

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola D94

Iskolavezető: Dr. Nagy Judit

A - 319 Nefrológia

programvezető: Dr. Nagy Judit

Dr. Nagy Judit	II. sz. Belgyógyászati Klinika – Nephrológiai Centrum	Kardiovaszkuláris rizikófaktorok és kardiovaszkuláris megbetegedések krónikus vesebetegekben
A krónikus vesebetegek több, mint fele szív- és érrendszeri betegségeken meghal, mielőtt veséiben előrehaladott károsodás alakulna ki. Jelenleg a nephrológia egyik nagy kihívása a szív- és érrendszeri betegségekre való fokozott hajlamú betegek ill. a már kialakult betegségek korai felismerése és megfelelő kezelése krónikus vesebetegekben. A rendkívül sok feladatot tartalmazó téma kidolgozása során különböző eredetű (immunológiai, öröklött stb.) krónikus vesebetegségeken először laboratóriumi, genetikai és képalkotó vizsgálatokkal szeretnénk egy keresztmetszeti vizsgálatot végezni a Klinika gondozott krónikus vesebeteg anyagán. A genetikai vizsgálatok egy része amerikai kollaborációban készül, ezért a jelöltnek magas szintű angol tudással is rendelkeznie kell.		

Dr. Wittmann István	II. sz. Belgyógyászati Klinika – Nephrológiai Centrum	Oxidatív stressz hatása az inzulin és erythropoetin effektusára
1. Az eNOS foszforiláció változik dohányfüst hatására 3T3-L1 adipocytákban. Western-blot-vizsgálatok. 2. Az Akt foszforilációjának vizsgálata Western-blot módszerrel 3T3-L1 adipocytákban oxidatív stressz hatására. 3. Az Erk foszforilációjának vizsgálata 3T3-L1 adipocytákban oxidatív stressz hatására Western-blot módszerrel. 4. Az antioxidáns rezveratrol hatásának vizsgálata az inzulin és erythropoetin jelátviteli útra Western-blottal. 5. A szénhidrát-anyagcsere és az oxidatív stressz kapcsolatának vizsgálata folyamatos intersticiális cukormonitorozással (CGMS) és oxidatív stressz markerek mérésével. 6. Hidrogén-peroxid in vivo mérése fejlesztés alatt álló szenzorral.		

Dr. Wittmann István	II. sz. Belgyógyászati Klinika – Nephrológiai Centrum	Az oxidatív stressz markerek vizsgálata diabetes mellitusban és chronicus vesebetegekben
1. Oxidatív stresszt jelző fenilalanin-származékok (meta-, orto-tyrosine) és az endogén ouabain (endodigin) kapcsolatának vizsgálata hypertóniás és/vagy vesebetegekben ill. hypertóniás és diabeteses betegekben. 2. Az O-glikoziláció vizsgálata streptozotocinnal diabeteszessé tett patkányokban. 3. Microalbuminuria és albumin glikoxidáció vizsgálata különböző gastroenterológiai betegekben. 4. A vizelet albuminürítés és albumin glikoxidáció vizsgálata stroke-on átesett betegekben.		

A - 442 Reproductív endokrinológia**programvezető: Dr. Szabó István**

Dr. Szabó István	Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika	A méhen belüli koraszülött magzat életkilátását javító módszerek (klinikai tanulmány). Amnioinfúzió. Méhen belüli direkt szteroid kezelés
Hazánkban a koraszülés gyakorisága 8-9 %, melynek oka 30-40 %-ban az idő előtti burokrepedés. A legnagyobb problémát az jelenti, amikor a magzatvíz 24-32. terhességi hét között, de főleg a 28. hét előtt folyik el. Ebben az időben a magzat igen alacsony súlyú, különböző szervei éretlenek és megszületése után lecsökken az életben maradási esélyük. A legfőbb cél, hogy próbáljuk a szülést késleltetni. Abban az esetben, ha magzatvíz minimális és ha a feltételek adottak, akkor a magzatvizet pótolni tudjuk fiziológiás nátriumkloriddal. Ezzel lehetővé válik, hogy a magzat tovább fejlődjön méhen belül és a szülést nem kell megindítani. Eddig ezzel a beavatkozással átlagosan 30 nappal sikerült a terhességet meghosszabbítani. A koraszülött magzatoknál az egyik legnagyobb probléma a tüdő funkcionális éretlensége. Az édesanyának adott szteroid injekció sietteti a magzati tüdő érését, kedvező hatásának eléréséhez azonban 24-48 óra szükséges. Abban az esetben, ha a szteroid injekció kontraindikált, vagy a kedvező hatás kifejtéséhez nincs elegendő idő, akkor méhen belüli magzat kapja meg intramuscularisan ezt az injekciót. A kedvező hatás kifejtéséhez elegendő pár óra és a megszületett koraszülötteknél a légzési zavarok kisebb mértékben jelentkeznek. A témában jelentkező feladata, a klinikai tanulmány során a kezelésben nem részesült, illetve a kezelést kapottak (amnioinfúzió, direkt magzati szteroid kezelés) eredményeinek összehasonlítása.		

Dr. Ertl Tibor	Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika	Újszülöttkori neurohumorális adaptáció
A Perinatális Intenzív Centrumok kialakulásával lehetőség nyílt a terhességi, szülés alatti, valamint a neonatális periódusra jellemző fiziológiai változások egy intézeten belüli tanulmányozására. A tudományos igénygel végzett felmérések eredményeinek kritikus elemzése közvetlen gyakorlati jelentőséggel bír. Klinikánkon évtizedekre visszanyúló hagyományai vannak a neonatális adaptáció tanulmányozásának. Alapvető megfigyeléseket tettünk koraszülöttek respirációs zavarainak megelőzésére, koraszülöttek vesefunkcióinak érési folyamatait szabályozó hormonális változásokra vonatkozólag. A téma átöleli az idegrendszer és az endocrin szervek fetalis fejlődését, a "fetus-újszülött átmenet" fiziológiáját, a neonatális periódus hormonális sajátosságait, valamint a különböző szülésmódok hatását az újszülöttek adaptációjára. Az anyatejes táplálás és az anyatejben levő hormonok a neonatális periódusban szintén befolyásolják az újszülöttek idegrendszerének és endocrin szerveinek működését.		

Dr. Gőcze Péter	Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika	A humán papillómavírus (HPV) fertőzés epidemiológiája, a primér prevenció hatása a fertőzés genotípusára és lefolyására
A vizsgálat célja a HPV genotípusok előfordulási gyakoriságának felmérése a genitális-anális és az orális régióban 16-26 és 46-56 éves korosztályban; HPV ellen nem immunizált (Silgard vagy Cervarix) és immunizált nőkben és férfiakban; valamint szülőknőben és újszülöttekben. A kutatás során tisztázni szeretnénk a szexuális szokások és a HPV fertőzések lokalizációjának és a hormonstátusz kapcsolatát, a HPV fertőzés átvitelének lehetőségét a szülés során, a szülési sérülések szerepének tisztázását perzisztáló fertőzés kialakulásában. További adatokat gyűjtenénk arról, hogy az életvitel, az immunstátusz milyen kapcsolatba hozható a perzisztáló HPV fertőzés kialakulásával.		

Dr. Gőcze Péter	Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika	A humán papillómavírus (HPV) fertőzés méhnyak-és hüvelydaganatokban, a sebészi és az immunstimulációs kezelés hatékonysága
A vizsgálatok során tisztázni szeretnénk, hogy a kóros citológiai és szövettani mintákban milyen gyakorisággal milyen genotípusú HPV mutatható ki. A nőgyógyászati műtét után milyen gyakorisággal marad vissza HPV-vel fertőzött szövet, alakul ki reinfekció és perzisztáló fertőzés. A vírus kópiaszám műtėti csökkentése, valamint immunstimuláns gyógyszer alkalmazása (Isoprinosine, Ewopharma) hogyan hat a HPV fertőzés kórlefolrására, a recidívák arányára és a vírus szanálására.		

Dr. Gőcze Péter	Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika	A petefészek és a nemi hormonok szerepe a daganatok, valamint a szív-és érrendszeri betegségek kialakulásában
Irodalmi, saját és országos adatbázisok feldolgozásával, valamint kísérletes munkával szeretnénk feltárni, hogy a különböző petefészek hormonoknak, vagy a petefészek által termelt eddig ismeretlen biológiai anyag(ok)nak milyen szerepe lehet az emlő-, méhnyálkahártya-, vastagbélrák, valamint a szív-és érrendszeri betegségek kialakulásában. Ismert, hogy a sexhormonoknak eltérő hatása van a különböző szervekben kialakuló daganatok, valamint a szív-és érrendszeri betegségek incidenciájára. A petefészek eltávolítása utáni hormonpótlás hatása nem azonos azzal, mint amikor a petefészek termeli az ösztrogént. Vajon miért?		

Dr. Szilágyi András	Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika	A polycystas ovarium syndroma (PCOS) etiológiája, diagnosztikája és kezelése
A polycystas ovarium syndroma (PCOS) a fertilis korú nők leggyakoribb endokrinopathiája, etiológiája ennek ellenére még nem teljesen tisztázott. Az utóbbi években előtérbe került a hyperinsulinaemia, insulin rezisztencia etiológiai szerepe, és ennek megfelelően az insulin érzékenységet fokozó szerek terápiás alkalmazása a PCOS kezelésében. A kutatási téma felöleli a PCOS hormonális és klinikai jellemzőinek (vérzészavar, meddőség, obesitas, a petefészek ultrahang eltérései) összefüggését az insulin rezisztenciával, valamint az eredmények alapján az insulin érzékenységet fokozó szerek klinikai alkalmazásának indikációját. A PCOS betegek insulin rezisztenciája hosszú távú következményeinek (terhességi diabetes, 2-es típusú diabetes, cardiovascularis rizikó) vizsgálata, prevenciója is a kutatási téma részét képezi.		

Dr. Szilágyi András	Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika	Újabb lehetőségek a meddőség kezelésében
A meddőség a gyermeket tervező párok mintegy 5-10%-át érinti. A kezelési lehetőségek a meddőség okától függően szerteágazóak, ugyanakkor egyre újabb módszerek kerülnek kidolgozásra, majd rutin klinikai alkalmazásra. A legjobban fejlődő területeket az ovuláció indukciós módszerek, továbbá a különböző asszisztált reprodukciós technikák („lombikbéli program”) képezik. A kutatási téma elsősorban klinikai vizsgálatokat jelent az új kezelési protokollok kidolgozása terén, valamint az alkalmazott eljárások eredményességének összehasonlító vizsgálatát. Az asszisztált reprodukciós technikák alkalmazása során számos klinikai és laboratóriumi altéma kutatására nyílik lehetőség. A kezelési protokollok, a cyclus monitorizálása, a kiegészítő gyógyszeres kezelések, az in vitro laboratóriumi munka, valamint az újszülöttek nyomon követése, mind nyitott kérdéseket, kutatási lehetőségeket nyújtanak.		

Dr. Kellermayer Miklós	Laboratóriumi Medicina Intézet	Az aktin szintézise és állapota az izom és nem izom sejtekben
A 42.000 dalton molsúlyú aktin fehérje kétségtelenül az egyik legtöbbet vizsgált fehérje az egész élővilágban. Mégis hiányos az ismeretünk az újdonszülődésének rátájáról, életidejéről, a különböző izomsejtekben és a nem izomsejtekben. Hiába kérdezi bárki, hogy mennyi lehet az aktin életideje a saját szívében, vagy valamelyik főbb vázizmában, nem talál a kérdésére elfogadható választ az aktin óriási irodalmában. Pedig mindenki tudja, tapasztalhatja a vázizom gyors, jelentős mértékű soradását végtag törés melletti fixálás, inaktiváció során. Milyen összefüggés van az izomkontrakció és az aktin szintézis/lebomlás között? Ennek a kérdésnek a mélyebb vizsgálata a célja az itt meghirdetett kutatási témának. A főtémát kiegészíti egy korábbi saját kísérleteink alapján felvetődött kérdés. Azt figyeltük meg ugyanis, hogy élő sejteken belül az aktin monomer valószínűleg nem az „in vitro” észlelhető g-aktin állapotban van jelen. Mobilizálható, de nem g-aktin formában szabadon „úszik” a cytosolban. A könnyen mobilizálható aktin élő sejten belüli állapotának vizsgálata az aktin újdonszülődés vizsgálatának kiegészítő altémája.		

Dr. Kellermayer Miklós	Laboratóriumi Medicina Intézet	A citomatrix (cytoskeleton) átrendeződése fuzionált sejtekben
A sejtmag átültetés (nuclear transfer), vagyis a klónozás és a hibridoma technika alkalmazása is állandóan arra a nyitott kérdésre irányítja a figyelmet, hogy vajon miként rendeződik át a citomatrix (cytoskeleton), amikor új sejtmag jut be az élő sejtbe. Legkorábban, a sejtfúziók kísérleti megvalósításának kezdetén, az 1960-1970-es években, a magvas vörösvérsejtek és a különböző szövettanyszerző sejtek fúziójánál az érdeklődés középpontjában annak a változásnak a megismerése állt, ami az új környezetben az inaktív vörösvérsejt magok aktivizációját eredményezi. Saját kísérleteinkben, ahol SV40 vírus indukált daganat sejteket Sendai vírus kivonattal fuzionáltunk csirke vörösvérsejtekkel, a mikrotubuláris rendszer depolimerizálása colchicinnel megakadályozta a daganat sejtekbe jutott csirke vörösvérsejt magok aktiválódását. Vagyis az előzetes kísérleteink arra utaltak, hogy a mikrotubuláris rendszer meghatározó szerepet játszik az aktiválásban. Az itt meghirdetett kutatási téma keretében a sejtmatrix valamennyi elemét, a mikrotubuláris rendszert, a mikrofilamentumokat és a közti vastagságú (intermedier) filamentumokat is vizsgálni kívánjuk specifikus jelzett ellenanyagokat használva fluoreszcens mikroszkópos technikával. A várható eredmények hasznosíthatóknak ígérkeznek a klónozás során bekövetkező változások megismeréséhez is.		

Dr. Kellermayer Miklós	Laboratóriumi Medicina Intézet	A fibrinolízis és az izomkontrakció kapcsolata
A fizikai munka kedvező hatása a szív-érrendszeri betegségek kimenetelére jól ismert. Ennek ellenére molekuláris szintű bizonyítékok a kedvező hatás, pl. a trombozis profilaxis mechanizmusára vonatkozóan hiányoznak. A jelen kutatási téma keretében az izommunka, különös tekintettel az izometriás izomkontrakció hatását vizsgáljuk a fibrinolízisre. A kutatásban etikai bizottsági engedélyeztetés után önkéntes egészségeseket és fizikai terhelésnek (futószőnyeg terhelésnek) alávetett kardiális betegeket kívánunk bevonni. Az alap módszer a fibrinolízis vizsgálatára a thrombelastográfia (TEG) lesz, de mérni kívánjuk a plazminogén, a plazmin szinteket és a fibrin degradációs termékeket is.		

Dr. Bogár Lajos	Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Intézet	A septicus kórfolyamat korai diagnosztikai eszközeinek fejlesztése
Az intenzív osztályon kezelt betegek egyik legsúlyosabb szövődménye a súlyos szepszis, septicus sokk. A kezdeti infekció (légtúti, tüdőszöveti, kiválasztó szervrendszeri, érkanül által okozott vagy a műtét helyén keletkező fertőzés) általában antibiotikummal kezelendő. Azonban az infekcióról szinte sohasem lehet elegendő biztonsággal megállapítani azt, hogy mennyire fogja a beteg életét veszélyeztetni. Az eddigi biokémiai vizsgáló módszerek mellett celluláris funkciós monitorozási lehetőségek is megjelentek. Ezek között a leukocita antiszedimentációs ráta ígéretesnek bizonyult a súlyos infekciók következményeinek előrejelzésében.		

Dr. Bogár Lajos	Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Intézet	A hemoreológiai módszerek alkalmazása az ischaemiás szívbetegség prognosztizálásában
Az emberi vér áramlástan szempontból az egyik legkomplexebb folyadék. Az összetettsége miatt az egyszerű vér- és plazmaviszkozitási mérések illetve a vörsejtek deformabilitását és aggregációs tulajdonságait jelző vizsgálatok nem adnak átfogó képet a vér áramlási jelenségeiről. A munkacsoportunk legutóbbi vizsgálatai azt eredményezték, hogy a haematocrit és a vérviszkózitás hányadosának a haematocrit függvényében olyan optimumfüggvénye ábrázolható, amely több éves utánkövetéssel is jól jelzi az ischaemiás szívbetegség cardialis halálozási kockázatát. Emiatt ennek a kvóciensnek a további elemzése feltétlenül indokolt.		

Dr. Ludány Andrea	Laboratóriumi Medicina Intézet	A proteomika módszertanának alkalmazása a humán fehérjék vizsgálatában
A módszertani fejlesztés elsődleges célja a kutatási eredményeink hasznosulása a klinikai biokémiában. Az elmúlt évek során az egyedi fehérje molekulák specifikus (immunkémiai) kimutatása eredményezte az egyik megújuló irányát az orvosi laboratóriumi diagnosztikának. Ezzel párhuzamosan ma már a molekuláris genetikai vizsgálatok is közvetlenül hasznosulnak a klinikai laboratóriumi diagnosztikában. A laboratóriumi medicinában – tekintettel a fehérje molekulák biológiai változékonyságára (poszttranszlációs módosulások) - forradalmi változás várható a proteomika vizsgálatoktól, amelyek a jövőben kikerülhetetlenül az analízisek előterébe kerülnek. Ez a kutatási terület, egyrészt a minták fehérjéinek nagyfeloldású elektroforetikus elválasztását (különböző egy és két dimenziós technikák), érzékeny fehérje detektálási lehetőségeket (ezüstözési eljárások), valamint célirányosan válogatott betegmintákat igényel. Esetünkben a módszertan jórészt kidolgozott és előzetes tapasztalatokkal rendelkezünk különböző normál humán mintákra (a véren kívül pl. szekrétrumokra és vizeletre is). A szükséges kollaborációs kapcsolatok a proteomika vizsgálatok kiteljesedéséhez mostanra kiépültek az Orvostudományi Kar Orvosi Kémiai és Biokémiai Intézete kutatócsoportjával, a tömeg -spektrometriás mérések (pl. MALDI technika) területén. A klinikai biokémiában ritkán analizált és non-invazívan nyerhető betegmintákra (nyál és könny) szándékozzuk a vizsgálatokat elsősorban kiterjeszteni. Ismert és még azonosítatlan biomarkerek kimutatását várjuk hasznosulni a daganatos betegségek vagy a krónikus metabolikus zavarok (diabetes) diagnosztikájában.		

Dr. Kőszegi Tamás	Laboratóriumi Medicina Intézet	Ochratoxin A hatásmechanizmusának vizsgálata szövetkultúrákon
Az ochratoxin A (OTA) mikotoxin jelentős szerepet játszik az un. Balkán Endemikus Nefropátiában. Az OTA hatásmechanizmusa jelenleg sem tisztázott kellőképpen, feltehetően genotoxikus, fehérjeszintézist gátló, fokozza a szabadgyök képződést, mindezek hatására fokozott nekrozist és apoptózist okoz a		

vese tubulus sejtekben, illetve karcinogén hatású. Eddigi munkánkban szövetkultúra modellt dolgoztunk ki az OTA toxikus hatásainak jellemzésére. Az OTA hatásmechanizmusának tisztázására tervezzük az OTA dózisfüggő sejtkárosodást okozó hatásainak mérését biolumineszcenciás ATP meghatározással, enzim kiáramlás méréssel, a citoskeleton morfológiájának fluoreszcens mikroszkópos vizsgálatával (aktin-falloidin). Fluoreszcens spektroszkópiával és flow cytometriával mérjük az OTA sejtben belüli akkumulációját, a nekrozis és apoptózis mértékét. Fluoreszcens polarizációs technikával sejtlikázumokból az OTA-t kötő fehérjéket keresünk. Kemilumineszcenciával és fluoreszcens jelölőkkel a szabadgyök képződés mértékét jellemezzük. Nagyfeloldású poliakrilamid elektroforézissel az intracelluláris fehérjetérkép OTA-indukált változásait követjük. A toxikus hatások kivédésének lehetséges módjaként néhány természetes flavonoid protektív hatását vizsgáljuk.

Dr. Kőszegi Tamás	Laboratóriumi Medicina Intézet	Savoldékony kismolekulasúlyú szérumszfehérjék vizsgálata szisztémás megbetegedésekben
Az albuminnál kisebb molekulatömegű szérumszfehérjék között sok, biológiailag aktív molekulát találunk (citokinek, akut fázis szfehérjék, stb.). Intézetünkben néhány évvel ezelőtt perklórsavas kicsapásos módszert dolgoztunk ki a 67kDa-nál kisebb szérumszfehérjék izolálására, mennyiségi mérésére és elektroforetikus szeparálására. Immunoblot vizsgálattal kimutattuk, hogy a perklórsavban oldódó szfehérjék közt az alfa-1-glikoprotein jelentős mennyiségben szerepel. Egészséges egyének szfehérje mintázatát összehasonlítva szisztémás betegségben szenvedők szfehérje mintázatával, jelentős mennyiségi és minőségi különbségeket találtunk. A módszerrel malignus daganatos betegségnél kimutattuk, hogy a kemoterápia során a savoldékony szfehérje frakció mennyisége megnő, az elektroforetikus mintázatokban jellegzetes eltéréseket találtunk. A tervezett kutatás célja malignus betegségekben és szepszisben a perklórsavban oldódó szérumszfehérjék további jellemzése, betegségre specifikus molekulák vagy molekula mintázatok keresése, a markernek ítélt szfehérjék azonosítása. Módszerként nagyfeloldású egy- és kétdimenziós gélelektroforézist, western blot módszert, immunkémiai vizsgálatokat és a PTE Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetével kollaborálva tömegspektrometriás méréseket alkalmazunk.		

Dr. Kőszegi Tamás	Laboratóriumi Medicina Intézet	Citokin mérések surface plasmon rezonancia (SPR) technikával szövetkultúra modellben és humán szérumsz mintákból
A citokinek nagy biológiai aktivitást mutató kismolekulasúlyú szfehérjék, melyek résztvesznek a humorális és celluláris immunitás szabályozásában, elindítói a gyulladásos válaszreakciónak, szabályozzák a sejtosztódás – apoptózis egyensúlyát és még sok más celluláris funkciót. A citokinek a szisztémás keringésben nagyon kis koncentrációban vannak jelen. Féléletidejük rövid és a szervezetet ért behatásokra szintézisük nagyon gyorsan fokozódhat. Különösen igaz ez az un. proinflammatorikus mediátorokra (procalcitonin, TNF-alfa, interleukin 1, 6, 8), melyek elindítják a szervezet szisztémás válaszát a fertőző ágensek ellen. A fokozott szisztémás válaszreakció önpusztító is lehet, a gyulladás szepszisbe mehet át. A szepszis sikeres kezelésének egyik alapfeltétele a korai felismerés. A proinflammatorikus mediátorok szérumsz szintje a szisztémás fertőzés során már néhány órán belül drámaian megemelkedik. Mérésekre ma a lumineszcenciás immunoesszék a legelterjedtebbek. A legújabban kifejlesztett SPR technika képes a molekuláris kölcsönhatások (pl. antigén-antitest) közvetlen, nagy érzékenységű folyamatos monitorozására, így alkalmas a citokinek kimutatására is. A jelen kutatásban egy SPR berendezés tesztelése, fejlesztése folyik, melyben a Diagnosticum Zrt. is részt vesz. Kísérleti modellként különböző szövetkultúrák endotoxin kezelésre adott citokin válaszát vizsgáljuk az SPR berendezéssel. A kutatás további részében szisztémás fertőzésben szenvedő betegek szérumsz mintáiból végzünk citokin meghatározásokat. Az SPR módszert összevetjük a rutin laboratóriumi diagnosztika által használt immunoesszék analitikai teljesítő képességével.		

B - 145 Molekuláris patomorfológia**programvezető: Dr. Pajor László**

Dr. Pajor László	Pathológiai Intézet	Kombinált in situ pheno- és genotypus analízis alkalmazása a pathomorphológiában
Egy mikroszkóposan azonosítható phenotypushoz (morphologia és immunphenotypus) nem feltétlenül egy genotypus rendelhető, ami phenotypus szinten fel nem ismerhető heterogenitást jelent. Ilyen azonos phenotypushoz tartozó genetikai heterogenitás gyakran előfordul reaktív és daganatos sejtek között, mivel a daganatos transzformáció során nem változik meg feltétlenül a phenotypus, de a specifikus genotypus változás (akvirált genetikai aberráció) csak a tumorsejtre jellemző. Példaként említhető a pre-B-sejt és a cALL leukaemiás sejtek u.a. CD10+, CD19+, CD34+ phenotypusa vagy a plasmasejtek és a myeloma sejtek u.a. CD20-, CD38+, CD45-, CD138+ phenotypusa. Biokémiai módszerekkel nem, esetleg csak nagy mennyiségű anyagot igénylő és nem teljesen tiszta populációt adó sejtstortírozást követő molekuláris módszerekkel lehet ezt a genotypus heterogenitást feltárni. Ugyanakkor az immunocytoлогия / histologia és konzekutív in situ hybridizáció (ISH) alkalmazásával, relokalizációs mikroszkópos rendszerekben a phenotypus asszociált genotypus egyedüli módon és nagy precizitással vizsgálható és azonosítható. A program e fenti módszertannal a genetikai heterogenitás vizsgálatát célozza meg pALL-ben és myeloma multiplex-ben komplex flow cytometriás és PCR technológiát is felhasználva és az adatokat a betegség-lefolyással korreláltatva. Tekintettel arra, hogy az ISH-ös jelminiatúra automatizált felismerésében döntő jelentősége van a genomikus vs fizikai jelátváltás arányának, ezen technologia standardizációjának vizsgálata ugyancsak része a programnak.		

A - 327 Keringésspatológiai állapotok vizsgálata in vivo sebészeti modelleken és klinikai beteganyagban**programvezető: Dr. Róth Erzsébet**

Dr. Róth Erzsébet	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	Az endogén adaptációt indukáló poszt-kondicionálás kísérletes és klinikai vizsgálata
Az endogén adaptáció indukálásának az utóbbi években egyik legkutatottabb területe az u.n. poszt-kondicionálás. Ennek lényege, hogy az előzően hipoxiás, iszkémiás szöveteket a teljes reperfüzió megindítása előtt rövid iszkémiás (10-15 sec.) és reperfüziós (2-3 perc) ciklusok előzik meg. A védő hatás kialakulása az adott célszerv (szív, tüdő, máj, vese) funkcionális és morfológiai vizsgálatával igazolható. Kísérletes munka során altatott nyulakon, illetve sertéseken történik a modell létrehozása, a vizsgálni kívánt szerv kireparálásával, majd 1-2 órás iszkémiát követően a reperfüzió megindítása előtt a poszt-kondicionáló ciklusok alkalmazásával. Vérminták és szövetminták egyaránt rendelkezésre állnak a biokémiai és molekuláris biológiai kiértékeléshez (flow cytometer, ELISA technika, Western blot). Klinikai kollaboráció kialakítását követően (érsebészet, szívsebészet, transzplantációs sebészet) a betegektől megfelelő protokoll alkalmazásával vérminták gyűjthetők, melyekből az oxidatív stressz paramétereit, az endogén védelem státuszát jelző hőszokk fehérjéket és az antioxidáns enzimek fehérjéit lehet meghatározni. Eredményes munka esetén javaslatot lehet tenni az eljárás klinikai alkalmazására.		
Dr. Róth Erzsébet	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	Az oxidatív stressz csökkentésének lehetőségei májszövetben: az endogén védelem kapacitásának növelése sebészeti és farmakológiai módszerekkel
Az endogén adaptáció indukálásának az utóbbi években egyik legkutatottabb területe az u.n. poszt-kondicionálás. Ennek lényege, hogy az előzően hipoxiás, i A hasi sebészetben számos műtét (pl. májresectio, májtranszplantáció) során bizonyos időre a májat ki kell rekeszteni a keringésből. A keringés		

visszatérésével a szervet egy megnövekedett mennyiségű és nyomású keringés terheli, amely a kirekesztés idejétől és a máj általános állapotától (steatosis, cirrhosis) függően reperfüziós károsodást idézhet elő. Ezek döntően befolyásolják a műtétek eredményeit és posztoperatív időszak lefolyását, ezért a csökkentésükre vagy mérséklésükre irányult törekvések alapvető fontosságúak. Az ischemia-reperfúzió (IR) hatására számos olyan molekula, mediátor szabadul fel, melyek következményesen az oxidatív stressz kialakulásához, a kapilláris keringés zavarához, megszűnéséhez és szövetkárosodáshoz vezethetnek. A témát választó hallgatónak alátett sertéseken lehetősége lesz a máj IR kialakulását előidéző modellt létrehozni, majd a posztoperatív állapotát, illetve a protektív fehérjék védő hatását vizsgálni. Ennek során a műtét különböző időpontjaiban (kontroll, ischemia, ischemia reperfüzió korai, késői) lehetőség van az oxidatív stressz kialakulását vizsgálni a szabadgyöktermelés, lipidperoxidáció, endogén antioxidáns tartalom meghatározásával. Ugyancsak a vizsgálat tárgyát képezi a reperfüzió során aktiválódó leukocyták adhéziós molekuláinak kimutatása flowcytométerrel, valamint a reperfüzióhoz társuló cytokin felszabadulás (TNF alfa, IL 1,6,8,10) meghatározása. A kísérleti modell értékeléséhez molekuláris biológiai módszerek is rendelkezésre állnak, nevezetesen az endogén védelemben szerepet játszó jelátviteli utak vizsgálata ELISA és Western-blot módszerekkel.

Dr. Róth Erzsébet	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	A thrombocyták funkciói (indukált aggregáció és szabadgyök termelés) vizsgálata fízológias és patofízológias körülmények között, valamint gyógyszerhatások alatt
A thrombocyták relatíve kevésbé tanulmányozott komponensei a keringési rendszernek, pedig a hemostázis meghatározó elemei. Aktivációjuk rendkívül gyors, melyben számos, a thrombocyták és az endotél sejt által termelt faktor vesz részt. A hiperaktív thrombocyták számos keringési betegség pathomechanizmusában komoly szerepet játszik. Így a koszorús ér és a perifériás vaszkuláris betegségek kialakulásában, a 2-es típusú diabétesz szövdményeinek létrejöttében, sőt a legújabb adatok szerint az 1-es típusú diabéteszes betegekben is kimutatható a thrombocyták aktivációja. A témával foglalkozó hallgatónak lehetősége lesz vizsgálatait beteganyagon és állatkísérletes modellekben egyaránt elvégezni. Így 2-es típusú diabéteszes betegeken vizsgálható a vérlemezke aggregáció és az inzulin rezisztencia közötti összefüggés a diabétesz különböző stádiumaiban. A vizsgálatok vérlemezke-dús plazmában és teljes vérben egyaránt megtörténnek. Perifériás érbetegségben szenvedő betegeknél a hallgató vizsgálatainak célja a revaszkularizációs műtéti beavatkozások előtt, alatt és után vizsgálni a vérlemezke funkciót, tekintettel a diabétesz szerepére, illetve a műtéti stressz kimutatására. Állatmodellekben dietetikailag létrehozott inzulin rezisztens, illetve inzulin deficiens állapotot lehet vizsgálni. Ennek célja, hogy a betegség kialakulásával párhuzamosan a vérlemezkek aggregabilitását monitorozza, illetve kimutassa, hogy aggregáció-gátló szerek alkalmazásával a folyamat befolyásolható-e.		

Dr. Róth Erzsébet	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	Sebészeti és traumatológiai beavatkozások kísérletes és klinikai vizsgálata különös tekintettel az oxidatív stressz és a cytokin egyensúly monitorozására
Jól ismert, hogy az elmúlt évtizedben a minimálisan invazív sebészeti technikák térhódításával a betegek műtéti megterhelése lényegesen csökkent, gyógyulásuk gyorsabb. Ez a jelenség azonban nemcsak a kisebb műtéti behatolással magyarázható, hanem a szervezet részéről fellépő gyulladásos válaszreakciók intenzitásának csökkenésével is. E mellett számos vizsgálat igazolja, hogy az endogén adaptáció csökkenésével párhuzamosan a műtéti megterhelést követően kialakul az oxidatív stressz állapota, melynek monitorozása humán vérmintákból jól reprodukálhatóan elvégezhető. Klinikai kollaborációban végzett vizsgálatok során a hallgató az operált betegektől meghatározott protokoll szerint gyűjtött vérmintákból sejteket izolálhat (leukocyták, thrombocyták) melyeknek szabadgyök termelése, illetve aggregációs képessége jól tükrözi az oxidatív stressz súlyosságát. E mellett spektrofotometriás, ELISA és flowcytometriás módszerekkel a lipidperoxidáció mértéke, illetve az antioxidáns enzimek mennyisége is meghatározható. Az		

aktivált sejtek alkalmasak a különböző jelátviteli utak tanulmányozására különös tekintettel a mitogén aktiválta protein kináz család (MAPK), az extracelluláris szignál regulálta kináz (ERK1/2), p38 mitogén aktiválta protein kináz foszforilációs szintjének meghatározására. A molekuláris biológiai módszerekkel kapott eredmények alapján a későbbi terápiás beavatkozásokhoz lehet támpontot nyerni.

Dr. Róth Erzsébet	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	Modern képalkotó diagnosztikai eljárások kísérletes és klinikai vizsgálata, különös tekintettel a dual source CT alkalmazására
A CT, MR és ultrahang diagnosztika lehetőségei a rohamos technikai fejlesztések mentén, és ezek megvalósulását követően egyre újabb perspektívákat nyitottak a betegségek diagnosztikájában. Az új technikák eredménye, hogy nemcsak a vizsgálatok indikációs területe szélesedik folyamatosan, hanem a gyógyításban is egyre eredményesebben használhatók fel. A tervezett vizsgálatok az u.n. dual source CT berendezés diagnosztikai előnyeinek feltárását tűzik ki célul, elsősorban a tüdő és a máj diffúz betegségeiben, valamint a daganatok non-invazív differenciál diagnózisában. Ez a berendezés alkalmas a perifériás artériák állapotának pontos vizsgálatára, az artériákban kialakuló plakkok feltérképezésére. A vizsgálat előnye az alacsony sugárterhelés és a rövidebb mérési idő a korábbi technikákkal szemben. A programot választó hallgatónak alkalma lesz megismerkedni a mágneses navigációs rendszerrel, a legújabb targeting és combo technikák alkalmazásával, mely az intervenciós radiológiai beavatkozások hatékonyságát fokozza. .		

Dr. Horváth Örs Péter	Sebészeti Klinika	Keringési zavarok haemodinamikai, biokémiai és morfológiai értékelése sebészeti beavatkozást követően
Klinikai vizsgálatok vesetranszplantációs és hasnyálmirigy transzplantáción átesett betegeken a szervkeringés és a rejekció viszonyát vizsgálva. Kísérletes vékonybél és vesetranszplantáció ischaemia reperfüziós modelleken. Nyelőcsőpótlásra használt szervek keringési állapotának összefüggése posztoperatív szövődeményekkel és a keringésjavítás lehetőségei. A laparoskopos sebészeti beavatkozások során alkalmazott CO2 insufflatio befolyása a különböző hasi szervek keringésére és az intraoperatív vérzésre. A neoadjuváns kezelés hatása különböző szervek keringésére.		

Dr. Nyárády József	Traumatológiai Klinika	Korszerű, költséghatékony radiológiai vizsgáló módszerek bevezetése a csonttörések felderítésében
Számos esetben a hagyományos radiológiai vizsgálatok kiegészítésére drága képalkotó eljárásokat kell alkalmazni a törések pontos felderítésére. Amennyiben standardizált, hagyományos röntgen felvételeket készítünk, a képalkotó eljárások alkalmazásának szükségessége lecsökken. A klinikán alkalmazott carpal boxhoz hasonlóan más hagyományos radiológiai módszerekkel nehezen feltárható törések radiológiai vizsgálatának standardizálására kell módszereket kidolgozni, mert ezzel az eredmények javíthatók, a drága vizsgálatok száma csökkenthető, a gyógyítás hatékonyabbá válik.		

Dr. Nyárády József	Traumatológiai Klinika	Terápiás antibiotikum szint biztosítása lokálisan polymethylmetacrylát kapszulák és különböző antibiotikumok felhasználásával
A szeptikus csontsebészetben jól bevált módszer a polymethylmetacrylátba kervert antibiotikum. A polymethylmetacrylátból készített antibiotikum tartalmú lánc lokális alkalmazása a gyógyításban jól ismert. Sajnos, a polymethylmetacrylát polymeliralizációja miatt kialakult hő, csak hőstabil antibiotikumok alkalmazását teszi lehetővé. Klinikánkon megfelelő falvastagságú polymethylmetacrylát kapszulák alkalmazásával bármilyen, a rezisztenciából kiderülő antibiotikum alkalmazása lehetővé válik. A kutatás során a különféle antibiotikumok, különféle koncentrációban való alkalmazásának vizsgálata lenne az egyik cél. Az antibiotikum kioldódása az acrylátból egy passzív folyamat, ennek felgyorsítása, szabályozása céljából megfelelő struktúrájú kapszulákat kellene kialakítani és ezek működését beállítani és vizsgálni.		

Dr. Gál János	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet - Semmelweis Egyetem	A szívűtétek kiváltotta iszkémiás-reperfúziós miokardium és tüdőkárosodások csökkentésének kísérletes és klinikai vizsgálata, monitorozása
Vizsgálataink során a klinikumban már rutinszerűen alkalmazott, a kardiopulmonális rendszer állapotára felvilágosítást adó vizsgálatokat hasonlítanánk össze egyéb, rutinszerűen nem használt biokémiai mérési eljárásokból származó eredményekkel. Ezek célja újabb és minél érzékenyebb biokémiai monitorozási eljárások megismerése, a már alkalmazott klinikai monitorozási értékek pontosabb és korrektebb elemzése és értelmezése.		

Dr. Lantos János	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	Oxidatív stressz, leukocita és trombocita aktiváció vizsgálata égési traumát szenvedett betegek antioxidáns kezelése során
Intenzív terápiás kezelést igénylő számos kórképben közös tényező a szervezet szisztémás gyulladásos válaszreakciója, melyet a reaktív szabadgyökök felszaporodása, a fehérvérsejtek, trombociták és endothel sejtek aktiválódása kíséri. A program keretén belül az égési traumát szenvedett betegek antioxidáns terápiájának hatékonysága vizsgálható az oxidatív stressz és leukocita aktiváció nyomon követésével. A jelölt betegektől származó vérmintákban vizsgálhatja a scavenger enzimek aktivitásának változását, a lipidperoxidáció mértékét, az endogén antioxidáns rendszer mennyiségi viszonyait, a teljes vér stimulált gyöktermelését, valamint az izolált trombociták, illetve azok teljes vérben meghatározható aggregációs hajlamát a terápiás beavatkozás során. A program lehetőséget teremt továbbá, a kóros vaszkuláris reakciókért felelős sejtek adhéziós receptorai expressziójának tanulmányozására, valamint a sejtek közti kommunikációban jelentős szereppel bíró pro- és anti-inflammatórikus citokinek plazma szintjének mérésére is. A klinikai együttműködésben végzett vizsgálat során lehetőség nyílik továbbá a fenti paraméterek klinikai státusszal és a hagyományos laboratóriumi paraméterekkel történő összehasonlítására. A tervezett vizsgálatok várható elméleti és gyakorlati jelentősége, hogy az égési traumát szenvedett betegek kezelése hatékonyságának nyomon követésével újabb terápiás lehetőségek kerülhetnek kimunkálásra.		

Dr. Lantos János	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	Oxidatív stressz, leukocita és trombocita aktiváció vizsgálata politraumát szenvedett betegekben
Intenzív terápiás kezelést igénylő számos kórképben közös tényező a szervezet szisztémás gyulladásos válaszreakciója, melyet a reaktív szabadgyökök felszaporodása, a fehérvérsejtek, trombociták és endothel sejtek aktiválódása kíséri. A program keretén belül az oxidatív stressz és leukocita aktiváció változása vizsgálható politraumát szenvedett betegek kezelése során. A jelölt betegektől származó vérmintákban vizsgálhatja a scavenger enzimek aktivitásának változását, a lipidperoxidáció mértékét, az endogén antioxidáns rendszer mennyiségi viszonyait, a teljes vér stimulált gyöktermelését, valamint az izolált trombociták, illetve azok teljes vérben meghatározható aggregációs hajlamát. A program lehetőséget teremt továbbá, a kóros vaszkuláris reakciókért felelős sejtek adhéziós receptorai expressziójának tanulmányozására, valamint a sejtek közti kommunikációban jelentős szereppel bíró pro- és anti-inflammatórikus citokinek plazma szintjének mérésére is. A klinikai együttműködésben végzett vizsgálatok során lehetőség nyílik a fenti paraméterek klinikai státusszal és a hagyományos laboratóriumi paraméterekkel történő összehasonlítására. A tervezett vizsgálatok várható elméleti és gyakorlati jelentősége, hogy a szervezet oxidatív egyensúlyának, a leukociták, a trombociták aktivált állapotának nyomon követésével olyan adatok nyerhetők, melyek körjelző értékkel bírhatnak, alkalmasak lehetnek a terápiás beavatkozások hatásosságának megítélésére, újabb terápiás lehetőségek kimunkálására.		

Dr. Lantos János	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	Oxidatív stressz, leukocita és trombocita aktiváció vizsgálata politraumát szenvedett betegekben
Intenzív terápiás kezelést igénylő számos kórképben közös tényező a szervezet szisztémás gyulladásos válaszreakciója, melyet a reaktív szabadgyökök felszaporodása, a fehérvérsejtek, trombociták és endothel sejtek aktiválódása kíséri. A program keretén belül az oxidatív stressz és leukocita aktiváció		

változása vizsgálható politraumát szenvedett betegek kezelése során. A jelölt betegektől származó vérmintákban vizsgálhatja a scavenger enzimek aktivitásának változását, a lipidperoxidáció mértékét, az endogén antioxidáns rendszer mennyiségi viszonyait, a teljes vér stimulált gyöktermelését, valamint az izolált trombociták, illetve azok teljes vérben meghatározható aggregációs hajlamát. A program lehetőséget teremt továbbá, a kóros vaszkuláris reakciókért felelős sejtek adhéziós receptorai expressziójának tanulmányozására, valamint a sejtek közti kommunikációban jelentős szereppel bíró pro- és anti-inflammatorikus citokinek plazma szintjének mérésére is. A klinikai együttműködésben végzett vizsgálatok során lehetőség nyílik a fenti paraméterek klinikai státusszal és a hagyományos laboratóriumi paraméterekkel történő összehasonlítására. A tervezett vizsgálatok várható elméleti és gyakorlati jelentősége, hogy a szervezet oxidatív egyensúlyának, a leukociták, a trombociták aktivált állapotának nyomon követésével olyan adatok nyerhetők, melyek kórjelző értékkel bírhatnak, alkalmasak lehetnek a terápiás beavatkozások hatásosságának megítélésére, újabb terápiás lehetőségek kimunkálására.

Dr. Lantos János	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	Az immunonutrició hatásának vizsgálata a politraumás betegek immunválaszára az oxidatív stressz, a leukocita és trombocita aktiváció tükrében
Intenzív terápiás kezelést igénylő számos kórképben közös tényező a szervezet szisztémás gyulladásos válaszreakciója, melyet a reaktív szabadgyökök felszaporodása, a fehérvérsejtek, trombociták és endothel sejtek aktiválódása kísér. A program keretén belül a politraumát szenvedett betegek táplálásában egyre elterjedtebben alkalmazott immunerősítő diéták hatékonysága vizsgálható az oxidatív stressz és leukocita aktiváció nyomon követésével. A jelölt betegektől származó vérmintákban vizsgálhatja a scavenger enzimek aktivitásának változását, a lipidperoxidáció mértékét, az endogén antioxidáns rendszer mennyiségi viszonyait, a teljes vér stimulált gyöktermelését, valamint az izolált trombociták, illetve azok teljes vérben meghatározható aggregációs hajlamát a terápiás beavatkozás során. A program lehetőséget teremt továbbá, a kóros vaszkuláris reakciókért felelős sejtek adhéziós receptorai expressziójának tanulmányozására, valamint a sejtek közti kommunikációban jelentős szereppel bíró pro- és anti-inflammatorikus citokinek plazma szintjének mérésére is. A klinikai együttműködésben végzett vizsgálat során lehetőség nyílik a fenti paraméterek klinikai státusszal és a hagyományos laboratóriumi paraméterekkel történő összehasonlítására. A tervezett vizsgálatok várható elméleti és gyakorlati jelentősége, hogy a politraumát szenvedett betegek új típusú táplálásával várhatóan csökkenthető a szepszis, a SIRS és a többszervi elégtelenség előfordulása, valamint újabb adatok nyerhetők a betegek immunfunkcióit javító táplálásának hatásmechanizmusáról is.		

Dr. Borsiczky Balázs	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	Izületi sérülésekhez kapcsolódó kórállapotok patobiokémiai hátterének vizsgálata
A végtagsérüléseknek számos formája ismert, a felületes bőrsérüléstől, a nemesebb ér- ideg képletek károsodásán át, az izomzat, a csontos váz vagy az ízületek sérüléséig. Ez utóbbinak elkerülhetetlen velejárója az intraartikuláris környezet mennyiségi és minőségi megváltozása, amely a sérülés okozta közvetlen szöveti roncsolódáson túl, alapvetően meghatározza a gyógyulás esélyeit. E mikrokörnyezet változásai közül az egyik legbanálisabb az ízületi üregben meglehetősen vérszegű, az akut haemarthros és a következtében kialakuló intraartikuláris stressz, amelynek patomechanizmusa mai napig nem ismert minden részletében. A programban lehetőség nyílik az ízületi sérülések esetén feltételezett pathogenetikai faktorok in vitro tanulmányozására, primer chondrocyta kultúrákon elvégezhető modell kísérletek során. In vivo állatkísérletek és humán betegekből vett vér, illetve szövetmintákon elvégzendő klinikai vizsgálatok segítségével új részleteit tárulhatnak fel az akut haemarthros és egyéb végtagsérülésekhez kapcsolódó kóros állapotok patomechanizmusainak.		

Dr. Ferencz Andrea	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	A gasztrointestinális rendszer keringéspathológiájának klinikai vonatkozásai és kísérletes vizsgálata
A gasztrointestinális rendszerben (GIR) számos ischémia/reperfúzióra (I/R) érzékeny szerv (máj, pancreas, vékonybél, vastagbél) található. A splachnikus terület perfúziós nyomásának csökkenése számos folyamatot generál, melyek során kialakuló mikrocirkuláció zavarok különböző súlyosságú oxidatív stressz kialakulásához vezethetnek. A program széles körű lehetőséget ad arra, hogy kísérletes körülmények között olyan állatmodelleket hozzunk létre, melyekben tanulmányozhatjuk a GIR pathológiás keringésének sejtszintű és molekuláris következményeit. A biokémiai és hisztológiai vizsgálatokon túl a szignáltranszdukciós útvonalak működésének, a transzkripció faktorok aktivitásának és a védelmi rendszer kiépülésének folyamatát lehet tanulmányozni. Humán vizsgálatok során lehetőség van a betegekből vett szövetminták biokémiai, szövettani és molekuláris biológiai feldolgozására. Továbbá állatkísérletekben alkalom nyílik különböző, a humán gyakorlatban már alkalmazott vagy bevezetés alatt álló gyógyszerek kipróbálására és a GIR-re kifejtett hatásának tanulmányozására.		

Dr. Ferencz Andrea	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	Különböző inhalációs gázok hatásának vizsgálata a gastrointestinalis traktus (máj, gyomor, bél) in vivo ischémia/reperfúziós modelljeiben
In vivo és in vitro kísérletek során kívánjuk tanulmányozni a különböző inhalációs narkotikumok közötti lehetséges eltéréseket a gastrointestinalis rendszer (GIR) (máj, gyomor, bél) ischémia/reperfúziós modelljeiben. A kísérlet egyes szakaszaiban vett szöveti minták hisztológiai feldolgozására kerül sor. Másrészről Western Blot analízissel vizsgáljuk a különböző intracelluláris folyamatokat, különös tekintettel a mitogén aktiválta protein kináz család (MAPK) tagjainak foszforilációs szintjét: extracellulár szignál regulálta kináz (ERK1/2), p38 mitogén aktiválta protein kináz (p38MAPK), c-Jun N-terminál kinase (JNK1/2), valamint a caspase-3 aktivációját. A kutatási program in vivo eredményeinek statisztikai feldolgozása révén várhatóan választ kapunk arra, hogy a különböző inhalációs narkotikumok közül, melyik okozza a legkisebb károsodást a GIR műtétein átesett betegek számára, illetve van –e valamelyik narkotikumnak sejtszinten is kimutatható protektív hatása a vizsgált szervekben.		

Dr. Ferencz Andrea	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	A szervtranszplantációt követő premalignus és malignus bőrtumorok kísérletes és klinikai vizsgálata különös tekintettel a oxidatív stressz paratéterekre és jelátviteli utakra
A szervátültetések után alkalmazott immunszuppresszív kezelés fokozza a daganatos betegségek kialakulásának rizikóját. A transzplantált betegeknél a bőrtumorok incidenciája közel 8-10-szeresére nő a normál populációban előforduló bőrdaganatokhoz képest. A kutatás során a gondozás alatt álló vese-, hasnyálmirigy-, és vese/hasnyálmirigy kombinált transzplantáción átesett betegek bőrgyógyászati szűrővizsgálatát kívánjuk elvégezni. Vizsgálni kívánjuk a betegek perifériás vérmintáiban a különböző oxidatív stressz és gyulladásos paramétereket, az apoptosis mértékét, valamint a szövetminták korszerű hisztopathológiai feldolgozását és a tumormarkok követését. In vitro primer cutan melanoma és ennek metasztatikus nyirokcsomójából sejtenyészeteket kívánunk létrehozni, ahol a sejtek növekedését, invázióját, DNS károsodás mértékét, valamint az apoptózis jelátviteli útjainak (MAP kinázok, PKC, cleaved caspase-3) vizsgálatát tervezzük.		

Dr. Jancsó Gábor	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	A celluláris endogén adaptációs válaszmechanizmusok kísérletes és klinikai vizsgálata
Az akut verőérelzáródás okozta szöveti ischaemia és ezt követő szövetelhalás megelőzésére és kezelésére irányuló törekvések alapvető fontosságúak az orvosi kutatásokban. A miokardium iszkémiás prekondicionálása és posztkondicionálása a szív rendkívül fontos adaptációs mechanizmusa, mely hatékonyan fokozza a miokardium stressztoleranciáját. Perifériás szöveteken (vázizom, vese, máj, bélszövet) a pre-és posztkondicionálás hatása és mechanizmusa még kevésbé ismert, klinikai jelentősége sebészeti körképekben jelentős lehet. Kutatásaink során az adaptációs mechanizmusok komplex folyamatát, és a klinikai alkalmazásának lehetőségeit vizsgáljuk. A program során a miokardium vizsgálatára lehetőség nyílik nyitott és zárt mellkasú (perkután transzlumináris koronária angioplasztika technikával) állatmodell elkészítésére, valamint az endogén adaptáció sejtszintű, molekuláris folyamatainak (szignáltranszdukció, transzkripciós faktorok aktivációjának) vizsgálatára sejtkultúrában. Humán betegekből vett vér, illetve szövetmintákban vizsgálható a reperfüziós folyamatok lefolyása, súlyossága. Állatkísérletes modellekben, illetve sejtkultúrában vizsgálhatók a különböző – már a klinikumban használt, illetve új fejlesztésű – gyógyszereknek a sejtek adaptációját befolyásoló hatása.		

Dr. Jancsó Gábor	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	A központi idegrendszer iszkémiás-reperfüziós károsodásának vizsgálata
Az artéria carotison végzett sebészi beavatkozásokat követően még gondos preoperatív kivizsgálás esetén viszonylag magas a központi idegrendszeri hipoxiás-reperfüziós károsodások kockázata. Kutatásaink célkitűzése egyrészt meghatározni azt a regionális szaturációs (perfúziós) határértéket, illetve intervallumot, amely esetében a sebészi beavatkozások során még nem alakul ki neurológiai deficit, illetve biokémiai paraméterekben sem detektálható neuronális károsodás. Másik célkitűzésünk biokémiai vizsgálatok, illetve funkcionális tesztek segítségével összehasonlítani az általános anesztézia, valamint a regionális anesztézia mellett végzett carotis endarteriectomiák posztoperatív szövödményeit. A kialakuló neuronális károsodásokat biokémiai vizsgálatokkal, funkcionális kognitív tesztekkel, és klinikai neurológiai státusz meghatározásával értékeljük. Plazmából vizsgáljuk a Neuron Specific Enolase, Endothelin, Platelet Derived Growth Factor Hypoxia inducible factor (HIF)1-alpha szintjének változásait. Kognitív teszteket (reakcióidő, rövidtávú memória), és neurológiai státusz (afázia, érzés-, mozgászavar) rögzítését a pre- és posztoperatív szakban hosszútávú követéssel végezzük.		

Dr. Jancsó Gábor	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	A diabetes mellitus és az inzulin hatása az iszkémiás-reperfüziós károsodásokban
A cukoranyagcserére gyakorolt hatásain kívül az inzulinnak számos sejtvédő hatása ismert. Csökkenti az oxidatív stressz indukálta szabadgyökprodukción, mérsékeli a trombociták aggregációját, valamint receptoron keresztül prekondicionálást indukál, amely növeli a sejtek iszkémia toleranciáját. Kutatásaink során vizsgálni kívánjuk diabéteszes betegeken a preoperatív adott inzulin kedvező keringésprotektív, illetve általános sejtvédő hatásait. Összehasonlítjuk az inzulin, valamint az orális antidiabetikum kezelésben részesült betegek perioperatív kardiológiai, illetve általános műtéti terhelését. A perioperatív szakban a kardiológiai státusz hemodinamikai paraméterekkel detektáljuk /flow-mediált vazodilatáció (FMD); szisztolés-diasztolés nyomás szívfrekvencia cardiac output, végdiasztolés nyomás, dp/dt, EKG/. Az általános műtéti terhelést az oxidatív stressz markerek, és a leukocita aktiváció mértékének meghatározásával végezzük. Vizsgálataink eredményei az anesztézia vezetésének és a perioperatív szak inzulininterápiájának optimális tervezésével biztonságosabbá tehetik a cukorbeteg betegek műtéti körülményeit, illetve nagy mértékben csökkenthetik ezen betegeknél a sebészeti beavatkozások kardiovaszkuláris szövödményeit.		

**B - 318 Sebészeti beavatkozások kísérletes és
klinikai vizsgálata**

programvezető: Dr. Bellyei Árpád

Dr. Bellyei Árpád	Ortopédiai Klinika	Csípőprotézis kilazulásának kísérletes vizsgálata:különleges, szűk térvizonyok közötti implantáció lehetőségei
Csípőízületi implantátum és a befogadó szervezet közötti mechanikai és biológiai integráció kísérletes vizsgálata szérum és vizelet markerek követésével. Primér implantátum beültetés szűk térvizonyok között. Revízió különleges esetei és beépülései (Girdlestone utáni állapot). Intertrochantericus osteotomia utáni protézis beültetés követése és eredményei. Anterolateralis minimal invasiv műteti technika eredményei. A Pannon-protéziscsalád, mint saját innováció nemzetközi scorral való követése és összehasonlító vizsgálata.		

Dr. Bellyei Árpád	Ortopédiai Klinika	A csípőízület fejlődése és műteti eredményei spasticus eseteknél
Az iliopsoas normális és patológiás UH vizsgálata és leírása. Az iliopsoas izolált és adductor tenotomiával kombinált műteti eredményei biomechanikai paraméterekkel. Minimál invasiv proximális és distális iliopsoas tenotomia műteti eredményei. One-stage műteti technika és késői eredményei spasticus gyermekeknél. Ossealis változások a fenti műteti beavatkozások után EOS röntgenanatómiai módszerrel.		

Dr. Bellyei Árpád	Ortopédiai Klinika	Gerincdeformitások primér anatómiája és 3-D műtét utáni változása EOS-módszerrel követve
A scoliosis és rögzült háti kyphosis műteti korrekciója előtt és a műtét után –közép – és hosszútávú követéssel – az EOS röntgenanalitikai módszer teljes térbeli és 3D megjelenítésre képes, speciális software használatával együtt. A módszer teljesen új információval szolgálhat mind a gerincdeformitások etiológiájára, mind a műteti beavatkozás eredményessége tekintetében: 3D analízis és megjelenítés, Horizontális-sagittális-frontális, valamint felül- és alulnézeti térbeli változás analízise, A rotációs deformitások nyomonkövetése a görbület apicalis, valamint átmeneti részein.		

Dr. Bellyei Árpád	Ortopédiai Klinika	Az intervertebralis discusok biológiai pótlásának kísérletes vizsgálatai és klinikai alkalmazása
A tissue engineering (szövettenyésztés) technika egyik, az ortopédiában használt módszere az ízületi porcserülések biológiai rekonstrukcióját célzó, saját szervezetből nyert porcsejtek in vitro tenyésztését követő visszaültetése a károsodott porcfelszínre porcpótlás céljából (autológ chondrocyta implantáció – ACI). Az ACI technika teljes porcvastagságot érintő, fokális defektusok kezelésére alkalmazható, külföldön már több országban bevezett módszer. Magyarországon a módszer még kezdeti stádiumban van, de a PTE Ortopédiai Klinika Európai Unió pályázati támogatással az ACI módszer hazai bevezetésén dolgozik. A gerinc degeneratív betegségei a jelenlegi civilizációs betegségek közül a legnagyobb jelentőségű, ezért ennek kutatásával számos kutatóintézet foglalkozik. A legújabb biológiai reparaatív megoldás a degenerált discusok életképességének helyreállítását célozza meg. Ennek egyik megoldása, amikor hyalin-porcból vagy nucleus pulposusból származó porcsejteket juttatunk a degeneratív discusba. Ebben az esetben a discus visszanyerheti víztartalmát és ezzel funkcióit. Intézetünkben szeretnénk ez irányú kutatásokat (mind laboratóriumi, mind pedig állat kísérleteken) végezni.		

Dr. Farkas László	Urológiai Klinika	A morbiditás csökkentésére irányuló törekvések a korai stádiumú, nem seminoma típusú csírasejtes daganatok kezelésében
Heredaganatos betegségben szenvedő 20-30 éves fiatal emberek életkilátásai az utóbbi 25 évben drámaian javultak. A hosszú távú túlélés a kezelési stratégiákkal szemben is újabb követelményeket támaszt: az eredményesség és a rövid távú morbiditás mellett számításba kell venni a kezelés tartós kihatásait. Cél egy olyan terápiás koncepció kidolgozása, mely a diagnosztikus eszközök alkalmazásával „egyenre szabottan” a lehető legkisebb morbiditás és a legjobb életminőség mellett biztosítja a gyógyulást.		
Dr. Farkas László	Urológiai Klinika	A hólyagdaganatok kialakulása háttérében álló genetikai elváltozások és ezek hatása a recidivára és a progresszióra
A húgyhólyag daganatos betegek sorsát meghatározni, ha a daganatok biológiai viselkedését meg tudnánk "jósolni". Az irodalomban nem sikerült hólyagtumorra karakterisztikus gént azonosítani. A Heidelbergi Egyetem Molekulárgenetikai Laboratóriumával közösen igazolt monoklonális jelleg azonban lehetőséget ad arra, hogy a már ismert hólyagdaganatos betegeket - genetikai analízis elvégzése után - non-invazív módon kövessük. A metodika további finomításával olyan vizsgálati módszert szeretnénk kialakítani, mellyel a recidivák időben felismerhetőek. Egyúttal megkíséreljük adataink alapján a hólyagdaganatok kialakulását és progrediálását leíró genetikai modell kialakítását.		
Dr. Farkas László	Urológiai Klinika	MR, endorectalis tekercs vizsgálatok értéke a prostata carcinoma stádium meghatározásában
Az urológiai onkológiában napjainkban világviszonylatban a klinikai kutatások élén áll a prostata carcinoma korai felismerése, szűrésének lehetősége, diagnosztikája és terápiás alternatívái. Magyarországon évente 4000-5000 új prosztata rákos beteg kerül felismerésre és 1000- 1200 ember halálának okozója. Folyamatosan történnek biokémiai és radiológiai próbálkozások a korai felismerés és az ebből adódó eredményes gyógyítás érdekében. Jelenleg városunkban is elérhetővé vált a 3T MR vizsgálat, melynek keretén belül endorectalis tekercs, valamint a továbbiakban spectroscopia is alkalmazható. Irodalmi adatok alapján ezen vizsgálat jelentős előrelépést jelentene a szervre lokalizált (korai stádium) prosztatarák diagnosztikájában, ebből adódóan a radikális műtéti indikáció felállításában. Az elvégzett vizsgálatok leletei a műtéti preparátumok részletes feldolgozása során nyert adatokkal összehasonlíthatóak lennének, mely a 3T endorectalis MR vizsgálat diagnosztikus értékét bizonyíthatná. Tudomásom szerint Magyarországon sem korábban, sem jelenleg ilyen irányú klinikai kutatásokat nem végeztek.		

B - 322 Kísérletes cardiológia

programvezető: Dr. Tóth Kálmán

Dr. Tóth Kálmán	I. sz. Belgyógyászati Klinika	Anthracyclin származékok cardiotoxicitásának kivédése PARP-gátlókkal és scavenger molekulákkal
A doxorubicin akut és rövid idejű adagolásakor fellépő myocardialis károsodásokat tanulmányozzuk, különös tekintettel az oxidatív szívkárosodás markereire, a szív funkcionális teljesítményére és az energia metabolizmusra. A kedvezőtlen reakciókat PARP-gátlókkal illetve antioxidáns tulajdonságú vegyületekkel kívánjuk kivédeni, majd a szív minták Western blot analízisével a MAP-kináz rendszer (ERK, JNK, p38-MAPK), valamint a PI3K-Akt jelátviteli útvonal aktivitását határozzuk meg. Ezek a kísérletek a doxorubicin terápia cardialis mellékhatását mérsékelni képes molekulák kifejlesztését célozzák.		

Dr. TóthKálmán	I. sz. Belgyógyászati Klinika	Az atherosclerosis folyamatának lassítása PARP-gátlókkal és scavenger molekulákkal
A cerebro- és cardiovascularis betegségek közös pathogenetikai alapja az atherosclerosis. Ismert, hogy mind az atherosclerosis kezdeti lépésének számító endothel dysfunctio kialakulásában, mind a folyamat progressziójában központi szerepet játszik az oxidatív sejtkárosodás. A scavenger hatású SOD-mimeticumok és természetes polyphenolok, illetve az antioxidáns hatású, de a jelátviteli folyamatokra is lényegi hatással bíró PARP-gátlók védő hatását kívánjuk vizsgálni az atherosclerosis kialakulásával szemben állatmodellben.		

Dr. TóthKálmán	I. sz. Belgyógyászati Klinika	Oxidatív stressz hatása a vér és vérsejtek tulajdonságaira. Az antioxidánsok védő hatásának vizsgálata
Számos betegség kialakulásában játszik szerepet az oxidatív károsodás. Ezek a folyamatok a vérsejteket sem kímélik, így ha megfigyeljük a vérsejtek tulajdonságaiban bekövetkező változásokat, következtethetünk az oxidatív stressz mértékére. Legmarkánsabban a vörösvérsejtek deformálhatósága romlik, ezt filtrációval és ektacitometriával számszerűsítjük. Keressük az oxidatív károsodás modellezésére alkalmas egyéb paramétereket is. Ha az oxidációindukciót bizonyos anyagok jelenlétében végezzük, a károsodás részben kivédhető, így a modell segítségével az ilyen anyagok protektív antioxidáns hatását is mérjük.		

Dr. TóthKálmán	I. sz. Belgyógyászati Klinika	Hemoreológiai paraméterek alakulása klinikai betegcsoportokban. Diagnosztikai és prognosztikai megfontolások
A vér áramlási tulajdonsága, a vérsejtek jellemzői számos megbetegedés kapcsán eltérnek a normálistól; néha ezek a változások felelnek a tünetek előidézéséért, máskor csak kofaktorai a betegség kialakulásának. A hemoreológiai paraméterek értékes segítséget nyújthatnak a rizikóbecslésben és a differenciáldiagnosztikában. Laboratóriumunkban különböző betegcsoportok hemoreológiai felmérését végezzük (plazma és teljes vér viszkozitás, vörösvérsejt deformabilitás és aggregáció, vérlemezke aggregáció), a kapott eredményeket más klinikai paraméterekkel vetjük össze. Újonnan képzett mutatók, pl. a vér oxigénszállító kapacitását jellemző hematokrit/vérviszkozitás arány használhatóságát is vizsgáljuk.		

A - 151 A gyermekkori diabetes mellitus epidemiológiája, immunológiája

programvezető: Dr. Soltész Gyula

Dr. Soltész Gyula	Gyermecklinika	Diabetes a gyermek- és fiatalkorban
- Az 1-es és 2-es típusú diabetes epidemiológiája - Az 1-es típusú diabetes geno és phenotypusának összehasonlítása - Populációs szűrővizsgálatok 2-es típusú diabetesben		- Az 1-es típusú diabetes micro- és macrovasculáris szövődményei - 1-es típusú familiaris diabetes - Modern insulin-kezelés 1-es típusú diabetesben

B - 149 Daganatok molekuláris epidemiológiája**programvezető: Dr. Ember István**

Dr. Ember István	Orvosi Népegészségügyi Intézet	Daganatok molekuláris epidemiológiája
A karcinogenezis többlépcsős molekuláris folyamataiban résztvevő környezeti kémiai karcinogének molekuláris epidemiológiai hatásainak elemzése mind genotoxikus, mind epigenetikus karcinogének expozíciója esetén, elsősorban állatkísérletben. A karcinogenezis különböző lépéseire vonatkozó primer prevencióban, így a kemoprevencióban is alkalmazható biomarkerek fejlesztése és vizsgálata főleg molekuláris alapon, elsősorban a daganatos fenotípus és tünetek megjelenése előtt. Vizsgálni a kemoprevenció lehetőségeit, modellezni, a humán kiterjesztés lehetőségét alkalmazni. A célzott fejlesztések közé tartozik a miRNS és siRNS-ek vizsgálata, chip-technikák alkalmazása a vizsgálatok során. A rosszindulatú daganatos betegségek szekunder prevenciójában fehérjeszintű vizsgálatok alkalmazása különböző lokalizációjú tumorokban olyan antitestekkel (pl. MENA), amelyek a jelenleg ismert diagnosztikai lehetőségeknél már lényegesen korábban pozitívvá válhatnak epithelialis tumorokban. Végül, de nem utolsósorban a metasztázisok megelőzésében fontos a molekuláris markerek vizsgálata, elsősorban emésztőszervi, légúti, fej-nyaki daganatokban, különös tekintettel a markerek prediktív értékeire. Egyáltalában fontos, hogy megfelelő valid epidemiológiai adatbázissal rendelkezünk a daganatokat illetően is és a környezeti faktorokként az egyre fontosabb szerepet játszó szocio-kulturális, oktatási és pszichés okok is feltárára kerüljenek a megelőzésben.		

B - 414 Táplálkozástudományi vizsgálatok gyermekkorban**programvezető: Dr. Molnár Dénes**

Dr. Molnár Dénes	Gyermecklinika	Gyermeckori elhízás kialakulásának és szövődésének okai: genetikai és környezeti okok
A kutatás saját gondozott betegeink - a régió gyermekkórházainak bevonásával - valamint a jelenleg is folyó kettő Európai Unió pályázat során bevont kb. 3.000 gyermek adataiból, biológiai mintáiból fog történni.		

Dr. Decsi Tamás	Gyermecklinika	A bizonyítékokon alapuló orvoslás eszközrendszerének alkalmazása a gyermekgyógyászati táplálkozástudományban
A bizonyítékokon alapuló orvoslás eszközrendszerének teljes körű alkalmazása ma már elengedhetetlen feltétele a gyógyszerkutatásoknak. A táplálkozástudományi kutatómunkában azonban még jórészt csupán megvalósítandó feladat a bizonyítékokon alapuló orvoslás eszköztárának hasznosítása. A tervezett kutatás egyik fő célkitűzése a munkacsoportunkban folyó analitikai kutatómunka szisztematikus irodalmi áttekintések és metaanalízisek segítségével történő megalapozása. A másik fő célkitűzés a csecsemőkre és gyermekekre vonatkozó táplálási ajánlások a bizonyítékokon alapuló orvoslás elveinek megfelelő információs bázisainak a kialakítása. Ez utóbbi kutatómunkához meghatározó segítséget jelent, hogy munkacsoportunk része az EU 6. keretprogram „European Nutritional Recommendations Aligned” témában tevékenykedő Network of Excellence együttműködésének.		

B – 2/2004 A myocardium ischaemiás és non-ischaemiás károsodásának klinikai, morfológiai, immunológiai és molekuláris biológiai mechanizmusai. Új diagnosztikai és terápiás lehetőségek a szívsebészetben és szívgyógyászatban.

programvezető: Dr. Papp Lajos

Dr. Cziráki Attila	Szívgyógyászati Klinika	Az endothel funkció változásának nyomonkövetése újonnan kifejlesztett non invazív és biokémiai markerek segítségével ischaemiás szívbetegekben
Az érfali merevség (artériás stiffness) jelntős, igazolt rizikófaktor a cardiovascularis betegségeknek. Nagy epidemiológiai tanulmányok adatai igazolták az artériás stiffness szerepét a cardiovascularis betegségek morbiditásában és mortalitásában. Célkitűzésünk szerint megvizsgáljuk, hogy milyen eltérést mutatnak az artériás stiffness paraméterek coronarográfiával igazolt, katéteres, vagy műtéti revaszkularizációra kerülő iszkémiás szívbetegekben. Meghatározzuk az augmentációs index és a pulzushullám terjedési sebesség változásait akut állapotváltozást okozó esetekben: vasoaktív gyógyszerek adása esetén és a keringés intraaortikus ballonpumpával (IABP) történő támogatása során. A perifériás ereken (a. brachialis, a. carotis) mérhető lokális stiffness paramétereket Doppler echokardiográfiával „e- tracking” módszerrel, a bal kamra szegmentális szisztolés teljesítményét szöveti Doppler echokardiográfiával (TDI) határozzuk meg. Klinikai körülmények között vizsgáljuk az iszkémiás szívizom reperfüziója során a koronaria revaszkularizációs műtét (CABG) következtében a graftok helyehezése után, vagy perkután koronária angioplasztika (PCI) hatására bekövetkező endotél diszfunkciót jelző biokémiai paramétereket. Az oxidatív stressz reaktív szabadgyököket szabadít fel, amelyek hatására a vaszkuláris endotél/epitél is sérülést szenved és ennek következtében az endotélből nitrogén monoxid (NO) szabadul fel, valamint a NO-t produkáló enzimrendszerek aktiválódnak. Ennek hatására a kilélegzett NO mennyisége növekszik, a sejtmagban elhelyezkedő poli-ADP-ribóz polimeráz (PARP) nevű enzim aktiválódik és megváltozik az asszimmetrikus dimetil arginin (ADMA), valamint az L-arginin koncentrációja.		

Dr. Szokodi István	Szívgyógyászati Klinika	A szívizom-kontraktilitás peptiderg szabályozó mechanizmusainak vizsgálata fiziológias és patofiziológias körülmények között
A krónikus szívelégtelenség kezelése megoldatlan. A jelenleg használatos pozitív inotrop szerek (pl. béta-adrenerg agonisták) rövidtávon javítják a kamrafunkciót, azonban hosszú távú alkalmazásuk csökkenti a betegek élettartamát. Számos endogén peptid és receptora expresszálódik a szívben, azonban pontos szerepük a szívizom-összehúzódnások szabályozásában ismeretlen. Munkánk célja az adrenomedullin, apelin, endothelin-1 és további újonnan felfedezett peptidek (pl. prolaktin-releasing peptid) kardiovaszkuláris rendszer szabályozásában betöltött szerepének tisztázása. Karakterizálni kívánjuk a peptidek direkt inotrop hatását, valamint ezen efféktusok közvetítésében résztvevő celluláris mechanizmusokat (protein kináz A, protein kináz C, mitogén-aktiválta protein kinázok (ERK, p38, JNK), epidermális növekedési faktor-receptor transzaktiváció, miozin könnyű lánc kináz, foszfatidil inozitol 3-kináz) fiziológias és patofiziológias körülmények között (szívhipertrofia, miokardiális ischaemia). Vizsgálni kívánjuk továbbá, hogy mely mechanizmusok szabályozzák a peptidek szívbeli termelődését (kamrai falfeszülés, oxigén tenzió, humorális faktorok), valamint ezen stimulusok mely intracelluláris szignál mechanizmusok útján fejtik ki hatásukat. Új transzmitterek és jelátvivők felismerése alapvetően megváltoztathatja a szívizom-kontraktilitás szabályozásáról alkotott elképzelésünket, a karakterizálandó jelátvivők távlatilag a krónikus szívelégtelenség kezelésének hatékony farmakológiai eszközévé válhatnak.		

Dr. Szokodi István	Szívgyógyászati Klinika	Transzkripciós faktorok szerepének vizsgálata szívhipertrofiában
Tartós hemodinamikai túlterhelés - mint pl. hipertónia - hatására jelentősen növekszik a bal kamra izomtömege. A kialakuló szívhipertrofia kezdetben adaptív válasznak tekinthető, mivel hozzájárul a bal kamrai falfeszülés normalizálásához és a normál kamrafunkció fenntartásához. Azonban klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a szíveredetű halálozás egyértelmű kockázati tényezője a bal kamrai hipertrofia. Genetikai szinten a szívhipertrofiára jellemző az ún. fetális gén program aktivációja: az atriális nátriuretikus peptid (ANP) és a B-típusú nátriuretikus peptid (BNP) fokozott expressziója ill. a kontraktilis fehérjék altípus váltása (szkeletális α-aktin és a β-miozin nehézlánc szintézisének fokozódása). A hipertrofiás folyamat inicializálásában számos jelátvivő szerepét vetették fel, mechanikai feszítés hatására rendkívül gyorsan aktiválódnak a mitogén-aktiválta protein kinázok (ERK1/2, p38, JNK), a Rho-kináz, a kalcineurin, az Akt és a glikogén szintáz kináz-3β. Feltételezhető, hogy a nagyszámú intracelluláris jel a transzkripciós faktorok szintjén integrálódik, melyek közvetlenül szabályozzák a gének átírását. Tervezett munkánk során tisztázni kívánjuk a GATA-4, a nukleáris faktor (NF)-κB és a STAT3 transzkripciós faktorok szerepét a hipertrofiás folyamat irányításában. További célunk az egyes transzkripciós faktorok aktivációjáért felelős szignál mechanizmusok karakterizálása. Eredményeink új ágensek létrehozását serkenthetik, melyek a GATA-4, az NF-κB ill. a STAT3 specifikus gátlása révén csökkenthetik a hipertrofia fokát ill. hozzájárulhatnak a következményes szívelégtelenség kialakulásának kivédéséhez.		

Dr. Horváth Iván	Szívgyógyászati Klinika	Az akut szívizom károsodás hatásának vizsgálata invazív és non-invazív módszerekkel, valamint ezek terápiás eliminálásának lehetőségei
A coronaria sclerosis kezelésében a percutan coronaria intervenció alapvetően fontos, megbízható eljárássá vált hazánkban is. A diagnosztikus lehetőségek közül elsősorban a minél objektívebb szívpumpa funkció mérési és viabilitási vizsgálatokra (MRI), valamint a diagnosztikus, és terápiás beavatkozást lehetővé tévő üregi térképezési-injektálási rendszerre (NOGA) összpontosítottunk. Ezen módszerekkel lehetőség nyílik az összejt terápia indikációjának elbírására és a megkezdett terápia effektusának objektív értékelésére. Mivel ez utóbbi terápia metodikája (összejt típus választás, bejuttatás módszere –i.c. vs. i.m.-, illetve a hatásoosság megítélése) az egyik legvitatottabb kérdése az akut myocardialis infarktust követő balkamra funkció helyreállítását célzó kutatásoknak, így ezen PhD témában lehetőséget nyújt mind az állatkísérletes, mind a humán vizsgálatokban a „bench-to-bedside”, valóban a széles körű kutató munka elsajátításában, alapvető élettani és kórélettani folyamatok megismerésében.		

B-1/2005 Klinikai idegtudományok

programvezető: Dr. Komoly Sámuel

Dr. Komoly Sámuel	Neurológiai Klinika	Subklinikus vesebetegség mint az ischemias stroke rizikófaktor. Epidemiológia és patomechanizmus
Krónikus vesebetegség esetén a stroke előfordulási gyakorisága jelentősen megnő. A vese diszfunkciója számos módon vezethet ischemiás agyi történés kialakulásához (magasvérnyomás, dyslipidaemia, uraemiás toxinok jelenléte, thromboembolia hajlam, hypalbuminaemia, hyperhomocysteinaemia, demetiláció mind szerepelhetnek az ischemiás stroke kialakulásában). Nem ismert azonban, hogy ezen eltérések közül melyik-, vagy valami egyéb, eddig ismeretlen tényező a magyarázata az első mondatban leírt ténynek. A tervezett program célja a subklinikus vesebetegség és stroke epidemiológiai összefüggésének vizsgálata magyar populáción, valamint a két kórfolyamat összefüggésének, a vesebetegben kialakuló stroke jellegzetességének vizsgálata laboratóriumi, kórélettani és funkcionális mágneses rezonanciás módszerek alkalmazásával.		

Dr. Dóczi Tamás	Idegsebészeti Klinika	A Monroe-Kellie hipotézistől a „digitalis idegsebészetig”
Monro és Kellie 1824-ben, illetve 1873-ban alkották meg a róluk elnevezett "doktrínát", amely csaknem napjainkig meghatározta gondolkodásunkat az intrakraniális térfogat- és nyomásszabályozásról. Az eredeti hipotézis egy olyan merev, zárt, tágulásra képtelen koponyaűrtet ír le, amelyet teljesen kitölt az összenyomhatatlan, s így állandó térfogatú agy és vér. Burrows 1846-ban felismerte, hogy a liquor cerebrospinalis (a továbbiakban liquor) és a vértartalom ellenkező irányban változhat. A kraniospinális teret kitöltő liquor, vér és idegszövet reciprok irányú térfogatváltozásainak jelentőségét Cushing ismerte fel 1925-ben. Ez a hipotézis számos megfigyelésre nem ad magyarázatot. A kraniospinális tér mindhárom alkotóeleme (idegszövet, liquor, vér) saját térfogatszabályozással rendelkezik, jóllehet ezek nem függetlenül, hanem a módosított Monro-Kellie doktrína által jellemzett zárt térben működnek. Míg a hipotézisnek vér- és liquortérfogat szabályozásra érvényesülő hatása részletesen tanulmányozott és viszonylag jól ismert, az idegszöveti térfogatszabályozás sokkal kevésbé tisztázott. E doktori téma az agyszövet térfogatszabályozását érintő területekkel foglalkozik beleértve a szöveti víz- és elektrolittartalom, vérvolumen és haemodinamika, valamint a liquor homeostasis kérdéseit. Megkülönböztetett figyelmet szentel a centrális neuroendokrin reguláció jelentőségének. A vizsgálatokhoz az élettani, hisztológiai, biokémiai, molekuláris biológiai eljárásokon kívül olyan modern, a klinikumban is alkalmazott képalkotó módszerek elsajátítása (MRI modalitások) is szükséges, amelyeken a mai modern „digitalis idegsebészet” alapul.		

Dr. Dóczi Tamás	Idegsebészeti Klinika	Az agy térfogatszabályozása
A zárt koponyatér magas víztartalmú alkotóelemeinek "összenyomhatatlansága" a központi idegrendszert különlegesen sérülékennyé teszi bármely térfogatnövekedéssel szemben. A kompenzáló mechanizmusok "kimerülése" agyi vérátáramlás csökkenést és mechanikus szöveti károsodást okozhat. E térkompenzáló mechanizmusok közül kevésbé ismert magának az agyszövet térfogatának a szabályozása, amely egyrészt a "sejtek szintjén", másrészt az agy össztömegének állandó értéken való tartásában is különleges jelentőséggel bír. Az állandó sejttérfogat elengedhetetlen feltétele az axonális akciós potenciál keletkezésének és a szinaptikus tevékenységnek. Témavezető eddigi munkássága során munkahipotézist állított fel, hogy az agyszövet folyadék és elektrolitháztartását (tehát az agyi térfogatot) egy centrális (a perifériától az agyi gátrendszerek által elválasztott, s független) neuroendokrin-rendszer is szabályozza, melyet M. Raichle (1981) mellett a munkacsoportja vetett fel először az irodalomban (1982). E rendszer azon alapul, hogy az agyi endothelium, valamint a plexus chorioideus hámsejtjei olyan permeabilitási sajátságokkal rendelkeznek, mint a szervezet másutt lévő vízkiválasztást szabályozó membránjai, pl. vese tubulus hám, s e membránok vízpermeabilitását hormonok, így a vasopressin (AVP), atriopeptin (ANP), stb. befolyásolják. E koncepció számos részletét igazolta, amely alapján valószínű, hogy a vasopressin antagonisták és az atriopeptin analógok az intrakraniális nyomáscsökkentés új lehetőségét jelentik. Az elmúlt évben a folyadékterek hagyományos elmélete mellett a fizikai vizek kutatása került a munkacsoport érdeklődésének előterébe: az MRI és proton MR spectroscopia alkalmazása lehetővé teszi a szabad, lazán-kötött, és szorosan kötött vízfракciók valamint a kvantitatív víztartalom mérését klinikai esetekben is. Az alapvető kérdés az, hogy hogyan hozhatók összhangba az MR-rel non-invazív módon vizsgálható fizikai vizek változások hagyományos koncepciókkal az extra-, intracelluláris terekről.		

Dr. Gallyas Ferenc	Idegsebészeti Klinika	Az ultrastrukturális kompakció (sötét"-sejt képződés) morfológiai vizsgálatából következtethető sejtbilógiai folyamatok
In-vivo illetve post-mortem állatkísérletek során tett fény- és elektron-mikroszkópos megfigyelések alapján munkacsoportom "forradalmi" elképzelést alakított ki és publikált az ultrastrukturális kompakció ("sötét"-sejt képződés) mechanizmusáról: (i) Ennek lényege egy intracelluláris, mechanikai-energia tároló, az egész sejtet behálózó, fázis-átalakulásra képes gél-struktúra téves működése. (ii) Ez a gél-struktúra az ontogenetikai apoptózis morfológiai megvalósítása (ultrastrukturális kompakció) "céljára" van a sejtekbe genetikailag beprogramozva. (iii) A "sötét"-sejt képződés ezen gélből-gél fázisátalakulási program nem-programozott (azaz nem az apoptotikus biokémiai folyamatok által, hanem egyéb pato-biokémiai, valamint fizikai erők által		

való) iniciálása. Ezen új elképzelésnek számos sejtbiológiai vonatkozása van (Gallyas F: Novel cell-biological ideas deducible from morphological observations on “dark” neurons revisited. A review. Ideggyogy Sz/Clinical Neuroscience 200760:212-22). A meghirdetett PhD-téma lényege ezen sejtbiológiai vonatkozásokat kísérletes alátámasztása.

Dr. Koller Ákos	Kórélettani és Gerontológiai Intézet	A mikrovaszkuláris diszfunkció szerepe a cerebrovaszkuláris betegségek kialakulásában
A mikroerek szerepének tisztázása a cerebrovaszkuláris betegségek kialakulásában és az ezekért felelős kórélettani mechanizmusok felderítése mind állati és humán agyból származó mikroerekben. Ezen belül, a vaszkuláris endothelium, a simaizom, valamint a glia szerepének tisztázása különböző lokális és szisztémás betegségekben kialakuló cerebrovaszkuláris diszfunkcióban. A program terve, hogy hipertóniában, vesebetegségekben, hyperhomocysteinemiában, ischemia reperfüzióban és emelkedett ADMA szint esetén vizsgálja az endothelium függő és független vasomotor mechanizmusokat, valamint a hemodinamikai erőkre érzékeny nyomás- és áramlás-indukálta mechanizmusok adaptációját. Továbbá a mikrovaszkuláris renin angiotenzin aktivitása és a cerebrovaszkuláris betegségek kapcsolatát. Ezen folyamatok pathomechanizmusának jobb megértésének fontos prognosztikai és terápiás következményei lehetnek.		

Dr. Ábrahám Hajnalka	Központi Elektronmikroszkópos Laboratórium	A temporális lebeny epilepsziás műtéti anyag neuropatológiai vizsgálata
A temporális lebeny epilepszia etiológiai szempontból három csoportra osztható: agyi térfoglaló folyamatok, agykérgi fejlődési rendellenességek valamint mesialis temporális sclerosis által indukált epilepsziára. A munka során a PTE ÁOK Neurológiai Klinikáján diagnosztizált gyógyszerrezisztens epilepszia miatt műtétieltávolított neocorticalis és archicorticalis (hippocampus, subiculum és entorhinalis kéreg) struktúrákat vizsgáljuk fény- és elektronmikroszkópos (immunhisztokémiai, immunelektronmikroszkópos) módszerekkel. Célunk a sejtpusztulás, a hippocampalis idegsejtproliferáció, szinaptikus reorganizáció, valamint a sejtváándorlás zavarára utaló jelek vizsgálata. Keressük a különböző etiológiájú epilepsziában azokat a közös morfológiai elváltozásokat, melyek az októl függetlenül a hiperexcitáció következményei. Eredményeink az epilepszia kórokának és a neuropathológiai elváltozásoknak feltárásával az eredményes gyógyszeres kezelés számára adhatnak újabb ötleteket.		

Dr. Ábrahám Hajnalka	Központi Elektronmikroszkópos Laboratórium	Demyelinisatioval járó állatkísérletes modellek neuropatológiai elemzése
Az utóbbi tíz éve neuropatológiai vizsgálatai igazolták, hogy a sclerosis multiplex jellegzetes klinikai tünetei hátterében nemcsak autoimmun mechanizmusok, hanem primer oligodendroglia apoptosis is áll. A tervezett programban kísérletes allergiás encephalitisben kialakuló demyelinisatio mechanizmusát, neuropatológiai jellemzőit tervezzük összehasonlítani az oligodendroglia apoptosissal jellemzett cuprizonnal indukált demyelinisatióban észlelhetőekkel. Terápiás kísérletek is tervezünk, amelyekben apoptosist mechanizmusát gátló szerek összehasonlító vizsgálatát tervezzük a különböző kísérletes modellekben.		

Dr. Büki András	Idegsebészeti Klinika	Diffúz axonális és neurális károsodás kísérletes terápiás befolyásolásának lehetőségei állatkísérletes modellekben
A súlyos koponyasérülés során kialakuló diffúz agykárosodás döntően meghatározza a koponyasérülés kimenetelét, a beteg túlélési esélyeit, életminőségét. A diffúz agykárosodás kórereditében szerepet játszó kórfolyamatok több támadásponton befolyásolhatók. Az eddigi kutatási eredményekre támaszkodva elsősorban a mitochondriális támadáspontú cyclosporine és az apoptoticus folyamatokat szintén befolyásoló PACAP, valamint PARP-inhibitor alkalmazását		

kívánjuk vizsgálni. Az állatkísérletes modellek focalis, diffúz, illetve e kettő kombinációját előidéző kísérletes koponyasérülési technikákat alkalmaznak: folyadék percussios modell, illetve impact acceleratio modell. A kísérletes therapiás hatás megállapításakor a viselkedési (neuro-behavior-ral) változásokat elemzünk, illetve a képalkotó vizsgálatokban 3T MR-t és immun-hisztokémiát alkalmazunk. A koponyasérülés hatására létrejövő membrán permeabilitási változások befolyásolását célzó kísérletes therapiás vizsgálatok során különböző fluorescens, illetve immun-hisztokémiai, továbbá hisztokémiai reakciókkal kimutatható trac-erek kerülnek alkalmazásra. Az alapkutató vizsgálatok jelentőségét mutatja, hogy a cyclosporine-A már klinikai bevezetés előtt áll, és hasonló remények fűzhetők a másik két tesztelendő apoptosis inhibitorhoz is. A vizsgálatok támogatására OTKA, illetve nemzetközi kollaborációs (VA-grant) szolgál.

Dr. Büki András	Idegsebészeti Klinika	Súlyos koponyasérültek neuromonitorozása és követése: klinikai vizsgálatok
A súlyos koponyasérülés 40 éves kor alatt a vezető halálokat képezi, és a magyarországi halálozás extrém értékei háttérében nemcsak az ellátás-szervezés, hanem az intenzív therapia monitorozásának hiányosságai is állnak. A kutatás célja a Magyarországon egyedülálló agyi oxigénszint-mérő berendezés (Licox) és a súlyos koponyasérültek morbiditásának, mortalitásának alakulása közti összefüggés vizsgálata; emellett a követéses képalkotó vizsgálatok eredményének és a koponyasérülés súlyosságának, a kezelés hatékonyságának és a kimenetelnek az összevetése, mely vizsgálatok, biomarkerek, 3T MR vizsgálat és CT felvételek elemzését foglalja magában. A követéses vizsgálat a fenti modalitások mellett neuropszichológiai tesztek alkalmazását és értékelését, továbbá a kimenetelben az utóbbi években jelentős tényezőnek megismert endocrin eltérések monitorozását és korrekcióját foglalja magában.		

Dr. Illés Zsolt	Neurológiai Klinika	Idegrendszeri autoimmun tolerancia immunológiai és genetikai szabályozása
A téma három nagy kísérletcsoportra osztható: 1. állatkísérletekben a központi idegrendszeri autoimmun demyelinisatioval szembeni tolerancia mechanizmusokat vizsgálunk, 2. állatkísérletekben reguláló RNS expressziót vizsgálunk, majd az adatokat humán kórképekre extrapolálunk, 3. A sclerosis multiplex és myasthenia gravis génbankra támaszkodva genetikai asszociációs vizsgálatokat végeznénk. A munka egy része külföldi kollaborációban zajlik. Állatkísérletes modellként T sejt receptor transzgén (autoimmun gyulladás) modellt alkalmazunk részben kombinálva primer demyelinisatioval, majd e modellekben vizsgálunk a demyelinisatio által kiváltott gyulladás elleni tolerancia mechanizmusokat. Ugyanezen modelleket alkalmazva vizsgálunk reguláló RNS és mRNS expressziót paralel array rendszerekben, majd a nyert adatokat felhasználva sclerosis multiplex és myasthenia gravis betegségben vizsgálunk az adott reguláló és mRNS, génexpressziót.		

Dr. Janszky József	Neurológiai Klinika	Funcionális MRI klinikai alkalmazása
A gyógyszerrezisztens epilepsziák kb. negyedénél-felénél az epilepsziáért felelős agyi terület jól körülhatárolható, nem érint olyan régiót, melynek kimetszése súlyos hiánytüneteket vonna maga után. Ezenél a betegekben az epilepsziás fókusz műtéti eltávolítása gyógyulást eredményezhet. Mind az epilepsziás fókusz anatómiai és funcionális lokalizációjában, mind a fókusz-elokvens áréak közötti viszony szerepében döntő szereppel bírnak az utóbbi időben robbanásszerű fejlődésen keresztül ment új MRI módszerek, többek között a funcionális MRI (fMRI). Az epilepsziáműtétek többnyire elokvens agyi területek közelében történnek, sőt maga az epileptogén lézió is részt vehet az alapvető agyi folyamatok neuronális reprezentációjában. Éppen ezért alapvetően fontos annak vizsgálata, hogy az epilepsziás fókusz milyen szerepet tölthet be az agyi funkciókban, illetve mi a fókusz és az egészségesen működő agyi területek viszonya. A PhD munka egyik fő célja az fMRI módszer szerepének vizsgálata az epilepsziás fókusz műtét előtti meghatározásában. Másik fő		

célként az fMRI alkalmazásával szeretnénk meghatározni a fókusz és az elokvens agyi áréak viszonyát az agyi plaszticitás fényében. Terveink szerint a “rutin” MRI szekvenciákon felül az fMRI szekvenciát is felhasználjuk a fókusz lokalizálására és az agy funkcionálisan aktív területeinek feltérképezésére. Vizsgálataink elméleti jelentősége a humán agyi funkciók térképezése egészséges és epilepsziás betegek funkcionális MRI segítségével, mely a humán agyi funkciók agyi reprezentációjának plaszticitására, illetve atípusos organizációjára ad fontos információt. Az epilepsziás fókusz pontos meghatározásán keresztül eredményeink gyakorlati haszna lehet az epilepsziáműtétek tervezése non-invazív eszközökkel.

Dr. Janszky József	Neurológiai Klinika	Periiktális vegetatív változások epilepsziában
Az epilepszia prevalenciája 0.6-1%, tehát hazánkban 60-100 00 ezerre tehető ebben a betegségben szenvedők száma Az epilepsziás betegek 2-18%-a hirtelen halálban hal meg, ami nagy valószínűséggel periiktális vegetatív zavar következménye. Vizsgálati tervünkben az epilepsziás betegek digitális videó-EEG-vel történő roham-monitorozásával időben szinkron kívánjuk megjeleníteni a többcsatornás EKG-t, oxigénszaturációt, testhőmérsékletet, légzésritést és bőrellenállást, hogy elemezzük a vegetatív paraméterek és az epilepsziás agyi működészavar kapcsolatát. A kvantitatív EKG fejlődésének köszönhetően az utóbbi időben a proarrhythmogén állapotok, tehát a fatális ritmuszavarra hajlamosító EKG paraméterek felismerhetővé váltak. Ezek a szívfrekvencia-variabilitás, -turbulencia és a ventrikuláris repolarizáció heterogenitás vizsgálatával mutathatók ki. Vizsgálataink gyakorlati célja a hirtelen epilepsziás halál megelőzése a posztiktális ritmuszavarra hajlamos betegek körének meghatározásával. Vizsgálataink elméleti jelentősége az epilepsziás rohamok predikciója lehetőségének vizsgálata, a központi idegrendszer és a vegetatív funkciók közötti kapcsolat pontosabb megismerése az epilepsziás rohamokon keresztül.		

Dr. Schwarcz Attila	Neurológiai Klinika	Modern in vivo magmágneses rezonanciás képalkotó (MRI) és spektroszkópiai (MRS) technikák alkalmazása központi idegrendszeri betegségekben: állatkísérletes és klinikai munka
A magmágneses rezonanciás vizsgálatok már alapvető szerepet játszanak az agy patológiás folyamatainak feltérképezésében. A PhD képzés alatt áttekintésre kerül a magmágneses rezonancián (MRI) alapuló képalkotó alapszekvenciák fizikai háttere. Nevezetesen spin-echo, gradiens-echo, echo-planar-imaging szekvenciák. A speciális kontrasztok keletkezése képalkotás során, úgymint angiographia, diffúzió súlyozás, magnetizáció transzfer, funkcionális MRI során BOLD kontraszt. Ismertetésre kerül a két alap MR spektroszkópiai szekvencia, point-resolved-spectroscopy, stimulated-echo-acquisition-mode során a jelkeletkezés mechanizmusa. Az előbb említett modern MR technikák alkalmazása a fő cél a PhD képzés alatt központi idegrendszeri betegségekben és ezeknek állatkísérletes modelljeiben.		

B-1/2006 Anyagcsere és endokrin megbetegedések klinikuma és pathobiokémiája

programvezető: Dr. Kovács L. Gábor

Dr. Bajnok László	I. sz. Belgyógyászati Klinika	Az elhízott egyének zsírsajtjeinek vizsgálata
A vizsgálatsorozat annak tisztázására irányul, hogy az elhízottak visceralis zsírsajtjeinek a sajátosságai közül a hipertrófia, illetve megváltozott <i>adipokin</i> termelés reprodukálható-e ugyanazon egyének előzsírsajtjeinek <i>in vitro</i> zsírsajtje differenciálásával is. Azok a normál súlyúak zsírsajtjeihez képest mutatkozó tulajdonságok, amelyek az elhízottak esetében <i>in vitro</i> módon is létrehozhatóak, a zsírsajtje <i>intrinsic</i> sajátosságára utalnak. Ellenkező esetben pedig <i>extrinsic</i> hormonális-metabolikus hatások szerepére következtethetünk. Ezzel az elhízás centrális, illetve perifériás okának megismeréséhez jutunk közelebb. Azt is		

vizsgáljuk, hogy van-e korreláció az egyének plazmájában és zsírsajt kultúrájában mérhető *adipokin* koncentrációk között. Ecélból 10 elhízott és 10 nem elhízott egyéntől zsírszöveti mintát nyerünk. Az utóbbit zsírsajtokra és előzsírsajtokra választjuk, majd *in vitro* differenciáltatjuk zsírsajtakká. A kétféle, elsődleges és másodlagosan differenciált zsírsajt csoportot összehasonlítjuk méret szempontjából áramlási citometriával, valamint az *adipokin* termelésük alapján. Az utóbbi vizsgálatok részben *mRNA* szinten történnek, real-time RT-PCR segítségével, részben *fehérje* szinten, RIA-val. A meghatározások alaphelyzetben és különböző kémiai ágensek hatásában is megtörténnek. Emellett, összehasonlítva a kérdéses *adipokin* plazma és a zsírszöveti szintjét, azt is tisztázni lehet, hogy az elhízásban észlelt plazma koncentráció jellegzetességek kialakításában a zsírszövet közvetlenül játszik-e szerepet.

Dr. Mezösi Emese	I. sz. Belgyógyászati Klinika	Az apoptózis szabályozása pajzsmirigy betegségekben
1. A differenciált pajzsmirigyrákok és az immunrendszer interakciójának vizsgálata során választ keresünk a következő kérdésekre: - Befolyásolja-e a tumorsejtek TRAIL és FasL expressziója a papillaris karcinomák lymphocytás infiltrációját, a nyirokcsomó metastasisok kialakulását, a tumorok prognózisát? - Milyen citokin profillal rendelkeznek a tumort infiltráló lymphocyták? - Van-e hatása a lokálisan termelő citokineknek a tumorsejtek halálligand expressziójára és a tumorsejtek apoptózis érzékenységre? 2. Az autoimmun thyreoiditis pathomechanizmusának jobb megértése érdekében tervezzük: - a szérum halálligand koncentráció mérését a betegség lefolyása és kezelése során, korrelációban az autoantitest titerek változásával - A keringő lymphocyták halálligand és perforin expressziójának mérését flow cytometria során - Immunhisztokémia segítségével a lokális citokin milió és halálligand expresszió meghatározását. 3. Subacut (De Quervain) thyreoiditis lefolyása során: - Meghatározzuk a szérum halálligand koncentrációjának változását, korrelációban az akut fázis fehérjékkel és a klinikai képpel. A pajzsmirigy pusztulás markeréül a pajzsmirigy hormonok változása mellett a thyreoglobulin koncentráció szolgál. - Subacut thyreoiditis miatt korábban operált pajzsmirigyekből származó metszeteken vizsgáljuk a halálligandok és receptorok expresszióját.		

Dr. Sipos Katalin	Igazságügyi Orvostani Intézet	Fehérje konformációs hibák okozta betegségek
A Parkinson-kórt vizsgáljuk, mint modell betegséget, neuronális sejt vonalakon. Kísérletesen (kémiai ágenssel, vagy mutáns gén overexpressziójával) létrehozott Parkinson-kórban nézzük az „unfolded protein response” útvonalának aktiválódását, és ennek az útnak összefüggését a vasanyagcserevel. A neurodegeneratív betegségek egy részénél ugyanis vasfelhalmozódást is megfigyeltek, amelyről el szeretnénk dönteni, hogy primér okozója-e a betegségnek, vagy következmény. Ugyancsak megvizsgáljuk, hogy az RNáz L Inhibitor fehérjének, amely a riboszómák érésének egy fontos komponense, van-e kapcsolata az unfolded protein response útvonallal.		

Dr. Sipos Katalin	Igazságügyi Orvostani Intézet	Alfa-1 antitripszin hiány és vasanyagcsere összefüggése
Saját korábbi kutatásainkból ismert, hogy a hepcidin érését az alfa-1 antitripszin jelenléte befolyásolja, olyan módon, hogy a prohepcidinhez kapcsolódva annak érett hepcidinre való hasítását gátolja. Ezt irodalmi adatok is alátámasztják, mivel az alfa-1 antitripszin hiányos betegben vasanyagcsere zavarokat írtak le. Klinikai mintákon szeretnénk ezt az összefüggést tovább vizsgálni, a hepcidin mellett más vasanyagcsere befolyásoló komponens is vizsgálni.		

Dr. Sipos Katalin	Igazságügyi Orvostani Intézet	A vas- és rézanyagcsere kapcsolatának vizsgálata
Közismert tény, hogy a réz hiánya a vasanyagcsere zavarához is vezet. Ennek az a magyarázata, hogy a vas felvételéhez és szervezeten belüli transzportjához réztartalmú enzimekre is szükség van. Terveink szerint veleszületett rézanyagcsere-zavarban szenvedő betegeken vizsgáljuk majd a vasanyagcsere egyes komponenseit, és azok működését. Így lehetőség lesz a két elem szerepének, szabályozásának tisztázására. Emellett sejtkultúrákon is vizsgáljuk a két komponens egymásra hatását, illetve hiányuk következményeit.		

Dr. Sipos Katalin	Igazságügyi Orvostani Intézet	A vér és egyes szövetek RNS tartalmának vizsgálata igazságügyi orvostani szempontból
Az igazságügyi orvostanban egy ismeretlen foltnak részben az eredetét, részben a korát szeretnénk meghatározni. A DNS alapon történő személyazonosítás mellett egyre nagyobb szerep jut az RNS molekulák vizsgálatának. Ebből részben következtetni tudunk a folt odakerülésének idejére, részben a folt jellegét tudjuk megmondani. Az előbbire a riboszomális RNS-es lebomlásából, az utóbbira az mRNS-ek expressziós profiljából tudunk következtetni. Mindehhez modern technikát (real time PCR) alkalmazunk.		

Dr. Pámer Zsuzsanna	Szemészeti Klinika	Az ApoE polimorphismusa és egyéb genetikai faktorok előfordulása időskori maculadegeneratióban szenvedő magyar betegeknél
Vizsgáljuk magyarországi időskori maculadegeneratióban szenvedő betegeknél a zsírháztartási zavarok mellett az APOE allélok előfordulási gyakoriságát azonos kor és nemi összetételű normál populációhoz képest. Vizsgáljuk, hogy eltérő arányú-e az allélok előfordulása száraz és nedves típusú AMD-ben. Vizsgálni tervezzük továbbá a complement faktor H genetikai változását AMD-ben szereplő betegeknél. Kutatásainkat kiterjesztjük a nemzetközi irodalomban megismert újabb eredmények alapján olyan vizsgálatokkal, melyek hozzásegíthetnek a magyar populáció AMD rizikójának pontosabb feltérképezéséhez.		

Dr. Pámer Zsuzsanna	Szemészeti Klinika	Az időskori maculadegeneratio gyakorisága Alzheimer betegségben szenvedőknél
Több tanulmány kimutatta az APOE mutáció szerepét időskori macula degeneratióban. Az APOE alléljainak variációit más neurodegeneratív betegségekkel, mint pl. Alzheimer betegséggel, vagy Parkinson szindrómával is összefüggésbe hozták, de az APOE allélek előfordulása ezen betegeknél ellentétes arányú. Ez felveti azt a kérdést, hogy kizárt-e a két neurodegeneratív betegség együttes előfordulása. Vizsgálni kívánjuk azt, hogy ismert Alzheimer betegeknél előfordul-e, ill. milyen arányban fordul elő AMD a normál populációhoz képest, és ezen betegeknél az APOE mely alléljai találhatók. Ugyanígy, az APOE polymorphismusát magyar AMD betegeken vizsgáló tanulmányban figyeljük az Alzheimer vagy más neurodegeneratív betegség előfordulási gyakoriságát.		

B -1 /2008 Sebészet és határterületei

programvezető: Dr. Horváth Örs Péter

Dr. Horváth Örs Péter	Sebészeti Klinika	Sebészeti radikalitás és klinikai prognosztikus faktorok vizsgálata a sebészeti onkológiában
Az onkológiai sebészet nagyon sokat fejlődött az elmúlt évtizedben elsősorban a multimodális terápia minőségi javulása miatt. A fejlődés elemei a neoadjuváns koncepció, az egyre javuló gyógyszerek és sugárforrások mellett a diagnosztikus módszerek javulása. Ez utóbbiak pontosabb staging és restaginget tesznek lehetővé és segítenek a terciér prevencióban. Új laboratóriumi módszerek (tumor markerek) és molekulárbiológiai és genetikai módszerek kerülnek be fokozatosan a mindennapi gyakorlatba és teszik lehetővé a pontosabb prognózis felállítását. Az onkológiai terápia optimalizációja a fő cél a diagnosztika pontosításával, a gondos rizikó analízissel és műtéti előkészítéssel, továbbá a sebészi terápia radikalitásának ideális meghatározásával, a szövődmények elkerülésével és a gondos utókezeléssel. Klinikai és kísérletes kutatással igyekszünk az onkológiai betegek gyógyulási kilátásain javítani és		

számukra megfelelő életminőséget biztosítani. **Kutatási témák:** 1. Új prognosztikus faktorok keresése a nyelőcső és gyomorrák neoadjuváns kezelési hatásosságának előrejelzésére. 2. Tápláltsági és immunológiai paraméterek vizsgálata a neoadjuváns kezelésen átesett nyelőcső és gyomorrákos betegeken. 3. Miért kezelhetők eredményesebben neoadjuváns kezeléssel a nyelőcső felső harmadi tumorok a többi lokalizációval összehasonlítva. 4. Szentinel nyirokcsomó meghatározás értéke korai stádiumú gyomorrákos betegeken. 5. A rectumrák prognózisát meghatározó tényezők vizsgálata. 6. A restaging pontosítása új diagnosztikus módszerekkel rectumrák esetén. 7. Onkoplasztikai elvek és kompromisszumok hosszú távú hatása az emlőrák gyógyítási eredményeire. 8. Intraarterialis vs szisztémás kemoterápia az előrehaladott pancreas rákok kezelésében. 9. A ligamentum hepatoduodenale nyirokcsomó disszekciója javítja-e a primér és áttéti májrakok prognózisát?

Dr. Ember István	Orvosi Népegészségtani Intézet	Molekuláris genomikai epidemiológiai módszerek az onkológiai sebészetben illetve a terciér prevencióban
Kutatási témák: 1. Colorectalis daganatok egyéni érzékenységeinek molekuláris biomarkerei. 2. Pancreas daganatok egyéni érzékenységeinek molekuláris biomarkerei 3. Tüdődaganatok molekuláris kockázatbecslése 4. Pajzsmirigydaganatok és a mikroRNS-ek összefüggései, a korai felismerés és a korai beavatkozás esélyei 5. A MAP-kináz rendszer jelátviteli út elemei mint a májdaganatok biomarkerei 6. Mikroszatellita instabilitás és kockázatbecslés oesophagus daganatokban 7. Metilációs mintázat és rizikóbecslés vastagbél és tüdődaganatokban 8. Össejt státusz és a kialakuló operábilis és nem operábilis daganatok mikroepidemiológiai összefüggései 9. Retrospektív molekuláris epidemiológiai vizsgálatok több tízezer gén RT-PCR elemzésével különböző szöveti típusú daganatokban		

Dr. Wéber György	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	Kísérletes sebészet. Különböző szervek működésének és implantátumok beépülésének kísérletes és klinikai vizsgálata
A hagyományos és a minimál invazív sebészetben kiterjedten alkalmazzuk a különféle implantátumokat, melyek alapvetően változtatják meg az érintett szövetek és szervek biomechanikai tulajdonságait. Keveset tudunk a behelyezett testidegen anyagok hosszú távú biológiai viselkedéséről, az egész szervezetet érintő aktuális változásokról. Kísérletes és klinikai vizsgálatainkkal elsősorban ezekre a kérdésekre keressük a választ. Elemezni kívánjuk az új sebészi feltáráshoz, a minimál invazív sebészeti technikákhoz kifejlesztett új eszközök ergonómiai sajátosságait és az implantátumok beépülésének különböző aspektusait. A hasfal biomechanikai tulajdonságai – a szövetek szakítószilárdságának meghatározása. Intraabdominális nyomásváltozás fiziológiai hatásai. Intraabdominális nyomás prognosztikai értéke hasi műtétek posztoperatív szövődményeinél. Sterilizálás hatása a hasfali rekonstrukcióra használt hálók biomechanikai tulajdonságaira. Hasfali rekonstrukcióra használt hálók biomechanikai tulajdonságainak összehasonlító vizsgálata. Transzluminaris endoszkópos sebészet - új eszközök kifejlesztése. Flexibilis endoszkópia a transzluminaris endoszkópos sebészetben. Haemodinamikai modell aorta graftok behelyezésére. Érvarrógép – kísérletes vizsgálatok. Gyógyszerrel bevont stentek és graftok szerepe az érsebészeti ellátásban. Endossealis protézis beépülése (OPRA) - kísérletes és klinikai vizsgálatok.		

Dr. Ferencz Andrea	Sebészeti Oktató és Kutató Intézet	A szervtranszplantáció klinikai vonatkozásai és kísérletes vizsgálata
A XX. század egyik legnagyobb orvostudományi eredménye a szervátültetések klinikai megvalósulása volt. A sebészi technika fejlődésével és az egyre korszerűbb immunszuppresszáns terápia bevezetésével ma a szervtranszplantáció világszerte elterjedt beavatkozás. Magyarországon négy egyetemi Transzplantációs Centrum működik, ahol évente kb. 400 viscerális szerv átültetése valósul meg. A Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján jelenleg cadaver és élő donoros vesetranszplantáció, valamint cadaver hasnyálmirigy és kombinált vese-hasnyálmirigy átültetést végzünk. A szervtranszplantáció témakörében jelenleg is folynak klinikai vizsgálatok, valamint állatkísérletes kutatások kollaborációs munkák keretében. A program széles körű lehetőséget		

ad a szervátültetés témájában klinikai vizsgálatok végzésére. Biztosítja a klinikai problémát alapul vevő állatkísérletes modellek kidolgozását, valamint a kollaborációs kapcsolatok révén korszerű vizsgálatok elvégzését. **Kutatási témák:** 1. Szteroid megvonásos és Calcineurin-inhibitor mentes gyógyszerkombináció klinikai vizsgálata transzplantált betegeknél 2. A hasnyálmirigy transzplantáció kockázati faktorainak felmérése klinikai beteganyagon 3. Az atherosclerosis és a transzplantáció összefüggéseinek áttekintése 4. A pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) hatásának vizsgálata vese ischémia/reperfúziót követően állatkísérletes modellben 5. A vékonybél transzplantáció során fellépő ischémia/reperfúzió kísérletes vizsgálata és kivédésének lehetőségei.