

A rendszeres fizikai aktivitás egészségvédő hatásáért felelős molekuláris mechanizmusok vizsgálata

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Garai Kitti

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Kvell Krisztián

Társtémavezető: Prof. Dr. Wilhelm Márta

Programvezető: Prof. Dr. Berki Tímea

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Szekeres Júlia

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar



OGYDHT

Pécs, 2022.

1. ÁLTALÁNOS BEVEZETÉS

1.1. Általános irodalmi áttekintés

Egyre több állatkísérletekből származó bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a core öregedési folyamatokat célzó intervenciók nemcsak meghosszabbítják az élettartamot, hanem képesek megelőzni az életkorral összefüggő betegségeket is. A legtöbb krónikus betegség az életévek során folytatott egészségtelen életmód következménye, így a leghatékonyabb morbiditás csökkenést a korai élet évektől kezdve alkalmazott intervenciók segítségével lehetne elérni. Az elmúlt évek kutatási eredményei alapján megállapítható, hogy a rendszeres fizikai aktivitás (továbbiakban PA) képes csökkenti a kardiovaszkuláris betegségek, rosszindulatú daganatok, neurodegeneratív állapotok, cukorbetegség, osteoporózis, valamint az elhízás következtében fellépő megbetegedések és a korai halálozási esetek számát.

Azonban ma még meglehetősen hiányosak az ismereteink azokról a testmozgás által kiváltott molekuláris jelekről, valamint mechanizmusokról, amiken keresztül a rendszeres PA képes az egyes betegségek megelőzésére vagy a meglévők enyhítésére. Ugyanakkor, ezeknek a biológiai folyamatoknak a jobb megértése lehetővé tenné a célzott edzésprogramok és a testmozgás pozitív hatásait „imitáló” farmakológiai intervenciók kidolgozását.

1.2. Kombinált rezisztencia és aerob edzésprogram (egyidejű rezisztencia és aerob edzés)

A fizikai aktivitásra vonatkozó ajánlások (WHO) erősen javasolják mind az állóképességet, mind az erőnlétet fejlesztő gyakorlatok beépítését az edzésprogramokba az inaktivitással kapcsolatos kockázati tényezők mérséklése, valamint megelőzése érdekében. Az aerob és a rezisztenciaedzések azonban eltérő biológiai adaptációkat váltanak ki. Ezért különös figyelmet igényel a kombinált edzésprogramok (továbbiakban CT) körültekintő megtervezése, az erő- és állóképességi edzések által indukált adaptációs mechanizmusok optimalizálása, az általános egészség javítása szempontjából. Annak ellenére, hogy a CT-t több évtizede alkalmazzák a gyakorlatban, hiszen kevés sportágról lehet elmondani, hogy csak állóképességi, vagy csak erő alapú gyakorlatokból épülne fel, tudományos érdeklődés rövidebb ideje kíséri. Valójában azonban az optimális teljesítményhez az erő- és állóképesség kombinációja szükséges.

1.2.1. Kombinált edzésprogram hatása a vér lipidekre és lipoproteinekre

Az előrejelzések szerint a fejlett országokban a szív és érrendszeri betegségek lesznek a fő halálokok. Mind az epidemiológiai, mind az esettanulmányok kimutatták, hogy az LDL-C: HDL-C arány a koszorúér-betegségek kockázatának erős prediktora. Köztudott, hogy az állóképességi edzés javítja a lipidprofilot és ez által képes csökkenteni a szív- és érrendszeri

betegségek kockázatát. Azonban, máig viszonylag kevés tanulmány vizsgálta, hogy miként hat a CT az éhgyomri lipidprofilra. Az eddigi kutatási eredményekből az látszik, hogy számos populációban javíthatja a diszlipidémia paramétereit, ami nem meglepő, ha figyelembe vesszük az állóképességi és erőnléti edzések HDL-C és TG értékekre gyakorolt pozitív hatásait külön-külön. Ésszerűnek tűnik ezért azt feltételezni, hogy az állóképességi és erőgyakorlatok kombinációja additív, pozitív hatást fejt ki a lipidprofil javulására.

1.2.2. Kombinált edzésprogram hatása a glikémiás szabályozásra

A 2-es típusú cukorbetegség és a metabolikus szindróma megelőzésében és kezelésében az életmódváltást, beleértve a megfelelő diéta betartását és a PA mennyiségének növelését a legfőbb nem-farmakológiai stratégiának tekintik. Mivel a CT ötvözi az állóképességi és a rezisztencia edzések előnyeit, képes a 2-es típusú cukorbeteg metabolikus reakcióinak optimalizálására. Egyes vizsgálatok egészséges férfiaknál az éhgyomri glükózkoncentráció nagyobb mértékű javulásáról számoltak be CT, mint csak állóképességi, vagy erőnléti edzések után, mely azt sugallja, hogy a CT a glükóz metabolizmusra jelentős hatást fejthet ki még egészséges személyeknél is.

1.2.3. Kombinált edzésprogram hatása a vérnyomásra és a vaszkuláris adaptációra

A magas vérnyomás kardiovaszkuláris rizikófaktor, mely az érrendszer szerkezetének és működésének megváltozásával jár együtt. Még normotenzív tartományban is megfigyelhető összefüggés van a vérnyomás emelkedése és a kardiovaszkuláris kockázat között, ami hangsúlyozza, hogy a jövőben jól alkalmazható módszerekre lenne szükség a vérnyomás fokozatos emelkedésének megelőzésére és késleltetésére. Míg korábban állóképességi gyakorlatokat javasoltak a vérnyomáscsökkentő kezeléseknél, ma már a CT elfogadott, és egyben ajánlott a magas vérnyomás megelőzésére és kezelésére is. A CT vérnyomásra gyakorolt hatását elemző 68 vizsgálat metaanalízise kimutatta, hogy összességében a szisztolés vérnyomás 3,2 Hgmm-el, a diasztolés vérnyomás 2,5 Hgmm-el csökkent a nem edzett kontroll csoporthoz képest. Bizonyíték van rá ugyanakkor, hogy az állóképességi és az erőnléti gyakorlatok sorrendje befolyásolhatja a vaszkuláris adaptáció mértékét. Okamoto és mtsai (2007) kimutatták, hogy ha a CT erőgyakorlatokkal kezdődött, a fiatal nők és férfiak endotél funkciója javult, míg fordított sorrendben nem észleltek változást.

1.2.4. Kombinált edzésprogram hatása a teljesítményre

Egy újabb metaanalízis kimutatta, hogy egy jól felépített CT program jelentős $VO_2\max$ adaptációt is eredményezhet. A kardiorespiratorikus fittség ($VO_2\max$) és az izomerő kettő, egymástól független, de jelentős egészségügyi markerek. A $VO_2\max$ fordított összefüggést mutat a szívkoszorúér, a szív és az érrendszer megbetegedéseivel, valamint a különböző daganatos kórképekkel. Köztudott, hogy a különböző edzésmódszerek alkalmazása fontos, de ugyanakkor ezek nem azonos, egészséggel összefüggő élettani adaptációkat eredményeznek. Sajnos a szabadidő hiánya jelenti a fejlett országokban a legfőbb akadályt. Ezért, a közelmúltban kevésbé időigényes edzésmódszerek jelentek meg, melyek lehetővé teszik a testmozgásból származó potenciális egészségügyi előnyök maximalizálását.

1.3. A rendszeres PA hatása az immunrendszerre

Az optimálisan működő immunrendszer központi szerepet játszik az egészség fenntartásában. Mivel az immunrendszer nem elszigetelten működik, ezért nagymértékben befolyásolják különféle külső tényezők, beleértve a PA-t is. Napjainkban még kevésbé egyértelmű a CT immunfolyamatokra gyakorolt hatása. Számos tanulmány ugyanakkor alátámasztotta, hogy szoros összefüggés van a PA szintje, az immunitás és az egyes betegségek előfordulása között. Az egész élet során fenntartott PA hatása az immunrendszer öregedésére még nagyrészt ismeretlen. E kérdés megválaszolására egy tanulmány 55 és 79 év közötti fizikailag aktív nőket és férfiakat vizsgált, akik életük nagy részében magas PA-i szintet tartottak fenn. Az alanyok az életkor előrehaladtával jelentkező fiziológiai funkcióváltozásokat, mint például izomtömeg- és funkcióvesztést (szarkopénia), csökkent inzulinérzékenységet, emelkedett koleszterinszintet és magas vérnyomást ritkán mutattak. Kevés jelét mutatták továbbá az immunszeneszcenciának is, melynek egyik markere a tímusz naiv T-sejt termelő képességének csökkenése. Érdekes módon a tímusból frissen kilépett naiv T-sejtek (recent thymic emigrants, RTE) száma hasonló volt, mint a fiatal felnőtteké. Egy másik, egészséges 18-61 év közötti férfiakat vizsgáló tanulmányban (n=102) szintén pozitív korrelációt mutattak ki a $VO_2\max$ és a naiv T-sejtek száma között. Sőt, a legmagasabb $VO_2\max$ tartományban lévő személyeknek kisebb volt a szeneszcens $CD28^- CD57^+ CD4^+$ és $CD8^+$ T-sejt szintje is.

Az említett kutatási eredmények alapján a PA képes lehet ellensúlyozni az öregedéssel járó mechanizmusokat, ezáltal pedig javítani az időskori jóllétet. Azonban ahhoz, hogy megerősítsük az ok-okozati összefüggéseket további humán intervenciós tanulmányok szükségesek.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Dolgozatomban két külön fejezetben ismertetem a kutatócsoportunk által kidolgozott és alkalmazott 6 hónapos, kombinált erőnléti és állóképességi gyakorlatokból álló edzésprogram vizsgálatainak eredményeit és megbeszélésüket. Célkitűzéseink a következők voltak:

1. A napjainkig publikált tanulmányok ugyan hangsúlyozzák a rendszeres testmozgással járó főbb, pozitív hatásokat, valamint az inaktív és aktív állapotok közötti különbségeket, de kevés figyelmet fordítanak az egyének közötti különbségekre, annak ellenére, hogy a csoportszinten dokumentált hatások nem biztos, hogy mindig jól tükrözik az egyének szintjén bekövetkező adaptációs változásokat. Ebből következik, hogy napjainkban még kevésbé ismert a hosszútávú rendszeres testmozgás, különösen a kombinált edzésprogramok egyénre gyakorolt hatása. Ezért, célunk volt megvizsgálni, hogy **3 és 6 hónapos, személyre szabott, kombinált edzésprogram milyen hatást gyakorol az egyén szintjén, fiatal, egészséges, de fizikailag inaktív személyek sportélettani, metabolikus, valamint immunológiai paramétereire** különböző biostatisztikai módszerek alkalmazásával.
2. Ma még meglehetősen hiányosak az ismereteink, azokról a testmozgás által indukált molekuláris jelekről és mechanizmusokról, amik révén a rendszeres PA képes az egyes betegségek megelőzésére, vagy a már meglévők enyhítésére. Ezért, célunk volt megvizsgálni **a rövid távú (fél éves) és hosszú távú (legalább 25 éves) rendszeres testmozgás hatását a keringő exoszómális mikroRNS (exomiR) profilra, valamint azonosítani a szignifikáns változást mutató exomiR-ek által szabályozott biológiai útvonalakat.**

3. A kombinált edzéshez különböző mértékben adaptálódó high- és low-responder személyek azonosítása biostatistikai módszerek segítségével

3.1. BEVEZETÉS I.

3.1.1. A high- és low-responder jelenség általános áttekintése

A sporttudományi vizsgálatok döntő többségére jellemző, hogy az edzésprogramban résztvevő személyek válaszreakcióit általánosan, $\text{átlag} \pm \text{szórás}$ megadásával jellemzik. Ez azonban azt sugallja, hogy a csoport átlaga jól reprezentálja az adott edzésprogram által indukált egyéni válaszokat. A valóságban azonban gyakrabban fordul elő, hogy a résztvevő egyének hasonló helyett, inkább az edzésválaszok széles skáláját mutatják, vagyis a csoport szintjén dokumentált hatások nem minden esetben mutatják jól, az egyén szintjén végbemenő változásokat. Sőt, sok esetben akár el is fedhetik a valódi változásokat. Ez a jelenség megfigyelhető szinte valamennyi sporttudományi kutatásban, de kimondottan kevés tanulmány foglalkozott eddig vele részletesen.

A rendelkezésünkre álló irodalmi adatok alapján megkülönböztethetünk nagy válaszadó (high responder) és alacsony válaszadó (low responder) személyeket (a továbbiakban HiR és LR). HiR-ek közé sorolhatók azok az egyének, akik kivételesen nagy fejlődést mutatnak egy, vagy akár több vizsgált paraméterük esetén. A tartomány másik végén pedig az LR-ek helyezkednek el, vagyis azok a személyek, akik kivételesen alacsony válaszreakciót mutatnak. Ez a jelenség különös aggodalomra adhat okot, hiszen egyes személyek nem képesek olyan mértékben részesülni a rendszeres testedzéssel járó egészségügyi előnyökből, mint mások. Éppen ezért, a HiR és LR jelenség megértése a jövőben mélyebb betekintést nyújtana az edzésadaptációs és a rendszeres testmozgás által indukált preventív mechanizmusokba, továbbá az edzésválaszok nem genetikailag meghatározott faktorainak mélyebb megértése révén, ezek a tényezők a jövőben potenciálisan kezelhetőbbekké válnának az optimális edzés hatás érdekében.

A jelenleg rendelkezésre álló kutatási eredmények alapján a következő faktorok jelentős hatással lehetnek az edzésválaszokban megfigyelhető interindividuális különbségek kialakulására:

3.1.2. Genotípus, genetikai potenciál

3.1.3. Az edzésadaptáció jellegét befolyásoló tényezők

3.1.4. Az alkalmazott edzésprogram sajátosságai

3.2. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK I.

3.2.1. A kutatás résztvevői

Életmódváltó csoportunkba összesen 25 résztvevőt (férfi: $n=3$ és nő: $n=22$) toboroztunk. A résztvevők egészséges, de fizikailag inaktív fiatal (életkor: $25 \text{ év} \pm 4,12$) egyetemisták voltak, akik a programot megelőző 6 hónapban nem végeztek rendszeres testmozgást. Az életmódváltó program résztvevőinek heti 3 edzése volt 6 hónapon keresztül. A rendszeres testmozgáson alapuló programunkat végül 20 fő teljesítette sikeresen, melynek alapja az edzések legalább 85%-án való részvétel volt. Végül 14 résztvevő (férfi: $n=2$; életkor: $23 \pm 1,98$ és nő: $n=12$; életkor: $25 \pm 3,73$) adatait használtuk fel a HiR és LR statisztikai elemzések során.

A következő módszereket alkalmaztuk vizsgálataink során:

3.2.2. A 6 hónapos kombinált edzésprogram felépítése és menete

3.2.3. A vizsgálat menete

3.2.4. Hat perces gyaloglóteszt (6MWT)

3.2.5. A fizikai aktivitás vizsgálata aktigráffal

3.2.6 Pulzusmonitorozás Polar Team System segítségével

3.2.7. Vérminták gyűjtése

3.2.8. hTREC (T-sejt receptor excíziós körök) abszolút kópiaszámának meghatározása Digitális PCR készülék segítségével

3.2.9. High- és low-responder személyek csoportosítása

3.2.10. Mesterséges neuronális hálózatok alkalmazása az életmódváltó program hatékonyságának értékeléshez

3.3. EREDMÉNYEK I.

3.3.1. Élettani paraméterek

Mivel a klasszikus élettani paraméterek rendszeres testmozgás hatására bekövetkező változásai az irodalomban jól leírtak, így ezeknek a paramétereknek (szedentális zónában eltöltött idő, szisztolés és diasztolés vérnyomás, 6 perces gyaloglóteszt során megtett távolság, és az ebből becsült relVO_2max) a mérése és értékelése a 3 majd 6 hónap rendszeres testmozgást követően segített validálni az alkalmazott edzésprogramot. Az összes vizsgált paraméter esetén nagy egyéni különbségeket találtunk, ezért K-közép klaszteranalízist alkalmaztunk, két homogénebb csoport azonosítására. Klaszteranalízis segítségével sikerült egymástól szignifikánsan elkülönülő klasztereket létrehozni 3 és 6 hónap rendszeres testmozgást követően egyaránt.

A résztvevők szedentális (inaktív) zónában eltöltött idejét 3×7 napon keresztül rögzítettük aktigráf készülékkel. Fő célunk a programon kívüli habituális PA-ban jelentkező inter-individuális különbségek kimutatása volt. A nagy egyéni különbségek lehetővé tették a nagyobb (HPA) és alacsonyabb PA-ú (LPA) klaszterek elkülönítését egymástól. Mind félidőben (3. hónap), mind 6 hónap rendszeres PA-t követően. A HPA és LPA klaszterek szignifikánsan elkülönültek egymástól ($p < 0,001$). Jól megfigyelhető, hogy a csoportszintű változások elrejtették volna, hogy vannak aktívabb és kevésbé aktív személyek is.

Bár a szisztolés (SBP) és a diasztolés (DBP) vérnyomás egyaránt csökkent, csoport szinten nem volt kimutatható statisztikailag szignifikáns változás, feltehetően a nagy egyének közötti különbségek miatt. Ugyanakkor klaszteranalízis segítségével egymástól szignifikánsan elkülöníthető csoportokat tudtunk azonosítani a SBP (0-3: $p < 0,001$; 0-6: $p < 0,001$) és DBP-nél is (0-3: $p < 0,001$; 0-6: $p < 0,01$).

Csoport szinten, a 6MWT során megtett távolságnál a program végén szignifikáns javulás volt kimutatható ($p = 0,001$). Emellett megfigyelhető volt a HiR-ek arányának javulása, bár az abszolút változások átlaga kisebb lett.

Mivel a fizikai teljesítmény korrelál az aerob kapacitással, ezért a relatív VO_2max -ot is értékeltük. Amint az várható volt, a VO_2max növekszik a HiR egyénekben a rendszeres PA hatására. A relVO_2max -nál is ugyancsak elmondható, hogy növekedett a HiR-ek prevalenciája a 6. hónapra, de a klaszterben lévő személyek abszolút változásának átlaga csökkent, ami azt jelzi, hogy bár kisebb mértékű fejlődés volt kimutatható, de több résztvevőnél.

3.3.2. A glükóz és lipid anyagcsere változásai

Csoportszinten az interindividuális különbségek ellenére szignifikáns változás volt kimutatható 3 és 6 hónap rendszeres PA után az inzulin (0-3: $p = 0,005$; 0-6: $p = 0,026$) és 6 hónap rendszeres

PA után a glükóz (0-6: $p=0,012$) éhgyomri szintjében. Meglepő módon a glükóz, az inzulin, a HDL és az LDL rendszeres testmozgásra adott egyéni különbségeit nagyon kevesen vizsgálták eddig. Mind a négy metabolikus paraméter a HiR és LR egyedek szignifikáns szegregációját mutatja, bár eltérő mértékben (glükóz: 0-3: $p<0,001$; 0-6: $p<0,01$); (inzulin: 0-3: $p<0,01$; 0-6: $p<0,001$); (HDL: 0-3: $p<0,01$; 0-6: $p<0,01$); (LDL: 0-3: $p<0,001$; 0-6: $p<0,001$).

3.3.3. Az immunrendszerrel asszociálható paraméterek

A szakirodalmi adatok alapján a hosszútávú rendszeres, mérsékelt intenzitású testmozgás pozitív hatással van az immunrendszerre, a krónikus alacsony szintű stressz miatt, amelyet hormézisnek is nevezünk. Bár nagy egyéni különbségek detektálhatók, csoport szinten a kortizol-szint szignifikánsan emelkedik a 6. hónapra ($p=0,000$). A CRP értékekben a HiR és LR-ek közötti különbség nagyobb 3 hónap után, mint 6 hónap rendszeres testmozgást követően, amit a szignifikancia szint erőssége is jelez (0-3: $p<0,001$; 0-6: $p<0,05$). Az emelkedett kortizolszintről ismert, hogy csökkenti a limfocitaszámot. Ezt alá is támasztják eredményeink, mivel 6. hónapra a kortizolszint emelkedés mellett, a limfocitaszámban szignifikáns ($p=0,015$) csökkenés volt kimutatható.

Korábbi kutatások beszámoltak arról, hogy a rendszeres mérsékelt testmozgás mellett javult a csecsemőmirigy naiv T-sejt termelő képessége. Ennek kiderítésére digitális PCR mérést végeztünk. Célunk a hTREC kópiaszám meghatározása volt. A hTREC a T-sejt-receptor (TcR) génátrendeződésének mellékterméke, mely a timociták érése során keletkezik a csecsemőmirigyben. A mi adataink szintén alátámasztják, hogy a mérsékelt rendszeres testmozgás fokozza a csecsemőmirigy működését, hiszen az alanyok jelentős részénél hTREC kópiaszám emelkedés volt kimutatható.

3.3.4. Mesterséges neurális hálózat (ANN) analízis

Ezt követően ANN analízist alkalmaztunk az egyes paraméterek közötti korrelációs minták meghatározásához. Egy élettani paraméter (szedentális állapot=inaktív állapotban töltött idő hossza percekben), egy metabolikus paraméter (inzulin) és egy molekuláris immunológiai paraméter (hTREC) kópiaszám) mutatta a legerősebb korrelációt a többi analizált paraméterrel, ezért ezt a három paramétert mastermind paraméternek neveztük el.

3.4. DISZKUSSZIÓ I.

A 6 hónapos rendszeres PA több egészségügyi és fizikai teljesítménnyel összefüggő paraméter javulását eredményezte, azaz csökkent a szedentális zónában eltöltött idő mennyisége (Δ :-677

min), a SBP (Δ :-6,8 Hgmm), a DBP (Δ :-1,8 Hgmm), az éhgyromi glükóz szint (Δ : -1,08 mmol/l), az LDL (Δ :-0,02 mmol/l), a CRP (Δ : -0,57 mg/l), a limfocitaszám (Δ : -0,66), míg növekedett a 6MWD (Δ :+60,7 m), a relVO_2max (Δ :3,7 ml/kg/min), az éhgyomri inzulin szint (Δ :+23,7 pmol/l), a HDL (Δ : +0,15 mmol/l), a kortizol (Δ : +180,5 mmol/l), valamint a hTREC (Δ : +3,58 kópia/ μ l). Ezek az eredmények összhangban vannak számos metaanalízis eredményével, melyek azt mutatják, hogy a CT intervenciók többféle szinten pozitív hatást gyakorolnak az egészségre, időhatékonyan, mind egészséges, mind pedig életmód-indukálta krónikus betegségben szenvedő személyeknél. Azonban, a pozitív irányú csoportválaszok mellett jelentős egyéni különbségek is megfigyelhetők voltak.

Eredményeink alátámasztják, hogy bár elkülöníthetők a HiR és LR személyek, de ez a besorolás csak egyetlen paraméterre és egy konkrét alkalmazott edzésprotokollra alkalmas. Eredményeinkkel összhangban Barbelho és mstai 2017-ben kimutatták egy 12 hetes rezisztencia edzésprogram során, hogy a résztvevők mindegyike javulást mutatott legalább egy vizsgálati változóban. Emellett, számos egészséggel asszociálható vizsgált paraméternél megfigyelhettük, hogy az idő előrehaladtával egyre csökkent az adverz reakciókat adó személyek száma. Ezzel kapcsolatban Ross és mtsai (2015) szintén kimutatták, hogy az edzésintenzitást fokozatosan növelve, az idő előrehaladtával a LR-ek előfordulása fokozatosan csökken, végül eltűnik.

Korábban még nem vizsgálták a glükóz, a kortizol, a CRP, a limfocitaszám és a hTREC paraméterek rendszeres testmozgás okozta egyéni különbségeit. Ugyanakkor az ANN analízis eredményeink arra utalnak, hogy 6 hónap rendszeres PA után a szedentális zónában eltöltött idő mennyisége mellett az inzulin és a hTREC vizsgálati változók azok, amelyek fontos meghatározói lehetnek annak, hogy ki mennyire reagál a rendszeres testmozgásra. Ezért ezeknek a mastermind paramétereknek a részletesebb, nagyobb elemszámmal történő vizsgálata a jövőben rendkívül fontos lenne.

3.5. KONKLÚZIÓ I.

Eredményeink megerősítették, hogy a CT számos pozitív javulást eredményez fiatal felnőtt, korábban szedentális életmódot folytató résztvevőben. Az itt leírt HiR és LR jelenség nem korlátozódik a vizsgált változókra, mindenütt jelen van és a sporttudományi kutatások nagy százalékában megfigyelhető. Bizonyítható, hogy jelentős heterogenitás mutatkozik az egyéni kockázati tényezők fiziológiai mutatóiban rendszeres PA hatására. Jelen adatokból az látszik, hogy a szedentális állapotban eltöltött idő mennyisége, az éhgyomri inzulin és a hTREC

változásai jelentős hatással lehetnek a rendszeres testmozgásra adott egyéni reakciókra, ezért ezeknek a paramétereknek a részletes vizsgálata a jövőben rendkívül fontos.

4. Rövid és hosszútávú fizikai aktivitás hatása a keringő exoszómális miRNS profilra

4.1.BEVEZETÉS II.

4.1.1. A testmozgás és az extracelluláris vezikulák kapcsolata

Napjainkban a miokin elmélet mellett egyre több kutatási eredmény alátámasztja az extracelluláris vezikulák (EV), különösen az exoszómák fontosságának a szerepét az intercelluláris kommunikáció elősegítésében testmozgás során. Az EV-k sejtekből származó, membránnal körülvett struktúrák. Keletkezés, méret és fehérjetartalom alapján 3 populációjukat különböztetjük meg: exoszómák (50-150 nm), mikrovezikulák (150-1000 nm), és apoptotikus testek (800-5000 nm). Az exoszómák populációja jelenleg a legjobban vizsgált és jellemzett. Az exoszómák keletkezésük során a multivezikuláris testek plazmamembránnal való fúziójával ürülnek az extracelluláris térbe. Amint a recipiens sejt plazmamembránjához kötődnek, tartalmuk az RNS, DNS, fehérjemolekulák és metabolitok (bár összetételük erősen függ a stimuláció fajtájától is) felszabadulnak a recipiens sejt citoplazmájában, ezáltal befolyásolva annak működését. Az exoszómák keletkezésüknek megfelelően endoszómális markereket is hordoznak (például CD9, CD63, CD81, Tsg101), így viszonylag könnyen azonosíthatók.

Az eddig rendelkezésre álló tanulmányok azt sugallják, hogy az EV-k fontos mediátorai lehetnek a szisztémás edzésadaptációnak, valamint kiváló célpontok azoknak a keringő faktoroknak a feltárásában, melyek az egyes szervrendszerekben a testmozgás által indukált egészségügyi előnyök alapját képezik.

Az exoszómák által szállított molekulák közül a miRNS-ek kisméretű, nem kódoló RNS-ek, melyek a génexpresszió fontos szabályozói a transzkriptum lebontásán és a transláció gátlásán keresztül, valamint hosszútávú jelátviteli molekulaként is működhetnek. Fiziológias és patológias stressz esetén módosíthatják a génexpressziót, ezáltal tökéletes helyzetben vannak ahhoz, hogy részt vegyenek az egyes betegségek kialakításában.

Tekintettel arra, hogy a keringő exoszómák a szervezet fiziológiai és patofiziológiai állapotait tükrözik, és $\sim 10^{10}$ partikula/ml nagyságrendűek, nagy szükség van a testmozgás során felszabaduló exoszómák funkcionális hatásainak feltárására. Ezért további kutatások szükségesek különféle edzésmódokkal és időtartamokkal, hogy mélyebben megértsük az exoszómák és az általuk szállított "rakomány" (cargo), különös tekintettel a miRNS-ek szerepét a krónikus betegségek megelőzésében. A kutatás fontosságát mutatja, hogy a

közelmúltban a National Institute of Health létrehozott egy közös alapprogramot (Common Fund Program) a PA egészségügyi előnyei mögött lévő molekuláris transzduzerek mélyebb megértése céljából.

4.2. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK II.

4.2.1. A kutatás résztvevői

A jelen kutatás résztvevői egészséges, de fizikailag inaktív fiatalok ($n = 14$; életkor: 23 ± 2 év), valamint edzett, senior ($n = 11$; életkor: 62 ± 6 év) személyek voltak. Az alanyoknak nem volt ismert krónikus betegségük (például anyagcserezavar, szív- és érrendszeri, daganatos megbetegedés stb.). Az egészséges, mozgásszegény életmódot élő fiatalok fél éven keresztül (továbbiakban 0,5 év) heti háromszor közepes intenzitású, kombinált edzést végeztek, személyi edző felügyelete alatt. Az edzett, senior alanyok, pedig legalább 25 éve rendszeresen sportoltak.

A következő módszereket alkalmaztuk vizsgálataink során:

4.2.2. Alkalmazott edzésprotokollok

4.2.3. Vérszérum gyűjtése és előkészítése

4.2.4. Szérumból exoszómák izolálása

4.2.5. Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) mérés Nanosight NS300 készülékkel

4.2.6. Immunfluoreszcens jelölés (CD63, CD81)

4.2.7. Transzmissziós elektronmikroszkópia (TEM)

4.2.8. exomiR expressziós vizsgálat

4.2.9. Statisztikai analízis

4.2.10. miRNS target gén és pathway-elemzés

4.3. EREDMÉNYEK II.

4.3.1. Antropometriai és fiziológiai paraméterek

Fél év rendszeres testmozgást követően a korábban inaktív fiatal résztvevők szignifikáns javulást mutattak a relVO_2max , valamint a glükóz- és lipidanyagcsere paramétereikben. A vizsgálatban résztvevő seniorok összes vizsgált fiziológiai paramétere a normál tartományon belül volt, sőt relVO_2max értékeik az életkoruknak megfelelő referenciatartománynál (relVO_2max : 26-28 ml/kg/min) jobbak voltak.

4.3.2. A szérumból izolált exoszómák validálása

A szérumból dúsított exoszómákat először TEM-el vizsgáltuk. A TEM vizsgálat jellegzetes exoszómális morfológiát mutatott az izolált frakcióban. Az NTA analízis lehetővé tette a méreteloszlás és a koncentráció meghatározását. Az izolált partikulák átlagos átmérője ($n=9$) $143,2 \pm 16,43$ nm volt, ami az exoszómák mérettartományába esik. A partikula koncentrációk ($n=9$) $1,97 \times 10^{10}$ és $3,75 \times 10^{10}$ partikula/ml között változtak az egyes izolátumokban. Ezen felül pedig az izolált részecskék fluoreszcens antitestekkel való jelölése megerősítette az exoszóma marker fehérjék jelenlétét. Az FM:LSM százalékos arány 83,87% volt a CD63 és 76,95% CD81 esetén.

4.3.3. exomiR expressziós mintázat 0,5 év rendszeres testmozgást követően

A szérum exomiR expressziójának rendszeres PA-al összefüggő változásainak tanulmányozására amplifikációmentes Nanostring technológiát alkalmaztunk. A nyers adatok elemzése és normalizálása után összesen 54 exomiR-t azonosítottunk. Szignifikáns különbségeket figyeltünk meg számos exomiR esetében (let-7a-5p, $p<0,05$; let-7g-5p, $p<0,05$; miR-130a-3p, $\text{FDR}<0,05$; miR-142-3p, $p<0,05$; miR-150-5p, $p<0,05$; miR-15a-5p, $p<0,05$; miR-15b-5p, $\text{FDR}<0,05$; miR-199a-3p, $\text{FDR}<0,05$; miR-199b-3p, $\text{FDR}<0,05$; miR-223-3p, $\text{FDR}<0,05$; miR-23a-3p, $\text{FDR}<0,05$; miR-451a-3p, $\text{FDR}<0,05$; miR-126-3p, $p<0,05$; miR-199a-5p, $p<0,05$; miR-21-5p, $\text{FDR}<0,05$; miR-25-3p, $p<0,05$; miR-374a-5p, $p<0,05$) (ArrayExpress hozzáférési szám: E-MTAB-10067).

4.3.4. ExomiR átfedések a 0,5 éves edzésben résztvevők és a 25+ év aktív csoportok között

Továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy a fiataloknál 0,5 éves rendszeres testmozgás után eltérően kifejeződő exomiR-ek, vajon hasonlóképpen szabályozódnak-e a senior edzett csoportban. E célból hierarchikus klaszteranalízist hajtottunk végre. A 0,5 éves és 25+ év csoport exomiR

expressziós profil teljesen eltért az inaktív állapottól. Ugyanakkor, a 0,5 éve aktív fiatal és legalább 25 éve aktív senior csoportok nagyon hasonló exomiR expressziós mintázatot mutattak. 12 átfedést mutató exomiR-t (let-7a-5p; let-7g-5p; miR-130a-3p; miR-142-3p; miR-150-5p; miR-15a-5p; miR-15b-5p; miR-199a-3p; miR-199b-3p; miR-223-3p; miR-23a-3p és miR-451a-3p) sikerült azonosítani (alapállapot vs. 0,5 év és alapvonal vs. 25+ év).

4.3.5. Pathway analízis

Annak érdekében, hogy jobban megértsük, hogyan járulhat hozzá a 12 azonosított exomiR a testmozgás egészségügyi előnyeéhez, pathway analízist végeztünk. Az egyes exomiR-ek általi célgének és útvonalak feltárásának céljából a KEGG adatbázist használtuk. Összesen 38 szignifikánsan érintett KEGG jelátviteli útvonalat sikerült azonosítanunk. A legtöbb mRNS (148 gén) a „pathways in cancer” útvonalokon helyezkedett el. A 148 gént összesen négy exomiR (let-7a-5p; let-7g-5p; miR-15b-5p; miR-23a-3p) célozta meg a 12-ből.

4.4. DISZKUSSZIÓ II.

Jelen tanulmányban, legjobb tudásunk szerint elsőként vizsgáltuk meg a rövidtávú (0,5 év) és a hosszútávú (legalább 25 év) rendszeres testmozgás hatását a keringő exomiR profilra, amplifikációmentes Nanostring platformot használva. A legtöbb vizsgálat eddig elsősorban az akut terhelés hatására felszabaduló exoszómák és a szállított cargo karakterizálására fókuszált főként amplifikáción alapuló módszerek felhasználásával. A jelen tanulmányban alkalmazott technológia nemcsak amplifikációmentes, hanem érzékeny, robusztus és könnyen reprodukálható is. Elemzésünk jelentős számú, eltérően expresszálódó exomiR-t mutatott ki az egyes csoportok között. Összesen 12 olyan exomiR-t sikerült detektálni, amelyek szintje mindkét aktív csoportban (0,5 év és 25+ év) eltérően ($p < 0,05$) regulálódott az inaktív állapothoz képest. Az aktív csoportokban hasonlóan expresszálódó szérumból dúsított exomiR-ek KEGG-pathway analízise megerősítette a TGF- β ta-, p53- és mTOR szignál transzdukciós utak szabályozásában való fontos részvételüket. Megfigyeléseinket alátámasztja, hogy a rendszeres PA csökkenti a daganatos megbetegedések kockázatát. Továbbá, hogy a daganatos megbetegedések általános előfordulása szignifikánsan alacsonyabb a sportolók körében, mint az átlagos populációban.

Napjainkig számos krónikus betegséggel összefüggésben megvizsgálták már az általunk azonosított 12 exomiR expresszióját, mely alátámasztja következtetéseinket. Például, a miR-23a, miR-451a, miR-223-3p és miR-150-5p emelkedett expresszióját már több különböző típusú daganatos beteg (mell-, gyomor-, hasnyálmirigy, tüdőkarcinóma) szérumában

kimutatták. Továbbá, a legújabb kutatási eredmények azt is alátámasztották, hogy elsősorban exoszómális rakományként szállítódnak. Fontos megemlíteni, hogy az általunk azonosított 12-ből miRNS-ből 5 (let-7g-5p; miR-15a-5p, miR-199b-3p, miR-223-3p, miR-23a-3p) exomiR-ről Rani és mtsai (2017) szintén kimutatták, hogy exoszómális gyakoriságuk pozitív korrelációt mutat az életkorral és köztudott, hogy ezek a daganatos megbetegedések elsősorban idősebb korban jelentkeznek.

Úgy tűnik, hogy mind a 0,5 éves mind az élethosszig tartó testmozgás képes csökkenteni az életkorral és a daganatos megbetegedésekkel összefüggő exomiR-ek gyakoriságát. Azonban a testmozgás által regulált exomiR-ek daganatos megbetegedések szabályozásában való szerepének kutatása még meglehetősen korai fázisban tart, ezért további vizsgálatokra van szükség ezen a tudományterületen.

4.5. KONKLÚZIÓ II.

Mind a rövid (0,5 év), mind a hosszú távú (25 év feletti) rendszeres testmozgás jelentősen megváltoztatja az egészséges egyének szérum exoszómális miRNS-profilját, potenciálisan csökkentve számos daganatos, anyagcsere- és neurodegeneratív betegség kockázatát. Amplifikációmentes Nanostring platform és a bioinformatikai elemzés kombinációjával sikerült azonosítani számos olyan irodalomban már jól jellemzett, exoszómákban szállítódó miRNS-t, melyek rendszeres testmozgás hatására a krónikus betegségekkel inverz regulációt mutatnak. A fiziológiai relevanciájukat a miRNS-ek által szabályozott, nagyszámú jelátviteli útvonal is alátámasztja. A jövőben célunk az azonosított exomiR-ek pontos hatásmechanizmusának meghatározása az egyes krónikus betegségekkel összefüggésben.

5. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁS

1. A 6 hónapos CT több egészségügyi és fizikai teljesítménnyel összefüggő paraméter javulását eredményezte, fiatal és egészséges, korábban mozgásszegény életmódot élő egyéneknél.
2. A pozitív irányú csoportválaszok mellett jelentős egyéni különbségeket is kimutattunk, ezért minden egyes vizsgálati változó esetén külön-külön megnéztük a CT-re adott válaszreakciókat.
3. Ellentétben a korábbi tanulmányokkal, melyek a HiR és LR jelenséget egyetlen elsődleges változóra értékelték és csoportosították, mi minden egyes vizsgálati változó esetén külön-külön megnéztük a CT-re adott válaszreakciókat. Eredményeink alátámasztják, hogy bár elkülöníthetők HiR és LR személyek, de ez a besorolás minden paraméter esetén eltérő.
4. Elsőként vizsgáltuk a glükóz, kortizol, CRP, limfocitaszám és hTREC paraméterek rendszeres testmozgás okozta egyéni különbségeit.
5. ANN analízis segítségével sikerült azonosítani három mastermind paramétert (szedentális zónában eltöltött idő mennyisége, inzulin és hTREC), amik fontos meghatározói lehetnek annak, hogy ki milyen mértékben reagál rendszeres testmozgásra.
6. Kimutattuk, hogy az a személy, aki egy vizsgált változóban HiR, nem feltétlenül lesz HiR más vizsgált változó esetén.
7. Számos egészséggel asszociálható paraméter esetén megfigyelhető, hogy az idő előrehaladtával csökken az adverz reakciókat mutató személyek száma.
8. Elsőként vizsgáltuk meg a rövidtávú (0,5 év) és a hosszútávú (legalább 25 év) rendszeres testmozgás hatását a keringő exomiR profilra, amplifikációmentes Nanostring platform segítségével.
9. Összesen 12 exomiR-t sikerült kimutatni, melyek mindkét aktív csoportban (0,5 év és 25+ év) eltérően ($p < 0,05$) regulálódtak az inaktív állapothoz képest.
10. Összesen 38 szignifikánsan megcélzott KEGG jelátviteli útvonalat azonosítottunk és a legtöbb megcélzott mRNS (148 gén) a „pathways in cancer” útvonalakon helyezkedett el.
11. Az azonosított, exoszómákban szállítódó miRNS-ek a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján, leginkább a daganat-megelőzési mechanizmusokban vesznek részt,

beleértve a tumorszuppressziót, öregedési folyamatok késleltetését, az apoptózis indukálását és a gyulladásos folyamatok csökkentését.

6. JÖVŐBELI TERVEK

Mivel a genetikai tényezők a válaszreakció heterogenitásának ~30-50%-áért felelősek irodalmi adatok szerint, valószínűleg más fiziológiai tényezők is szerepet játszanak a PA-ra adott eltérő válaszokban. A fiatalok és serdülők körében előforduló megbetegedések növekvő aránya miatt azonban egyre sürgetőbb megérteni az egyes megelőzési stratégiák hatását, különösen azoknál, akik jól reagálnak (HiR) egy adott edzésprogramra. ANN analízis segítségével sikerült azonosítanunk három potenciális mastermind paramétert (szedentális zónában eltöltött idő mennyisége, inzulin és hTREC), amik fontos meghatározói lehetnek annak, hogy ki milyen mértékben reagál a rendszeres testmozgásra. A jövőben fontos lenne ezen három paraméter hozzájárulásának mélyebb megértése.

Szintén intenzív kutatások folynak a vázizom által a keringésbe bocsátott faktorok pontos természetének megfejtése céljából. A PA által kiváltott miRNS expresszió természetének azonosítására irányuló jövőbeni vizsgálatok feltárhatják a szöveti kommunikáció új mechanizmusait. Tekintettel az edzésprogramokban résztvevő egyének különböző paramétereinek eltérő javulására, az exomiR-ek prognosztikai markerként lehetőséget kínálhatnak az edzésprogramok egyéni testreszabására is. Mára nyilvánvalóvá vált, hogy több, gyakran redundáns szerepkörrel rendelkező útvonal koordinálja az edzésadaptációs válaszokat. Ezért előfordulhat, hogy a konkrét molekuláris célpontra összpontosító vizsgálatok nem elegendőek a dinamikus edzésválasz összetett természetének teljes megfejtéséhez. Így a jövőbeli kutatások fókuszpontját a biológiai útvonalak megértésére kell helyezni, valamint arra, hogyan lehet ezeket összefüggésbe hozni az eltérő edzésválaszokkal.

7. KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

7.1 Értékezés alapjául szolgáló közlemények

Garai, K., Adam, Z., Herczeg, R., Katai, E., Nagy, T., Pal, Sz., Gyenesei, A., Pongracz, E. J., Wilhelm, M., Kvell, K. Artificial Neural Network Correlation and Biostatistics Evaluation of Physiological and Molecular Parameters in Healthy Young Individuals Performing Regular Exercise. *Frontiers in Physiology* 10, (2019). **IF:3,367**

Garai, K., Adam, Z., Herczeg, R., Banfai, K., Gyebrovski, A., Gyenesei, A., Pongracz, E. J., Wilhelm, M., Kvell, K. Physical Activity as a Preventive Lifestyle Intervention Acts Through Specific Exosomal miRNA Species — Evidence From Human Short- and Long-Term Pilot Studies. *Frontiers in Physiology* 12, 1–13 (2021). **IF:4,566**

7.2 Egyéb közlemények

Boda, F., Banfai, K., **Garai, K.,** Curticapean, A., Berta, L., Sipos, E., Kvell, K. Effect of Vipera ammodytes ammodytes Snake Venom on the Human Cytokine Network. *Toxins*, 1– 10. (2018). **IF:3,895**

Banfai, K., **Garai, K.,** Ernszt, D., Pongracz, E. J., Kvell, K. Transgenic exosomes for thymus regeneration. *Frontiers in Immunology* 10, 1–9 (2019). **IF:5,085**

Banfai, K., Ernszt, D., Pap, A., Bai, P., **Garai, K.,** Djeda, B., Pongracz, E. J., Kvell, K. “ Beige ” Cross Talk Between the Immune System and Metabolism. *Frontiers in Endocrinology* 10, 1– 16 (2019). **IF:3,644**

Kovács, N. P., Almási, A., **Garai, K.,** Kuzma, M., Vancea, Sz., Fischer, E., Perjesi, P. Investigation of intestinal elimination and biliary excretion of ibuprofen in control and hyperglycemic rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 1-34. (2019). **IF:1,946**

Boda, F., Banfai, K., **Garai, K.,** Kovacs, B., Almasi, A., Scheffer, D., Sinkler, R., Csonka, R., Czomboly, T., Kvell, K. Effect of Bitis gabonica and Dendroaspis angusticeps snake venoms on apoptosis-related genes in human thymic epithelial cells. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 1-16. (2020). **IF:2,831**

Csenki Z., Garai E., Faisal Z., Csepregi R., **Garai K.,** Sipos DK., Szabó I., Kőszegi T., Czéh Á., Czömpöly T., Kvell K., Poór M. The individual and combined effects of ochratoxin A with citrinin and their metabolites (ochratoxin B, ochratoxin C, and dihydrocitrinone) on 2D/3D cell cultures, and zebrafish embryo models. *Food and chemical toxicology*, 158 (2021). **IF:6,023**

Az értékezés alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora: **7,933**

Egyéb közlemények összesített impakt faktora: **23,424**

Összesített impakt faktor: **31,357**

Összes független idézet száma: 20

A disszertációhoz kapcsolódó előadások listája:

Garai, K., Adam, Z., Herczeg, R., Banfai, K., Gyebrovski, A., Gyenesei, A., Pongracz, E. J., Wilhelm, M., Kvell, K. Serum exosomal miRNA pattern of an active lifestyle, its correlation with anthropometric parameters and role in chronic disease prevention. 11th ISCTICO-HUPHAR- IUPHAR-Coference, Pécs, 2021.

Garai, K., Adam, Z., Temesfoi, V., Wilhelm, M., Kvell, K. The potential use of urine-derived exosomes and microvesicles as a non-invasive tool in sport medicine diagnosis. Interdisciplinary Doctoral Conference, Pécs, 2019.

Ádám, Z., **Garai, K.**, Gyebrovski, Á., Wilhelm, M., The changes of HRV due to a 6-month long physical activity program in healthy young sedentary women. ECSS, 2019.

Garai, K., Banfai, K., Herczeg, R., Adam, Z., Gyebrovski, A., Gyenesei, A., Pongracz, E. J., Wilhelm, M., Kvell, K. The potential of exercise-derived exosomes to treat chronic diseases. V. International Chólnoky Symposium, Pécs, 2019.

Garai, K., Banfai, K., Gyebrovski, A., Adam, Z., Katai, E., Nagy, T., Pongracz, E. J., Wilhelm, M., Kvell, K. Exercise alleviates senescence-related parameters in healthy, young individuals. 4th International Chólnoky Symposium, Pécs, 2018.

Garai, K., Wilhelm, M., Kvell, K. Will different levels of physical activity influence the status of the immune system? International Multidisciplinary Conference, Miskolc, 2017 (Legjobb prezentáció díj)

A disszertációhoz kapcsolódó poszter prezentációk listája:

Wilhelm, M., Gyebrovski, A., **Garai, K.**, Adam, Z., Horvath-Szalai, Z., Kvell, K. Health related fitness and health promotion of young Hungarian adults. EUPHA, 2020.

Garai, K., Gyebrovski, A., Katai, E., Nagy, T., Pongracz, E. J., Kvell, K., Wilhelm, M. Correlation of exosomal miRNA- and anthropometric profile of an active lifestyle. ISEV 2018, Barcelona, May, 2018.

Garai, K., Banfai, K., Herczeg, R., Adam, Z., Gyebrovski, A., Katai, E., Nagy, T., Pongracz, E. J., Wilhelm, M., Kvell, K. Circulating exosomal miRNA profile of lifestyle intervention. 47th Annual Meeting of the Hungarian Society for Immunology, Bükkfürdő, 2018.

Gyebrovski, A., **Garai, K.**, Kvell, K., Adam, Z., Wilhelm, M., Benefits of lifestyle-changes in psycho-immuno-and physical functions of university students, FENS 2017.

A munkához kapcsolódó egyéb előadások és poszter prezentációk listája:

Banfai, K., Ernszt, D., Pap, A., Bai, P., **Garai, K.**, Belharazem, D., Pongracz JE., Kvell, K. Beige hints of thymic adipose involution. 5th International Chohnoky Symposium. Pécs, 2019.

Banfai, K., **Garai, K.**, Ernszt, D., Pongracz, E. J., Kvell, K., Role of exosomes in thymic regeneration. 47th Annual Meeting of the Hungarian Society for Immunology. Bükfürdő, 2018.

Banfai, K., Ernszt, D., **Garai, K.**, Pongracz, E. J., Kvell, K. Benefit of exosomes in artificially engineered 3D thymus cultures. 4th International Interdisciplinary 3D Conference, Pécs, 2018.

Banfai, K., **Garai, K.**, Ernszt, D., Pongracz, E. J., Kvell, K., Significance of Wnt4-exosomes in thymic senescence. 17th International Summer School on Biocomplexity, Chania, Kréta, 2018.

Banfai, K., **Garai, K.**, Ernszt, D., Pongracz, E. J., Kvell, K., Role of Wnt4 exosomes in thymic ageing. ISEV 2018, Barcelona, 2018.

Miskei, J., **Garai, K.**, Banfai, K., Papp, E., Torok, Zs., Kvell, K., Sarosi, V., Pongracz, E. J. Exosomes contain Wnt signals that regulate vascularization in lung cancer. ISEV 2018, Barcelona, 2018.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik nélkül PhD munkám nem valósulhatott volna meg. Köszönettel tartozom témavezetőimnek, Dr. Kvell Krisztiánnak és Prof. Dr. Wilhelm Mártának, akik a tudományos diákköri munkámtól kezdve hasznos gyakorlati és szakmai tanácsokkal láttak el és lehetővé tették ezeknek az eredményeknek létrejöttét. Köszönetet szeretnék mondani Prof. Dr. Pongrácz Juditnak a munkám során nyújtott szakmai támogatásáért és, hogy az Intézetében megkezdhettem a kutatómunkát. Külön köszönettel tartozom a Gyógyszerészi Biotechnológia Intézet valamennyi munkatársának, különösen Dr. Bánfai Krisztinának és Ádám Zoltánnak a kísérletek elvégzésében nyújtott segítségükért, valamint Dr. Mátyás Petrának a folyamatos támogatásért.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Seress Lászlónak az elektronmikroszkópos képek elkészítése során nyújtott szakmai segítségéért, Dr. Herczeg Róbertnek az új biostatistikai módszerek megtanulásának a lehetőségéért, Dr. Tékus Évának a rengeteg szakmai támogatásért, valamint Gyebrovszki Ádámnak az edzések megtervezésében és lebonyolításában nyújtott segítségéért. Végül, pedig köszönettel tartozom a családomnak, hiszen az évek során mindvégig mellettem voltak és biztosították számomra a támogató légkört.

Munkám az alábbi támogatások segítségével valósult meg:

Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP0-18-3-I, ÚNKP0-19-3-I és ÚNKP-21-4-I kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja

GINOP -2.3.2.-15-2016-00047 (Prof. Dr. Wilhelm Márta)

PTE- PoC IDEA (Dr. Kvell Krisztián)