



A Debreceni Egyetem

Petrányi Gyula

Klinikai Immunológiai és Allergológiai

Doktori Iskola

2023. évi PhD konferenciája

MEGHÍVÓ

A Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai
Doktori Iskola

2023.01.13.-án (pénteken) 09:00 órától tartja
PhD konferenciáját, amelyre tisztelettel meghívjuk.

Konferencia helyszíne:

DE ÁOK, Belgyógyászati Intézet

Klinikai Immunológiai Tanszék Könyvtára

Prof. Dr. Szegedi Andrea

DI Vezető

Lajszné Dr. Tóth Beáta

DI Titkár

Program

- 09:00 – 09:10 **MEGNYITÓ**
Prof. Dr. Szegedi Andrea
- 09:10 – 10:25 **TUDOMÁNYOS ÜLÉS I.**
Üléselnökök: Prof. Dr. Antal-Szalmás Péter, Prof. Dr. Szántó Sándor
Dr. Tarr Tünde
- Dr. Péter Andrea Mária (egyéni képzés)
Témavezető: Dr. Griger Zoltán
Gyulladásos izombetegségek kardiális manifesztációjának vizsgálata
- Zakarné Aszalós Zsuzsa (4. évfolyam)
Témavezető: Dr. Fodor Mariann
Immun-mediált betegségek szemészeti manifesztációi
- Dr. Mogyoróssy Sándor Lajos (4. évfolyam)
Témavezető: Dr. Bodoki Levente
A miRNS-ek tanulmányozása myositisben
- Dr. Nagy Nikolett (4. évfolyam)
Témavezető: Dr. Tarr Tünde
Klinikai megfigyelések antifoszfolipid szindrómával társult SLE-s betegekben.
- Dr. Vincze Anett (4. évfolyam)
Témavezető: Dr. Griger Zoltán
Komorbiditások vizsgálata idiopathias inflammatorikus myopathias betegekben
- 10:25 – 11:40 **TUDOMÁNYOS ÜLÉS II.**
Üléselnökök: Prof. Dr. Horváth Ildikó, Dr. Szántó Antónia, Dr. Fodor Mariann
- Dr. Béldi Tibor (2. évfolyam)
Témavezető: Dr. Griger Zoltán
A COVID-19 pandaemia hatásai idiopáthiás inflammatoricus myopathiás betegpopulációkra
- Gyarmati Éva (2. évfolyam)
Témavezető: Dr. Barta Zsolt
Autoimmun patogenezisű betegségek vizsgálata a COVID-19 érában

Dr. Misk Olena (2. évfolyam)

Témavezető: Dr. Várkonyi István

A szerzett immunitás és az immunitást meghatározó tényezők klinikai vizsgálata COVID-19 fertőzésen átesett, védőoltásban részesültek és egészséges, nem oltott résztvevők körében, különös tekintettel a fertőzés hatására kialakuló humorális immunitás szintjére, tartamára, illetve prognosztikai markerként-, a neutralizáló ellenanyagok klinikai relevanciájának meghatározása

Dr. Varga Enikő (1. évfolyam)

Témavezető: Dr. András Csilla

Aktuális belgyógyászati problémák az onkológiai gyakorlatban: a SARS-CoV-2 infekcióhoz társuló tüdőembólia gyakorisága és a direkt orális antikoagulánsok szerepe a daganatos betegek ellátásában

Dr. Gargya Péter (1. évfolyam)

Témavezető: Dr. Várkonyi István

A COVID19 fertőzés terápiás vonatkozásai

11:40 – 12:40

DOKTORI ISKOLA TANÁCS ÜLÉSE, az elhangzott előadások és hallgatók előmenetelének értékelése (ZÁRTKÖRŰ)

Moderátor: Prof. Dr. Szegedi Andrea, Lajszné Dr. Tóth Beáta

EBÉD SZÜNET

12:40 – 13:55

TUDOMÁNYOS ÜLÉS III.

Üléselnökök: Dr. Garai Ildikó, Dr. Trencsényi György, Dr. Gaál János

Kálmán-Szabó Ibolya (2. évfolyam)

Témavezető: Dr. Trencsényi György

A ⁶⁸Ga-jelzett random metilált béta-ciklodextrin (RAMEB) és 2-hidroxipropil-β-ciklodextrin (HPβCD) tumorcélzó képességének in vivo értékelése pozitron emissziós tomográfiával

Dr. Massad Esam Massad Alamin (2. évfolyam)

Témavezető: Dr. Garai Ildikó

Clinical evaluation of a novel dedicated MPH-Cardiac Collimator SPECT/CT in myocardial perfusion imaging

Ngo Minh Toan (2. évfolyam)

Témavezető: Dr. Garai Ildikó

PET in vivo HER2 status assessment on preclinical models using [⁵²Mn]Mn-BPPA-Trastuzumab, a novel promising radiopharmaceutical

Dr. Kovács-Perge Bianka (2. évfolyam)

Témavezető: Dr. Tarr Tünde

Klinikai és experimentális megfigyelések lupus nephritisben

Dr. Palatka Réka (1. évfolyam)
Témavezető: Dr. Gáspár Krisztián
Krónikus gyulladáshoz vezető bélbetegségek hidradenitis suppurativában

13:55 – 15:10

TUDOMÁNYOS ÜLÉS IV.
Üléselnökök: Prof. Dr. Bácsi Attila, Dr. Griger Zoltán, Dr. Kapitány Anikó

Szabó Lilla (4. évfolyam)
Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea
Antimikrobiális peptidok vizsgálata atópiás dermatitisben

Muzsai Szabolcs (3. évfolyam)
Témavezető: Prof. Dr. Bácsi Attila
A bakteriális peptidoglikán hidrolázok szerepe a mikrobióta immunmoduláló hatásaiban

Jenei Viktória (1. évfolyam)
Témavezető: Dr. Koncz Gábor
A platina alapú rákellenes gyógyszerek és antraciklinek immunmoduláló hatásának összehasonlítása humán monocita eredetű sejteken

Lendvai Alexandra (1. évfolyam)
Témavezető: Prof. Dr. Bácsi Attila
Növényi eredetű és egyéb természetben előforduló anyagok hatásának vizsgálata a bőr gyulladáshoz vezető folyamataiban

Sajtos László (1. évfolyam)
Témavezető: Dr. Dajnoki Zsolt
RNA-seq vizsgálatok immun-mediált bőrbetegségekben

15:10 – 16:10

DOKTORI ISKOLA TANÁCS ÜLÉSE az elhangzott előadások és hallgatók előmenetelének értékelése (ZÁRTKÖRŰ)
Moderátor: Prof. Dr. Szegedi Andrea, Lajszné Dr. Tóth Beáta

ABSZTRAKT

Dr. Péter Andrea Mária (Témavezető: Dr. Griger Zoltán)
Gyulladásos izombetegségek kardiális manifesztációjának vizsgálata
Két éves longitudinális vizsgálat eredményei

Célkitűzések: Az idiopáthiás inflammatorikus myopáthiák (IIM) kardiális érintettsége összefüggést mutat az emelkedett morbiditással és mortalitással. A kardiális diszfunkció progressziójának kialakulásával kapcsolatban ugyanakkor hosszú távú, eredmények nem állnak rendelkezésre az irodalomban. Ezért jelen munkánk során azt tűztük ki célul, hogy frissen felismert myositises betegek echocardiográfiás paramétereit prospektíven kövessük két éven keresztül.

Módszerek: Vizsgálatunkban 28 myositises beteg vett részt (átlagéletkor: 41.9 ± 1.6 év), akiknek nem volt semmilyen cardiovascularis betegségre utaló tünetük. A kórlefolyás során a diagnóziskor és két évvel később konvencionális echocardiográfiás, valamint szöveti doppler (TDI) vizsgálatok paramétereinek vizsgálata történt meg [szisztolés bal kamra funkció: ejectiós frakció (EF), mitral annulus systolic movement (MAPSE), lateral s' ; diasztolés bal kamra funkció (mitral infow velocities, lateral anulus velocities: e' , a' , E/e') és jobb kamra funkció (fractional area change: FAC, tricuspid annulus plane systolic excursion:TAPSE)]. A kórlefolyás során relabáló betegeket polifázisos, míg a remisszióban maradt betegeket monofázisos csoportba soroltuk és az eredményeket 26 egészséges, korban és nemből illesztett egyén adataival hasonlítottuk össze.

Eredmények: Szubklinikus bal kamra szisztolés diszfunkció igazolódott csökkent lateral s' (10.4 vs. 6.4 cm/s, $p < 0.05$), EF ($62.6 \pm 0.6\%$, vs. $51.7 \pm 0.7\%$) és MAPSE (18.5 ± 0.6 vs. 14.5 ± 0.6 mm) alapján a polifázisos IIM csoportban két évvel a diagnózist követően a kontrollhoz viszonyítva. Ezzel párhuzamosan a diasztolés bal kamra funkció is jelentős romlást mutatott a relabáló csoportban a két év kórlefolyás során a kontrollhoz képest (lateral e' : 12.9 ± 0.6 , vs. 7.4 ± 0.3 cm/s; lateral a' : 10.7 ± 0.3 , vs. 17.3 ± 0.8 cm/s; $p < 0.05$) amit alátámasztott a megnagyobbodott bal pitvar jelenléte (32.1 ± 0.6 vs. 37.8 ± 0.6 mm; $p < 0.05$). A TDI vizsgálatok pedig igazolták diagnózist követő két évvel a szubklinikus jobb kamra diszfunkció jelenlétét a polifázisos csoportban (FAC: $45.6 \pm 1.8\%$, vs. $32.7 \pm 1.4\%$; TAPSE: 22.7 ± 0.5 , vs. 18.1 ± 0.3 mm; $p < 0.05$). Hasonló, de nem szignifikáns változások mutatkoztak a monofázisos betegeknél. A polifázisos betegeknél szignifikánsan rosszabb ($p < 0.05$) eredményei voltak a monofázisos csoporthoz képest az EF ($51.7 \pm 0.7\%$ vs. $58.1 \pm 0.6\%$), lateral s' (6.4 ± 0.4 cm/sec vs. 8.6 ± 0.4 cm/s.), bal pitvar (37.8 ± 0.6 mm vs. 33.3 ± 0.8 mm), FAC ($32.7 \pm 1.4\%$ vs. $41.0 \pm 1.6\%$) és TAPSE (18.1 ± 0.3 mm vs. 21.3 ± 0.7 mm) tekintetében.

Konklúziók: Szignifikáns szubklinikus kardiális diszfunkció jelenléte mutatható ki a kardiálisan tünetmentes polifázisos IIM betegeknél két évvel a diagnózis felállítását követően. Az echocardiográfia és a TDI használatával eredményesen különíthetők el ezen magas kardiális rizikóval rendelkező betegek a gondozás során.

Zakarné Aszalós Zsuzsa (Témavezető: Dr. Fodor Mariann)
Immun-mediált betegségek szemészeti manifesztációi

Bevezetés:

Az immun-mediált betegségek (beleértve a különböző szisztémás-, és a bőr immun-mediált betegségeit) szemészeti manifesztációinak korai felismerése és komplex kivizsgálása klinikai jelentőséggel bír. Az immunológiai folyamatok megértése fontos szerepet játszhat a szemfelszíni eltérések megelőzésében, javítva ezzel az életminőséget.

A kutatás célja:

Kutatásunkba 2 fő részből áll, összesen 3 betegcsoportot érint. Az első részben atopiás dermatitis-ben (AD), psoriasis-ban és rosacea-ban szenvedő betegek közül került ki a betegcsoport, a második részben egészséges alanyokat vizsgáltunk.

A DE KK Szemklinikán célul tűztük ki egészséges egyedek esetében a corneális Scheimpflug-paraméterek életkorral változó prospektív analízisét. Ugyan azzal a géppel, ugyan abban a helységben, átlagosan 9,6 év különbséggel mértünk meg 50 egészséges felnőttet és térképeztük fel a szem elülső szegmentumának számos pachymetriai és pachometriai eredményeit.

A DE KK Bőrgyógyászati Klinika szakrendelőiben megjelenő AD-ben, psoriasis-ban és rosacea-ban szenvedő betegek körében elemezni kívánjuk a különböző klinikai paramétereket; megvizsgáljuk a szemfelszín és a szaruhártya ultrastrukturális változásait in vivo konfokális mikroszkóppal; valamint meghatározzuk a vér-, illetve a könnyminták különböző mediátor tartalmát. Ezen kívül elemezni kívánjuk az indított szisztémás terápia szemfelszínre gyakorolt hatását, mely módosíthatja a lokális gyulladásos folyamatok klinikai lefolyását.

Folyamatban lévő kutatás:

A bőrbetegek körében végzett kutatásunk jelenleg is folyamatban van. Összesen 52 betegen végeztünk eddig szemészeti és bőrgyógyászati vizsgálatot. Közülük 16 atopiás dermatissal, 34 psoriasis-sal, 2 rosacea-val lett diagnosztizálva a bőrklinikán.

Lezárt kutatás:

A Szemklinikán megjelent 50 ember esetében kutatásunk lezárult, jelenleg az eredmények kiértékelése és a kézirat megírása zajlik.

A kutatás jelentősége:

Az immun-mediált betegségek szemészeti érintettségének pathomechanizmusának pontosabb megismerése, valamint a betegségek bőrgyógyászati és szemészeti lefolyásának párhuzamban történő megítélése, és az alkalmazott terápia monitorizálása.

Longitudinális kutatásunk segít megérteni az öregedéssel összefüggő cornealis változásokat, melynek a szemészet számos területén, többek között a leggyakrabban végzett műtét (cataracta) esetében is klinikai relevanciája lehet.

Dr. Mogyoróssy Sándor Lajos (Témavezető: Dr. Bodoki Levente)
A miRNS-ek tanulmányozása myositisben

Eddigi PhD tanulmányaim során 4 különböző témával foglalkoztam, melyeket az alábbiak szerint foglalkok össze.

1. Beküldés előtt áll egy első szerzős, összefoglaló jellegű (review) közlemény az autoimmun és immun-inflammatorikus kórképek különböző típusú izom-manifesztációiról. Dolgozom továbbá egy olyan, saját eredményeket tartalmazó közleményen, mely a DEKK Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott 330 idiopathiás inflammatorikus myopathiás beteg között előforduló 45 overlap myositis esetet dolgozza fel. Beteganyagunkból 13,6%-os gyakoriságot észleltünk, mely közelít az irodalomban leírt 14%-hoz. A vizsgálat során eseteink között leggyakrabban megfigyelt overlap myositis társulások: rheumatoid arthritissel (25 beteg), sclerodermával (10 beteg), illetve Sjögren-szindrómával (5 beteg) volt észlelhető.

2. Tervezzük anti-MDA5 pozitív idiopathiás inflammatorikus myopathiában szenvedő betegek szérumának protein-immunoprecipitáció laboratóriumi módszerrel történő vizsgálatát. A DEKK területén az anti-MDA5 pozitivitás kimutatása Euroline immunoblottal történik szemikvantitatív módon. A jelenleg idiopathiás inflammatorikus myopathiában szenvedő, ezen módszerrel meghatározott betegek szérumaiból szeretnénk mintát küldeni Bathba (Egyesült Királyság), ahol a sokkal specifikusabb és szenzitívebb, protein-immunoprecipitáció laboratóriumi módszerrel történő vizsgálattal mutatnák ki az anti-MDA5 jelenlétét. Ezen vizsgálattal visszajelzést kapnánk a jelenleg alkalmazott kimutatási módszerünk pontosságára vonatkozóan.

3. Tervezzük a DEKK területén gondozás alatt levő 12 fő anti-MDA5 pozitív idiopathiás inflammatorikus myopathiában szenvedő beteg miRNS profiljának meghatározását, összehasonlítva 12 fős, myositis-specifikus antitest negatív kontroll csoporttal. Eddigi kutatások azt mutatják, hogy a miR-146b, a miR-155, a miR-221, a miR-34a, a miR-199a és a miR-21 diszregulálva van polymyositisben, dermatomyositisben vagy inclusion body myositisben.

4. Folyamatban van a négy, magyarországi Orvostudományi Egyetemi Központban kezelt anti-MDA5 pozitív betegek laboratóriumi és klinikai sajátosságait retrospektív módszerrel történő adatgyűjtése, feldolgozása és leközlése. Az eddigi, DEKK-ban kezelt esetek eredményei: 12 eset adatainak áttekintése után elmondhatjuk, hogy az anti-MDA5 pozitív myositises esetek heterogén klinikai képpel bírnak. Fulmináns lefolyású RP-ILD előfordulása ritkábbnak tűnik, mint az ázsiai kohortokban.

Dr. Nagy Nikolett (Témavezető: Dr. Tarr Tünde)

Klinikai megfigyelések antifoszfolid szindrómával társult SLE-s betegekben

Bevezetés: Az SLE az autoimmun kórképek klasszikus képviselője, mely szinte minden szervet, illetve szervrendszert érinthet, többek között a cardiovascularát, emiatt jelen munkánkban SLE-ben jelentkező kardiális eltérésekre fókuszáltunk.

Célkitűzés: Célul tűztük ki, hogy SLE miatt gondozott betegeinkben felmérjük az antifoszfolid antitestek előfordulását, az SLE és APS szervi manifesztációit, a thrombotikus és nem thrombotikus kardiális eseményeket, továbbá összefüggést kerestünk az antifoszfolid antitestek jelenléte és a kardiális eltérések között. APS-s betegek ismételt thrombosis rizikóbecslésére szolgál a GAPSS score, melyről kevés adat áll rendelkezésre, hogy nem thrombotikus manifesztációk kialakulására prediktív-e, emiatt vizsgáltuk a GAPSS score és kardiális manifesztációk közötti összefüggést is.

Módszerek: Munkánk során a DE-ÁOK Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott 369 SLE-s beteg adatait gyűjtöttük össze retrospektív módon számítógépes adatbázisunk segítségével. A vizsgálatba bevont betegeket 2 csoportra osztottuk az antifoszfolid antitestek jelenléte illetve hiánya alapján.

Eredmények: Az APA negatív csoportban a pericarditis és bőrtünetek, az APA pozitív csoportban a lupus nephritis, az anaemia és thrombopenia fordult elő gyakrabban, de ezek között nem volt szignifikáns különbség a két csoportban. A KIR-i érintettség azonban szignifikánsan gyakoribb volt az APA pozitív betegek körében. A vártnak megfelelően minden thrombotikus esemény az APA pozitív csoportban fordult elő gyakrabban, szignifikáns különbséget a MVT, a stroke és AMI esetén figyeltünk meg. A teljes vizsgált betegpopulációban a leggyakoribb kardiális eltérések a mitralis és tricuspidalis insuffitientia volt. Az ISZB, az aorta insuffitientia, cardiomyopathia előfordulása 10% alatti, az acut myocardialis infarctuson átesett betegek aránya is csak 3,52%. Az APA pozitívak körében szignifikánsan gyakoribb a MI és a TI, valamint az AMI. A pulmonalis artériás hypertonia és az aorta stenosis pedig csak az APA pozitív betegek körében fordult elő. A MI, a TI a legerősebb korrelációt az aCL IgG jelenlétével mutatott, míg a cardiomyopathia az anti-b2GPI IgG magasabb titerével korrelált. Eredményeink alapján az aGAPSS score prediktív faktora lehet a kardiális manifesztációk kialakulásának, elsősorban a mitralis és tricuspidalis billentyűk betegségeinek

Következtetések: A kardiális manifesztációk előfordulása SLE-sek körében gyakori, melyet az antifoszfolid antitestek jelenléte tovább emelhet. Az SLE-s betegek rendszeres kardiológiai szűrővizsgálata és antifoszfolid antitest követése fontos a gondozás során.

Dr. Vincze Anett (Témavezető: Dr. Griger Zoltán)

Komorbiditások vizsgálata idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegekben

Bevezetés: Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák krónikus, heterogén, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető szisztémás autoimmun kórképek. A diagnózis felállítása gyakran nehézségekbe ütközik, számos esetben szembesülhetünk differenciáldiagnosztikai dilemmákkal. A viszketés gyakori tünete a kután érintettséggel bíró autoimmun betegségeknek, köztük a dermatomyositisnek (DM), és alapvetően befolyásolja a betegek életminőségét. Munkánk során célzott génexpressziós vizsgálatokat végeztünk aktív dermatomyositises betegek lézionális és nem lézionális bőrmintáiból, korrelációkat keresve a vizsgált molekula, a betegség aktivitása és a viszketés súlyossága között.

Módszerek: 17 aktív DM-es betegtől punch biopsziával lézionális és nem lézionális bőrterületekről történt mintavétel, majd TNF α , PPAR γ , IL-33, IL-6 és TRP-csatornák génexpressziós analízisét végeztük el RT-qPCR módszerrel. A viszketés súlyosságát 5-d viszketési kérdőív segítségével, a DM kután aktivitását a Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), segítségével határoztuk meg. A statisztikai elemzés IBM SPSS 20.0 softwarerrel történt.

Eredmények: Munkánk során kimutattuk, hogy a viszketés súlyossága pozitívan korrelált a DM bőrtüneteinek súlyosságával (CDASI) ($R=0.82$; $p<0.001$). A TNF α génexpresszió szignifikánsan magasabb volt a lézionális mintákban a nem lézionálisokhoz viszonyítva ($p=0.03$), míg a PPAR γ szintje alacsonyabbnak mutatkozott, bár ez nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A normalizált TNF α mRNS expresszió pozitív ($R= 0.605$, $p=0.022$), a PPAR γ negatív ($R= -0.618$, $p=0.019$) korrelációt mutatott a viszketés súlyosságával. A lézionális IL-6 mRNS szintje összefüggést mutatott a CDASI aktivitással ($R=0.619$, $p=0.018$). A TRPV1-4 csatornák mRNS kifejeződése nem mutatott összefüggést az 5-D viszketési pontszámmal, de a normalizált TRPV1 és TRPV4 mRNS expresszió pozitívan korrelált a CDASI károsodási pontszámmal ($R=0.699$, $p=0.008$; és $R=0.789$, $p=0.001$). Érdekes módon eredményeink alapján a korábbi irodalmi adatokkal ellentétben az IL-33 mRNS szintjei nem mutattak összefüggést a viszketéssel.

Konklúzió: Eredményeink arra utalnak, hogy a TNF α és a PPAR γ meghatározó, de egymással ellentétes szereppel bírhat a DM-asszociált viszketésben. Ezen túlmenően az IL-6, valamint a TRPV1 és TRPV4 csatornák szintén szerepet játszhatnak a DM bőrtüneteinek patomechanizmusában.

Dr. Béldi Tibor (Témavezető: Dr. Griger Zoltán)

A COVID-19 pandaemia hatásai idiopáthiás inflammatoricus myopathiás betegpopulációnkra

Bevezetés: A SARS Cov-2/COVID 19 által okozott pandaemia jelentősen befolyásolta a klinikusok életét az elmúlt közel három évben. Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a COVID 19 infekció természetéről, prognózisáról, lefolyásáról és komplikációról az idiopáthiás inflammatoricus myopathiás betegcsoportban. Ugyancsak kevés adatunk van a COVID19 elleni védőoltást követően kialakult humoralis immunválaszról, illetve a vakcináció hatásáról a betegségfolyásra vagy az alapbetegségre.

Célkitűzések: A fő célunk a koronavírus fertőzés gyakoriságának és kimenetelének felmérése volt, illetve, hogy meghatározzuk a vakcinációs rátát és a védőoltás hatásait az IIM betegpopulációnkra. Másodlagos céljaink közt szerepelt a fertőzés rizikófaktorainak meghatározása, illetve a hospitalizáció prediktív tényezőinek felmérése. Emellett szerettük volna a védőoltás által okozott komplikációkat felmérni, valamint a vakcinációt követően kialakult COVID 19 vírus fertőzések (breakthrough infections) gyakoriságát is meghatározni.

Módszerek: Először retrospektíven azonosítottuk az igazoltan koronavírus fertőzésen átesett betegeket, felmértük a tüneteiket, a betegségfolyást és a kimenetelt 2021.06.01-ig. Ezt követően prospektíven követtük pácienseinket. A fertőzés tüneteit kérdőívek segítségével mértük fel. A fertőzés súlyosságát a kezelés helye (hospitalizáció vs. otthon átvészelt infekció) mellett a kórházi kezelés módja, esetleges intenzív osztályos ellátás, specifikus antivirális és immunterápia alkalmazása alapján határoztuk meg. A fertőzést követően kialakult antitest választ ambuláns vizsgálat során ELISA módszerrel mértük a Laboratóriumi Medicina Intézetben. Statisztikai feldolgozás: SPSS software-rel: T-próba, Mann-Whitney, Fischer-féle exact tesztek.

Eredmények: Összesen 176 beteg adatait tekintettük át, akik rendszeresen jártak szakrendelésünkre gondozásra. Közülük 101 beteg vállalta a vizsgálatban történő részvételt. 2021.06.01-ig a COVID19 fertőzés prevalenciája 34,7% volt (átlag életkor: $49,54 \pm 14,83$, női arány: 72,72%), ami az országos prevalenciához viszonyítva (8,2%) szignifikánsan magasabb volt. A fertőzöttek egyharmada tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel vészelt át a fertőzést, de a 20%-uk kórházi kezelésre szorult és egy beteg elhunyt. Nem találtunk a betegség aquirálását befolyásoló rizikófaktorot. Ellenben a hosszabb betegségfennállási idő, illetve az anti-Jo1 autoantitest pozitivitás a hospitalizáció független rizikófaktorainak bizonyultak. Az összes COVID fertőzött betegünk szeropozitívvá vált függetlenül az immunsuppresszív terápiától vagy a tünetek súlyosságától. A betegek 53,4%-a részesült valamilyen védőoltásban, 75,9%-uk válaszott mRNS típusú vakcinát. A védőoltást követően mért anti-spike-protein titer széles tartományban változó értékeket mutatott, de a betegek 72,3%-a vált szeropozitívvá a védőoltást követően. Pfizer-BioNTech oltást követően szignifikánsan magasabb S-protein titert mértünk a többi vakcina típusához viszonyítva (177,1 U/ml vs. 81,1 U/ml; $p < 0,01$). A szteroid terápiában részesülő páciensek csökkent post-vakcinációs immunválaszt mutattak a szteroid terápia mentes társaikhoz képest (94,03 U/ml vs. 165,6 U/ml; $p = 0,008$). A betegek hosszú távú követése felfedte, hogy 9,25%-nál alakult ki koronavírus fertőzés a védőoltást követően. Major oltási reakció nem alakult ki, sem szövődmény nem volt. Két esetben észleltünk post-vakcinációs betegség relapsust.

Következtetések: Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a myositis fokozott rizikót jelent COVID 19 fertőzés lefolyása tekintetében. Az anti-Jo1 pozitivitás és a hosszabb betegségfennállási idő a hospitalizáció független rizikófaktorai. A koronavírus elleni vakcinák biztonságosak, jól tolerálhatóak és ajánlottak IIM-ban szenvedő betegek esetében, de további vizsgálatok szükségesek a post-vakcinációs betegség fellángolások kivizsgálására.

Gyarmati Éva (Témavezető: Dr. Barta Zsolt)

Autoimmun patogenezisű betegségek vizsgálata a COVID-19 érában

Az új-koronavírus által okozott világjárvány megjelenése óta az orvostudományi kutatások területén állandó és nagyfokú figyelmet kap az a bizonyított megállapítás, hogy a COVID-19 vírus által okozott fertőzés prevalenciája magasabb az autoimmun szisztémás betegségekben szenvedő betegek körében. Ez a fontos tény arra utal, hogy értékes megelőzési/kezelési stratégiákat lehetséges kidolgozni, és mélyreható vizsgálatokra ösztönöz a fertőzés és a károsodott immunrendszer közötti lehetséges kölcsönhatások igazolásával. A fennálló gyulladásos citokinek fokozott szekréciója és a beteg immunrendszerének intoleranciája miatt fokozottabb lehet a fertőzésekre való fogékonyság és ezáltal az autoimmun betegségben szenvedőknél a COVID-19 fertőzés rosszabb prognózisa valószínűsíthető, melyet a jelenleg is fennálló számos megválaszolatlan kérdés miatt kutatók ezrei vizsgálják. Ezen hiányosságok megfejítése céljából készült az *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020-ban megjelent tanulmány, amelyben 600 eset felhasználásával vizsgálták a COVID-19 kórházi kezelési státuszához kapcsolódó demográfiai és klinikai tényezőket reumás betegeknél. Többváltozós modelljükben azt találták, hogy az immunmoduláns terápiás dózis és a daganatellenes nekrózis faktor inhibitorok alkalmazása összefüggött kórházi kezelés esélyével.

Kutatásunk során olyan adatgyűjtést folytatunk, amelyek elemzése az új-koronavírus fertőzött és az autoimmun betegségek összefüggéseit vizsgálva a kórképek közös pathogenezeise kapcsán segítheti a pandémia kialakulásának megértését és az esetleges fellángolások kontrollását. A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Infektológiai Klinika az új koronavírus betegség vírusfertőzése során kialakuló világméretű járvány legküzdésében megjelenése óta folyamatosan elsődleges gyógyítóként helytáll. Az adatbázisaink a fertőzőbeteg ellátás során az első PCR mintavétel idejétől, azaz 2020.03.05-től tartalmaz adatokat. A COVID-19 vírusfertőzés második hulláma során mindösszesen 4 hónap alatt hozzávetőlegesen 800 pozitív páciens került járóbeteg ellátásra és csupán néhány fővel kevesebb, mint 600 beteg szorult fekvőbetegként ápolásra az új-koronavírus fertőzés által. A gyűjtött adatok retrospektív módon kerülnek felvételre. Az adatbázisainkat kibővítettük a Debreceni Egyetem Járványügyi Ellátó Központ 2020. szeptember 01. és 2021. február 28. közötti járóbeteg, fekvőbeteg és intenzív

osztályos ellátásra került COVID-19 vírus fertőzött eseteivel. Jelenleg az igazoltan COVID-19 vírus pozitív betegek klinikai-epidemiológiai leleteinek teljeskörű vizsgálata zajlik, melyből kiszűrésre kerülnek az autoimmunbetegségben szenvedő betegek, így alkotva egy eset-kontroll vizsgálatot.

Az összegyűjtött adatok elemzése során olyan kutatási kérdésekre keresünk összefüggéseket, amelyek a SARS-CoV-2 autoimmunitásra gyakorolt hatásának számszerűsítését segítik, a fertőzéstől eredő autoimmunitás mértékéről, a hosszú távú poszt-covid szindróma megértéséről, a kórházi kezelésre szoruló súlyos betegek azonosítására vonatkozik. A célunk az, hogy megvizsgáljuk a DE JEK által ellátott COVID-19 fertőzött kórházi kezelésben részesült betegek státuszához kapcsolódó demográfiai és klinikai tényezőket autoimmun betegeknél.

¹ Gianfrancesco M , Hyrich KL , Al-Adely S , et al . A COVID-19 miatti kórházi kezeléssel kapcsolatos jellemzők reumás betegeknél: adatok a COVID-19 globális reumatológiai szövetség orvosok által jelentett nyilvántartásából . *Ann Rheum Dis* 2020 ; 79 : 859-66 . _ _
doi:10.1136/annrheumdis-2020-217871 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32471903>

Dr. Misk Olena (Témavezető: Dr. Várkonyi István Zsolt)

A szerzett immunitás és az immunitást meghatározó tényezők klinikai vizsgálata COVID-19 fertőzésen átesett, védőoltásban részesültek és egészséges, nem oltott résztvevők körében, különös tekintettel a fertőzés hatására kialakuló humorális immunitás szintjére, tartamára, illetve- prognosztikai markerként-, a neutralizáló ellenanyagok klinikai relevanciájának meghatározása

A SARS-CoV-2 fertőzés tekintetében jelenleg nagyon kevés hatékony terápia áll rendelkezésre. Emiatt a járvány elleni küzdelemben továbbra is lényeges, nem nélkülözhető elem a megelőzés, a vakcináció. Számos vakcinációs stratégia kapott sürgősségi engedélyt a járvány megfékezésére, azonban ezek protektív hatása igen különböző.

A járvány jelen szakaszában azt tapasztaljuk, hogy a fertőzés legnagyobb arányban enyhe légúti tüneteket okoz egyes betegeknél azonban mégis súlyos lefolyású. Ezekről a betegektől vett minták vizsgálatára helyeztük a hangsúlyt, hogy megvizsgáljuk, a megelőző oltásban részesült és az oltatlan populációban van-e különbség a lefolyásban, a vakcinált populáción belül pedig van-e különbség a vakcinatípusok között. Emellett a betegek utánkövetését is tervezzük, hogy a súlyos betegségen átesetteknél az újrafertőződés esélye hogyan alakul, illetve ez összefügg-e az aktuálisan mért ellenanyagszintekkel.

Dr. Varga Enikő (Témavezető: Dr. András Csilla)

Aktuális belgyógyászati problémák az onkológiai gyakorlatban: a SARS-CoV-2 infekcióhoz társuló tüdőembólia gyakorisága és a direkt orális antikoagulánsok szerepe a daganatos betegek ellátásában

1. A SARS-CoV-2 infekcióhoz társuló tüdőembólia gyakorisága

A SARS-CoV-2 okozta fertőzés trombogén hatása ismert, különösen a hospitalizációra szoruló betegek körében. Számos klinikai vizsgálat eredményei azonban nem egységesek az aktív onkoterápiában részesülő betegek esetében a tüdőembólia gyakoriságára nézve a SARS-CoV-2 vírusfertőzés kapcsán.

Tervezett kutatás: A SARS-CoV-2 vírussal fertőzött betegek körében tervezünk retrospektív adatgyűjtést annak megállapítására, hogy az aktív onkoterápiában részesülő solid tumoros betegeinknél (biológiai-immun-kemo-endokrin terápián lévő) milyen gyakorisággal fordult elő a tüdőembólia a nem daganatos betegekhez viszonyítva.

Célkitűzések: 1. a SARS-CoV-2 vírussal fertőződött, aktív onkoterápiában részesülő betegek körében a pulmonális embólia gyakoriságát, a nem daganatos betegekhez viszonyítva 2. ennek mortalitását/morbiditását ezen betegcsoportban legalább 6 hónapos után követés kapcsán 3. megtalálni azon onkoterápiás kezeléseket melyek magasabb thromboemboliás rizikóhoz vezettek ezen betegcsoporton belül alcsoportelemzések segítségével. Az eredmények statisztikai feldolgozását dedikált statisztikus végzi.

Betegek és módszerek: Adatelemzésünket a DE KK Onkológiai Klinikán aktív onkoterápiában részesülő betegek körében tervezzük, akik SARS-CoV-2 vírussal fertőződtek meg. Adatgyűjtés a jelenlegi számítógépes rendszer segítségével történik, előzetes etikai engedély birtokában, a KGYC Sürgősségi osztályán a pandémiás időszakban kezelt ill. kivizsgált pozitív antigén gyorseszteszt és/vagy PCR teszttel rendelkező betegek körében

2. A direkt orális antikoagulánsok helye, hatékonysága és biztonságossága az onkológiai betegellátásban

Tervezett kutatás: A daganathoz társuló trombotikus (cancer-associated thrombosis, CAT) események incidenciái folyamatos emelkedést mutatnak, ugyanakkor a második leggyakoribb halálokot képezik a daganatprogresszió után. Ismert, hogy adekvát antikoagulálás ellenére is a CAT esetekben magasabb a recidíva és a vérzések aránya, mint a nem daganatos betegeknél.

Aktív onkoterápia mellett gyakran bizonytalanok és jelenleg nem ismert standardizált labormódszer a DOAK-ok dozírozásának „irányítására”. A lezárt klinikai vizsgálatok hangsúlyozzák a tápcsatornai és húgyuti daganatok esetén fennálló fokozott vérzésveszélyt a DOAK-ok mellett, de többi „vulnerábilis” betegcsoportra vagy bizonyos onkoterápiákra (pl. VEGF-gátlók) vonatkozó klinikai adataink jelenleg nincsenek.

Célkitűzés: Vénás tromboembóliában vagy nem-valvuláris pitvarfibrillációban szenvedő, aktív onkoterápiában részesülő daganatos betegek körében tervezünk prospektív adatgyűjtést végezni az alkalmazott antikoaguláns kezelésre, annak hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan. Ezáltal szeretnénk feltérképezni a DOAK-ok indikációs gyakorlatát és megszerezni a velük szerzett klinikai tapasztalatokat az onkológiai központunkban.

Betegek és módszerek: Kutatásunk a DEKK Onkológiai Klinikán aktív onkoterápiában részesülő betegekre irányul, akiknél az onkoterápia során VTE vagy NVPF alakul ki. Az adatgyűjtésbe bevonjuk azokat a betegeket is, akik már az onkoterápia előtt is antikoaguláns kezelés alatt álltak NVPF miatt. Prospektív adatgyűjtést végzünk az alkalmazott antikoaguláns, a demográfiai jellemzők, a VTE recidíva, kardiogén embolizáció és vérzéses szövődmények irányában, illetve az alkalmazott onkoterápiát is nyomon követjük. Az eredmények statisztikai feldolgozását dedikált statisztikus végzi.

Dr. Gargya Péter (Témavezető: Dr. Várkonyi István Zsolt)

A COVID fertőzés terápiás vonatkozásai

Az új típusú súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2 (SARS-CoV-2) járvány 2022 decemberére több mint 650 millió fertőzöttet és 6,6 millió halálesetet eredményezett világszerte. A megfelelő terápia időben elkezdése, illetve a véges számú erőforrás megfelelő elosztása miatt számos mortalitási rizikót becslő predikciós modell került kifejlesztésre. Azonban kiderült, hogy a különböző országokban az eredeti publikációban szereplőhöz képest eltérő pontossággal működnek, és a legmagasabb evidenciájú modellek ROC AUC értékei is 0.80 alatt vannak. ITO-ra került betegek közt ez a szám még rosszabb, maximum 0.70 volt. A modellek közös jellemzője, hogy szenzitivitásuk magasabb, de specificitásuk alacsony, ami az oltások és enyhébb variánsok megjelenése miatt valószínűleg még tovább csökkent. A rizikóbecslés és a megfelelő terápia kiválasztása szempontjából mindez nem kedvező.

Célunk egyrészt megvizsgálni, hogy a korábban publikált COVID19 rizikóbecslő modellek, hogy teljesítenek saját betegeinken, kitérve az egyes rizikófaktorok önálló szerepére is. Arra a kérdésre keressük a választ, hogy régióinkban melyik a legjobb modell és miért. Majd ezután saját adatainkból kiindulva egy új modellt alkotunk, ami remélhetőleg a korábbiaknál nagyobb klasszifikációs pontosságra lesz képes.

Munkánk során a DE KK Infektológiai Klinikán felgyűlt, több tízezres nagyságrendben elérhető betegadatot elemezzük retrospektív módon, STATA statisztikai szoftver segítségével. Csak PCR-rel igazolt COVID fertőzött fekvőbetegeket válogatunk be. A betegdokumentációs rendszerben fellelhető adatainkból epidemiológiai adatbázist készítünk, ami a további elemzések alapjául szolgál. Összesen 11 db COVID specifikus mortalitást becslő, illetve 3 db ITO-specifikus mortalitást becslő modellt tervezünk kipróbálni. ROC AUC, szenzitivitás, specificitás, PPV, NPV és pontosság értékeket mind a teljes adatszetten, mind járványhullámokra lebontva megnézzük. Külön kitérünk az ITO-ra került alcsoportokon belüli predikciós értékekre, illetve a különböző rizikófaktorok önálló szerepére is.

Saját modellalkotásunk Python statisztikus programozási környezetben végezzük. A meghatározni kívánt kimenetel kórházon belüli mortalitás (igen, vagy nem). Az alkalmazott modellnek a gépi tanulási modellek közé tartozó Random Forest algoritmust választottuk ún. rekurzív változó eliminációval kiegészítve. A betanítás a betegek 80%-án, a modell ellenőrzése a maradék 20%-on történik, többször ismételve. A kész modelltől lehetőség van a különböző változók klasszifikációban betöltött pontosságának kinyerésére, amit összevethetünk korábbi eredményeinkkel.

Összeségében kutatásunk eredménye segíthet azonosítani a COVID fertőzés során magas, illetve alacsony kockázatú betegeket, ezáltal jobb terápiás tervezést lehetővé téve.

Kálmán-Szabó Ibolya (Témavezető: Dr. Trencsényi György)

A ^{68}Ga -jelzett random metilált béta-ciklodextrin (RAMEB) és 2-hidroxi-propil- β -ciklodextrin (HP β CD) tumorcélzó képességének *in vivo* értékelése pozitron emissziós tomográfiával

A ciklodextrin-származékok (CyD) komplexeket képezhetnek a ciklooxygenáz-2 hatására termelődő prosztaglandin E2-vel (PGE2). Korábbi megfigyeléseink alapján a ^{68}Ga -jelzett CyD-k ígéretes radiofarmakonok lehetnek a PGE2-pozitív daganatok pozitronemissziós tomográfiás (PET) diagnosztikájában. Célunk a ^{68}Ga -NODAGA konjugált, random metilált béta-ciklodextrin (^{68}Ga]-Ga-NODAGA-RAMEB) és a 2-hidroxi-propil- β -ciklodextrin (^{68}Ga]-Ga-NODAGA-HP β CD) tumort célzó potenciáljának értékelése volt *in vivo* PET-képzés segítségével kísérletes tumormodelleken. A tumorok radiofarmakon felvételét PET és gamma-számláló alkalmazásával *in vivo*, illetve *ex vivo* értékeltük, miután ^{18}F FDG-t, ^{68}Ga]-Ga-NODAGA-RAMEB-et vagy ^{68}Ga]-Ga-NODAGA-HP β CD-t injektáltunk be a laterális farokvénán keresztül a következő tumorsejtekkel oltott állatoknak: HT1080, A20, PancTu-1, BxPC3, B16-F10, Ne/De és He/De. Mindegyik vizsgált tumor azonosítható volt mindkét ^{68}Ga -jelölt CyD-vel; az *in vivo* eredmények azonban az *ex vivo* adatokkal korrelálva azt mutatták, hogy a PGE2-pozitív BxPC3, A20, Ne/De és He/De tumorok mutatták a legnagyobb felhalmozódást. A HT1080, A20, B16-F10 tumorok esetében jelentős különbségeket tapasztaltunk a ^{68}Ga -jelzett radiofarmakonjának felhalmozódása között azonos tumort vizsgálva. A szubkután és az ortotopikusan transzplantált Ne/De tumorok szignifikánsan ($p \leq 0,01$) különböztek az összes vizsgált nyomjelző akkumulációját illetően. A ^{68}Ga -jelölt CyD-k új területet nyithatnak a PGE2-pozitív primer tumorok és metasztázisok PET-diagnosztikájában.

Dr. Massad Esam Massad Alamin (Témavezető: Dr. Garai Ildikó)

Clinical evaluation of a novel dedicated MPH-Cardiac Collimator SPECT/CT in myocardial perfusion imaging

Background: Myocardial perfusion imaging (MPI) with single photon emission computed tomography (SPECT) has been most widely used for the diagnosing, assessing, and evaluating treatment of coronary artery diseases. In the last decade, SPECT imaging has been characterized by dramatic technological innovation, with relevant improvements of both software and hardware settings, having the main goal of establishing systems with higher sensitivity and resolution. An innovative dedicated Multipinhole Collimator Cardiac (Trio-AnyScan SPECT/CT Mediso) has recently been introduced with the potential to allow faster acquisition and lower dosimetry while providing better image quality. Where initial cardiac phantoms measurements have been promising, a performance evaluation on real patients has not been done. Accordingly, we aim to compare the ability of MPH-Cardiac SPECT/CT to evaluate myocardial functional in terms of image quality and perfusion variables compared to LEHR SPECT in a real population of patients.

Objective: To evaluate the different aspect of image acquisition, image quality and quantitative data of MPI performed with MPH-Cardiac collimator and LEHR collimator in clinical setting.

Hypothesis: We hypothesize that; as MPH-Cardiac collimator has a significantly higher detection sensitivity, which will provide better performance in terms of image quality, hence resulting in a quantitative measurement that are more accurate and reliable. Image artifacts and noise are to be significantly reduced as well.

Materials and Methods: Patients successfully underwent stress/rest MPI with both cameras using standard imaging protocol for LEHR Dual-AnyScan SPECT/CT and a customized protocol for MPH-Cardiac Trio-AnyScan SPECT/CT. MPH-Cardiac images were reconstructed with Tera-Tomo 3D (MPH TT3D), while LEHR SPECT images were reconstructed with Tera-Tomo 3D (LEHR TT3D) and OSEM 2D (LEHR OSEM 2D). The 3 different images which were produced have been reoriented with 4 commercially available software (IV-XP, Corridor 4DM, Cedar-Sinai and Emory). Quantitatively, using the 4 software; a normalized polar maps and a 17-segements LV model of the perfusion were obtained. A volumetric measurements of the LV from the gating studies (EDV, ESV, EF, and SV) were also obtained. Qualitatively, visual assessment of overall images quality was conducted with scoring 0: good for evaluation, 1: reasonable quality, 2: noisy/artefacts/not-acceptable for evaluation. Also clinical evaluation of the SA, VLA and HLA images were performed. In which the extent and severity of perfusion defect at rest and/or stress were assigned scores on a scale of 1 to 4 (1: normal, 2: probably normal, 3: equivocal and 4: abnormal). Furtherly, a standard SRS, SSS and SDS were calculated for LEHR TT3D and LEHR OSEM 2D automatically as they have a normal data set (reference methods), whereas for MPH TT3D it was performed manually. The same applies to wall motion score, wall thickening score and perfusion blackout percentage, and for the final clinical judgment they were classified to normal, mainly ischemia, mainly scar or inconclusive.

Strength of the study: The study might shed the light on understanding the value of MPH-Cardiac on MPI which could lead to validating it for clinical application in nuclear cardiology as it has the potentiality for a very short acquisition time with lower injected activity.

Ngo Minh Toan (Témavezető: Dr. Garai Ildikó)

PET in vivo HER2 status assessment on preclinical models using [⁵²Mn]Mn-BPPA-Trastuzumab, a novel promising radiopharmaceutical

Aim/background: In many types of cancer, especially breast and gastric cancer, HER2 status is an important tumor biomarker of patient selection and response to HER2-targeted therapies, including trastuzumab, lapatinib, pertuzumab. ImmunoPET imaging with ⁵²Mn, an innovative radioactive isotope, can be a promising tool to assess HER2 status noninvasively and systemically. By using BPPA, a novel chelator, to radiolabel trastuzumab to ⁵²Mn, we investigate the HER2 specificity and tumor-background-ratio of the radiopharmaceutical on mice carrying HER2 positive and HER2 negative xenografts. **Material and method:** 4T1 cell line (HER2 negative) and MDA-MB-HER2+ cell line were injected into scapular region and mammary fat pad of female immunodeficiency mice. After 1-3 weeks of inoculation, the mice were injected intravenously with 4.09 ± 0.19 MBq of the [⁵²Mn]Mn-BPPA-trastuzumab and [⁵²Mn]Mn-DOTAGA-trastuzumab as the control radiopharmaceutical. Static PET acquisition using nanoScan PET/MRI was performed at 7 time points: 4h, 24h, 48h, 72h, 120h, 168h and 240h post injection. Radioactivity in SUV_{mean} was measured by drawing Volume of interest (VOI) of 3mm over xenografts and major organs. Tumor, organs uptake and tumor-background ratio at each time points were compared. After the final scan, the xenografts were resected and sent for immunohistochemistry analysis to confirm the HER2 positivity.

Results: Using [⁵²Mn]Mn-BPPA-Trastuzumab, HER2 positive tumors activities were already significant higher than of HER2 negative tumors from day 3, and 3-4 fold higher on day 7. Similar results were observed by using tumor/liver and tumor/muscle ratios. The biodistribution of BPPA group showed a lower blood pool activity, but higher liver and kidney uptake than the DOTAGA control group. Despite of this, the tumor-background ratios of HER2+ tumors in the BPPA group were significant higher than in the DOTAGA group already from day 3-5 and many times higher in the following days.

Conclusion: [⁵²Mn]Mn-BPPA-trastuzumab can differentiate between HER2 positive and HER2 negative breast cancer with strong confidence, especially on day 7. Trastuzumab labeled by the novel BPPA offers a superior tumor-background ratio with high bioactivity than the traditional chelator.

Dr. Kovács-Perge Bianka (Témavezető: Dr. Tarr Tünde)
Klinikai és experimentális megfigyelések lupus nephritisben

Célkitűzés: A félév során célul tűztük ki, hogy felmérjük a Tanszékünkön eddig gondozásba vett SLE-s betegek körében a lupus nephritis előfordulási gyakoriságát és klinikai sajátosságait, összehasonlítva a teljes SLE-s beteg populációval. Megvizsgáltuk, hogy 2005 előtt vagy után diagnosztizált betegeknél változott-e az SLE és a lupus nephritis kórlefolyása, prediktív faktorokat kerestünk, melyek a kórlefolyást, krónikus és végstádiumú veseelégtelenség kialakulását előre jelezhetik.

Módszerek: A számítógépes adatbázis segítségével retrospektív módon gyűjtöttük ki az SLE miatt a DE ÁOK Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott betegek adatait. Külön választottuk a 2005 előtt és után diagnosztizált SLE és veseérintett betegeket. Összehasonlítottuk a teljes SLE miatt gondozott betegpopulációt a lupus nephritis betegcsoporttal. Megvizsgáltuk, hogyan változott az SLE valamint a nephritis csoport kórlefolyása 2005 előtt és után.

Eredmények: 440 SLE-s beteget vizsgáltunk, akik közül 135 (30,7 %) betegnek volt lupus nephritise. Klinikai tünetek gyakoriságában, alacsony betegség aktivitásban, remisszió elérésében, krónikus szervi károsodások kialakulása tekintetében a lupus nephritis betegek nem különböztek a teljes SLE-s betegpopulációhoz viszonyítva. 2005 előtt és után összehasonlítva a teljes SLE-s betegpopulációt az utóbbi csoportban csökkent a serositisek (23% vs. 12%), DLE (19% vs. 8%), artériás komplikációk úgy, mint stroke (10% vs. 5%) és AMI (3% vs. 0%), gyakorisága. Laboratóriumi eltérések közül a lupus antikoaguláns (17% vs. 24%), és Coombs (7% vs. 18%) pozitivitás nőtt. A károsodási átlag pontszám 1,66-ról, 0,46-ra csökkent. 2005 előtti betegcsoportban a halálozás 20%, míg a 2005 utáni beteg csoportban 6%-osnak adódott. A lupus nephritis csoportban, hasonlóan a teljes SLE-s betegcsoporthoz, csökkent a központi (29% vs. 16%) és perifériás idegrendszeri (12% vs. 7%) manifesztációk valamint a pericarditis előfordulása, a stroke és AMI előfordulási gyakorisága is szignifikáns mértékben csökkent. A laboratóriumi eltérések közül a béta2 GPI (58% vs. 45%) és anti KL (79% vs. 56%) antitestek ritkábban fordultak elő a 2005 után igazolt betegekben. A lupus nephritis szövettani típusai közül mindkét periódusban a leggyakoribbnak a IV-es típusú LN bizonyult, de a 2005 után diagnosztizált betegeknél az arány tovább emelkedett (50% vs. 62%). 2005 után igazolt vesebetegeknél mind a krónikus mind a végstádiumú veseelégtelenség gyakorisága csökkent, de a halálozás a két periódusban nem változott.

Következtetés: Összességében elmondható, hogy mind az SLE, mind a lupus nephritis kórlefolyása, az alkalmazott gyógyszerek az utóbbi évtizedekben változtak, kevesebb krónikus és végstádiumú veseelégtelen beteg van, de a halálozás a lupus nephritis jelenlétében számottevően nem változott. Szükséges olyan prognosztikai faktorok, biomarkerek azonosítása, mely a kedvezőtlen kórlefolyást előre jelezheti.

Dr. Palatka Réka (Témavezető: Dr. Gáspár Krisztián)
Krónikus gyulladással járó bélbetegségek hidradenitis suppurativában

A hidradenitis suppurativa (HS) betegek körében a normál populációhoz képest gyakoribbak a krónikus gyulladással járó bélbetegségek (chronic inflammatory intestinal disorders, CIID) melyek diagnózisa a colonoscopia és bélbiopszia szövettani eredményén alapul. A CIID előfordulási frekvenciája nem ismert HS betegekben.

Célunk HS betegeink körében a CIID gyakoriságának meghatározása és a betegcsoport klinikai karakterizálása, továbbá a non-invazív széklet calprotectin és a szérumban *Saccharomyces cerevisiae* elleni antitest (ASCA) szint mérése, mint az intestinális gyulladás lehetséges indikátorai.

Vizsgálatunkba 74 újonnan diagnosztizált, szisztémás kezelésben korábban nem részesült HS beteget választottunk be gasztoenterológiai kivizsgálásra (széklet calprotectin szint mérés, colonoscopia). Teljes vérkép, C-reaktív protein szint (CRP), szérumban nucleotide-binding-oligomerisation-domain-containing-protein-2 (NOD2) polimorfizmus, ASCA szint meghatározást végeztünk. A betegeket két csoportba soroltuk gasztrointesztinális eltérések hiánya vagy megléte alapján (csak HS és HS+CIID) és összehasonlítottuk a két csoportban a laboratóriumi és klinikai paramétereiket (kor, nem, HS kezdet, Hurley stádium, családi anamnézis, dohányzás, testtömeg-index).

13 betegünknek volt hasi panasza a gasztoenterológiai vizsgálatokat megelőzően (11 a HS+CIID csoportban). A CIID gyakorisága colonoscopos és szövettani kép alapján a HS betegpopulációban 28,4% (n=21) volt. A HS+CIID csoportban szignifikánsan magasabb volt a súlyos (Hurley III) HS betegek aránya a csak HS csoporthoz képest (71,4% vs 20,8%, p<0,001). A HS+CIID csoport testtömeg-indexe szignifikánsan alacsonyabb volt a csak HS csoporttal összehasonlítva (28,20±5,58 vs. 32,74±6,45, p=0,006). A HS+CIID csoportban szignifikánsan magasabb széklet calprotectin pozitívítást (90,5% vs. 3,8%, p<0,001) és szignifikánsan magasabb szérumban ASCA IgG szintet (22,08±23,07 U/mL vs 8,41±10,94 U/mL, p=0,001) találtunk a csak HS csoporthoz képest. A széklet calprotectin teszt specifitása 96,23% és szenzitivitása 91,3% a bélbetegség azonosításában, míg az ASCA szint meghatározás szenzitivitása 77,8%, specifitása 76,3% volt. Vérkép, CRP és NOD2 polimorfizmus tekintetében nem találtunk szignifikáns eltéréseket a két csoport között.

A CIID előfordulási gyakorisága HS betegeinkben magas. Adataink alapján a non-invazív, magas specifitású és szenzitivitású széklet calprotectin teszt hasznos eszköz a HS-val leggyakrabban társuló krónikus gyulladással járó hasi kórképek korai detektálásában. HS és CIID közös előfordulása biológiai kezelés korai elkezdésének lehetőségét veti fel.

Szabó Lilla (Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea)
Antimikrobiális peptidek vizsgálata atópiás dermatitisben

Az atópiás dermatitis (AD) egy krónikus, gyulladással járó bőrbetegség, amelyet jelentős barrier károsodás jellemez. Mivel a bőr antimikrobiális és permeabilitási barrierjének szabályozása és fenntartása szorosan összefügg, és az AMP-k expressziójára vonatkozó irodalmi adatok AD-ben ellentmondásosak (főként csökkent szintjüket sugallják), célul tűztük ki a különböző AMPk expressziójának átfogó vizsgálatát léziós (AD L) és nem léziós (AD NL) bőrmintákban mind mRNS (qRT-PCR) és fehérje szinten (immunhisztokémia). Ezután szintén célul tűztük ki ezen molekulák expressziójának összehasonlítását egy másik gyulladással járó bőrbetegségben, psoriasis vulgaris-ban (PsV) mint betegség kontroll, hiszen köztudott, hogy ebben a betegségben az AMPk expressziója megemelkedett és kulcsfontosságú szerepet játszik a betegség patogenezisében.

Kísérletünk során 9 súlyos AD-ben és 5 súlyos PsV-ban szenvedő betegtől és 9 egészséges személytől bőrmintát gyűjtöttünk, és vizsgáltuk a különböző AMP-csoportok expressziós szintjét. Vizsgáltuk a klasszikus AMP-k (LL-37/Cathelicidin, hBD 1-4), proteáz inhibitor/enzim aktivitással rendelkező (SLPI, PI3, Rnase5, Rnase7 és LYZ), kemokin aktivitással rendelkező (S100A7, S100A8, S100A9, CCL20), és neuropeptid aktivitással rendelkező (ADM) és egyéb AMP-k (LCN2) jelenlétét.

Eredményeink alapján mRNS szinten az AD L bőrben a legtöbb AMP szignifikáns emelkedést mutatott, míg néhány molekula expressziója csökkent, vagy nem változott a kontroll csoporthoz képest. Fehérje szinten pedig az AD NL bőrben az egyetlen kimutatható változás az LL-37 csökkent szintje volt. Az AD L minták esetében általában magasabb AMP jelenlétet detektáltunk (hBD-1, 2, 4, CCL20, S100A8, LCN2) az LL-37 kivételével, amely az AD L bőrben csökkent szintet mutatott az egészséges kontrollokhoz képest. AD L és PsV L minták összehasonlításánál a fehérje expressziós mintázatok hasonlóan bizonyultak, az LL-37 és CCL20 molekulák kivételével, melyek szignifikáns emelkedést mutattak a PsV L bőrben az AD L képest.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy általánosságban véve nem igaz, hogy az AMP-k szintje csökkent AD-ben, és véleményünk szerint az AMP-k termelődése feltehetően az AD pathomechanizmusának későbbi folyamati közé tartozik. Az LL-37 az egyetlen AMP, amelynek szintje károsodott már az AD NL bőrben is, és ezt figyelembe véve fontos patogén tényező lehet AD-ben, és emellett terápiás potenciállal is bírhat.

Muzsai Szabolcs (Témavezető: Prof. Dr. Bácsi Attila)

A bakteriális peptidoglikán hidrolázok szerepe a mikrobióta immunmoduláló hatásaiban

A humán bél mikrobióta tagjai - így a *Lactobacillus* fajok és az általuk termelt komponensek is - befolyásolják az immunrendszer működését, mind fiziológias, mind patológias állapotokban. A mikrobióta mellett a béltraktus lamina propriájában is megtalálható mezenchimális sztróma sejtek (MSC-k) szintén részt vesznek az immunválaszok modulálásában, ugyanis receptoraik segítségével képesek érzékelni a szervezetbe jutó kórokozókat, és közvetlen kontaktus és szolubilis faktorok révén módosítják az immunsejtek működését. Kísérleteink során azt vizsgáltuk, hogy a tejsavbaktériumokból származó komponensek/anyagcseretermékek hogyan hatnak az MSC-k antivirális válaszáira és immunmoduláló tulajdonságaira.

In vitro rendszerünkben humán MSC-szerű (MSC-like - MSCl) sejteket előinkubáltuk a *Lactobacillus* (*L.*) *casei* BL23 és ezen törzs Δ Lc-p75 mutáns változatának felülűszójával. /A mutáns törzset az Lc-p75 peptidoglikán hidrolázt kódoló *lcabl_02770* gén deléciójával hozták létre./ Ezután a MSCl sejteket poly(I:C) szintetikus vírus analóggal aktiváltuk - LyoVec-vel komplexben - a vírusfertőzések modellezésére. A mintázatfelismerő receptorok, citokinek és kemokinek expressziós szintjének és termelődésének meghatározására QPCR és ELISA módszereket alkalmaztunk.

Eredményeink szerint, az MSCl sejtekben a poly(I:C) kezelés fokozza a TLR3, a RIG-I és az MDA5, valamint az IFN- β expresszióját is. Ezeknek a virális nukleinsavakat felismerni képes receptoroknak, valamint az antivirális hatású citokinnek a kifejeződése magasabb volt a vad típusú és a mutáns *L. casei* felülűszójával történt kondicionálás hatására. A poly(I:C) aktiváció által indukált IFN- β expresszió szignifikánsan nagyobb mértékű volt a vad típusú *L. casei* felülűszóval előkezelt MSCl sejtekben a mutáns *L. casei* felülűszóval kondicionált sejtekkel összevetve. A poly(I:C) kezelés szintén fokozta az IP-10 (CXCL10) kifejeződését az MSCl sejtekben, a tejsavbaktériumok felülűszójával történő kondicionálás azonban csökkentette ennek a kemokinnek az expresszióját. A mutáns *L. casei* felülűszójával előkezelt sejtek IP-10 termelése szignifikánsan alacsonyabb volt a poly(I:C) aktivációt követően, mint a vad típusú *L. casei* felülűszóval kondicionált sejteké. Összefoglalásképpen elmondható, hogy a tejsavbaktériumokból származó komponensek/anyagcseretermékek fokozzák az MSCl sejtek válaszkészségét a vírusfertőzésekkel szemben, viszont csökkentik az IP-10 termelő képességüket. Elsőként sikerült kimutatnunk, hogy a bakteriális peptidoglikán hidrolázoknak szerepe lehet a mikrobióta immunmoduláló hatásában.

Jenei Viktória (Témavezető: Dr. Koncz Gábor)

A platina alapú rákellenes gyógyszerek és antraciklinek immunmoduláló hatásának összehasonlítása humán monocita eredetű sejteken

A makrofágok és a dendritikus sejtek (DC) fontos részvevői a szöveti homeosztázisnak, és számos patológiás folyamatban is szerepük van, így például a tumoros megbetegedésekben. Ezek a sejtek a tumor mikrokörnyezet meghatározó sejtjei, részt vesznek a tumor-asszociált sztróma kialakításában. A kemoterápiás szerek hatása a tumor sejtekre intenzíven vizsgált terület, de hatásuk a tumorok mikrokörnyezetére már kevésbé ismert. Kutatócsoportunk célja, hogy megvizsgáljuk milyen hatással vannak különböző kemoterápiás szerek a DC-ekre és makrofágokra, miképpen módosítják ezen sejtek differenciációját, érését, immunmoduláló képességét.

A kísérletek során négy kemoterápiás gyógyszer hatását vizsgáltuk a veleszületett immunsejtek differenciálódására és életképességére, közöttük két platina-alapú daganatellenes szer: az oxaliplatin és a ciszplatin, valamint két antraciklin, a doxorubicin és az epirubicin hatását. A vizsgált szereket a monocitából történő öt napos differenciálódás során adtuk a sejtekhez és teszteltük a kialakuló makrofágok és DC-ek sejtfelszíni receptor expresszióját, citokin termelését, T sejt polarizáló képességét.

Kimutattuk, hogy az antraciklinek jelenlétében történt differenciáció fokozza a makrofágok CTLA4 expresszióját. A kemoterápiás szerek jelenlétében differenciálódott és a kontrol sejtek között a gyulladási citokin termelésben nem, azonban a kemokin termelésben eltéréseket kaptunk. A kezelések hatására makrofágok és DC-ek esetében is különbségeket találtunk a CCL2 vagy CCL5-tel indukált kemotaktikus aktivitásában, ami befolyásolhatja a metasztázisok kialakulását. A ciszplatin jelenlétében differenciálódott DC-ek a regulátor T sejt fejlődést segítették elő, míg az oxaliplatin jelenléte olyan DC-eket eredményez, amelyek a citotoxikus T sejt választ fokozzák. Továbbá, jelentős különbségeket találtunk a gyulladáshoz vagy tolerogén irányba differenciálódott makrofágok és DC-ek sejthalál érzékenységében a vizsgált szerekkel szemben.

Összességében ezen eredmények megerősítik, hogy a hasonló alapon működő szerek is eltérően hathatnak a tumorelles immunválaszra, valamint, hogy a kemoterápia dózisa és ütemezése egyaránt kritikusan fontosak az immunrendszer szabályozásában.

Lendvai Alexandra (Témavezető: Prof. Dr. Bácsi Attila)

Növényi eredetű és egyéb természetben előforduló anyagok hatásának vizsgálata a bőr gyulladási folyamataiban

Az emberi szervezet egyik legnagyobb szerve a bőr, melynek legfontosabb feladata, hogy komplex (fizikokémiai, immunológiai és mikrobiológiai) epidermális barrierfunkciók kialakítása révén védelmet biztosít szervezetünknek. Amennyiben ez az immunológiai barrier károsodik, gyulladási bőrbetegségek alakulnak ki, melyek milliók életminőségét veszélyeztetik világszerte. Sajnálatos módon hiányoznak a könnyen alkalmazható, jól tolerálható és univerzális hatékonyságú kezelési módok, ezért egyre növekvő igény mutatkozik új terápiás hatóanyagok és célpontok azonosítására.

PhD munkám során célunk a *Cannabis sativa* növényből izolált fő növényi kannabinoid, a kannabidiol és kémiaiilag módosított származékainak, valamint a különféle roboráló és táplálékkiegészítő szerekben alkalmazott aminosavszármazék, a dimethyl-glycin (DMG) gyulladáscsökkentő potenciáljának vizsgálata a munkacsoportunk által kifejlesztett bőrsejtes irritációs és gyulladási modellrendszerekben.

Előzetes kísérleteink alapján humán immortalizált keratinocitákat (HaCaT) tenyésztettünk, majd MTT- és CyQUANT assay segítségével vizsgáltuk a DMG-vel történő kezelésnek a sejtek életképességére és proliferációjára gyakorolt hatását. A keratinociták proliferációját Ki67 immunocitokémiai módszerrel is értékeltük, majd számos marker és növekedési faktor mRNS szintjét határoztuk meg qRT-PCR segítségével.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a DMG nem csökkentette a humán epidermális HaCaT keratinociták életképességét, sőt, ezzel ellentétben elősegítette a sejtek növekedését és proliferációját. Génexpressziós vizsgálataink során kapott eredményeink azt mutatják, hogy a keratinociták DMG-vel történő kezelése fokozta a Ki67 proliferációs marker, illetve a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) expresszióját.

Eddigi kísérleteink alapján a DMG ígéretes új hatóanyagként szolgálhat, amely valószínűleg bizonyos növekedési faktorok termelésének fokozása révén serkenti a keratinociták növekedését és ezáltal fenntartja az emberi bőr általános fittségét.

Sajtos László (Témavezető: Dr. Dajnoki Zsolt)
RNA-seq vizsgálatok immun-mediált bőrbetegségekben

Első éves PhD hallgatóként frissen csatlakoztam a Bőrgyógyászati Tanszék Allergológiai és Immunológiai Kutatócsoportjához, melynek vizsgálati fókuszában az egészséges bőr mirigyszegény (gland-poor, GP), faggyúmirigyekben gazdag (sebaceous gland-rich, SGR) és apokrin mirigyekben gazdag (apocrine gland-rich, AGR) bőrrégiói állnak. Jelenleg a kutatásokban a keratinociták által termelt és a környező immunsejtek működését alapvetően befolyásoló epimmunos mediátorokat vizsgáljuk a fent említett egészséges bőrterületeken és ezek gyulladásos bőrbetegségeiben, úgymint az atópiás dermatitisz (AD) a GP, rozácea az SGR, és a hidradenitisz szuppurativa (HS) az AGR régióban.

Aktuális kutatásunk célja a nem lézionális és a lézionális HS bőrminták epimmunos mintázatának és regulációjának feltárása, az egyes molekulák lokalizációjának és mennyiségének meghatározása az egészséges AGR régióval összevetve. Kísérleteinkhez mintacsoportonként (egészséges, nem léziós HS, és léziós HS) 10-10 mintát használunk fel, melyek egy részéből mRNS-t izolálunk későbbi RNS-Seq és RT-qPCR vizsgálatokhoz, illetve immunhisztokémia vizsgálatokhoz formalin-fixáljuk és paraffinba ágyazzuk a mintákat. A teljes transzkriptom adatokat bioinformatikai elemzésnek vetjük alá, majd eredményeinket gén- és fehérjeszinten validáljuk.

Az interneten hozzáférhető bioinformatikai eszközök egyszerűséget és kényelmet nyújtanak. Azonban többségében limitált beállítási lehetőségeket kínálnak, ami bizonyos fokú rugalmatlansággal jár. Ezen eszközök mellett ma már kiválóan alkalmazhatóak kifejezetten az adattudomány területére formált és direkt létrehozott programozási és script nyelvek, mint például a Python, R, vagy a Julia. Bioinformatikai módszerekkel fogjuk vizsgálni a minták közötti differenciál génexpressziót, a kérdéses gének különböző génkészletekben való előfordulását. Ezáltal elindítható egy molekulaszintű biofunkcionális és egy széleskörű, biológiai folyamatokhoz kapcsolódó hálózatelemzés. Ezek után a különböző génexpressziós mintázatok kialakulásáért felelős transzkripciós faktorok analízise következik, emellett meghatározzuk és vizualizáljuk a magas kapcsoltsági fokkal rendelkező „csomópontok”-at.

Eredményeinkkel jelentős alap immunológiai tudásra tehetünk szert, képet kaphatunk arról, hogy hogyan alakul a gyulladást elősegítő és a gyulladást gátló citokinek aránya, milyen mechanizmusok hatására borul fel ez az egyensúly. Az analízis végeredményeként a betegség driver mechanizmusait meghatározó génekre is fény derülhet, mely információk segítséget nyújthatnak új gyógyszer targetek beazonosításában, valamint gyulladáscsökkentő lokális terápiák, illetve preventív megoldások kifejlesztésében.