. Az idős, aorta sztenozisos betegekben a csökkent bal- és jobb-szívfél funkció mellett jelentősen emelkedett ACE-2 értéket mértünk, ami fokozhatja a COVID-19 kockázatukat. Kutatási adataink nem támasztják alá a RAAS gátlók keringő ACE-2 szintre gyakorolt hatását.

8. New methods for the laboratory diagnosis of sarcoidosis

¹Miklós Fagyas, ¹Kitti Király, ²Attila Enyedi, ³István Tibor Altorjay, ¹Bence János Varga, ⁴Edit Kalina, ⁴János Kappelmayer, ²István Takács, ¹Zoltán Papp, ¹Attila Tóth

¹Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ²Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, ³Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, ⁴Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

Aims: Establishing the diagnosis of sarcoidosis most often requires biopsy and histopathologic evaluation, since there is no single marker with sufficient specificity and sensitivity for the disease.

Our aims were to determine and compare the diagnostic accuracies of several potential biomarkers and to develop a combined biomarker analysis tool for the diagnosis of sarcoidosis.

Methods: 133 healthy individuals and 104 patients with suspected sarcoidosis and diagnostic thoracic surgery were enrolled into this study. Histopathologic results were contrasted to biomarker levels of chitotriosidase (CTO), serum amyloid-A (SAA), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), lysozyme (LZM) or angiotensin converting enzyme (ACE).

Results: Sarcoidosis was confirmed by histopathology in 69 patients. CTO activity, sIL-2R concentration and ACE activity could discriminate between sarcoidosis and control patients, while SAA and LZM concentrations could not. A new combined parameter, which was derived from the multiplication of ACE by CTO activities (double product) showed the best diagnostic accuracy in this clinical study: (AUC=0.898, sensitivity: 90.5%, specificity: 79.3%, positive and negative predictive values: 90.5% and 79.3%, respectively).

Conclusion: Sarcoidosis can be diagnosed with the combined analysis of ACE and CTO activities more accurately than with single serum biomarkers in the absence of invasive biopsy in the majority of cases with pulmonary manifestation of sarcoidosis.

9. Az intraventricularis vérzés következtében kialakuló gyulladással és sejtaktivációs folyamatok vizsgálata

Fejes Zsolt¹, Pócsi Marianna¹, Erdei Judit², Jeney Viktória², Nagy Andrea³, Varga Alíz⁴, Bácsi Attila⁴, Bognár László⁵, Novák László⁵, Kappelmayer János¹, Nagy Béla Jr.¹

¹Laboratóriumi Medicina Intézet, ²Molekuláris Medicina Kutató Központ, ³Gyermekgyógyászati



Klinika, ⁴Immunológiai Intézet, ⁵Idegsebészeti Klinika, ÁOK, Debreceni Egyetem

Háttér: Az intraventriculáris vérzés (IVH) egy gyakori komplikáció kissúlyú koraszülöttekben, mely gyakran maradandó motoros és intellektuális károsodással társulhat. A vérzés következményeként oxidatív hemolízis alakulhat ki az agykamrákban, ami elsősorban az azt borító choroid plexus epithelsejtek diszfunkcióját okozhatja. A mikroRNS-ek (miRNS) a génextpresszió szabályozásában vesznek részt, és ezáltal szerepet játszhatnak -többek között- neurológiai betegségek kialakulásában. Kísérletes munkánk célja az IVH-hoz társuló gyulladási folyamatok vizsgálata koraszülöttek liquor mintáiban és *in vitro* modellezése HCPEpiC epithelsejtekben.

Módszerek: A kutatásba III. és IV. stádiumú IVH-val diagnosztizált (n=47) és 14 kontroll koraszülöttet válogattunk be. A liquor miRNS expresszió analízisét RT-qPCR módszerrel végeztük. A szolubilis fehérjeszinteket (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin és IL-8) ELISA módszerrel, az oxidált hemoglobint (Hb) és hem tartalmat spektrofotometriával mértük. A HCPEpiC sejteket oxidált Hb frakciókkal (metHb, ferrylHb) és hemmel (25-50 µM) stimuláltuk 1-24 órán keresztül. Jelen tanulmányban a miRNS-ek (pl. miR-223) és az általuk potenciálisan befolyásolt messenger RNS-ek (pl. ICAM1), valamint a gyulladási gének (pl. *IL8* és *IL1B*) expresszióját értékeltük. Az extracelluláris miRNS expresszió változások vizsgálatához a sejtek felülűszójában mértük le a miRNS szinteket, ezzel modellezve a liquor mintákat.

Eredmények: Az IVH-s betegek liquor mintáiban a miR-223, a miR-181b, a miR-126 és a gyulladás specifikus miR-155 expressziója, valamint a szolubilis fehérjék koncentrációja szignifikáns emelkedést mutatott (P<0,05) a kontrollokhoz képest, ugyanakkor a III. és IV. stádiumok között nem tapasztaltunk ilyen mértékű eltérést. Az IVH-s esetek 68%-ában mutattunk ki oxidált Hb és hem frakciókat, mely mintákban még magasabb miRNS szinteket detektáltunk. A klinikai állapot követése során, a kezelés hatására csökkenő oxidált Hb tartalom mellett a liquor miRNS szintek is jelentősen mérséklődtek. A miRNS-ek emellett pozitív korrelációt mutattak az emelkedett protein koncentrációkkal és a liquor vörösvértest, valamint fehérvérsejt számmal is. Az *in vitro* kontrollált hemolízis vizsgálatunk alapján az emelkedett liquor miRNS szintek nem a vörösvértestek szétesésének a következményei, hanem az epithelsejtek aktivációjával lehetnek összefüggésben. Ezt igazolhatja, hogy a HCPEpiC sejtekben az oxidált Hb frakciók, a hem és a TNF-α kezelés jelentős mértékben (P<0,001) indukálta a gyulladási (pl. *IL8* és *IL1B*) és a sejtaktivációs (pl. *ICAM1*) gének expresszióját. A sejtek felülűszójában pedig szignifikánsan magasabb extracelluláris miRNS szinteket detektáltunk, ami magyarázattal szolgálhat az emelkedett liquor miRNS expresszió eltérésekre.

Következtetés: Az IVH és az ahhoz társuló oxidatív hemolízis-indukálta liquor miRNS-ek jól jellemezhetik az epithelsejtek gyulladási folyamatait és új prognosztikai markerek lehetnek az IVH diagnosztikájában.

10. **A daganat őssejtek és a vaszkularizációs faktorok expressziója közötti összefüggések vizsgálata humán uvealis melanoma szövetmintákon.**

Fodor Klára¹, Dobos Nikoletta¹, Nagy János², Dull Kata³, Méhes Gábor³, Schally V. Andrew⁴, Halmos Gábor^{1,4}

¹Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, ³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, ⁴University of Miami, Department of Medicine, Department of Pathology, Divisions of Hematology/Oncology and Endocrinology and Veterans Affairs Medical Center Miami, FL, USA

Az uvealis melanoma a szem leggyakoribb primer daganatos megbetegedése. A diagnózis felállításakor a betegek közel 50%-nál távoli áttét is kimutatható. Az uvealis melanoma metasztatikus kialakulását előrejelző prognosztikai markerekről csak keveset tudunk. Az elmúlt években több tudományos publikáció is igazolta a daganat őssejtek jelenlétét a humán melanomákban, bár szerepük egyelőre nem tisztázott. Feltételezések szerint, a daganat őssejtek kulcs szerepet játszanak a daganatok kemorezisztenciájában, jelenlétük összefüggésben állhat a tumor progressziójával, angiogenezisével és a betegek túlélési





esélyeivel. Vizsgálatunk célja volt több őssejt marker, kiemelten az FZD6 gén szerepe és a vérérképzésben központi szerepet játszó VEGFA és HIF-1 α gének kifejeződése közötti összefüggések vizsgálata humán uvealis melanoma szövetmintákon.

Vizsgálatainkat az FZD6, NESTIN, NGFR, PROM1 és SOX10 daganat őssejt markerek mRNS szintű kifejeződésének vizsgálataival kezdtük 18 fagyasztott humán uvealis melanoma szövetmintán. A továbbiakban 52 paraffinba ágyazott humán uvealis melanoma szövetmintából szöveti mikroarray blokkokat készítettük, melyeken az FZD6 VEGFA és HIF-1 α fehérje expresszióját tanulmányoztuk immunhisztokémiai módszerrel.

Vizsgálataink azt mutatják, hogy a NESTIN, FZD6 és SOX10 őssejt markerek a minták 100%-ban, míg az NGFR a minták 94%-ban, a PROM1 pedig a minták 82%-ban mutatott pozitivitást. Az immunhisztokémiai vizsgálatok alapján statisztikailag szignifikáns, erős korreláció figyelhető meg az FZD6 és a VEGFA expressziója között.

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy az uvealis melanoma daganatok olyan speciális, primitíven differenciált neuro/ektodermális profilú sejteket (daganat őssejteket) is tartalmaznak, melyek jelenléte korrelál a daganat vaszkularizációs faktorainak kifejeződésével, feltételezhetően támogatva így az angiogenezist és metasztázisok képzését.

Kutatási támogatás: GINOP-2.3.2-15-2016-0043, TÁMOP-4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program, NKFIH-1150-6/2019

11. **Omecamtiv mecarbil evokes diastolic dysfunction and leads to periodic electromechanical alternans**

¹Gábor Áron Fülöp, ²Attila Oláh, ¹Tamás Csípő, ¹Árpád Kovács, ³Róbert Pórszász, ⁴Balázs Horváth, ¹László Nagy, ¹Beáta Bódi, ¹Miklós Fagyas, ¹Lind Helgadottir Solveig, ¹Viktor Bánhegyi, ³Béla Juhász, ³Mariann Bombicz, ³Dániel Priksz, ¹Péter Nánási jr., ²Béla Merkely, ⁵István Édes, ⁵Zoltán Csanádi, ^{1,6}Zoltán Papp, ²Tamás Radovits, ^{1,6}Attila Tóth

¹Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ²Heart and Vascular Center, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Budapest, ³Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ⁴Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ⁵Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4012 Debrecen, ⁶HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences, Debrecen

Objectives: Omecamtiv mecarbil (OM) is a promising novel drug in Phase 3 clinical trials to improve cardiac contractility. Recently controversial data were published about OM. We tested its therapeutic range and identified previously unknown side effects.

Methods and Results: OM was tested on the rat, dog and human cardiac contractility. OM was administered i.v. to the rat. We confirmed the dose-dependent improvement in systolic cardiac function (from 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ to 1,200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) by echocardiography and left ventricular (LV) pressure-volume analysis. However, we also observed overlapping side-effects at the same dosages. We found (1) severe hypotension by invasive blood pressure measurement; (2) diastolic dysfunction by echocardiography: decreased E/A, increased IVRT and LA diameter; (3) impaired diastolic performance by pressure-volume recordings: decreased dP/dt_{min}, increased Tau, LVEDP and slope of EDPVR; (4) depressed relaxation: lower maximal force generation, increased pCa₅₀ value, slower kinetics of contraction and relaxation in human cardiomyocytes, in vitro; (5) occasional (n=23 out of the total 30 rats), transient electromechanical alternans: normal systole alternating with diminished contraction without major differences on the QRS complexes; (6) which was associated by T-wave alternans in the rat and alternating disturbances of intracellular Ca²⁺ handling, action potential length and shortening in isolated canine cardiomyocytes, in vitro.

Conclusion: Besides improvement of systolic function OM evoked diastolic dysfunction and transient occurrences of pulsus alternans, accompanied by T-wave alternans and altered Ca²⁺ sensitivity of cardiac contraction. The narrow therapeutic window for OM may necessitate additional clinical safety parameters to detect the appearance of these side effects.

12. **A hem-indukált endoplazmatikus retikulum stressz mint etiológiai tényező a bevéréssel**



járó kórképek pathológiájában

Gáll Tamás^{1,2}, Pethő Dávid², Nagy Annamária², Hendrik Zoltán^{1,3}, Balla József^{1,2}, Balla György^{1,4}

¹MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ²Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ³Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem,

⁴Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

Bevezetés. Az érlemezésedéses plakkok progressziója során megfigyelhető a bevérzés és a vörösvértestek (VVT) azt követő lízise. A VVT-k szétesését hemoglobin (Hb) oxidáció és hem felszabadulás követi, melyek pro-oxidáns, pro-inflammatorikus és citotoxikus hatással bírnak. Az endoplazmatikus retikulum (ER) stressz számos kórkép etiológiai tényezője, de a bevérzés és hemolízis, valamint ER stressz közötti összefüggések eddig nem ismertek.

Hipotézis és célkitűzés. A bevérzés és hemolízis fontos kóroki tényező az atheroszklerózis patológiájában, így a bevérzett atheroszklerotikus plakkok ideális modellt jelentenek a bevérzés, oxidált Hb, szabad hem és ER stressz közötti összefüggések tanulmányozására.

Módszerek. Munkánk során immunohisztokémiával és RNS szekvenálással meghatároztuk az egészséges érszakaszok, atherómák és bevérzett, komplikált plakkok rezidens sejtjeiben az ER stressz markerek expresszióját. *In vitro* sejt kultúrákban kvantitatív reverz transzkripciós polimeráz láncreakcióval, immunoblottal és nagyfelbontású konfokális mikroszkópiával vizsgáltuk az ER stressz markerek expressziójában hem hatására bekövetkező változásokat, valamint a potenciális terápiás lehetőségeket.

Eredmények. *In vivo*, bevérzett humán carotis atheroszklerotikus plakkokból származó mintákban az ER stressz markerek fokozott expresszióját mutattuk ki a bevérzés nélküli atheromákhoz és egészséges kontrollokhoz képest. *In vitro* sejtenyészetekben igazoltuk, hogy a szabad hem dózisfüggő módon indukálja az ER stressz markerek expresszióját, mely specifikusan gátolható hemkötőkkel és az intracelluláris labilis hemkoncentráció csökkentésével.

Következtetés. Eredményeink alátámasztják fenti hipotézisünket, miszerint a hem-indukált ER stressz szerepet játszhat az atheroszklerózis és számos más, bevérzéssel járó kórkép patológiájában, így az ER stressz gátlása potenciális terápiás lehetőséggel bírhat a bevérzéssel és hemolízissel járó kórképek terápiájában.

A munkát támogatta: GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (IRONHEART), valamint a Magyar Tudományos Akadémia (11003).

13. Heme-Induced Oxidation of Cysteine Groups of Myofilament Proteins Leads to Contractile Dysfunction of Permeabilized Human Skeletal Muscle Fibres

^{1,2}Gerardo Alvarado ^{1,2}Attila Tóth, ³Éva Csősz, ³Gergő Kalló, ⁴Katalin Dankó, ⁵Zoltán Csernátó, ⁶Ann Smith, ⁷Magnus Gram, ⁸Bo Akerström, ²István Édes, ⁹György Balla, ^{1,2}Zoltán Papp, ^{1,10}József Balla

¹HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences, H-4032 Debrecen, ²Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ³Proteomics Core Facility, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ⁴Department of Rheumatology, Institute of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ⁵Department of Orthopedics, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ⁶Department of Cell and Molecular Biology and Biochemistry, School of Biological and Chemical Sciences, University of Missouri-Kansas City, Missouri, MO 64110, USA, ⁷Department of Clinical Sciences Lund, Pediatrics, Lund University, 22184 Lund, Sweden, ⁸Department of Clinical Sciences Lund, Infection Medicine, Lund University, 22184 Lund, Sweden, ⁹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4012 Debrecen, Hungary, ¹⁰Department of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen

Aims: Heme released from red blood cells targets a number of cell components including the cytoskeleton. The purpose of the present study was to determine the impact of free heme (20–300 µM) on human skeletal muscle fibres made available during orthopedic surgery.



Methods: Isometric force production and oxidative protein modifications were monitored in permeabilized skeletal muscle fibre segments.

Results: A single heme exposure (20 μM) to muscle fibres decreased Ca^{2+} -activated maximal (active) force (F_o) by about 50% and evoked an approximately 3-fold increase in Ca^{2+} -independent (passive) force (F_{passive}). Oxidation of sulfhydryl (SH) groups was detected in structural proteins (e.g., nebulin, α -actinin, meromyosin 2) and in contractile proteins (e.g., myosin heavy chain and myosin-binding protein C) as well as in titin in the presence of 300 μM heme. This SH oxidation was not reversed by dithiothreitol (50 mM). Sulfenic acid (SOH) formation was also detected in the structural proteins (nebulin, α -actinin, meromyosin). Heme effects on SH oxidation and SOH formation were prevented by hemopexin (Hpx) and α 1-microglobulin (A1M).

Conclusion: These data suggest that free heme has a significant impact on human skeletal muscle fibres, whereby oxidative alterations in structural and contractile proteins limit contractile function. This may explain and or contribute to the weakness and increase of skeletal muscle stiffness in chronic heart failure, rhabdomyolysis, and other hemolytic diseases. Therefore, therapeutic use of Hpx and A1M supplementation might be effective in preventing heme-induced skeletal muscle alterations.

14. Az FSCPX (irreverzibilis A_1 adenosin receptor antagonist) hatása a pitvari kontraktilitás A_1 adenosinerg szabályozására

Gesztelyi Rudolf¹, Erdei Tamás¹, Lampé Nóra¹, Kiss Rita¹, Zsuga Judit², Juhász Béla¹, Szilvássy Zoltán¹

¹Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, ²Debreceni Egyetem, NK, Egészségügyi Menedzsment és Minőségirányítási Tanszék

Egy adott sejt típuson levő, adott receptor ingerlésével kiváltható, adott hatásra vonatkozó receptor rezerv azt jelenti, hogy a receptorállomány egy bizonyos százalékának stimulálása a maximális hatás egy ennél nagyobb százalékának kiváltására képes. A receptor rezerv meghatározása nehéz rövid féléletidejű agonisták, pl. adenosin esetében. Noha az adenosin metabolizmusa könnyen gátolható (a meghatározáshoz szükséges koncentráció-hatás (E/c) görbékhez használt exogén adenosin eliminációjának lassítása érdekében), az endogén adenosin következményes felhalmozódása torzítja az eredményt. A probléma megoldására korábban közöltünk egy eljárást, amellyel ez a torzulás korrigálható. Az eljárás *in silico* validálása során azonban interakciót találtunk két anyag, az FSCPX (irreverzibilis A_1 adenosin receptor antagonist) és az NBTI (nukleozid transzport gátló) között. Jelen munkánk célja ennek az interakciónak az *ex vivo* kimutatása volt.

Izolált, ingerelt tengerimalac bal pitvarokon kumulatív E/c görbéket vettünk fel adenosinnal és CPA-val (hosszú féléletidejű A_1 adenosin receptor full agonista) natív körülmények között, továbbá NBTI, FSCPX, illetve e két szer együttes hatása alatt. Az endogén adenosin NBTI okozta felhalmozódásának torzító hatására az RRM (receptorial responsiveness method) segítségével korrigáltunk azon adenosin E/c görbék esetében, ahol NBTI is volt jelen.

Eredményeink szerint az FSCPX az A_1 adenosin receptoron kívül olyan molekulá(ka)t is befolyásol, mely(ek)nek szerepe van az NBTI adenosin-akkumuláló hatásának létrejöttében. A legegyszerűbb kölcsönhatást feltételezve az FSCPX gátolhatná az NBTI gátló hatását az ENT1 nukleozid transzporterén, eredményeink azonban nem támogatják ezt a lehetőséget. Sokkal valószínűbb, hogy az FSCPX gátolja az extracelluláris adenosin termelésben részt vevő enzimek valamelyikét /az ekto-apirázst (CD39) vagy az ekto-5'-nukleotidáz (CD73)/. Ezáltal az FSCPX gátolhatja az endogén adenosin intersticiális felhalmozódását NBTI hatására anélkül, hogy befolyásolná az NBTI akkumuláló hatását az exogén adenosinra.

FSCPX: 8-cyclopentyl-N³-[3-(4-(fluorosulfonyl)benzoyloxy)propyl]-N¹-propylxanthine; NBTI: S-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-6-thioinosine; CPA: N⁶-cyclopentyladenosine; CD39 és CD73: lymphocita felszíni „Cluster of Differentiation” molekulák

Jelen klinikai kutatás a **GINOP-2.3.2-15-2016-00043**, „Szív-és érkutatási kiválóságközpont (IRONHEART)” projekt keretében valósulhatott meg.

15. Az EV-34, új H₂S-felszabadító ibuprofen-származék, szintézise és farmakológiai karakterizálása

Gyöngyösi Alexandra¹, Verner Vivien¹, Bereczki Ilona², Kiss-Szikszai Attila³, Tósaki Árpád¹, Bak István⁴, Borbás Anikó², Herczegh Pál², Lekli István¹

¹Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészi Kémia Tanszék, ³Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Kémiai Intézet, Szerves Kémia Tanszék, ⁴Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Bioanalitikai nem önálló Tanszék

A H₂S kardioprotektív hatását egyre több bizonyíték támasztja alá. Szerepet játszik a vaszkuláris simaizom relaxációban, véd az oxidatív stresszel szemben, ezek mellett a gyulladásos folyamatokra is hatással van. Az ibuprofen hosszú távon alkalmazva fokozza a kardiovaszkuláris rizikót. Vizsgálataink célja egy új H₂S-t felszabadító ibuprofen származék szintézise és karakterizálása volt. A szintézist követően vizsgáltuk az új molekula EV-34 oxidatív stabilitását (Fenton, porfirin assay). Tanulmányoztuk a molekulát patkány szérumban és patkány máj lizátumban. Egy H₂S-ra érzékeny elektród segítségével tanulmányoztuk a H₂S felszabadulást. MTT assay és hemolízis assay segítségével vizsgáltuk a biokompatibilitást. Ezek mellett vizsgáltuk a ciklooxygenáz (COX) gátló hatást, valamint carrageenan assay alkalmazásával a gyulladáscsökkentő hatás monitorozását.

Eredményeink alapján a molekula Fenton reakcióban stabilnak mutatkozott, azonban patkány szérumban és máj lizátumokban degradálódott. Sejtkultúráról származó médiumban H₂S-t adott le. Az EV-34 nem mutatott toxikus hatásokat 10, 100, 500 µM-os koncentrációban. Az EV-34 COX-1,-2 gátló, valamint gyulladáscsökkentő hatása az „anyamolekula” ibuprofenével összemérhető.

Összességében elmondható, hogy sikerült egy biztonságos, gyulladáscsökkentő hatással rendelkező H₂S-felszabadító ibuprofen származékot előállítani. Támogatások: NKFIH-K-124719, GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (IRONHEART).

16. A pitvarfibrilláció krioballon ablációja során az intrakardiális hemosztázis aktivációjának gátlásában a megszakítás nélküli dabigatran kezelés hatásosabb a K-vitamin antagonistáknál

Hajas Orsolya¹, Bagoly Zsuzsa², Urbancsek Réka¹, Kiss Alexandra¹, Fiák Edit¹, Sarkady Ferenc², Tóth Noémi Klára², Orbán-Kálmándi Rita², Kovács Kitti³, Nagy László¹, Kappelmayer János⁴, Csiba László³, Csanádi Zoltán¹

¹Kardiológiai Intézet, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, ²Klinikai Kutató Központ, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, ³Neurológiai Intézet, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,

⁴Laboratóriumi Medicina Intézet, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ

Bevezetés és célkitűzés

Pitvarfibrilláció (PF) transzkatóéteres kezelése során ritka, de rettegett szövődmény a cerebrális embolizáció. Annak vizsgálatát tűztük ki célul, hogy melyik preprocedúrális antikoagulációs stratégia eredményez kisebb mértékű intrakardiális hemosztázis aktivációt.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunkba 54 paroxizmális, vagy perzisztáló PF-ban szenvedő beteget vontunk be, akik pitvarfibrilláció miatt krioballon abláción estek át. A beavatkozás előtti antikoagulációs stratégia alapján a következő csoportokba soroltuk őket: nem antikoagulált betegek (OAC mentes; n = 24), megszakítás nélküli K-vitamin antagonistáknál (KVA) (n = 11) és megszakítás nélküli dabigatran (n = 17) terápiában részesülő betegek. A procedura során közvetlenül az abláció előtt és az után a bal pitvarból vérmintát vettünk. A krioballoonablációt a standard protokoll szerint végeztük el, intraprocedúrálisan heparint adagoltunk. A hemosztázis és az endotél aktiváció nem heparin-érzékeny markereit intrakardiális mintákból megmértük: D-dimer, kvantitatív fibrin monomer (FM), plazmin-antiplazmin komplex (PAP), von Willebrand faktor (VWF) antigén, FVIII aktivitás.

Eredmények

A D-dimer szintje az abláció után szignifikánsan megemelkedett mindhárom csoportban, a

legalacsonyabb a dabigatran csoportban volt (medián [IQR]: 0,27 [0,36] vs. az OAC-mentes 1,09 [1,30] és a megszakítás nélküli KVA csoportban 0,74 [0,26] mg/l, $p < 0,001$). A PAP szintje a D-dimerrel párhuzamosan alakult. Az abláció utáni FM-szintek megemelkedtek az OAC-mentes (26,34 [30,04] mg/l) és a KVA csoportokban (10,12 [16,01] mg / l), de a dabigatranal kezelt betegeknek a határérték alatt maradtak (3,98 [2,0] mg / l; $p < 0,001$).

A VWF antigén és az FVIII aktivitása minden csoportban megemelkedett az abláció után, ami az eljárással összefüggő hasonló mértékű endotél károsodásra utal.

Konklúzió

Krioballon abláció során a dabigatran hatásosabb gátlást biztosít a hemosztázis intrakardialis aktivációja ellen, mint a K-vitamin antagonisták

17. Új diagnosztikus módszer a trombin-inhibitorok hatékonyságának mérésére

¹Hajnal Péter, ¹Kiss Hanka Sarolta, ^{1,2}Tóth Attila, ¹Azeem Jalil Umar Muhammad, ^{1,3}Fagyas Miklós, ^{1,2}Papp Zoltán, ²Édes István

¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, ²Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, ³MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport

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 trombin gátlók tartoznak ide.

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

Módszer: A trombin aktivitás mérésére kromogén és fluorogén thrombin szubsztrátot alkalmaztunk. Trombin 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 trombin aktivitást a felülúszóból mértük a szubsztrát átalakulást követő kinetikus mérési módszerrel.

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

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

18. Az agyvérzés kimenetelének vizsgálata a klinikai tünetek és a CT morfológia alapján

Héja Máté¹, Tóth Judit², Fekete Klára¹, Árokszállási Tamás¹, Csiba László¹, Fekete István¹
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Neurológiai Tanszék, ²Orvosi Képző Intézet

Bevezetés: Vizsgáltuk, hogyan változik a kontroll vizsgálatok alapján a vérzés és az oedema térfogata. A klinikai vizsgálatok és a CT morfológiai elemzése alkalmasak-e a korai és távolabbi prognózis meghatározására, különös tekintettel a rehabilitációs kezelés elkezdésére? Hogyan befolyásolják a halálozást a demográfiai változások, mint életkor, nem?



Módszerek: 2017. szeptember 1. és 2020. október 28. között 110 egymást követően felvett betegnek diagnosztizáltunk koponya CT-vel agyvérzést. Mértük a vérzés és az agyoedema térfogatát, a vérzés kamrába, subarachnoidális térbe törését, valamint a pyramispálya érintettségét.

A klinikai tünetek és a kimenetel összefüggését stroke skálával (NIHSS), a mozgáskorlátozottság megítélését mRS-val határoztuk meg. A CT vizsgálatok és a klinikai tünetek értékelését a felvételkor, azt követően a túlélőknél 14 nap és 3 hónap múlva, NIHSS esetén 6 hónap múlva végeztük.

Eredmények: A vérzés lokalizációja: a betegek 56 %-ában a basalis ganglionokat és a thalamust is érintette, 11,8 %-ának csak thalamus vérzése volt, a lebenyvérzés ritkábban fordult elő. A bal agyféltekében 57%-kal gyakoribb volt a vérzés, mint a jobb oldalon. A férfiakban az agyvérzés gyakoribb volt (66 % vs. 34 %). A betegek átlagéletkora 70,2 év volt, azonban a férfiak 4,8 évvel fiatalabb korban kaptak agyvérzést (73,4 vs. 68,6 év). A halálozás aránya magas volt (45 %), kevesebb nő halt meg, mint férfi (14 vs 36). A halottak átlagéletkora 73,5 év volt, a túlélőké: 67,5 év. A halott férfiak átlagéletkora 4,4 évvel kevesebb (72,2 vs. 76,6 év) volt. A túlélés, a kimenetel jobb, ha a beteg NIHSS skála pontja a felvételkor 1-7 között volt, 15-25-pontnál nagyobb értéknél a prognózis már kedvezőtlen. A felvételi NIHSS pontok és a kimenetel között szignifikáns összefüggés volt ($p < 0.05$): a median [1., 3. quartile] NIHSS pontszám a túlélőknél alacsonyabb volt (9 [5;18]), mint a meghaltak között (18 [16;21]). A felvételkor 4-5 mRS értékek rosszabb prognózist jelentenek, alacsonyabb értékek jó prognózist valószínűsítenek (3 hónaponál a 0-1-2 pontok aránya 23%. A vérzés nagysága 30 cm^3 felett, az agyoedema kiterjedése (utóbbi a 14 napos kontrollnál jelentős), a kamrába törő vérzés rossz prognózist valószínűsít. Javulás esetén a vértömeg átlaga: $10,9 \text{ cm}^3$, progresszió esetén $46,2 \text{ cm}^3$ volt ($p < 0.05$). A vérzés az agykamrákból és az állományból már a 14 naptól elkezdi felszívódni. A pyramispálya érintettsége magas még a 2. héten is.

Következtetés: Agyvérzésben a kimenetel meghatározásában az életkornak, a nemnek, a felvételi klinikai tüneteknek, a vérzés volumenének és az agyoedema nagyságának prognosztikai szerepe van.

19. **Role of 3D Echocardiography Determined Left Atrial Volume in Distinction between Pre-capillary and Post-capillary Pulmonary Hypertension**

Csaba Jenei¹, MD, Rebeka Kádár², Laszlo Balogh¹ MD, Attila Borbély¹ MD, PhD, Ferenc Györy¹ MD, Andrea Péter¹ MD, Andrea Daragó¹ MD, PhD, Zoltán Csanádi MD, PhD¹.

¹Department of Cardiology and Cardiac Surgery, University of Debrecen, Debrecen, Hungary,

²Medical Faculty, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

Objectives: We aimed to compare the 3DE measured LA size data with right ventricular and atrial volumes data to assess the ability to differentiate left-sided heart disease related (post-capillary) and pre-capillary pulmonary hypertension.

Background: Left atrial (LA) size is a marker for left ventricular filling pressure. The differential diagnosis between pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension (PH) is important because of the different therapeutic strategy.

Methods: Seventy-five consecutive patients with PH were prospectively examined with 3D transthoracic echocardiography (3DE). Patients underwent right heart catheterization within 24 hours of 3DE and classified to pre- and post-capillary PH according to the recommendation of ESC guideline. Atrial and ventricular volumes were measured off-line with dedicated commercial software.

Results: 38 patients had pre- and 37 had post-capillary PH. Left atrial minimum (LAVi min) and maximum volumes, right ventricular end-systolic volume and right atrial minimum volume were significantly larger in post-capillary PH. Regression analysis proved the LAVi minimum was the independent predictor detecting post-capillary PH, and ROC analysis demonstrated a good performance of LAVi minimum for distinguishing pre- and post-capillary PH.

Conclusion: The BSA indexed left atrial minimum volume measured by 3D TTE is a useful parameter for differentiating pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension.



20. **A BGP-15 negatív inotróp hatása a humán jobb pitvari myocardiumra**

Juhász Béla¹, Gesztelyi Rudolf¹, Lampé Nóra¹, Priksz Dániel¹, Bombicz Mariann¹, Kiss Rita¹, Varga Balázs¹, Erdei Tamás¹, Szerafin Tamás², Csanádi Zoltán², Balla József³, Balla György⁴, Szilvássy Zoltán¹

¹DE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Debrecen, ²DE KK Kardiológiai Intézet, Szívsebészeti Tanszék, Debrecen, ³DE KK Belgyógyászati Intézet, Nephrológiai Tanszék, Debrecen, ⁴DE KK, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

A szívbetegségekkel összefüggő mortalitás prevalenciája világszerte, így Magyarországon is magas. A szervezetet érő stressz és az egészségtelen életmód egyaránt hozzájárul a cardiovascularis rendszer károsodásához. Noha a hangsúly a prevención kell legyen, a már manifesztálódott szív- és érrendszeri betegségek kezelése komoly kihívás, ami új terápiás készítmények kifejlesztését teszi szükségessé.

Kutatásunk középpontjában a BGP-15, egy hazai fejlesztésű, II. klinikai fázisvizsgálaton túljutott gyógyszerjelölt állt. Munkánk során a BGP-15 és a hasonló szerkezetű propranolol pitvari kontraktilitásra gyakorolt hatását vizsgáltuk isoproterenollal prestimulált (indirekt), valamint prestimuláció nélküli (direkt), nyílt szívű betegekből származó szövetmintán.

Eredményeink szerint a BGP-15 kis koncentrációban (<10 µmol/l) nem befolyásolta érdemben a pitvari kontrakciós erőt, míg nagy koncentrációban (>1 mmol/l) erős negatív inotróp szernek bizonyult (mind direkt, mind indirekt vizsgálat esetén). Közepes koncentráció-tartományban a BGP-15 hatása nagymértékben függött a pitvari myocardium akut béta adrenerg aktivációjának szintjétől: az előzetes isoproterenol-stimulációra erőteljes választ adó mintákon negatív inotróp hatása számottevő volt, míg a gyengén stimulálható preparátumokon a negatív inotróp hatás is gyengének mutatkozott. Ugyanebben a kísérleti elrendezésben a propranolol negatív inotróp hatása alacsonyabb koncentrációnál fejlődött ki és hamarabb elérte maximumát, ugyanakkor ez a hatás csak kismértékben függött a preparátum isoproterenolra adott válaszána nagyságától. Összehasonlítva a két vegyület negatív inotróp hatását megállapíthatjuk, hogy maximumuk hasonló, ugyanakkor a BGP-15 kisebb potenciálú.

Megvizsgálva a minták funkcionális és a donor betegadatai közötti összefüggést, az isoproterenol válaszkészség fordított összefüggést mutatott a pitvari miokardium állapotával. Ez alapján az isoproterenolra adott válasz megbízhatóbb visszajelzést ad a miokardium állapotáról a nyugalmi kontrakciós erő értékeivel összehasonlítva. A betegek anamnézise alapján a hipertónia és a diabetes mellitus (főként 2-es típusú) mutatott szoros összefüggést az isoproterenol érzékenységgel, ugyanis a diabeteses betegek mintáin szignifikánsan nagyobb pozitív inotróp hatás fejtett ki a nem diabetesesekkel összehasonlítva, mely megerősíti, hogy az inzulin rezisztenciával során nő a szív β-adrenerg stimulációja.

Témátámogatás: GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (IRONHEART)

21. **A mezei zsurló (*Equisetum arvense* L.) extraktum SIRT1 enzim aktivitására és ezáltal az inzulinérzékenységre gyakorolt hatásának vizsgálata STZ indukálta diabetes patkánymodellen.**

Kiss Rita¹, Hegedűs Csaba¹, Badale Andrea¹, Bombicz Mariann¹, Varga Balázs¹, Szilágyi Anna¹, Wachal Zita¹, Németh József¹, Pallag Annamária², Szilvássy Zoltán¹

¹Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, ²Nagyváradai Egyetem, Orvostudományi és Gyógyszerészeti Kar

Bevezetés és célkitűzések: A mezei zsurló (*Equisetum arvense* L.), a legrégebb és legáltalánosabban használt gyógynövényeink egyike, melyet már az ókorban is használtak. A növény főzetét külsőleg és belsőleg sokféle vérzés csillapítására (orr-, tüdő- és gyomorvérzés), vizelethajtóként, fekélyek, reumás és köszvényes panaszok, illetve rosszul gyógyuló sebek kezelésére alkalmazták. A mezei zsurló az Európai és a Magyar Gyógyszerkönyvekben is szerepel hivatalos drokként. A növény polifenol és flavonoid tartalma kiemelkedő, melynek köszönhetőek többek között az antioxidáns, antikarcinogén és gyulladáscsökkentő hatásai. A SIRT1 (NAD-dependens hiszton deacetyláz) aktiválása, amelyről kimutatták, hogy szerepet



játszik a diabéteszes cardiomyopathia jól ismert szignáltranszdukciós jelátviteli útvonalaiiban védőhatással bír az oxidatív stressz, a gyulladásos folyamatok és az apoptózis ellen, amelyek olyan betegségek alapját képezik, mint az elhízás, a diabetes mellitus vagy a szív- és érrendszeri betegségek. Vizsgálatunk célja a zsurló kivonat antidiabetikus és kardioprotektív hatásainak és lehetséges hatásmechanizmusának vizsgálata volt streptozotocin indukálta diabéteszes patkánymodellben.

Anyagok és módszerek: Az STZ-indukálta diabetes állatmodellt egy 45mg/ttkg dózisú streptozotocin i.p.injekció beadásával hoztuk létre. A kísérletben csak azok az állatok lettek bevonva, melyeknél bizonyítottuk a diabetes mellitus kialakulását (vércukorszint > 25mmol/l 5 nappal az STZ kezelést követően). A kontroll csoport állatai vechikulumot, míg a kezelt csoportok állatai 50, 100, illetve 200 mg/ttkg zsurló kivonatot kaptak naponta 6 hétig. Az állatok vércukorszintjét naponta mértük, a kezelési periódus 4. hetében OGTT, az 5. hetében pedig ITT vizsgálatokat végeztünk. A kísérlet végpontján, az állatok extermálását követően bal kamra szövetmintákat preparáltunk, melyekből SIRT1 enzim aktivitást határoztunk meg Western blot módszerrel.

Eredmények: A mezei zsurlóval kezelt állatoknál annak ellenére, hogy magas vércukor értékeket regisztráltunk, ezen adatok szignifikánsan kisebbek voltak a diabéteszes kontroll csoporthoz viszonyítva. A glükóz toleranciát, illetve az inzulin érzékenységet csak a zsurló kivonat 100mg/ttkg dózisa javította szignifikánsan. A SIRT1 enzimre gyakorolt hatások vizsgálata során azt állapítottuk meg, hogy az STZ kezelés jelentősen lecsökkentette az enzim aktivitását, melyet a 200mg/ttkg dózis tovább fokozott, míg a 100mg/ttkg dózis esetében egy aktivitás fokozódási tendencia jelentkezik, habár a szignifikancia határt nem érte el.

Következtetés: Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a zsurló kivonat kiegészítő és/vagy profilaktikus kezelésként ajánlható csökkent glükóz tolerancia, diabetes mellitus vagy diabéteszes cardiomyopathia esetében az inzulinrezisztenciára, a vércukorszintre és a SIRT1 aktivitásra gyakorolt jótékony hatása miatt.

Jelen klinikai kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00043, „Szív-és érkutatási kiválóságközpont (IRONHEART)” és az EFOP-3.6.2-16-2017-00009 projektek keretében valósulhatott meg.

22. A profilaktikusan alkalmazott szívelégtelenség kezelés haszna a doxorubicin-indukált kardiomiopátia állatmodelljében

¹Lódi Mária, ²Priksz Dániel, ¹Fülöp Gábor Áron, ¹Bódi Beáta, ³Gyöngyösi Alexandra, ⁴Nagy Lilla, ¹Kovács Árpád, ⁵Kertész Attila Béla, ^{6,7}Kocsis Judit, ⁵Édes István, ⁵Csanádi Zoltán, ⁵Czuriga István, ⁸Kisvárdy Zoltán, ²Juhász Béla, ²Lekli István, ⁴Bai Péter, ¹Tóth Attila, ¹Papp Zoltán, ⁵Czuriga Dániel

¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, ²Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, ³Farmakológiai Intézet, Gyógyszerésztudományi Kar, Debreceni Egyetem, ⁴MTA-DE Lendület Sejtmetabolizmus Kutatócsoport, Debrecen, ⁵Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, ⁶III sz. Belgyógyászati Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, ⁷Onkoradiológiai Központ, Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét, ⁸Anatómiai Szövet- és Fejlesztési Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

Célkitűzés: A daganatos megbetegedések kezelésében alkalmazott antraciklin kemoterápia kardiovaszkuláris mellékhatásai a mai napig megoldatlan klinikai problémát jelentenek. A közelmúltban megfogalmazódott az igény olyan transzlációs állatmodellek létrehozására, amelyek jól reprezentálják a humán patológia klinikai aspektusait, lehetőséget teremtve az antraciklin kezelés okozta kardiomiopátia beható vizsgálatára. Kutatásaink során egy, a humán kemoterápiás protokollokból származtatott intravénás, ciklikus doxorubicin (DOX) kemoterápia miokardiális hatásait vizsgáltuk patkány modellben, kísérletet téve az előnytelen miokardiális eltérések megelőzésére különböző preventív gyógyszeres kezelésekkel.

Módszerek: Modellünkben tizenkét hetes him Wistar patkányokat 6 ciklus intravénás DOX kezelésben részesítettünk (6x1,5 mg/kg), és komparatív elrendezésben vizsgáltuk a profilaktikusan (DOX kezelés előtt 1 héttel), valamint későbbi fázisban (DOX kezelés után 1



hónappal) indított kombinált szívelégtelenség terápia lehetséges előnyeit (2,5 mg/kg bisoprolol, 2 mg/kg perindopril, 6,25 mg/kg eplerenon). Kísérleteink második felében a profilaktikusan alkalmazott egyedi gyógyszerkomponensek izolált hatásait tanulmányoztuk. *In vivo* echokardiográfiás vizsgálatokkal feltérképeztük az állatok bal kamra funkcióját, majd azok szívmán *in vitro* vizsgálatokat végeztünk a miokardiumban végbemenő szöveti (hisztológia), ultrastrukturális (elektronmikroszkópia), celluláris (mechanikai mérések, apoptózis) és biokémiai (Western immunoblot) változások nyomon követése céljából.

Eredmények: A profilaktikusan alkalmazott kombinált szívelégtelenség terápiában részesülő állatokban a DOX okozta magasabb halálozás, szisztolés bal kamra diszfunkció, valamint ultrastrukturális károsodás jelentős mértékben csökkenthető volt, szemben a késői kezelést kapó állatokkal. Ezen megfigyelés hátterében a szívizomsejtek csökkent apoptózisa játszhat szerepet. Az egyedi, profilaktikusan alkalmazott gyógyszer komponenseket külön vizsgálva a legnagyobb túlélési előnyt a bisoprolol és a perindopril biztosította, míg az ejekciós frakció megőrzésében a bisoprolol bizonyult a leghatékonyabbnak. Az ultrastrukturális károsodásokat mindhárom gyógyszer komponens képes volt kivédeni, ugyanakkor a szívizomsejtek megnövekedett apoptózis hajlamát csak a bisoprolol és a perindopril mérsékelte.

Következtetés: Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a DOX okozta kardiomiopátia megelőzésében kulcsfontosságú szerepe van a profilaktikusan alkalmazott bisoprololnak, perindoprilnek, vagy ezen szerek kombinációjának. A fenti eredmények humán mintán történő validálásához további vizsgálatok szükségesek.

23. Kognitív funkciók változásainak elemzése vérzéses stroke után

Majer Réka¹, Fekete István¹, Fekete Klára¹, Bagoly Zsuzsa², Héja Máté¹, Tóth Judit³, Csiba László¹

¹Neurológiai Tanszék, Általános Orvosi Kar, Debreceni Egyetem, ²Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, Laboratóriumi Medicina Intézet, Általános Orvosi Kar, Debreceni Egyetem, ³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képző Intézet, Radiológiai nem önálló Tanszék

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Neurológiai Klinikáján a GINOP-2.3.2-15-2016-00043 - Szív- és érkutatási kiválóságközpont (IRONHEART) program részeként a spontán agyvérzés miatt felvett betegek klinikai paraméterei vizsgáljuk, melynek egyik fő tárgya a vérzéses stroke-ot követő kognitív funkcióváltozás elemzése.

A kutatási projektbe 2017 augusztus és 2020 október közötti időszakában összesen 111 beteget tudunk bevonni, melyből csupán 15 beteg került beválasztásra a kutatás neuropszichológiai részébe. A betegek vizsgálata két részből állt. Vizsgáltuk egyrészt a kognitív funkciókat, másrészt pedig pszichés paramétereket, mint a depresszió, életszemlélet, remény.

Eredményeink alapján kimutattuk, hogy vérzéses stroke-ot követően nagyon jelentős a kognitív funkciók károsodása. A betegeink 64%-ánál tapasztaltunk kognitív deficitet, amiből 77% major NCD. A legsúlyosabb károsodás a rövidtávú memória, a téri-vizuális készségek, végrehajtó-funkciók és figyelem/koncentráció területén volt megfigyelhető.

A kognitív funkciók változásait tekintve a legjelentősebb javulás a téri-vizuális készségek és végrehajtó-funkciók területén volt megfigyelhető, a két időpont közt szignifikáns javulást tapasztaltunk ($p=0,05$). Ezt a figyelem és koncentráció javulása követte, ahol szintén szignifikáns különbség volt a két időpont között ($p=0,03$). A többi vizsgált terület esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két tesztidőpont között.

A betegek munkamemória teljesítményében közel 40%-os javulás tapasztalható a 3 hónapos kontroll során, az emlékezeti funkciók 23%-kal javultak a 3. havi kontrollra.

A CANTAB szoftver által vizsgált kognitív funkciók változásaival kapcsolatban a legjelentősebb változást a téri munkamemória kapacitásának javulásában tapasztaltuk, melynél tendenciaszintű változás következett be a két időpont között ($p=0,08$). Ezt a reakcióidő csökkenésének mértéke követte ($p<0,05$).

A betegek többségénél az információk feldolgozása jelentős lassúságot mutat, mely hozzájárul a stroke utáni funkcionális kimenetelhez. Emellett a munkamemória javulása közvetlen hatással lehet a betegek beszéd előállítására való képességére.

24. Endogenous regulation of neprilysin activity in the human blood

¹Muhammad Azeem Jalil Umar, ¹Dua'a Abdel Naser K.H. Dabbas, ²Attila Borbély, ¹Miklós Fagyas, ²István Édes, ²Zoltán Csanádi, ^{1,3}Zoltán Papp, ^{1,3}Attila Tóth

¹Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, ²Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, ³HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences

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.

25. A cink protektív hatása a vaszkuláris simaizomsejtek foszfát-, és HIF prolil-hidroxiláz inhibitor indukálta kalcifikációjában.

Nagy Annamária¹, Pethő Dávid¹, Gáll Tamás^{1,2}, Zavacski Erzsébet^{1,2}, Posta József³, Nyitrai Mónika¹, Balla György^{2,4}, Balla József^{1,2}

¹Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ²MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ³Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, TEK, Debreceni Egyetem, ⁴Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

Bevezetés. A krónikus veseelégtelenség (CKD) patomechanizmusában a vaszkuláris kalcifikáció és az anemia a leggyakoribb komplikációk közé tartoznak. A vérképződés szabályozásában kiemelkedő szerepet játszik az erythropoietin (EPO), melynek szintézisét a hipoxia indukálható faktorok (HIF) szabályozzák. Fiziológias körülmények között a HIF prolil-hidroxiláz enzimek működésének következtében a hipoxia indukálható faktorok gyorsan degradálódnak. A HIF prolil-hidroxiláz működését gátló inhibitorok (PHI) lehetővé teszik, hogy normoxiás körülmények között a HIF-ek és az általuk szabályozott gének – úgy, mint az EPO is – aktívak legyenek. Klinikai jelentősége, hogy a PHI-k alkalmazásával folyamatos EPO – szintézis érhető el, amely segíthet a CKD-s betegek anemiájának kezelésében. Szakirodalmi adatok alapján azonban a folyamatos HIF – aktiváció fokozza a vaszkuláris simaizomsejtek kalcifikációját. Ez azért fontos, mert krónikus veseelégtelenségben hiperfoszfátémia figyelhető meg, mely szintén aktív induktora a vaszkuláris kalcifikációnak, így a PHI-k alkalmazása potenciálisan még inkább fokozza a kalcifikáció folyamatát.

Hipotézis és célkitűzés. Hipotézisük, hogy prolil - hidroxiláz inhibitorok fokozzák a humán aorta simaizomsejtek kalcifikációját *in vitro*, és ez a folyamatot cink gátolja.

Módszerek. A vaszkuláris simaizomsejteket 3 mM foszfátot tartalmazó növekedési médiába tenyésztettünk, melyet különböző koncentrációjú (5 és 20 µM) PHI (FG4592) egészítettünk. A



sejtek mineralizációját Alizarin Red festéssel, és az intracelluláris Pi szintjének mérésével tanulmányoztuk. A simaizom (transgelin)- és oszteoblaszt (BMP2) markergének a piruvátdehidrogenáz kináz (PDK4) kvantitálása RT-qPCR-rel történt. A plazma cink koncentrációk mérése inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry (ICP-AES) - vel történt.

Eredmények. A kapott eredmények alapján elmondható, hogy az FG4592 szignifikánsan fokozza a vaszkuláris simaizomsejtek mineralizációját és oszteochondroblaszt irányba történő differenciálódását, mely folyamatot a cink gátol. A CKD-s betegek plazma cink koncentrációja alacsonyabb a kontroll populációhoz képest.

Következtetés. A prolil – hidroxiláz inhibitorok egyik mellékhatása lehet a vaszkuláris kalcifikáció fokozása a CKD-es betegekben, azonban ez cink szupplementációval gátolható. Így elmondható, hogy a cinknek fontos szerepe lehet az érbetegségek prevenciójában *in vivo*.

26. **Luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) alapú célzott daganatterápia lehetősége humán uveális melanómában.**

Oláh Gábor¹, Dobos Nikoletta¹, Vámosi György², Sipos Éva¹, Fodor Klára¹, Schally V. Andrew³, Halmos Gábor^{1,3}

¹Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai Intézet, ³University of Miami, Department of Medicine, Department of Pathology, Divisions of Hematology/Oncology and Endocrinology and Veterans Affairs Medical Center Miami, FL, USA

Az elmúlt évtizedekben az uveális melanómás (UM) betegek átlagos túlélése az alkalmazott terápiák ellenére semmit sem változott. Metasztázis esetén a betegek átlagos túlélése nem éri el az egy évet sem, ráadásul a primer tumor kezelésétől függetlenül az esetek több mint felében kialakul áttét. A borzasztó statisztikák hátterében leginkább az UM sejtek szervezeten belüli gyors szóródása és a hagyományos kemoterápiára való érzéketlensége állhat. Az LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) citotoxikus peptid analógjai számos esetben hatékonynak bizonyultak nemi hormon függő daganatokban, mint az endometrium, petefészek és prosztata daganatok, de a nemi hormonoktól nem függő daganatok esetén (mint a humán UM) ismereteink meglehetősen korlátozottak. Vizsgálataink elsődleges célja az volt, hogy kiderítsük a célzott terápiára alkalmas LHRH receptor és ligand kifejeződését humán UM esetén, valamint egy olyan modell felállítása, amely alkalmas a DOX-nal konjugált citotoxikus LHRH analóg (AN-152, AEZS-108, zoptarelin doxorubicin) sejtszintű felvételének vizsgálatára doxorubicin (DOX) rezisztens esetben is. 39 humán uveális melanoma szövetminta esetén került meghatározásra a teljes hosszúságú LHRH receptor és az LHRH ligand expressziója RT-PCR segítségével. Radioligand kötési vizsgálattal határoztuk meg 10 minta esetében a specifikus ligandkötés tulajdonságait. Az LHRH receptor fehérje a szövetminták esetén immunhisztokémia segítségével is igazolásra került. A DOX rezisztens UM sejtes modell kialakításához lépésenként növekvő DOX koncentráció mellett növesztettünk OCM3 humán UM sejteket. A DOX érzékeny (OCM3) és rezisztens (OCM3DOX320) sejtek LHRH receptor expresszióját exononként RT-PCR segítségével, míg fehérje szinten immuncitokémiával vizsgáltuk. A sejtekben a DOX és AN-152 felvételét konfokális lézer pásztázó mikroszkóppal tettük láthatóvá. MTT vizsgálat segítségével hasonlítottuk össze a DOX és AN-152 sejtproliferációra gyakorolt hatását mindkét sejtvonalon. Az 1-es típusú LHRH receptor magas százalékban (46%) kifejeződik az általunk vizsgált szövetminták esetén, míg a LHRH ligand a minták 69%-ban mutatott expressziót. Tízből 7 esetben a minták erős ligand kötési affinitást mutattak a ligandkompetíciós vizsgálatokban. Az immunhisztokémia szintén megerősítette a LHRH receptor jelenlétét a szövetminták esetén. Sikeresen kialakítottunk egy stabilan osztódó DOX rezisztens humán UM sejtvonalat. A vizsgálataink alapján az OCM3 és az OCM3DOX320 sejtvonalak is kifejeznek LHRH receptor splice variánst és sikeresen igazoltuk az AN-152 LHRH receptor izoformáin keresztül felvételét a fluoreszcens mikroszkópos vizsgálatokkal. Az AN-152 hatékonyan képes volt dózisfüggő módon gátolni a sejtproliferációt mindkét sejtvonalban. Eredményeink alapján az LHRH receptor és annak izoformái alkalmas molekuláris célpontjai lehetnek egy modern, hatékony, célzott terápiának UM és annak metastázisai esetén. További



vizsgálatainkban pedig tanulmányozzuk az LHRH receptoron, mint molekuláris célpontok keresztüli terápia és a tumorvaszkularizáció és angiogenezis esetleges összefüggéseit.
Kutatási támogatás: GINOP 2.3.2-15-2016-00043; NKFIH-1150-6/2019

27. Új, in vitro alvadék-lízis módszer a nem traumás intracerebrális vérzéses stroke-ot elszenvedő betegek kimenetelének megítélésére

Orbán-Kálmándi Rita¹, Árokszállási Tamás², Fekete István², Fekete Klára², Héja Máté², Tóth Judit³, Sarkady Ferenc¹, Csiba László², Bagoly Zsuzsa¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológia Tanszék, ³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Tanszék

Bevezetés: A nem traumás intracerebrális vérzéses stroke (ICH) a cerebrovascularis események 10-15%-át teszi ki, azonban az ICH esetek halálozási aránya magasabb az akut ischaemiás stroke halálozásához viszonyítva. A GINOP IRONHEART vizsgálat keretében célül tűztük ki megvizsgálni, hogy egy újonnan kifejlesztett, módosított in vitro alvadék-lízis módszer, mely tartalmazza a neutrophil extracelluláris csapdák (NET) komponenseit, megjósolja-e az ICH klinikai kimenetelét.

Betegek és módszerek: A prospektív, obszervációs tanulmányba összesen 73 konsekutív nem traumás ICH beteget vontunk be. A betegek kizárási kritériumai a következők voltak: agyi aneurysma, AV malformatio, daganat, súlyos máj ill. veseelégtelenség, hemorrhagiás diathesis. A betegeken felvételkor számos klinikai és rutin laboratóriumi vizsgálatot végeztünk el. A vérzésvolumen értékeket a felvételkor, a 14.- és 90. napon végzett CT eredmények alapján határoztuk meg. A betegektől felvételkor vettünk vért. A módosított alvadék-lízis kísérletek során az in vivo alvadékokban jelenlévő neutrophil extracelluláris csapdák lízist befolyásoló hatásának modellezése érdekében szabad DNS-t és hisztont adtunk a betegek thrombocytaszegény plazmamintáihoz. A szöveti thromboplastin hatására képződő alvadékok kialakulásának és rekombináns szöveti plazminogén aktivátor hatására létrejött lízisének jellemzésére a turbidimetriás görbék alapján a következő paramétereket használtuk: maximális abszorbancia, a maximális abszorbancia eléréséhez szükséges idő, 10%-, 50%-, és 90%-os alvadék-lízis idő (CLT), görbe alatti terület (AUC). Az ICH hosszútávú kimenetelét 90 nappal az eseményt követően a modifikált Rankin Skála (mRS) alapján határoztuk meg.

Eredmények: A súlyosabb stroke-ot elszenvedő betegek (NIHSS>10) alvadék-lízis ideje DNS és hisztin jelenlétében szignifikánsan rövidebb volt az enyhébb stroke-kal rendelkező betegekhez eredményeihez viszonyítva (10%CLT: NIHSS 0-10: medián 34.5 [IQR:24.0-42.0] perc vs. NIHSS>10: 25.5 [19.5-34.0] perc, p=0.007). A rövidebb alvadék-lízis idő szignifikáns összefüggést mutatott a 14 napos halálzással, valamint a kedvezőtlen hosszútávú kimenetellel (mRS 0-1: 39.0 [33.0-55.5] perc; mRS 2-5: 25.0 [19.0-40.0] perc és mRS 6: 27.0 [20.0-33.0] perc, p=0.0004). Az intracerebrális vérzés becsült térfogata fordított korrelációt mutatott az alvadék-lízis vizsgálat paramétereivel, beleértve 10%CLT paramétert (r=-0.3554, p=0.002). ROC analízis segítségével kimutattuk a módosított alvadék-lízis módszer jó diagnosztikai értékét a kedvezőtlen hosszútávú kimenetel előrejelzésében (AUC: 0.80 [0.65-0.95]). Kaplan-Meier túlélési analízis alapján a betegek azon csoportja, akiknél a felvételtől 10%CLT paraméter 38.5 perc felett volt, szignifikánsan jobb túlélési adatokat mutattak.

Konklúzió: A módosított alvadék-lízis vizsgálatok eredményei jól korreláltak az ICH betegek vérzésvolumen értékeivel. Az új módszer hasznos lehet az ICH betegek klinikai kimenetelének megjósolására.

28. The transtelephonic electrocardiogrambased triage is an independent predictor of decreased hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention

¹György Pápai, ¹Gábor Csató, ²Ildikó Rácz, ²Gábor Szabó, ²Tamás Bárány, ²Ágnes Rácz, ²Miklós Szokol, ³Balázs Sarman, ⁴István F. Édes, ²Dániel Czuriga, ²Rudolf Kolozsvári, ²István Édes





¹Hungarian National Ambulance Service, Debrecen, ²Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, ³Uzsoki Hospital, Budapest, ⁴Heart and Vascular Center, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Debrecen

Background and Aims: The transtelephonic electrocardiogram has been shown to have a great value in the management of out of-hospital chest pain emergencies. In our previous study it not only improved the pre-hospital medical therapy and time to intervention, but also the in-hospital mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. It was hypothesised that the higher in-hospital survival rate could be due to improved transtelephonic electrocardiogram-based pre-hospital management (electrocardiogram interpretation and teleconsultation) and consequently, better coronary perfusion of patients at the time of hospital admission. To test this hypothesis, our database of ST-segment elevation myocardial infarction patients was evaluated retrospectively for predictors (including transtelephonic electrocardiogram) that may influence in-hospital survival.

Methods and Results: The ST-segment elevation myocardial infarction patients were divided into two groups, namely (a) hospital death patients (n=49) and (b) hospital survivors (control, n=726). Regarding pre-hospital medical management, the transtelephonic electrocardiogram-based triage (odds ratio 0.48, confidence interval 0.25–0.92, p=0.0261) and the administration of optimal pre-hospital medical therapy (acetylsalicylic acid and/or clopidogrel and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor) were the most important independent predictors for a decreased risk in our model. At the same time, age, acute heart failure (Killip class >2), successful pre-hospital resuscitation and total occlusion of the infarct-related coronary artery before percutaneous coronary intervention were the most important independent predictors for an increased risk of in-hospital mortality.

Discussion: In ST-segment elevation myocardial infarction patients, (a) an early transtelephonic electrocardiogram-based teleconsultation and triage, (b) optimal pre-hospital antithrombotic medical therapy and (c) the patency and better perfusion of the infarct-related coronary artery on hospital admission are important predictors of a lower in-hospital mortality rate.

29. Initial mortality risk with vitamin K antagonist versus novel oral anticoagulant therapy of atrial fibrillation patients based on Hungarian real-world evidence

Tímea Bianka Papp MD¹, Zoltán Kiss MD², György Rokszin MD³, Ibolya Fábrián^{3,4}, Zoltán Csanádi Prof. PhD¹

¹Department of Cardiology Faculty of Medicine University of Debrecen, Debrecen, Hungary, ²2nd Department of Medicine and Nephrological Center, Faculty of Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary, ³RxTarget Ltd., Szolnok, Hungary, ⁴University of Veterinary Medicine, Budapest, Hungary

Background and purpose: VKA (vitamin K antagonist) therapy in the early phase after atrial fibrillation (AF) diagnosis is associated with higher mortality risk due to inappropriate INR. Few real-world evidence was previously reported regarding the short term safety and efficacy of novel oral anticoagulants (NOACs). The purpose of this study was to analyze the initial mortality risk of patients diagnosed with nonvalvular atrial fibrillation in Hungary treated with either a VKA or a NOAC.

Methods: Based on the National Health Insurance Fund (NHIF) database patients diagnosed with AF between 2011 and 2016 were included in this nationwide, retrospective study. The early (0-3, 4-6, 7-12 months) and overall (3-year) mortality rate differences were compared between NOAC and VKA therapies, adjusting for age, sex, and CHA₂DS₂-VASc score.

Results: 144 394 AF patients were enrolled from whom 129 925 initiated stroke prophylaxis with VKA, and 14 469 with NOAC. Relative risk reduction (RRR) with NOAC was 39% in the first 3 months, 35% in the 4-6 months', and 29% in the 7-12 months' period. Overall patients had 28% better 3-year survival with NOAC treatment (HR=0.72; 95% CI: 0.69-0.75).

Conclusions: NOACs had lower mortality risk compared to VKA treatment in the early period after AF diagnosis. Significant mortality differences were also seen after 3-year follow-up.



30. **Az alfa-1-mikroglobulin (A1M) protektív szerepe az érlelmeszesedésben**

Pethő Dávid¹, Gáll Tamás^{1,2}, Hendrik Zoltán^{2,3}, Nagy Annamária¹, Bo Åkerström⁴, Balla György^{2,5}, Balla József^{1,2}

¹Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ²MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris, Patofiziológiai Kutatócsoport, ³Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem,

⁴Section for Infection Medicine, Department of Clinical Sciences, Lund University, Sweden,

⁵Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

Bevezetés: Az érlelmeszesedés (*atherosclerosis*) pathomechanizmusának egyik kulcsfontosságú lépése az *atherosclerotikus* plakkok megjelenése az érfalban. Kialakulásuk hátterében az emelkedett vér koleszterin szint, azon belül is az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) megemelkedése és *subendotheliális* akkumulációja áll. Ha az LDL a vörösvértestek líziséből felszabaduló hemoglobinforrású hemmel reagál, oxidáción megy keresztül, mellyel számos gyökös folyamatot és oxidatív stresszt indukál az érfal sejteiben. Az alfa-1-mikroglobulin (A1M) egy kicsi globuláris fehérje melynek általános funkciója a szabadgyökök és a hem megkötése.

Hipotézis és célkitűzés: Hipotézisünk szerint az *atherosclerotikus* plakkban lévő rezidens sejtek úgy, mint az endotheliális-, simaizom- és makrofág típusú sejtek a szabadgyökök és a feldúsult hem eliminálása érdekében expresszálják az A1M-t. Ezen sejtek endogén expressziós mintázatának vizsgálatát tűztük ki célul.

Módszerek: Egészséges donorokból származó LDL oxidációja hemmel, illetve annak gátlása A1M-al. Lipidperoxidációs termékek mérése (konjugált-dién, lipidhidroperoxid, tiobarbitursav reaktív anyagok). Humán aorta simaizomsejtek (HAoSMC), humán aorta endothelisejtek és teljes vérből izolált mononukleáris sejtekből differenciálódott makrofágok hemoxigenáz-1 (HO-1) és A1M génextpressziós mintázatának vizsgálata *atherosclerotikus* körülményekben (RT qPCR). A1M immunhisztokémiai festése egészséges érszakaszból, *atheroma* és bevérzett komplikált léziókból.

Eredmények: Kísérleteink szerint az A1M hatékonyan gátolja a hem mediálta LDL oxidációt. Ilyen tekintetben az érfalat alkotó sejtek HO-1 expresszióját is képes csökkenteni. Vizsgálataink szerint az A1M bizonyos *atherosclerotikus* körülmények között emelkedett szinten termelődik. A rezidens sejtek eltérő arányban, de egyaránt expresszálják az A1M-t. Ezt szövettani festéseink is alátámasztották.

Konklúzió: Az A1M mint kis molekula tömegű, szöveti térben jól mozgó és rekombináns módszerrel könnyen előállítható fehérje lévén a profilaktikus és a már kialakulóban lévő szöveti elváltozások esetében is alkalmazható terápiás fehérje lehet. Reményeink szerint az A1M megismerése és vizsgálata kulcsfontosságú lehet az *atherosclerosis* leküzdésében.

A munkát támogatta: GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (IRONHEART), a Magyar Tudományos Akadémia (11003), OTKA-K112333, EFOP-3.6.2-16-2017-00006 (LIVE LONGER), EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009.

31. **Hemoglobin oxidációja során felszabaduló peptidek endotélsejtekre kifejtett hatásának vizsgálata**

Posta Niké¹, Csősz Éva², Oros Melinda¹, Pethő Dávid¹, Potor László^{1,3}, Kalló Gergő², Hendrik Zoltán⁴, Sikura Katalin Éva^{1,3}, Méhes Gábor⁴, Tóth Csaba⁵, Posta József⁶, Balla György^{3,7}, Balla József^{1,3}

¹Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ²Biokémia és Molekuláris Biológia Intézet, Debreceni Egyetem, ³MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ⁴Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁵Sebészeti Intézet, Debreceni Egyetem, ⁶Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék TEK DE, ⁷Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem

A vörösvértestek szétesése számos vaszkuláris kórképben megfigyelhető. A vörösvértestek szétesésével a hemoglobin kiszabadul és oxidálódik, melynek következtében a felszabaduló hem egy oxidációs láncreakciót indít be, ezáltal károsító hatást fejt ki az érfalra. A hemoglobin

oxidációját ateroszklerotikus plakkokban és koraszülöttek intraventrális bevezetésénél is megfigyeltük. A projekt célja a hemoglobin oxidációja során képződő termékek gyulladáskeltő hatásának vizsgálata volt ezen körképekben.

A ferryl hemoglobin, mely a hemoglobin egy oxidatív módosulási formája, endotélsejtekre gyakorolt proinflammatorikus hatását már korábbi munkák során igazoltuk, azonban most először sikerült azonosítani a kisméretű peptideket, melyek szintén a hemoglobin oxidációja során keletkeznek. A ferryl hemoglobin mellett ezen peptidek jelenlétét sikerült kimutatni az érlemezésedéssel plakkban. Ezen túlmenően először sikerült bizonyítani a ferryl hemoglobin és a peptidek jelenlétét a koraszülöttek bevezetett agyfolyadékában, melyek jelenléte az agyvérzést követő gyulladáshoz vezető folyamatok legfőbb oka.

Munkánk során a hemoglobin oxidációja során felszabadult peptidek endotélsejtekre kifejtett hatását vizsgáltuk. A peptidek hatására intercelluláris „gap” formáció jön létre, a peptidek elősegítik a monocyták adhézióját az endotéliumhoz, az NF- κ B nukleáris transzlokációját okozzák, valamint hozzájárulnak különböző proinflammatorikus gének (IL-1 β , TNF, NLRP3, CASP1) expressziójához.

Ezen eredmények alátámasztják, hogy a hemoglobin oxidációja során keletkezett újonnan felfedezett peptidek proinflammatorikus hatást indukálnak, ezáltal jelentős szerepet játszanak a különböző gyulladáshoz vezető folyamatok patofiziológiájában.

32. **Gomba eredetű vaskeláló gátolja az érlemezésedést**

Potor László^{1,2}, Sikura Katalin Éva^{1,2}, Hegedűs Hajnalka², Pethő Dávid², Szabó Zsuzsa³, Szigeti Zsuzsa³, Pócsi István³, Trencsényi György⁴, Szikra Dezső⁴, Garai Ildikó⁴, Gáll Tamás^{2,5}, Combi Zsolt¹, Kappelmayer János⁶, Balla György^{2,5}, Balla József^{1,2}

¹Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ²MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ³Molekuláris Biotechnológia és Mikrobiológia Intézet, Debreceni Egyetem, ⁴Scanomed Ltd., Debreceni Egyetem, ⁵Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem, ⁶Laboratóriumi Medicina Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

Az atheroszklerózis kiváltó okai között jelentős szerepe van a megemelkedett plazma koleszterin szintnek, illetve az alacsony-sűrűségű lipoprotein (LDL) oxidációjának. A jelen kutatás központi hipotézise az, hogy a gomba eredetű vaskeláló desferricoprogén (DFC), mely az LDL oxidációját hatékonyan gátolja *in vitro*, *in vivo* körülmények között is fontos patofiziológiai inhibitora az LDL oxidációjának és az atheroszklerotikus plakk kialakulásának.

In vivo kísérleteink során az állatokat magas koleszterin tartalmú diétán tartottuk (15,8% zsír, 1,25% koleszterin). A diétával párhuzamosan az állatokat DFC-vel (160 mg/kg; 2 naponta, intraperitoneálisan) és vagy PBS-el (Phosphate Saline Buffer) kezeltük. 8 hét elteltével az állatokat leöltük. *In vitro* kísérletekben HUVEC (Human Umbilical Vena Endothelial Cells) és RAW 264.7 (egér makrofág) sejteket használtunk. Kimutattuk, hogy a DFC gátolja az atheroszklerotikus plakk kialakulását egerekben. Ennek hátterében több mechanizmust is azonosítottunk. A DFC meggátolja mind az LDL, mind a humán léziókból izolált lipidek oxidációját. Megakadályozza a HUVEC sejtek aktivációját és a monocyták adhézióját. Kivédi az oxidált LDL okozta HUVEC és RAW sejtek toxicitását és az oxidatív stressz kialakulását. Akadályozza a habos sejtek aktivációját és lipid felvételét.

Az eredmények elősegíthetnek egy újfajta funkcionális élelmiszer (magas DFC tartalmú) család létrejöttét, melyek az atheroszklerózis kezelésében vehetnek részt.

33. **A BGP-15 gyógyszerjelölt javítja a diasztolés funkciót a Protein Kináz G útvonal befolyásolásával**

Priksz Dániel, Lampé Nóra, Bombicz Mariann, Varga Balázs, Kiss Rita, Szilvássy Zoltán, Juhász Béla

Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Bevezetés és célkitűzések: A BGP-15 kismolekulás gyógyszerjelöltre bízató eredményeket közölték szívelégtelen, aritmias és izomdisztrófiás állatmodelleken. Hipotézisünk szerint a BGP-



15 javíthatja a szívfunkciót ateroszklerózisos modellen, mind akut, mind krónikus adagolás során.

Módszerek: Az akut kezelések során egészséges, illetve hiperkoleszterinémias (HC) New Zealand nyulaknak i.v. BGP-15-öt adminisztráltunk echokardiográfias követés mellett. A krónikus vizsgálatokhoz 3 kezelési csoportot hoztunk létre (New Zealand nyúl.): (I) egészséges kontroll (Control): normál táp, vivőanyag-kezelés; (II) HC csoport: atherogén táp, vivőanyag-kezelés; (III) HC+BGP-15 csoport: atherogén táp, BGP-15-kezelés, naponta, 16 héten keresztül. A kísérlet végpontjában ketamin/xylazin (50/3 mg/ttkg) anesztézia alatt echokardiográfias vizsgálatokat végeztünk, vért vettünk, illetve ex vivo endothelfüggő vazorelaxációt vizsgáltunk. Exterminálás után ELISA kit használatával miokardiális cGMP szinteket határoztunk meg, valamint Western blot technikát alkalmaztunk a PKG útvonal fehérjéit vizsgálva, illetve izolált kardiomiociták passzív erejét mértük.

Eredmények: A gyógyszerjelölt nem okozott javulást a szérumban lévő lipid paraméterekben, illetve a vaszkuláris funkcióban. A HC csoportban szisztolés és diasztolés funkcióromlás egyaránt jelentkezett (ejekciós frakció, decelerációs idő, izovolumetriás relaxációs idő, E/e', Tei-index), míg a BGP-15-kezelés csoportban szignifikáns javulás volt tapasztalható a fenti paraméterekben, mind akut, mind krónikus kezelés során. A BGP-15-kezelés csoportban szignifikánsan nőtt a miokardiális cGMP szint, a VASP protein foszforilációja (PKG aktivitás), illetve a titin PKG-függő foszforilációja, melyet az izolált kardiomiociták passzív erejének csökkenése kísért (a HC csoport értékeihez viszonyítva). A BGP-15-kezelés csoportban a PDE5 expressziója csökkent.

Következtetések: A BGP-15-kezelés ellensúlyozza a kardiális diszfunkciót ateroszklerózisos modellen, feltehetően a cGMP-PKG kardioprotektív jelátviteli útvonal befolyásolásával.

Jelen klinikai kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00043, „Szív-és érkutatási kiválóságközpont (IRONHEART)” projekt keretében valósulhatott meg.

34. Pozitív inotróp szerek hatásai bal kamrai izolált sejtek összehúzódására és Ca²⁺ tranzienseire

¹Ráduly Arnold Péter, ¹Ráczi Vivien, ^{1,2}Tóth Attila, ^{1,2}Papp Zoltán, ³Horváth Balázs, ³Szentandrassy Norbert, ¹Nánási Péter, ⁴Édes István, ⁴Borbély Attila

¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, ²MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport, ³Élettani Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, ⁴Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen

Bevezetés: A szívízom kontraktilitásának javítása a szisztolés funkciózavar és szívelégtelenség kezelésének alapja lehet. Az eddig alkalmazott szerek esetében sajnos számos probléma jelentkezett, illetve a szerek hatékonysága elmaradt a kívánatostól. Az utóbbi időben azonban egy új támadáspontú gyógyszerjelölt jelent meg a klinikai tanulmányokban, az omecamtiv mecarbil nevű molekula. Fejlesztői szerint a miozin motor közvetlen aktiválása révén, ez a molekula képes a szívízom kontraktilitást hátrányos hatások nélkül fokozni.

Cél: Az omecamtiv mecarbil izolált szívízomsejtek kontraktilitására és Ca²⁺ tranzienseire kifejtett hatásainak vizsgálata és összehasonlítása egyéb pozitív inotróp szerek hatásmechanizmusával.

Módszer: A pozitív inotróp szerek hatásainak vizsgálatát kutya izolált bal kamrai szívízomsejtjein végeztük. Ezen sejtek ép membránrendszerrel rendelkeznek, és elektromosan ingerelve kontrakcióra képesek. A sejtek szarkomerhossz rövidülését és intracelluláris Ca²⁺ koncentráció változásait párhuzamosan rögzíteni képes eszközt alkalmaztunk. A különböző kezelések hatására bekövetkező változásokat digitálisan rögzítettük.

Eredmények: Az omecamtiv mecarbil kezelésekre hatására az izolált szívízomsejtek szarkomerhossza nyugalmi körülmények között is csökkent a 100 nM feletti koncentrációk esetében. A szer hatásait 3-6 percen belül fejtette ki, a teljes hatás kifejlődéséhez mintegy 10 percre volt szükség. A sejtek kontrakcióját téringelással stimuláltuk. A sejtek összehúzódásának a mértéke nem nőtt jelentősen az omecamtiv mecarbil kezelésekre hatására, de a kiindulási szarkomerhossz jelentősen csökkent. A kezelés az intracelluláris Ca²⁺ koncentráció változásait nem befolyásolta jelentősen. Ezzel szemben a kontrakció időtartama



omecamtiv mecarbil jelenlétében jelentősen megnyúlt (3-5-szörösére), a relaxáció kinetikája jelentősen lelassult. A sejtek Ca^{2+} erő összefüggése jelentősen megváltozott. Ezzel szemben a referencia molekula, a levosimandan hatására a sejtek nyugalmi szarkomerhossza nem változott és jelentős pozitív inotrópia volt megfigyelhető a kinetikai paraméterek gyorsulása mellett.

Következtetés: Az omeamtiv mecarbil kezelése során a sejtek nyugalmi tónusa jelentősen növekedett, ami azt sugallja, hogy a szer mellékhatása lehet a disztolés funkció romlása. Ezzel összhangban van a relaxáció kinetikájának jelentős lassulása. Mindezen hatások arra utalnak, hogy az omeamtiv mecarbil klinikai hatásaiban a pozitív inotrópia mellett a disztolés funkció romlására is számítani lehet, mely befolyásolhatja a szer klinikai hatékonyságát.

35. A vashiány kezelése krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegekben

¹Ráduly Arnold Péter, ²Sárány Fruzsina, ²Csanádi Zoltán, ^{1,3}Papp Zoltán, ²Édes István, ²Borbély Attila

¹Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, ²Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, ³MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport

Céltűzés: A vashiány a szisztolés szívelégtelenségben (HFrEF) szenvedő betegekben az anémiától függetlenül rontja a fizikai terhelhetőséget, az életminőséget és az életkilátásokat. Az Európai Kardiológusok Társasága szakmai ajánlása szerint a panaszos HFrEF betegekben vashiány (szérum ferritin <100 µg/l, vagy ferritin 100-299 µg/l és transferrin szaturáció (TSAT) <20%) esetén intravénás vas(III)-karboximaltóz (FCM) adása javasolt. Célunk a DEKK Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikáján gondozott HFrEF betegekben a vashiány és az anémia előfordulásának vizsgálata, a vasanyagcsere paraméterek, valamint a szívelégtelenség (SzE) szempontjából releváns laboratóriumi és klinikai paraméterek összehasonlítása volt FCM kezelés előtt és után.

Módszerek: A vizsgálatba a 2016 és 2019 között kezelt azon előrehaladott stádiumú HFrEF betegeket vontuk be, akiknél vérkép, ferritin, TSAT, szolubilis transferrin receptor meghatározás történt. Az FCM kezelés után megvizsgáltuk a fenti vasanyagcsere paraméterekben, a bal kamrai ejekciós frakcióban (EF), az NT-proBNP szérum szintben és a NYHA funkcionális stádiumban bekövetkező változásokat (statisztika Wilcoxon-féle rangpróba, $P < 0,05$).

Eredmények: A fenti időszakban 364 HFrEF beteg (130 nő, 234 férfi) esetében történt vérkép és vaspanel meghatározás klinikánkon. Vashiány a betegek közel 26%-ában, anémia pedig 13%-ban volt megfigyelhető. FCM-et 139 beteg kapott. FCM után a szérum ferritin szint szignifikánsan növekedett (191 ± 30 vs. 125 ± 15 , $P < 0,05$), a többi vasanyagcsere jellemző paraméter jelentősen nem változott. Az bal kamrai EF, az NT-proBNP szérum szint, valamint a betegek NYHA stádiuma változatlan maradt az FCM kezelés után.

Következtetés: A vashiány és az anémia előfordulása a vizsgált HFrEF betegpopulációban gyakori. Az intravénás FCM kezelés szignifikánsan növeli a szérum ferritin szintet, ugyanakkor a klinikai paramétereket, valamint a betegek funkcionális stádiumát jelentősen nem befolyásolta.

36. A ferritin szerepe a valvuláris mineralizációban

Sikura Katalin Éva^{1,2}, Potor László^{1,2}, Szerafin Tamás³, Abolfazl Zarjou⁴, Anupam Agarwal⁴, Paolo Arosio⁵, Maura Poli⁵, Hendrik Zoltán⁶, Méhes Gábor⁶, Oros Melinda^{1,2}, Posta Niké², Beke Lívia⁶, Fürtös Ibolya², Balla György^{1,7}, Balla József^{1,2}

¹Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ²MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ³Szívsebészeti Intézet, Debreceni Egyetem,

⁴Nephrology Research and Training Center, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, ⁵Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia, Brescia, Italy, ⁶Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁷Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem



Célkitűzés: A szívbillentyűk meszesedéses megbetegedése (CAVD) főként az idősebb korosztályt érintve az egyik leggyakoribb kórkép krónikus veseelégtelenségben (CKD). Kutatásunk célja a vasmetabolizmus folyamatának pontosabb feltárása, illetve annak szerepe a szívbillentyűk meszesedéses megbetegedéseiben.

Kísérleti háttér: A vas/ferritin, D3T hatásait és funkcióját szívbillentyűkből izolált interstitialis sejteken (VIC) vizsgáltuk. A VIC sejt kultúrákban az osteoblastos transzformációt (kalcifikációt) magas foszfát és hozzáadott kalciummal idéztük elő.

Eredmények: A magas foszfát és kalcium okozta mineralizációt a vas általi H-ferritin indukció csökkentette, melyet az ALP és az osteocalcin expressziójának csökkenése igazolt. H-ferritin indukcióra a sejtek foszfátfelvétele és a lizoszomális foszfát felhalmozódása csökkent. Ennek megfelelően csökkent a Pit1 és Pit2 foszfát transzporterek fehérje expressziója. A ferritin lizoszómába történő transzlokációja a ferritin foszfátkötő képessége által következett be. A ferritin mineralizáció gátló hatása a RUNX2 (Runt-kapcsolódó transzkripció faktor 2) sejt magi transzlokációjának csökkentése, illetve az antagonistaként működő Sox9 transzkripció faktor (SRY [nemi meghatározó Y régió-box 9] nukleáris lokalizációjának növekedésén keresztül valósult meg. Ferritin hatásra az ENPP2 általi pirofoszfát-termelés is növekedett. A 3H-1, 2-ditiol-3-tion szintén a H-ferritin indukciója által gátló hatást fejtett ki az interstitialis sejtek mineralizációjában. A fenti mechanizmusokat a H-ferritin ferroxidáz aktivitásával igazoltuk, melyet a ceruloplazminal végezett kísérletek is alátámasztottak. A stenotikus aorta billentyűk szövettani metszeteiben vas felhalmozódás nélküli magas H-ferritin expressziót figyeltük meg, valamint annak relatív dominanciáját az ALP felett a nem kalcifikált régiókban. A H-ferritin fokozott expressziója a TNF- α (tumor nekrozis faktor- α) és az IL-1 β (interleukin-1 β) szintjének emelkedésével párhuzamosan igazolja a ferritin/ferroxidáz alapvető szerepét a szívbillentyű mineralizáció során kialakuló gyulladáshoz vezető folyamatok csökkentésében is.

Összefoglalás: Vizsgálatainkban bemutattuk, hogy a H-ferritin expressziója, ferroxidáz aktivitása a szívbillentyűk meszesedéses folyamataiban kulcsfontosságú szerepet tölt be. A 3H-1, 2-ditiol-3-tion alkalmazása a ferritin expressziójának megemlése által új terápiát szolgáltat a szívbillentyűk meszesedésének gyógyításában, megelőzésében.

37. **Az endoplazmatikus retikulum stressz és az újszülöttkori cukorbetegség**

Sümegei Andrea^{1,2}, Hendrik Zoltán³, Gáll Tamás^{1,2}, Felszeghy Enikő², Szakszon Katalin², Antal-Szalmás Péter⁴, Beke Lívia³, Papp Ágnes², Méhes Gábor³, Balla József^{1,5}, Balla György^{1,2}

¹MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport,

²Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem, ³Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁴LMI, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁵Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

Különböző stresszhatások képesek az endoplazmatikus retikulum (ER) működését megváltoztatni, melynek következtében felhalmozódnak az éretlen, nem megfelelő konformációjú fehérjék. Ezt a jelenséget nevezzük ER stressznek. Az ER stressz hatására egy védekező mechanizmus indul el, az ún. „unfolded protein response” (UPR). Ez egyrészt visszahat a riboszómákra és lelassítja a fehérjeszintézist, másrészt molekuláris chaperonokat mobilizál az ER-ben, melyek elősegítik a fehérjék foldingját, harmadrészt fokozza a nem megfelelő konformációjú fehérjék eltávolítását az ER-ből, majd ezek degradációját. Amennyiben a védekező mechanizmusok nem hatásosak, a sejt apoptosissal elpusztul. Az ER stressz kialakulását 3 fehérje képes felismerni az ER-ben, melyek az IRE1 (inositol-requiring protein 1), PERK [PKR (double-stranded-RNA-dependent, protein kinase)-like ER kinase] és az ATF6 (activating transcription factor 6). Az általunk is vizsgált PERK az ER stressz hatására aktiválódik és foszforilálja az eIF2-t (eukaryotic translation initiation factor 2), ezzel csökkenti annak aktivitását, ami a fehérjetranszláció visszaszorítását eredményezi. Emellett ez az útvonal a CHOP transzkripció faktor expresszióját is képes fokozni, ami elősegíti az apoptosissal kapcsolatos folyamatát.

Egyre több adat szól amellett, hogy az ER stressz szerepet játszik egyes betegségek kialakulásában, úgy mint egyes neurodegeneratív betegségek (Alzheimer és Parkinson kór), daganatos kórképek, elhízás és a cukorbetegség. A diabetes egy különleges formája a Wolcott-



Rallison szindróma (WRS), melyben közvetlenül is tetten érhető az ER stressz szerepe. Ez egy ritka autoszóm recesszív módon öröklődő betegség, ami a rokonházasságok esetében az újszülöttkori cukorbetegség leggyakoribb oka. A WRS-es betegekben a PERK – vagy újabb nevén az Eukaryotic Translation Initiation Factor 2-Alpha Kinase 3 (EIF2AK3) – gén genetikai eltérései mutathatók ki. A PERK fehérje kiesése esetén az ER-stressz kivédésének egyik fontos útvonala gátlódik, így az érintett sejtek nem képesek túlélni a stressz szituációt és elpusztulnak. Ez játszódik le a WRS-es betegek hasnyálmirigyének β sejtjeiben is, ami ezek pusztulásához és a diabetes kialakulásához vezet.

Vizsgálataink során Magyarországon elsőként azonosítottunk Wolcott-Rallison szindrómás betegeket. Negyedfokú unokatestvérek házasságából született két gyermek a WRS jellegzetes klinikai tüneteit mutatta: újszülöttkori diabetes, elmaradás a növekedésben és fertőzés indukálta sokszervi elégtelenség. A betegség hátterében az PERK gén egy eddig még nem ismert eltérése állt, amely a 11. exon és az azt követő intron átmenetét (splice régió) érintette: g.53051_53062delinsTG. Ez a variáns egy új splice hely kialakulását eredményezte, ami korai terminációs kodon létrejöttéhez vezetett (p.Pro627AspfsTer7). A csonkolt fehérje *in vitro* vizsgálatokban funkcionálisan inaktívnak bizonyult. Immunhisztokémiai vizsgálattal kimutattuk, hogy az inzulintermelő sejtek száma csökkent a pancreas szigetsejtjeiben és az intakt PERK fehérje egyáltalán nem volt detektálható ezekben a sejtekben. A PERK útvonal kiesésének másik jele a májszövetben a csökkent CHOP fehérje expresszió volt, míg az ER-stresszt kivédő UPR további útvonalainak aktiválódását a GRP78 chaperon fehérje fokozott expressziója igazolta. Az új genetikai eltérés tehát, a teljes, működőképes PERK fehérje hiányát eredményezte a betegekben, aminek következtében szöveteik az infekciók által indukált ER-stressz kezelésére nem voltak képesek, és ez végül májelégtelenséghez és a betegek elvesztéséhez vezetett.

38. Az anti- β_2 -glycoprotein I autoantitestek különböző mechanizmusokkal befolyásolják a thrombin generációt

Szabó Gábor¹, Bekéné Debreceni Ildikó¹, Tarr Tünde², Soltész Pál², Bjarne Osterud³, Kappelmayer János¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Laboratóriumi Medicina Intézet, ²Belgyógyászati Intézet, ³Department of Medical Biology, The Arctic University of Norway, Tromsø

Bevezetés: Az antifoszfolipid szindróma (APS) egy szisztémás autoimmun betegség, melyet klinikailag thrombotikus események, ismétlődő vetélések valamint thrombocytopenia jellemez laboratóriumiilag pedig antifoszfolipid antitestek jelenléte. Az APS pontos pathomechanizmusa nem ismert, ezért vizsgálatainkban az anti- β_2 -glycoprotein I (anti- β_2 GPI) hatását vizsgáltuk thrombin képződésre különböző típusú humán plazmákban.

Módszerek: Az anti- β_2 GPI IgG autoantitesteket 12 APS-ben szenvedő betegből izoláltuk. A kritériumok a lupus anticoagulans megléte valamint az anti-kardiolipin és anti- β_2 GPI autoantitestek jelenléte volt, amennyiben ez utóbbi legalább 25x meghaladta a felső referencia határt. Az anti- β_2 GPI IgG antitesteket affinitás kromatográfiával tisztítottuk, majd normál plazmához valamint Leiden mutációra nézve heterozigóta és prothrombin 20210 polimorfizmussal rendelkező plazmákhoz adtuk. A biokémiai hatásmechanizmus tisztázásához faktorhiányos plazmákat is felhasználtunk, míg a mikropartikulák hatásának vizsgálatához high-speed centrifugálás előtti és utáni plazmamintákra kifejtett hatásokat vizsgáltunk.

Eredmények: Normál gyűjtött plazmában az anti- β_2 GPI szignifikánsan nyújtotta a Lag Time értékét, összhangban a lupus anticoagulans aktivitással és ugyanakkor szignifikánsan emelte a Peak Thrombin értéket mely prokoaguláns hatásra utal. Az autoantitest ezt a kétarcú hatást mind a Leiden heterozigóta, mind a prothrombin polimorfizmussal plazmában kifejtette, de az időparaméterre gyakorolt hatása jelentősebb volt az utóbbi típusú plazmamintákban. A faktorhiányos plazmákkal végzett vizsgálatok alapján a VII-es faktor elengedhetetlen az időparaméterek megnyújtásához míg az intrinsic útban szereplő alvadási faktorok a Peak Thrombin érték növeléséhez szükségesek. A β_2 GPI ligand koncentrációjának emelésével a fenti



thrombin generációt fokozó hatások csökkenthetőek voltak. A thrombin generációt fokozó hatás a plazmából eltávolított mikroparitulák eltávolítása után már nem volt kimutatható.

Következtetés: Az anti- β_2 GPI autoantitestek mind normál, mind thrombophiliás humán plazmákban kifejtik hatásukat eltérő mechanizmusok által.

39. A luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) és az I. típusú LHRH receptor, mint molekuláris célpont expressziója humán hólyag karcinómában.

Szabó Zsuzsanna¹, Dezső Balázs², Szabó Erzsébet¹, Fodor Klára¹, Szegedi Krisztián³, Harda Kristóf¹, Dobos Nikolett¹, Halmos Gábor¹

¹Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, ³Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Urológiai Klinika

A hólyagrák a tizedik leggyakrabban észlelt rák típus mindkét nemnél. Világszerte a hólyagrák leggyakoribb típusa az átmeneti sejt hólyag karcinóma. Napjainkban az onkológiai kutatások egyik kiemelt területe a célzott terápiában targetként használható receptorok vizsgálata. Ígéretes célpontnak tűnnek a peptidhormon-, többek között a luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) receptorok. Az I-es típusú LHRH receptor (LHRH-R-I) expresszióját normál és rosszindulatú szövetekben is igazolták. LHRH receptorok jelenlétét kimutatták emlő-, prosztatá-, petefészek-, endometrium-, hasnyálmirigy- és vese karcinoma és uvealis melanoma tumor típusokban. Jelen tanulmánynak célja volt az LHRH és az LHRH-R-I expressziójának vizsgálat humán átmeneti sejt típusú hólyagrákban.

24 humán hólyagdaganat mintából, valamint különböző szövettani grádusnak megfelelő 3 hólyag karcinóma sejtvonalból (RT-112, UMUC3 és TCCSUP) totál RNS-t izoláltunk. Az LHRH és az LHRH-R-I expresszióját mRNS szinten RT-PCR segítségével vizsgáltuk. Humán hólyag tumoros szövetekben az LHRH-R-I fehérje jelenlétének vizsgálata immunohisztokémiai (IHC), valamint ligand kompetíciós assay-vel történt. Az említett három humán hólyagrakos sejtvonalban az LHRH-R fehérje expresszióját Western blot-módszerrel is tanulmányoztuk.

Az LHRH expresszióját 24 mintából 19-ben (79%) igazoltuk, az LHRH-R-I jelenléte mRNS szinten pedig 24 mintából 20-ban (83%) mutatott pozitívítást. Valamennyi vizsgált minta a patológiai grádus fokozatától függetlenül, immunhisztokémiai vizsgálattal különböző intenzitású pozitívítást mutatott az LHRH-R expresszióját illetően. Az LHRH analógokkal végzett receptor kötési kísérletek pedig specifikus, nagy affinitású kötést mutattak a molekuláris célpontként vizsgált LHRH-R-I receptorhoz. Az LHRH-R fehérje expresszióját Western-blot segítségével mindhárom vizsgált humán hólyagrak sejtvonalban igazoltuk.

Az LHRH-R-I expressziójának előfordulása húgyhólyag tumorokban azt sugallja, hogy az LHRH receptorok jelenléte molekuláris célpontként szolgálhat a hólyagrak citotoxikus LHRH-analógokkal, vagy hatékony LHRH agonista vagy antagonistá analógjaival történő terápiában. A fejlesztés alatt álló célzott daganat terápiás LHRH készítmények hatásmechanizmusa és a tumorok angiogenezise közötti összefüggések felderítése folyamatban lévő további kísérleti munkákkal folytatódik. Eredményeink új utat nyithat a húgyhólyagrak terápiás és diagnosztikai célú LHRH analógjainak továbbfejlesztésében is.

Kutatási támogatás: GINOP 2.3.2-15-2016-00043; NKFIH-1150-6/2019

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

Szilágyi Bernadett, Fejes Zsolt¹, Rusznyák Ágnes², Fenyvesi Ferenc², Halmi Sándor³, Griger Zoltán³, Kappelmayer János¹, Nagy Béla Jr¹

¹Laboratóriumi Medicina Intézet, ÁOK, ²Gyógyszertechnológiai Tanszék, GYTK, ³Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

Bevezetés: Szepszisben 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 sejt típusai 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 trombocytá-eredetű MP-k miR-223 tartalmának endothelsejtekbe történő bejutását úgy vizsgáltuk, hogy humán koronária endothelsejt-kultúrákhoz adtunk szepsziszes 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 szepsziszes betegek fehérvérsejt-depletált trombocytái több MP jelenlétében csökkent miR-223 szintet mutattak a kontrollokhoz képest, míg a szepsziszes plazma és MP mintákban magasabb volt a mikroRNS expresszió. A trombin-receptor aktiválta vérelemek esetén szintén alacsonyabb trombocytá és magasabb MP miR-223 szintet mértünk *in vitro*. A szepsziszes 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 trombocytá miR-223 a MP-on keresztül képes modulálni az endothelsejtek ICAM-1 expresszióját, mely egyfajta védő szerepet tölthet be a szepszis-indukálta gyulladásoz celluláris folyamatokban.

41. Szívizomkárosodások mechanizmusai és gyógyszeres befolyásolhatóságai

Tósaki Árpád

Gyógyszerhatástani Tanszék, Gyógyszerésztudományi Kar, Debreceni Egyetem

A szívizom megbetegéseivel az-az a szívizomkárosodással és infarktussal, mint sejtelhalási típusok, a nekrotikus, az apoptotikus és az autofágia („necroapoptofagia”) elválaszthatatlan összefüggésben áll. A nekrotikus és apoptotikus sejtelhalás mellett, az autofágia mint a sejtelhalás egyik típusa, nemcsak hátrányos következményekkel járhat, hanem ellenőrzött körülmények között előnyök is származhatnak az autofágiás folyamatokból a szívizom számára. Az autofágia egyes útvonalai hasznosak lehetnek a nem-osztódóképes sejtek szöveteiben (pl., idegsejtek, szívizom), hiszen az autofágiás folyamatok segíthetik a sérült, de még nem irreverzibilisen károsodott sejtekben, a már elhalt sejtorganellumok eltávolítását (pl., sérült mitokondriumok: mitofágia). Az autofágia által eltávolított „nem-működő sejtörmelékek”, mitokondriumok, fehérje és lipidkomponensek újra felhasználhatóak lesznek a sejtek és szövetek energiaellátásában, s így segítségre szolgálhatnak a reverzibilisen sérült szövetek felépülésében. Állatkísérletekben vizsgáljuk/vizsgáltuk a kamrafibrilláció (hirtelen szívhalál) következményeit az autofágiás, apoptotikus és nekrotikus sejtelhalás szemszögéből.

Tanulmányoztuk, az ATG, Beclin, mTPR, p62 szignáltranszdukciós útvonalakat összefüggésben a hirtelen halált okozó kamrafibrillációval. Vizsgáltuk és jelenleg is vizsgáljuk a szívizomban az infarktusz terület méretére és a szívfunkcióra gyakorolt előnyös hatását a Debreceni Egyetem, Kémiai Tanszéke által előállított aszpirin-molsidomin komplex esetében, amely molekulakomplex képes a nitrogén monoxid (NO) leadására, s így megvédeni (NO-hatás) az iszkémiás szívizom további károsodását a koronária erek tágítása révén. Folyamatosan tanulmányozzuk a H₂S (kénhidrogén) leadó molekulák (ibuprophen- és acetilszalicilsav-komplex molekulák) esetleges előnyös hatásait is, mint saját egyetemi (GYTK, Gyógyszerészkémiai/Gyógyszerhatástani tanszék) innovatív fejlesztés, a hirtelen szívhalál (kamrafibrilláció) és azt károsító sejtelhalási folyamatokkal szemben. Támogatás: GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (IRONHEART).

42. Szimpatikus idegaktivitás szívelégtelenség HFrEF és HFmrEF alcsoportjaiban: az alapbetegség szerepe

Dr. Urbancsek Réka¹, Forgács Ildikó Noémi¹, Dr. Papp Tímea¹, Dr. Boczán Judit², Dr. Barta Judit¹, Prof. Dr. Édes István¹, Prof. Dr. Rudas László³, Prof. Dr. Csanádi Zoltán¹

¹Kardiológiai Intézet, ²Neurológiai Tanszék, Debreceni Egyetem ÁOK, ³Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szegedi Tudományegyetem

Csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF) ismert a fokozott szimpatikus aktivitás, mely MSNA (muscle sympathetic nerve activity) méréssel vizsgálható. Vitatt, hogy szívelégtelenség iszkémiás (ISZB) és non-iszkémiás volta, azaz alapbetegség, miként befolyásolja az MSNA-t. Az etiológia szerepét a közepesen csökkent ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelenségekben (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 vérnyomással mellette. Az aktivitást a percnként 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 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).

A szimpatikus aktivitás a HFmrEF csoportban az egészségesekhez képest kórosan fokozott, de nem éri el a HFrEF csoportban mérhető szintet. Elsőként bizonyítottuk be, hogy a szimpatikus „túl-aktivitás” a HFmrEF csoportban független az alapbetegségtől.

43. Hidrogén-szulfid (H₂S) leadó ibuprofén származék H₂S leadó képességének és hatásainak vizsgálata izolált patkányszívben

Vass Virág¹, Szabó Erzsébet¹, Bereczki Ilona², Debreczeni Nóra², Borbás Anikó², HerczeghPál², Tósaki Árpád¹

¹Gyógyszerhatástani Tanszék, ²Gyógyszerészi Kémia Tanszék, GYTK, Debreceni Egyetem

A hidrogén-szulfid (H₂S) magas koncentrációban mérgező gáz, viszont alacsony mennyiségben a természetes fiziológiai szabályozási folyamatokban alapvető szerepet játszó molekula, melyet a szervezet maga is termel a sejteiben. Az elmúlt években a H₂S-t felszabadító molekulák terápiás alkalmazása merült fel, egyes tanulmányok szerint a H₂S védő hatást gyakorol a szívműködésre iszkémia/reperfúzió során. Az ilyen molekuladonorok H₂S leadása a szív endotél sejteiben jelen lévő hidrolizáló enzimek által valósul meg. Az ibuprofén szintén hatékonyan csökkenti a gyulladási faktorokat a vérsérumban. Kutatásaink során egy új vízoldékony H₂S leadó ibuprofén származék, mint molekuladonor hatásait vizsgáltuk iszkémia/reperfúzió során izolált patkányszívben. Kísérleteink folyamán az állatokat i.p. ketaminnal (50 mg/kg) és xylazinnal (10 mg/kg) altattuk. Az anesztézia ellenőrzését követően az állatoknak i.v. heparint (1000 IU/kg) adtunk, majd a mellkas feltárását követően a szívet kanuláltuk az aortán keresztül, s Langendorff módban perfundáltuk. A H₂S leadó molekula hatását emelkedő



dózisban (0-20 μM) tanulmányoztuk. A kezelések az iszkémia indukálása előtt - valamint után (utókezelés) történtek 10 percen át. A H_2S koncentrációt a koronáriákon átáramló oldatból határoztuk meg, H_2S detektáló elektrokémiai szenzor segítségével. Az új H_2S leadó ibuprofén molekula kardioprotektív hatását az infarktusz terület kvantitatív meghatározásával erősítettük meg trifenil-tetrazólium-kloridos (TTC) festés segítségével. Eredményeink az általunk alkalmazott H_2S leadó ibuprofén származék iszkémiás szívizomra gyakorolt előnyös hatását jelzik. Az infarktusz területek csökkenését az utókezelt (iszkémiát követő alkalmazása a készítménynek) szívek esetében is kimutattuk. További célunk, hogy a károsodás során létrejövő apoptotikus és autofágias folyamatokat molekuláris markerek -LC3/II, p62, Beclin1 és caspase-3-változásának meghatározásával hozzuk összefüggésbe, amely Western blot és immunhisztokémiai módszerek segítségével történik. Vizsgálataink hozzájárulhatnak hatékonyabb és kevesebb mellékhatással rendelkező terápiás ágensek innovatív kifejlesztéséhez. Támogatás: GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (IRONHEART).

44. **A ferril-hemoglobin gátolja a makrofágok RANKL-indukálta oszteoklaszt-irányú differenciációját és csontreszorpciós aktivitását**

Zavaczki Erzsébet^{1,2}, Gáll Tamás^{1,2}, Abolfazl Zarjou³, Hendrik Zoltán^{1,4}, Potor László^{1,2}, Tóth Csaba Zsigmond⁵, Méhes Gábor⁴, Anupam Agarwal³, Balla György^{1,6}, Balla József^{1,2}

¹MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, ²Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ³Nephrology Research and Training Center, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, ⁴Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁵Sebészeti Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, ⁶Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

Az atheroszklerotikus plakkok bevértése gyakori jelenség, melynek során a sejtekből kiszabaduló hemoglobin a plakkok oxidatív környezetében gyors oxidáción megy keresztül és ferril-hemoglobin (FHb) képződik. Kalcifikált atheroszklerotikus plakkokban makrofág eredetű oszteoklaszt-szerű sejtek (OLC) találhatóak, melyek jelenléte csontreszorpciós aktivitásuknak köszönhetően egyfajta kompenzációs mechanizmust jelezhetnek a kalcium depozícióval szemben. Munkánk során azt vizsgáltuk, hogy az oxidált hemoglobin milyen hatással van az oszteoklasztok kialakulására, és ezáltal hogyan befolyásolja a kalcium eltávolítását a mineralizált atheroszklerotikus plakkokból.

RAW264.7 makrofágok RANKL-indukálta (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) oszteoklaszt-irányú differenciációját és oszteoklaszt-aktivitását vizsgáltuk oxidált hemoglobin hatására. A hem-oxigenáz-1 (HO-1) szerepét HO-1 gén csendesítésével és HO-1 knockout egerek csontvelő eredetű makrofágjain vizsgáltuk. Az OLC-k jelenlétét a kóros human a. carotis plakkokban immunhisztokémiával vizsgáltuk.

A FHb gátolta a RAW264.7 makrofágok RANKL indukálta csontreszorpciós aktivitást és az oszteoklaszt-specifikus gének (tartrate-resistant acid phosphatase, calcitonin receptor, dendritic cell-specific transmembrane protein és nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1) expresszióját. HO-1 gén-csendesített és HO-1 knockout sejteken bemutattuk, hogy ezek a hatások HO-1-től független mechanizmus szerint működik. A FHb gátolta a közvetlen RANKL-RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B) kapcsolatot, és gátolta az oszteoklasztogenezisben szerepet játszó szignál útvonalak aktivációját. A kalcifikált atheroszklerotikus plakkokban a kalcium depozitumok környezetében nagy számban találhatóak OLC-k, melyek száma bevértett kalcifikált plakkokban jelentősen lecsökken.

Eredményeink azt bizonyítják, hogy a bevértett aterómákban jelenlévő FHb egy olyan különleges mikrokörnyezetet teremt, melyben az oszteoklaszt-szerű sejt mediálta kalcium depozíció eltávolítása akadályozott, ezáltal gátolt az érrendszer endogén kalcium reszorpciós képessége.

