

Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola D93

Iskolavezető: Dr. Sümegi Balázs

A - 129 Molekuláris és celluláris biokémia

programvezető: Dr. Sümegi Balázs

Dr. Sümegi Balázs	Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet	A PARP gátlók és szabadgyök fogók hatása a ROS indukálta mitokondrium-mediálta apoptotikus folyamatokra
Megvizsgáljuk a PARP gátlók és szabadgyök fogók hatását a különböző típusú ROS indukálta sejtpusztulás (apoptózis-nekrózis) mechanizmusára. Vizsgáljuk továbbá, hogy a fenti PARP gátlók hogyan befolyásolják a MAP kináz rendszert (p45-JNK, p42/p44-ERK, and p38-HOG). Összehasonlítjuk, hogy a PARP szint siRNA technikával történő elnyomása, illetve a PARP gátlása a különböző típusú PARP inhibitorokkal mennyire van összhangban. Meghatároznánk, hogy ezek a nanomoláris IC₅₀-nel rendelkező PARP inhibitorok rendelkeznek-e más intracelluláris targettel. Hasonló összehasonlító vizsgálataink a receptor tirozin kináz- PI-3 kináz AKT rendszeren megmutatnák, hogy PARP inhibitoraink milyen mértékben tudják aktiválni az PI3K/AKT rendszert, és hogy a PARP fehérje hiányát eredményező eljárás (siRNA elnyomása a PARP szintézisének) mennyiben fejt ki hasonló hatást, mint a PARP fehérje szintet nem befolyásoló, de az aktivitását elnyomó gátlószerek. A PARP inaktiváció – PARP gátlás és az AKT rendszer befolyásolásának megértése hozzájárulhatna a PARP gátlás mitokondriális protektív hatásának pontosabb megértéséhez, mivel az aktív AKT1 inaktiválni tudja a proapoptotikus Bad fehérjét.		

Dr. Koller Ákos	Kórélettani és Gerontológiai Intézet	A vasculáris morphologia, funkció és diszfunkció molekuláris alapjai
Az anyagcsere betegségekben megfigyelt vaszkuláris diszfunkcióért, morphológiai változásokért (remodelling) felelős intracelluláris jelpályák felderítése. Ezen belül, a vaszkuláris endothelium és a simaizom mechanizmusainak, valamint az extracelluláris mátrix szerepének tisztázása és azok szerepének felderítése a vaszkuláris remodelling kialakulásában. A programban terve, hogy hipertóniában, diabetes mellitusban, hyperhomocysteinemiában és stroke-ban vizsgálja a felelős pathomechanizmusokat és jelpályákat. Valamint a hemodinamikai erőkre érzékeny, krónikus mechanizmusokat melyek az arteriák, arteriolák és venulák adaptációjáért felelősek. Ezen jelpályák és pathomechanizmusok jobb megértése, fontos lehet a jobb prognosztika és az oki terápia kialakításában.		

ifj. Dr. Gallyas Ferenc	Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet	Új molekuláris célpontok azonosítása oxidatív stresszel járó folyamatokban
Ismert tény, hogy az oxidatív stressz számos betegség fontos pathogenetikai tényezője. Pathológias körülmények között a makrofágok, monociták és a neutrofil granulocyták nagy mennyiségben termelnek reaktív oxigén intermediereket (ROS) és különféle citokineket, melyek az érintett szövetrégiókban sejtkárosodást indukálhatnak. Ezen folyamatok játszódnak le lokálisan az ischemia-reperfüziós megbetegedésekhez tartozó némely kardio- és		

cerebrovaszkuláris kórképeben, illetve globálisan, a több szervet is érintő szeptikus sokk körülményei között. Az oxidatív károsodást elindító, különböző úton keletkezett reaktív oxigén és nitrogén gyökök károsítják az egyes intracelluláris komponenseket, a nukleinsavakat, fehérjéket és a lipideket. Ezek a károsodások specifikus jelátviteli utakat aktiválva vezethetnek a sejtek apoptotikus vagy nekrotikus pusztulásához. A téma célja új jelátviteli utak vagy egyéb gyógyszer target molekulák felderítése, amelyek lehetőséget adnak új gyógyszerek kifejlesztésére az oxidatív stresszel járó betegségekben.

Dr. Berente Zoltán	Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet	Mágneses magrezonancia spektroszkópia (NMR) és képalkotás (MRI) alkalmazása betegségmodellek in vivo, in situ és in vitro vizsgálatára
A mágneses magrezonancia szerencsés fizikai tulajdonságainál fogva különösen alkalmas az élő anyag (sejtek, szövetek, intakt élőlények) <i>neminvazív</i> és <i>nemdestruktív</i> vizsgálatára. Segítségével egyidejűleg és térben feloldva szerezhethünk morfológiai, szöveti szintű (pl. diffúziós és perfúziós sajátságok) és molekuláris szintű (pl. metabolitkoncentrációk) információt a mintáról. További előnye a módszernek, hogy (nem sugárzó) izotóppal jelölt táplálékot alkalmazva nem csak az állapítható meg, hogy az izotópjelölés melyik metabolitba, hanem az is, hogy az adott metaboliton belül a molekula melyik pontjára került. Ezek alapján vizsgálódásaink során arra törekszünk, hogy egy-egy betegségmodellben <i>in vivo</i> detektálható, számszerűsíthető, a károsodás mértékével ill. progressziójával arányos markereket találjunk, amelyeket gyógyszerjelölt molekulák kipróbálása során követni tudunk, és amelyekkel a kísérleti terápia eredményességét jellemezni tudjuk. A témára jelentkező doktorandusz bekapcsolódik a PTE ÁOK Biokémia és Orvosi Kémiai Intézetében található MR-laboratórium munkájába, ahol egy 9,4 T térerősségű mágnessel rendelkező, mikroképalkotásra is alkalmas NMR-spektrométer található. A munka során más intézetekkel ill. klinikákkal való együttműködések keretében számos betegség állatmodelljével (ischaemia-reperfúzió szívben, agyi fokális ischaemia, sclerosis multiplex stb.) találkozhat, és az elméleti háttér, valamint a technikai repertoár magabiztos elsajátítása után választhat, hogy melyikben akar elmélyülni.		

B - 130 Funkcionális fehérjedinamika vizsgálata biofizikai módszerekkel

programvezető: ideiglenesen Dr. Szeberényi József

Dr. Lőrinczy Dénes	Biofizikai Intézet	Az ATP hidrolízis ciklus köztes állapotainak termodinamikai (differenciál scanning kalorimetriás: DSC) vizsgálata (nyúl m. psoas)
A glicerinezett nyúl izomrost egy jó biokémiai és mechanikai modellje az intakt izomnak. Az ATP hidrolízis ciklus ms-os időskálán zajlik, ezért in vivo követése igen gyors technikákat igényel. Különböző foszfát analógokkal azon-ban a köztes állapotok más technikák (EPR, DSC) mérési idejével azonos ideig stabilizálhatók. Ezáltal lehetőség adódik ezen állapotok molekulárdinamikai és termikus stabilitás vizsgálatára, így az izomműködés pontosabb megismerésére.		
Dr. Lőrinczy Dénes	Biofizikai Intézet	Váz és szívizom aktin/miozin konformáció változásai toxikus ágensek (pl. phalloidin, jaspaklinolid stb.) és szabadgyökök hatására. DSC megközelítés
A glicerinezett nyúl izomrost egy jó biokémiai és mechanikai modellje az intakt izomnak. Az izommodell és ATP hidrolízis ciklus köztes állapotai erősen függenek a környezeti behatásoktól. Egyesek szerkezet stabilizáló hatást fejtenek ki (pl. toxinok), míg a szabad gyökök, a szerkezet károsításán keresztül a		

funkciót is befolyásolják. Hidrogén peroxid UV besugárzás hatására szabad gyököket eredményez, ennek segítségével vizsgálánk a nem fiziológias hidrolízis ciklus szerkezeti és működésbeli következményeit.

Dr. Lőrinczy Dénes	Biofizikai Intézet	Külső térdszalagok , váll - izom és szalagok rekonstrukciójának, valamint különböző típusú porcok kalorimetriás vizsgálata humán és állatmintákon
A cél a fiziológiásan működő és a külső terhelés vagy sérülés hatására bekövetkezett károsodás molekuláris hátterének kiderítése a fenti mintákon. Ezzel a kóros folyamat molekuláris hátterének megértésén kívül segítséget adhatunk műteti technikák kidolgozására/ellenőrzésére, illetve a műtét utáni rehabilitációt segíthetnénk. (Ortopédiai Klinikával közösen).		

Dr. Lőrinczy Dénes	Biofizikai Intézet	Különböző műteti eljárások következményeinek monitorozása DSC segítségével
A cél a fiziológiásan működő és a külső terhelés vagy sérülés hatására bekövetkezett károsodás molekuláris hátterének kiderítése a fenti mintákon. Ezzel a kóros folyamat molekuláris hátterének megértésén kívül segítséget adhatunk műteti technikák kidolgozására/ellenőrzésére, illetve a műtét utáni rehabilitációt segíthetnénk. Kísérletes műtéttani háttér biztosítása. (Sebészeti Oktató és Kutató Intézettel közösen)		

Dr. Lőrinczy Dénes	Biofizikai Intézet	Probiotikus tejtermékek fejlesztésében való mérés-szolgáltatási szolgáltatás, ezen belül ehhez kapcsolódó élelmiszerfizikai témájú kutatási feladat/PhD téma elvégzése
A megvalósítandó cél, könnyen kenhető ill. joghurt kiszerezésű probiotikus termékek kifejlesztése az emésztőrendszer zavarainak javítására, osteoporózis enyhítésére, a jobb Ca/P arány szerkezetbeli megteremtésére. (MTKI Tejipari Kutatóintézet Pécsi KFT-jével).		

ifj. Dr. Kellermayer Miklós	Biofizikai Intézet	Önszerveződő amiloid fibrillum szerkezetek
A kutatási programban az Alzheimer amiloid béta peptidek és fragmentumok által létrehozott önszerveződő szupramolekuláris strukturák szerkezetét, dinamikáját, növekedési és kötési sajátosságait vizsgáljuk. Különböző szubsztrát felszíneken (például csillám, grafit, kvarc) kialakuló amiloid fibrilláris hálózatok szerkezetét és növekedési dinamikáját elsősorban atomerőmikroszkóp segítségével analizáljuk. Célunk, hogy a rendezett önszerveződő hálózatok nanotechnológiai és nanoelektronikai alkalmazási lehetőségeit feltárjuk.		

ifj. Dr. Kellermayer Miklós	Biofizikai Intézet	A titin PEVK domén kalcium-kötése
A kutatási programban a titin óriás izomfehérje különleges, egyedi szekvenciájú, úgynevezett PEVK doménjének nem szokványos kalcium-kötési mechanizmusait vizsgáljuk. Fluoreszcencia spektroszkópiai módszerekkel a PEVK domén kalcium-kötését, illetve atomerőmikroszkóppal a kalcium- kötés PEVK domén rugalmasságára kifejtett hatását mérjük. Cél, hogy a PEVK domén kalcium kötés stöchiometriáját és a kötés erősségét (Kd) megmérjük, illetve a lehetséges kötési mechanizmusokat megállapítsuk.		

ifj. Dr. Kellermayer Miklós	Biofizikai Intézet	A titin mechanoszenzor mechanizmusai I: Z-csík komplex
A kutatási programban a titin óriás izomfehérje Z-csíkban fellelhető doménjeinek lehetséges mechanikai érzékelő funkcióit és mechanizmusait vizsgáljuk. A molekula Z-csík felőli végén található Z1Z2 domének és a telethonin kötődési dinamikáját és mechanikai stabilitását vizsgáljuk lézercsipesz segítségével. Cél, hogy megmérjük a molekulakomplex mechanikai stabilitását.		
ifj. Dr. Kellermayer Miklós	Biofizikai Intézet	A titin mechanoszenzor mechanizmusai II: M-csík kináz domén
A kutatási programban a titin óriás izomfehérje M-csíkban fellelhető kináz doménjeinek lehetséges mechanikai érzékelő funkcióit és mechanizmusait vizsgáljuk. A molekula M-csík felőli végén található kináz domén mechanikai stabilitását és erővezérelt aktivációs mechanizmusait vizsgáljuk lézercsipesz, illetve koordinált atomerőmikroszkópia és evaneszcens mező fluoreszcencia mikroszkópia segítségével. Cél, hogy megmérjük a titin kináz mechanikai stabilitását, és a különböző mechanikai erőknél fellépő biokémiai aktiválhatóságát.		
ifj. Dr. Kellermayer Miklós	Biofizikai Intézet	Molekuláris fogantyúk szintézise nanomechanikai alkalmazásokra
A kutatási programban olyan nanomechanikai fogantyúk szintézisét végezzük el, amelyek segítségével nagy specificitással, gyors kinetikával és nagy stabilitással tudunk egyedi biomolekulákat megragadni és fogva tartani. A fogantyúk szintézise kémiai és molekuláris genetikai eljárásokkal történik. A fogantyúk nanomechanikai tesztelését lézercsipesz és atomerőmikroszkóp segítségével végezzük.		
ifj. Dr. Kellermayer Miklós	Biofizikai Intézet	RNS tekeredés vizsgálata egyedi molekulákon
A kutatási programban RNS molekulák és molekula fragmentumok rugalmasságát és tekeredési mechanizmusait vizsgáljuk egyedi molekula szinten, lézercsipesz segítségével. A rekombináns technikákkal előállított molekulafragmentumokat mechanikai erőnek kitéve kitekerjük, majd visszaengedve vizsgáljuk a feltekeredés folyamatát. A vizsgált molekularendszer a Mason- Pfizer Monkey Retrovirus genomiális RNS-e, illetve annak kapszid- fehérje kötő szakaszai. Cél, hogy kapszid fehérjék kötődésének RNS stabilitásra kifejtett hatását megismerjük.		
ifj. Dr. Kellermayer Miklós	Biofizikai Intézet	DNS-kötő fehérjék hatása a DNS nanomechanikájára
A kutatási programban különböző, elsősorban a kromatin és kromoszóma szerkezetben fontos szerepet játszó DNS kötő fehérjék DNS rugalmasságra kifejtett hatását vizsgáljuk, lézercsipesz segítségével, egyedi molekulafonalak szintjén. A DNS modell molekula a lambda fág genomiális DNS-e, amelynek egyetlen, lézercsipesz megragadott molekulájához adjuk az előre izolált és tisztított fehérjét (pl. hisztonok). Mérjük, hogy a DNS-fehérje komplex milyen kinetikával alakul ki illetve disszociálódik, és hogy a mechanikai előfeszítettség hogyan befolyásolja a folyamatok sebességét és irányát. Cél, hogy feltérképezzük a mechanikai erők hatását a DNS és kromatin szerkezetére és dinamikájára.		
ifj. Dr. Kellermayer Miklós	Biofizikai Intézet	Fehérje tekeredés vizsgálata egyedi molekulákon
A kutatási programban a fehérjeteakeredés molekuláris mechanizmusait vizsgáljuk egyedi molekulák szintjén, nanomechanikai és fluoreszcenciás technikák segítségével. Erővisszacsatolt lézercsipesz mechanikai erőnek precíziós kontrollal kitett molekula tekeredési folyamatait és köztes (intermedier) állapotait analizáljuk. Egy-molekula fluoreszcencia technikák segítségével fluoreszcens festékekkel (pl. rodamin dimérek, FRET donor-akceptor párok) megjelölt fehérjemolekulák szerkezeti dinamikáját követjük. A modellfehérje elsősorban a titin és annak rekombináns globuláris (immunglobulin vagy fibronectin típusú) doménjei. Cél, hogy a fehérjeteakeredés részletes molekuláris mechanizmusait és a vezérlő elveit pontosabban megértsük.		

ifj. Dr. Kellermayer Miklós	Biofizikai Intézet	Titin-alapú funkcionális vastag filamentális rendszer szintézise
A kutatási programban titin molekulatemplátra asszociált szintetikus miozin filamentumok sajátosságait vizsgáljuk. Atomerőmmikroszkópos és korrelált fluoreszcencia mikroszkópos technikákkal analizáljuk a kialakult szupramolekuláris komplex szerkezetét és nanomechanikai tulajdonságait. In vitro motilitási próba segítségével mérjük a filamentum rendszer funkcióját. Cél, hogy megismerjük a titin organizációs hatását a miozin filamentum szerkezetére, dinamikájára, mechanikájára és funkciójára.		

ifj. Dr. Kellermayer Miklós	Biofizikai Intézet	Aktomiozin motilitás in vitro vizsgálata
A kutatási programban különböző humán és állati izomszövetekből preparált miozin motorfehérjék működését vizsgáljuk egy funkcionális assay, az in vitro motilitási próba segítségével. A módszerben egyedi aktin filamentumok mozognak ATP jelenlétében egy miozinnal beborított felszínen. Mérjük a motilitás átlagsebességét, a filamentumok sebességeloszlását, és különböző biokémiai paraméterek hatását a motilitásra. A sebességet korreláljuk a miozin ATPáz aktivitásával, izoforma típusával, az izomszövet hisztológiai képével, illetve a klinikai kórképpel. Cél, hogy a miozin szöveti és in vitro funkciói közötti kapcsolatot feltérképezzük.		

ifj. Dr. Kellermayer Miklós	Biofizikai Intézet	Korrelált mechanikai és fluoreszcenciás mérések technológiája
A kutatási programban különleges, egyedi molekula nanomechanikai és fluoreszcenciás mérések tér- és időkorrelált alkalmazásait fejlesztjük. Atomerőmmikroszkópot kombinálunk evanescens mező fluoreszcencia mikroszkópiával. A kombináció a tér- és időskálák kiszélesítését eredményezi. A vizsgált molekularendszerek fluoreszcensen jelölt, vagy GFP-vel konjugált fehérje filamentum rendszerek (titin, GFP-dezmin). Cél, hogy összefüggést keressünk a biomolekuláris rendszerek mechanikai és szerkezeti sajátosságai között.		

Dr. Nyitrai Miklós	Biofizikai Intézet	Az aktin citoszkeleton működésének és szabályozásának vizsgálata biofizikai módszerekkel
Az aktin citoszkeleton az élő sejtek számos funkciójában játszik meghatározó szerepet. Ezen fehérjehálózat pontos térbeli és időbeli szabályozása a sejtek működésének alapvető feltétele. A szabályozást - más faktorok mellett - a több hatvan családba sorolható aktin-kötő fehérjék végzik. Tekintve, hogy ezeknek az aktin-kötő fehérjéknek a kölcsönhatásai és biológiai funkciója még számos esetben nem ismert, a munkánkhoz csatlakozó doktoranduszok kutatási célja ezen szabályozási folyamatok megismerése lesz. A doktoranduszok elsődleges feladata a tudományterület vonatkozó részének a megfelelő megismerése, az irodalom áttekintése. Ezen munka segítése érdekében a doktoranduszok rendszeresen részt vesznek hazai és nemzetközi konferenciákon. A kutatási célok megfogalmazását követően a vizsgálni kívánt fehérjéket biokémiai és molekuláris biológiai módszerekkel állítjuk elő. A kísérletek egy részében a fehérjék jellemzésére biokémiai módszereket fogunk alkalmazni. A vonatkozó fehérje-fehérje és fehérje-ligandum kölcsönhatásokat spektroszkópiai módszerekkel írjuk le. Ezek közül a leggyakrabban a steady-state és időfüggő fluoreszcencia spektroszkópiai módszereket vesszük igénybe, de ezek mellett az intézetben lehetőség van elektron paramágneses rezonancia, valamint kalorimetria mérésekre is. Az tanulmányozott fehérjék <i>in vivo</i> körülmények között jelentkező sajátosságait sejt kultúrákban, fluoreszcencia mikroszkópiai módszerek alkalmazásával tanulmányozzuk. A konvencionális mikroszkópiai módszerek mellett lehetőség van konfokális fluoreszcencia, fluoreszcencia élettartam és fluoreszcencia korrelációs mikroszkópiai mérésekre is. Az alkalmazott módszerek szerteágazó volta miatt a kutatásokba mind orvosi, mind természettudományos képzettséggel rendelkező hallgatók be tudnak kapcsolódni. Mindezen kutatások lehetőséget adnak alapvető molekuláris folyamatok és szabályozási mechanizmusok megismerésére egy igen kompetitív és kiterjedt tudományterületen.		

B - 131 Intracelluláris jelátviteli folyamatok**programvezető: Dr. Szeberényi József**

Dr. Szeberényi József	Biológiai Intézet	A RhoA fehérje szerepe idegi növekedési faktor indukálta túlélési jelátviteli utakban
A RhoA fehérje a monomer G-fehérje szupercsalád egyik leggyakrabban vizsgált tagja, legismertebb szerepe az aktin citoszkeleton rendszer átrendeződésének szabályozása. Különböző sejttypusokban mutatták ki jelátviteli szerepét többek között sejtszaporodás, sejt-sejt kommunikáció, sejtadhézió, sejt migráció és -invázió, neuronális differenciáció, sejt túlélés és apoptózis szabályozásában. Központi szerepe lehet a daganatos transzformáció kialakításában. Kutatómunkánk során elsősorban idegi növekedési faktor (NGF) proliferációt gátló és apoptotikus sejthalált kivédő hatásának jelátviteli folyamatait vizsgáljuk patkány eredetű phaeochromocytoma sejtvonalban. Kutatásaink fő célja a RhoA fehérje szerepének vizsgálata NGF sejt túlélést indukáló hatásának jelátviteli folyamataiban. Szeretnénk továbbá feltérképezni azon apoptotikus effektor fehérjéket, melyek működése részben, esetleg teljes mértékben RhoA fehérje függően szabályozódik az NGF elvonás indukálta sejthalál során.		

Dr. Papp Marianna	Biológiai Intézet	CREB transzkripciós faktor szerepe PC12 phaeochromocytoma sejtek túlélésében
PC12 sejtekben a sejt túlélést a PI3-K/Akt/GSK-3 jelátviteli út közvetíti. Számos intracelluláris jelátviteli út központi eleme a különböző transzkripciós faktorok aktivitásának szabályozása. Növekedési faktorok hatására a CREB transzkripciós faktor számos fehérjekináz foszforilálja. A kísérletekhez olyan PC12 sejtvonalakat használunk, amelyek stabilan expresszálják a foszforilációs helyeken mutációt tartalmazó CREB fehérjét. megvizsgáljuk a mutáns CREB fehérjét expresszáló sejtek proliferációját, differenciációját, és hatását a különböző, apoptózisban szerepet játszó pro- illetve antiapoptotikus gének expressziójára.		

B - 299 A haematológiai abnormalitások molekuláris genetikai vizsgálata**programvezető: Dr. Losonczy Hajna**

Dr. Losonczy Hajna	I. sz. Belgyógyászati Klinika	Veleszületett thrombophiliák kimutatása globális véralvadási módszerekkel
Vizsgálataink célja, hogy különböző veleszületett thrombophiliás betegek vérmintáin (antithrombin, Protein C, Protein S hiány, FVLeiden mutáció FII 20210A mutáció) összehasonlító vizsgálatokat végezzünk a globális alvadáskészség kimutatására. A veleszületett alvadászavarok kimutatására új módszert állítunk be mely a vér globális alvadáskészségéről tájékoztat. A módszert Prof. Dr. Ulrich Abildgaard fejlesztette ki. A módszer lényege: Citráttal antiocoagulált plazmát szöveti faktorral és CaCl ₂ -vel aktiváljuk. A fibrin polimerizáció a minta opacitását változtatja, melyet 20 percen keresztül fotometriával detektálunk. Ezen görbe alatti terület adja meg a plazma alvadási készségét. A második menetben pentasaaccharide-ot és protein C aktivátort adunk ugyanahhoz a plazmához az aktiválás előtt, melyek az antithrombin és a protein C rendszert aktiválva csökkent alvadáást eredményez. A gátlás mértékét úgy számoljuk ki, hogy a második mérés során lecsökkent görbe alatti területet viszonyítjuk az alvadásgátlók nélküli mérésből származó görbe alatti területhez. Ez adja meg a plazma „coagulációs inhibitor potenciálját” : CIP-teszt . A vizsgálatok célja annak tisztázása, hogy azonos inhibitordefekttussal rendelkezőknél miért más és más a klinikai thrombosiskészség mértéke.		

Dr. Losonczy Hajna	I. sz. Belgyógyászati Klinika	Cytostaticus kezelés alatti alvadásaktiváció kimutatása különböző haematológiai kórképekben
A haematológiai malignómákat kísérő fokozott alvadéskészség eléri, sőt meghaladja a solid tumorokban már több mint egy évszázaddal ezelőtt leírt thrombosis-készséget. Ez klinikailag is thromboemboliás eseményekben nyilvánul meg. Az már viszonylag új megfigyelés, hogy ez a thrombosiskészség citosztatikus kezelés következtében tovább fokozódik. A jelenség kimutatására egyrészt speciális tesztek (melyek az inhibitorok csökkenését vizsgálják) másrészt u.n. globalis alvadásteszteket állítottunk be, melyeket a citosztatikuskezelések előtt és alatt kívánuk vizsgálni. Egy ilyen új globalis alvadásteszt az u.n. CIP-teszt (coagulációs inhibitoros potenciál) és a thrombelstogram. Ezen tesztek segítségével kívánjuk kideríteni, hogy melyik fakta haematológiai malignoma ill., milyen cytostatikuskezelések okoznak fokozott thrombosiskészséget. Ez után lehet és kell ajánlásokat tenni thrombosisprofilaxisra, ugyanis a betegek sok esetben hamarabb meghalnak thromboemboliában, mint az alapbetegségben.		

Dr. Losonczy Hajna	I. sz. Belgyógyászati Klinika	Globalis alvadástesztek érzékenysége és prediktív potenciálja veleszületett vérzékenységekben
A gondozásunk alatt álló A és B haemophiliás betegek azonosan csökkent FVIII és IX aktivitás mellett különböző fokú vérzékenységi hajlammal rendelkeznek. Ma még nem tudjuk mi rejlik a klinikai megfigyelés hátterében. Ennek kiderítésére csak globalis véralvadási tesztek alkalmasak, hiszen az izlált faktoraktivitás mérések erre nem adnak választ. Ezért tervezzük, hogy ebben a beteganyagban az egyik globalis véralvadási tesztet az u.n. coagulációs inhibitoros potenciál meghatározását, tovább egy másik globalis tesztet, a thrombelastographot kívánjuk alkalmazni a kérdés közelebbi tisztázására. A vérzékenység okainak további felderítése segít a profilaktikus faktorpótlás dózisának meghatározásában, így elkerülhetővé válik a felesleges faktorpótlás és csökkenhet az inhibitorok kialakulási aránya.		

Dr. Losonczy Hajna	I. sz. Belgyógyászati Klinika	Teljes vér impedancia aggregometriás vizsgálata arteiás thrombosisban szenvedő betegeken
Az arteriás thrombusképződés az oka a népbetegségként számon tartott acut myocardialis infarctusnak, a stroke-nak és a periferiás arteriás érbetegségeknek. Ezek secunder prevenciójában fontos szerepet töltenek be a thrombocyta aggregációt gátló gyógyszerek. Ezek hatékonyságának mérése ma sem megoldott. Ezt a kérdést szeretnénk jobban felderíteni egy új és alapjában véve más mérési módszerrel végzett thrombocyta aggregációs vizsgálattal, melynek eredményét a hagyományos u.n. „Born féle”, thrombocyta dús plazmával végzett aggregometriával hasonlítjuk össze. Vizsgálatainktól azt várjuk, hogy az aggregáció gátlás precízebb mérése tájékoztatni fog az erre szolgáló gyógyszerek valódi hatékonyságáról (acetylsalicylsav, thienopyridinek, a kettő kombinációja, acetylsalicylsav és slow-release dipiridamol kombinációja).		

B - 449 Humán molekuláris genetika

programvezető: Dr. Melegh Béla

Dr. Melegh Béla	Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézet	Hajlamosító gének vizsgálata
A hajlamosító gének vizsgálatában nagy segítség, hogy az intézet rendelkezik egy jelentős biobankkal, amelyben ezen betegségekből reprezentatív számú minta került elhelyezésre. Az inflamatorikus bélbetegségek körébe tartozó két betegség – colitis ulcerosa és Crohn-betegség – kialakulásában szerepet		

játszó génmutációk vizsgálata molekuláris genetikai módszerekkel, PCR-RFLP-vel és direkt szekvenálással történik. A korábban már tesztelt ATG16L1, IGR, BSN, PTPN2, NKX-2-3, JAKMIP1, CARD15, OCTN1, OCTN2 és IL23R génmutációk lehetséges kölcsönhatásainak analízise szintén szerepel a kutatási célok között. A stroke esetében a vizsgálatok legfőbb célja úgyszintén annak feltérképezése, hogy milyen mértékben hajlamosítanak bizonyos gének a stroke, mint genetikai hátterű betegség kialakulására. Több autoimmun betegségben is vizsgáljuk az esetlegesen susceptibilitás polimorfizmusainak hatását: rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma, systemás sclerosis, immunglobulin-A nephropathia, spondylitis ancyloetica; tervezzük továbbá más ploligénes körképek kutatását is. Az egyénre szabott orvoslás fontos részét képező farmakogenetikai és farmakogenomikai vizsgálatok roma populációban. Citokróm P450 polimorfizmusok számos mutációjának vizsgálata, allélfrekvenciáinak meghatározása a magyar és roma populációban: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6. A warfarin jelentős populációk közötti és interindividuális variabilitásával összefüggésben a vitamin K epoxid reduktáz gén vizsgálata (VKORC1). Haplotípus elemzés a magyar és a roma populációban. Tiopurin metiltranszferáz gén polimorfizmusainak vizsgálata (TPMT). Multidrog rezisztencia gén vizsgálata (MDR1). Egyéb a gyógyszermetabolizmusban fontos enzimek és sztransporterek vizsgálata. A karnitin rendszer ezen témákhoz az 5q31 régióban előforduló hajlamosító több SNP-n keresztül kapcsolódik. A karnitin rendszer a mitokondriumok kutatásán belül, valamit a már részben önálló sodó mitokondriális DNS kutatáson és diagnosztikán belül tradicionálisan képviseli érdeklődési körünk, ekként a PhD képzésünk részét.

Dr. Kosztolányi György Dr. Czakó Márta	Orvosi Genetikai és Gyermekejlődéstani Intézet	Kromoszómális rendellenességek klinikai és laboratóriumi elemzése
Az elmúlt két évtized folyamán publikált, kromoszómális eltérésekre vonatkozó tudományos eredmények a genom vizsgálatának újabb perspektíváira irányítják a figyelmet. Ezek egyike a genom architektúra sajátosságainak tanulmányozása. Megtuttuk, hogy a genom haplotípus blokkokra tagolt, amelyeket rekombinációra hajlamos szegmentumok választanak el; hogy mind a kódoló, mind a nem kódoló szakaszokban kilo-megabázis hosszúságú egységek ismétlődései vannak jelen (copy number polymorphisms: CNP), s ezek a CNP-k forró pontjai a rekombinációknak, szegmentális delécióknak, duplikációknak, mindegy képlékennyé téve a genomot (genome plasticity). Érthető módon ezek a szegmentumok komoly szerepet játszanak ismétlődő kromoszómahibák, homológ rekombinációk, szubmikroszkópos deléciók, duplikációk, átrendeződések kialakulásában. A genom architektúrájára irányuló aspektus új lehetőségeket kínál a genetikai rendellenességek okainak kutatásában, amire változatlan igény észlelhető a medicinában, hiszen az elmúlt évek rendkívül jelentős alapszintű felismerései egyelőre alig hoztak alkalmazható eredményeket az orvosi gyakorlat számára. A veleszületett rendellenességeket ugyan ritka betegségként szokás jellemezni, kutatásuk azonban az európai prioritások közé tartozik, mert i) a sokféle, egyenként ritka betegség összeadódva 5-10 populációs gyakoriságot ér el, ii) jelentős kihatással vannak az életminőségre, iii) kutatásuk olyan eredményeket hozhat, amelyek a gyakori komplex betegségekre is vonatkoztathatók, sőt általános biológiai relevanciájuk is lehet. Mindezek alapján a kutatási téma olyan veleszületett rendellenességek vizsgálatára irányul, amelyek hátterében eddigi ismereteink szerint feltételezhető a fent említett folyamatok valamelyike.		

B – 4/2004 Alap kutatások fog- és szájbetegségekb

programvezető: Dr. Sándor Attila

Dr. Szabó Gyula	Fogászati Klinika	Az üvegrost megerősítés szerepe az akrilát alaplemezű fogsorok esetén
Az akrilát alaplemez törési ellenállása kicsi és ezért olyan eljárások megtalálása a cél, ami ezt jelentősen javítani tudja és a klinikumban is gazdaságosan alkalmazható. A rendelkezésre álló lehetőségek közül, számos előtanulmány alapján az üvegrost alkalmazása nyújtja a legjobb várható eredményt.		

Dr. Szabó Gyula	Fogászati Klinika	Akrilát alaplemez felületének kölcsönhatása a környező szövetekre
A fogsor alaplemez felülete állandó kölcsönhatásban van a szájüreg lágy részeivel. Ez a kölcsönhatás számos biológiai és kémiai folyamatot indít be. A vizsgálat célja ezek pontos molekuláris mechanizmusának feltérképezése és az esetleges patológiás kórformák kiszűrése.		

B - 2/2008 Bizonyítékokon alapuló orvoslás

programvezető: Dr. Decsi Tamás

Dr. Decsi Tamás	Gyermecklinika	Várandós anyák zsírsavellátottságának áttekintő vizsgálata
A csecsemőtáplálás terén az elmúlt évtized talán legfontosabb megfigyelése, hogy a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakkal (LC-PUFA) való ellátottság összefügg a csecsemők neurológiai fejlődésével. Másrészt egyre nyilvánvalóbbá válik, hogy bár a csecsemőkori táplálás minősége fontos tényezője a csecsemő LC-PUFA-ellátottságának, azonban a megszületéskor rendelkezésre álló „készletek” nagysága is hasonló fontosságú lehet. A csecsemők megszületéskori LC-PUFA-ellátottságát pedig a várandós anya LC-PUFA ellátottsága határozza meg. A fentiek alapján kínálkozó kutatási lehetőség a várandós anyák zsírsavellátottságára vonatkozó ismeretek szisztematikus feldolgozása. A vizsgálatban külön kívánunk foglalkozni a transz izomér zsírsavak ebben a vonatkozásban még alig tárgyalt szerepével.		

Dr. Decsi Tamás	Gyermecklinika	A női tej zsírsavösszetételének összehasonlítása koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyákban
Régóta vitatott kérdés, hogy a koraszülöttet szült anya tejének zsírsavösszetétele különbözik-e az időre született újszülöttet szült anyáétól. A kérdés megválaszolásának jelentősége van nemcsak a koraszülöttek táplálásának megtervezése szempontjából, hanem a női tej zsírsavösszetétele szabályozásának jobb megértése tekintetében is. Saját adataink határozott különbség meglétére utalnak, azonban eredményeinket más munkacsoportok élesen vitatják. Éppen ezért az irodalom szisztematikus áttekintése és feldolgozása olyan aktuális feladat, amelyre határozott érdeklődés lenne a szakma vezető folyóirataiban is. (Megjegyezzük, hogy más külföldi munkacsoportok már bevontak a BAO területén tapasztalatokkal rendelkező szakembereket ennek a kérdésnek a vizsgálatába.)		

Dr. Decsi Tamás	Gyermecklinika	Az esszenciális zsírsavak metabolizmusának az elhízáshoz társuló zavarai
Korábbi vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy elhízott gyermekekben az esszenciális zsírsavak metabolizmusának különböző zavaraival kell számolnunk. A látott eltérések azonban heterogének voltak és különböztek az elhízott felnőttekben leírt eltérésektől. A tisztánlátást tovább nehezíti, hogy az elhízás különböző állatkísérletes modelljeiben tett megfigyelések a humán adatokkal való összehasonlíthatósága kérdéses. Korábban szisztematikus áttekintő közleményekben összefoglaltuk a gyermekekre vonatkozó adatokat (lásd fentebb), azonban a felnőttekre vonatkozó megfigyelések, és különösen a kísérleti adatok következetes áttekintésére még senki nem vállalkozott.		

Dr. Ertl Tibor	Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika	A korai táplálkozás későbbi életkorban jelentkező hatásainak (táplálási programozódás) vizsgálata
Ez a multidiszciplináris vizsgálat, amely a korai táplálkozás későbbi életkorban jelentkező hatásait (táplálási programozódás) vizsgálja (G melléklet), az Európai Unió által finanszírozott és 16 országból 38 kutatási központ részvételével zajló vizsgálatsorozat része. A vizsgálat arra fókuszál, hogy hogyan tápláljuk a csecsemőket az első pár hónapban, ugyanis ez a táplálási időszak hatással van a későbbi egészség állapotra, úgy mint szív-érrendszeri megbetegedések, cukorbetegség, elhízás, a csontok egészsége, immunfunkciók, kognitív fejlődés és viselkedés. A kutatási program, a jelen protokollban érintett témájának központja a Táplálék, Fogyasztói Szokások és Egészség Kutató Centrum (Food, Consumer Behaviour and Health Research Centre at the University of Surrey) Angliában. A fogyasztói szokások megismerésének egy aspektusa, hogy felmérjük az első gyermeküket világra hozó édesanyák körében mennyire elterjedt a táplálási programozódás jelenségének ismerete. Párhuzamos adatfelvétel folyik Angliában, Finnországban, Németországban, Magyarországon és Spanyolországban. Célkitűzés A vizsgálatnak két alapkitűzése van: 1) megvizsgálni az anyák szándékát a csecsemőtáplálás módjáról és időtartamáról a szülést követően, illetve 2) a résztvevő édesanyák tapasztalatait mérjük fel a csecsemőtáplálás és az elválasztás időszakáról, információk forrásokról a csecsemőtáplálással kapcsolatban, illetve az ismereteket és a tudatosságot a táplálási programozódás fogalmával kapcsolatban.		

Dr. Molnár Zsolt	Anaesztheziológiai és Intenzív Terápiás Intézet	Meta-analízis készítése az N-acetylcysteine kezelés hatékonyságáról szepszisben
Szepszisben, illetve a szisztémás gyulladásos válasz során, a szervezetben felboruló oxidáns-antioxidáns erők közötti egyensúly elméletileg helyreállítható/javítható lehet exogén antioxidáns terápiával, melynek egyik leggyakrabban alkalmazott képviselője az N-acetylcysteine. Számos prospektív randomizált tanulmány (PRCT) látott napvilágot az elmúlt évtizedekben, melyek időnként ellentmondásos eredménnyel végeztek (1-6). Szisztematikus áttekintő tanulmányok is készültek, sőt, irányelvek tesznek ajánlást (jelenleg, rutinszerű adása nem javasolt), de meta-analízis még a témakörben nem készült (7). Egy színvonalas közlemény a jelenlegi „C” erejű ajánlást „B” erejűvé emelhetné.		

Dr. Molnár Zsolt	Anaesztheziológiai és Intenzív Terápiás Intézet	Szisztematikus irodalmi áttekintés készítése a folyadékterápia „Mit adjunk?” kérdéskörében
A krisztalloid-kolloid vita megnyugodni látszik, azonban több kisebb tanulmány mellett, mindössze egy 1999-es meta-analízis és egy 2004-es multicentrikus vizsgálat szolgál ennek bizonyítékaul. Tisztázatlan továbbá, az egyes kolloidok hemodinamikai hatása közötti különbség is. Saját vizsgálataink felvetik annak gyanúját, hogy a kolloidok méretétől független a kifejtett plazmaexpánziós hatás.		

Dr. Molnár Zsolt	Anaesztheziológiai és Intenzív Terápiás Intézet	A folyadékterápia monitorozása lehetőségeinek szisztematikus áttekintése
A preload (azaz a szívizomrost hossza diasztole végén) mérése direkt módon a klinikai gyakorlatban nem lehetséges. A különböző indirekt módszerekkel (centrális vénás nyomás, pulmonális kapilláris okklúziós nyomás, intratorakális vértérfigat, stb) becsüljük meg a szívüregekben uralkodó nyomás és térfogat viszonyokat. Míg egészségesekben csaknem valamennyi mutató jól használható, egyes kritikus állapotokban (pl: ARDS, septicus sokk, stb) az egyes		

paraméterek megbízhatósága eltérő (1, 2). Számos adat látott már napvilágot, általában kis betegszámon végzett vizsgálat révén, melyek összefoglalása fontos útmutató lehetne a jövő kutatási irányvonalait illetően.

Dr. Molnár Zsolt	Anaesztheziológiai és Intenzív Terápiás Intézet	A prokalcitonin-szintek változásainak szerepe a klinikai döntéshozatalban
A ma ismert legmagasabb szenzitivitással és specificitással bíró szepszis markerünk a prokalcitonin (PCT) (1). A biztató eredmények ellenére, csakúgy, mint minden gyulladásos marker, a PCT is igen nagy szóródást mutat egy adott populáción belül, ezért, egy időpillanatban mért értéke korlátozott értékű, nehezen értelmezhető. A dinamizmusában mért és értékelt PCT gyakorlati hasznáról kevés közlemény született (2, 3). Át lehetne azonban tekinteni, korábbi vizsgálatok naponként mért eredményeit, ami egy meta-analízis formájában fontos bizonyítékként szolgálhatna és a szepszis diagnózist új látószögbe helyezhetné.		

Dr. Molnár Zsolt	Anaesztheziológiai és Intenzív Terápiás Intézet	A gépi lélegeztetés módszerei és paraméterei megválasztására vonatkozó adatok szisztematikus áttekintése
A gépi lélegeztetés leggyakoribb oka az ú.n. I-es típusú, vagy hipoxiás légzési elégtelenség, melynek legsúlyosabb formája az akut respiratórikus distressz szindróma (ARDS). Az ARDS legsúlyosabb tünete a progresszív hipoxia, melynek oka az atelektázia miatt megnövekedett intrapulmonális söntkerintgés, vagy vénás keveredés. A sikeres kezelés alapvető feltétele a sönt mielőbbi megszüntetése, azaz, az alveolusok megnyitása, az ú.n. alveolus-toborzás manővere. Ennek kivitelezése nem egységes módússal, de minden esetben magas nyomások alkalmazásával történik, ezért nem veszélytelen beavatkozás. Több szempontból is (pl: oxigenizáció javulása, barotrauma előfordulása, stb) érdemes volna megvizsgálni a különböző „toborzó” módszereket vizsgáló tanulmányok eredményeit.		

Dr. Betlehem József	PTE Egészségtudományi Kar	A stroke betegek korai ellátása során felmerülő, a beteg állapotát befolyásoló tényezők vizsgálata az ápolás szemszögéből
A stroke-on átesett betegek korai és későbbi ellátására számos irányelv és orvosi protokoll került kidolgozásra az elmúlt időszakban világszerte, így hazánkban is. Az elmúlt évben követte ezt a változás az ápolási ajánlások kidolgozásával az Egészségügyi Minisztérium hazánkban. Közismert, hogy a korai és késői szövődmények kialakulásában az orvosi irányelvek és protokollok helyes alkalmazása mellett jelentős szerep jut a team munka során az ápolóknak, gyógytornászok, stb. is. Tapasztalatok azonban azt mutatják, hogy a team tagjainak feladatai illetve tevékenysége nem mindig követi a kiadott alkalmazandó ajánlást, irányelvet bizonyos okok miatt és nem mindig sikerül maradéktalanul összehangolni a team tagok munkáját. Cél: megvizsgálni a stroke betegek ellátása során az elérhető irányadó protokollok (ajánlások) gyakorlati megvalósulását adott stroke osztályokon és az ellátó team tagjainak egymáshoz való viszonyát a feladatok elosztása szempontjából.		

Dr. Boncz Imre	PTE Egészségtudományi Kar	Prevenációs programok megalapozottsága a bizonyítékokon alapuló orvoslás oldaláról
Számos országban, így Magyarországon is jelentős tartalékok vannak a prevenációs programok szélesebb körű alkalmazásában illetve erősítésében a lakosság egészségi állapotának javítása érdekében. A különböző megelőzési célú programok azonban gyakran gyenge szakmai-tudományos megalapozottsággal rendelkeznek és csupán a prevenció – egyébként hangzatos – szlogenjét tűzik zászlójukra. Magyarországon jelenleg központilag szervezett formában, országos népegészségügyi programként a mammográfiás emlőszűrés (2002) és a méhnyakszűrés (2003) üzemel prevenációs szűrőprogramként. A kutatás		

során szisztematikus szakirodalmi áttekintés (meta-analízis) segítségével arra a kérdésre keressük a választ, hogy az egyes szűrési programok (pl. emlőszűrés, méhnyakszűrés, prosztataszűrés, gyermekkori szűrővizsgálatok, háziorvosi szűrések, komplex szűrési programok, stb.) milyen tudományos megalapozottsággal bírnak. Bemutatásra és elemzésre kerülnek azok a tudományos bizonyítékok, melyek segíthetnek egy adott prevenció program elindítása előtti mérlegelésben a tudományos megalapozottság tekintetében.

Dr. Boncz Imre	PTE Egészségtudományi Kar	A szakmai irányelvek alkalmazásától (adherence to guidelines) való eltérések gazdasági következményei
A modern orvosi gyakorlatban egyre nagyobb szerepet töltenek be a tudományos bizonyítékok részletes elemzésén alapuló szakmai irányelvek és helyi protokollok. Az egészségügyi rendszerek hatékonysági elemzéseiben egyre érdekesebb kérdés a szakmai irányelvek alkalmazásának (<u>adherence to guidelines</u>) illetve a helyes alkalmazástól való eltérésnek a következményei. A legjobb klinikai gyakorlattól (best clinical practice) való eltérés ugyanis jelentős orvos-szakmai és gazdasági következményekkel jár. A kutatás célja a szakmai irányelvektől való eltérés orvos-szakmai (epidemiológiai) és egészség-gazdaságtani (finanszírozási) következményeinek elemzése. A kutatási program során kétféle módszertan használható. A meglévő szakirodalmi eredmények rendszerezett és kritikus áttekintése meta-analízisek révén. Primer kutatás kivitelezése a rendelkezésre álló magyar adatok (elsősorban Országos Egészségbiztosítási Pénztár) alapján vagy matematikai modellek segítségével.		

Dr. Boncz Imre	PTE Egészségtudományi Kar	Tudományos bizonyítékokon alapuló egészségpolitikai döntéshozatal
A bizonyítékokon alapuló orvoslás (BAO, EBM) kezdetben főleg a betegágy melletti közvetlen orvosi tevékenység tudományos megalapozottságát hivatott segíteni. Az évek során azonban egyre erősebb igény fogalmazódott meg arra, hogy az EBM eredményeit a nemzeti szintű egészségpolitikai döntések során is alkalmazni illene. A kutatási program célja annak elemzése, hogy az egyes egészségpolitikai döntések illetve koncepcionális vitakérdésekben elfoglalt álláspontok mögött milyen tudományos bizonyítékok találhatók. Néhány elemzésre javasolt egészségpolitikai döntés példaként: adott gyógyszer társadalombiztosítási támogatásáról szóló döntés; köztulajdonú vagy magántulajdonú kórházak hatása az ellátás eredményességére; egy vagy több biztosító hatása az ellátórendszerre és a lakosság egészségi állapotára; szakmai kollégiumok hivatalos irányelveinek tudományos megalapozottsága.		