A Debreceni Egyetem

Petrányi Gyula

Klinikai Immunológiai és Allergológiai

Doktori Iskola

2024. évi PhD konferenciája

MEGHÍVÓ

A Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai

Doktori Iskola

2024.01.19.-én (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 – 10:00 TUDOMÁNYOS ÜLÉS I.
Üléselnökök: Prof. Dr. Bácsi Attila, Dr. Griger Zoltán, Dr. Kapitány Anikó

Muzsai Szabolcs (IV. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezető: Prof. Dr. Bácsi Attila
A Lactobacillus casei BL23 tenyészetből származó sejtmentes felülúszó módosítja a mezenhimális sztrómasejtek vírusellenes és immunmoduláló képességét

Jenei Viktória (II. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezető: Dr. Koncz Gábor
A platina alapú rákellenes gyógyszerek és antraciklinek immunmoduláló hatásának összehasonlítása humán monocita eredetű sejteken

Kardos Balázs (I. évfolyam) (3 perc előadás+2 perc vita)
Témavezető neve: Dr. Koncz Gábor
A steril gyulladás hátterében álló sejthalál folyamatok immunológiai kimenetelének tanulmányozása

Vargáné Földesi Róza (I. évfolyam) (3 perc előadás+2 perc vita)
Témavezető: Prof. Dr. Antal-Szalmás Péter
Új antimikrobiális hatású fúziós fehérjék készítése és tesztelése

Szénási Tibor (I. évfolyam) (3 perc előadás+2 perc vita)
Témavezető: Prof. Dr. Bácsi Attila
Téma címe: A parlagfű pollenexpozició korai hatásainak vizsgálata

10:00 – 11:10 TUDOMÁNYOS ÜLÉS II.
Üléselnökök: Prof. Dr. Antal-Szalmás Péter, Prof. Dr. Szántó Sándor Dr. Tarr Tünde

Dr. Béldi Tibor (III. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezető: Dr. Griger Zoltán
A COVID-19 pandaemia hatásai idiopáthiás inflammatoricus myopathiákban

Gyarmati Éva (III. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezető: Dr. Barta Zsolt
Autoimmun patogenezisű betegségek vizsgálata a COVID-19 érában

Dr. Szabó Nóra Anna (IV. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezet: Dr. Szántó Antónia
Idiopathiás Inflammatórikus Myopathiák kórlefolyását befolyásoló tényezők vizsgálata valamint Sjögren-szindrómában előforduló myopathiák differenciáldiagnosztikai kérdései.

Dr. Halasi Andrea (III. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezető: Dr. Gaál János
Klinikai megfigyelések az osteoporosis kezelésével és az arthritis psoriaticában szenvedő betegek törési rizikójával kapcsolatban

11:10 – 12:00 ÉRTÉKELŐ MEGBESZÉLÉS
Az elhangzott előadások és hallgatók előmenetelének értékelése az üléselnökök, témavezetők és törzstagok részvételével (ZÁRTKÖRŰ)
Moderátor: Prof. Dr. Szegedi Andrea, Lajszné Dr. Tóth Beáta

KÁVÉ SZÜNET

12:00 – 13:05 TUDOMÁNYOS ÜLÉS III.
Üléselnökök: Prof. Dr. Horváth Ildikó, Dr. Szántó Antónia, Dr. Fodor Mariann

Dr. Kovács-Perge Bianka (III. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezető: Dr. Tarr Tünde
Klinikai és experimentális megfigyelések lupus nephritisben

Név: Dr. Lénárt Vivien (I. évfolyam) (3 perc előadás+2 perc vita)
Témavezető: Dr. Fodor Mariann
Keratoconus progressziójának vizsgálata

Dr. Palatka Réka (II. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezető: Dr. Gáspár Krisztián
Krónikus gyulladásos bélbetegségek hidradenitis suppurativában

Lendvai Alexandra (II. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Dr. Mihály Johanna
Az N,N-dimetilglicin-nátriumsó hatásainak vizsgálata a bőr gyulladásos folyamataira, illetve mikrocirkulációjára

Sajtos László (II. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezető: Dr. Dajnoki Zsolt
Gyulladásos bőrbetegségek bioinformatikai vizsgálata

13:05 – 14:30 TUDOMÁNYOS ÜLÉS IV.

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

Dr. Varga Enikő (II. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezető: Dr. András Csilla
Aktuális belgyógyászati problémák az onkológiai gyakorlatban

Nagy Viktória (I.évfolyam) (3 perc előadás+2 perc vita)
Témavezető: Dr. Kapitány Anikó
Egészséges, mirigyekben szegény bőrrégiók jellegzetes epimmunom készletének vizsgálata atópiás dermatitiszben

Kálmán-Szabó Ibolya (III. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezető: Dr. Trencsényi György
Radiojelzett fehérjék szerepe kísérletes daganatok metasztázisainak in vivo PET képalkotásában

Ngo Minh Toan (III. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezető: Dr. Garai Ildikó
Correlation of [18F]F-FDG and [68Ga]Ga-NODAGA-c(RGDfK)2 in breast cancer cell lines

Csikos Csaba (II. évfolyam) (8 perc előadás+5 perc vita)
Témavezető: Dr. Garai Ildikó
Mangán-52 izotóp jelölt bevacizumab radiofarmakon in vivo preklinikai vizsgálata humán cervixcarcinoma sejtekkel injektált egérmodellben PET/MRI-vel

14:30 – 15:20 ÉRTÉKELŐ MEGBESZÉLÉS

Az elhangzott előadások és hallgatók előmenetelének értékelése az üléselnökök, témavezetők és törzstagok részvételével (ZÁRTKÖRŰ)
Moderátor: Prof. Dr. Szegedi Andrea, Lajszné Dr. Tóth Beáta

15:20-16:00 DOKTORI ISKOLA ÜLÉSE ÉS HALLGATÓI FÓRUM (NYÍLTKÖRŰ)

Minden hallgatót, témavezetőt, oktatót és törzstagot örömmel várunk
Napirendi pontok:

- Konferencián elhangzott előadások értékelése
- A hallgatók részéről érkező PhD képzéssel kapcsolatos kérdések, észrevételek, esetleges problémák megbeszélése
- Minőségcélok értékelése

ABSZTRAKTOK

Muzsai Szabolcs
Témavezető: Prof. Dr. Bácsi Attila
Téma címe: A *Lactobacillus casei* BL23 tenyészetből származó sejtmentes felülúszó módosítja a mezenhimális sztrómasejtek vírusellenes és immunmoduláló képességét

Az immunválaszok rendkívül összetett és bonyolultan szabályozott folyamatok, amelyekben az immun- és nem immunsejtek szoros közvetlen és közvetett kapcsolatban állnak egymással. Az immunsejtek nagyon érzékenyek a környezeti jelekre, beleértve a mikrobiótából származó bakteriális komponenseket is. Kísérleteink során azt vizsgáltuk, hogy a humán mikrobióta-tag *Lactobacillus casei* (*L. casei*) fokozza-e a mezenhimális sztrómasejtek (mesenchymal stromal cells - MSC-k) érzékenységét a virális stimulusokra, és modulálja-e vírusellenes tulajdonságokkal rendelkező dendritikus sejtek (dendritic cells – DC-k) kialakulását az előkezelt MSC sejteken keresztül.
In vitro rendszerünkben az MSC-szerű (MSC-like - MSCl) sejteket előinkubáltuk a *L. casei* BL23 tenyészet extracelluláris vezikulákat (EV-k) tartalmazó és EV-mentesített, sejt-mentes felülúszójával (cell-free supernatant - CFS). Ezután az MSCl sejteket poly(I:C)-vel – egy szintetikus virális nukleinsav analóggal – kezeltük a vírusfertőzések modellezésére, és vizsgáltuk a sejtek válaszait. Az immunmoduláló hatások vizsgálatához humán monocitákat dendritikus sejtekké (monocyte-derived DC - moDC-k) differenciáltattunk – a bakteriális komponenseknek és virális stimulusoknak kitett – MSCl sejtek kondicionált tápfolyadékának (conditioned media - CM) jelenlétében. A moDC-k fenotípusos változásait áramlási citometriával elemeztük, a citokinek és kemokinek expressziós szintjének és termelődésének meghatározására QPCR és ELISA módszereket alkalmaztunk.
Eredményeink szerint az MSCl sejtek INFβ és CXCL10 termelése virális stimulus hatására az *L. casei* eredetű EV-k jelenlététől függött a CFS-ben az előkezelés során. Ezen kívül az *L. casei* CFS és/vagy poly(I:C) kondicionált MSCl sejtek megváltoztatták a monociták differenciálódási folyamatát, így a kialakuló DC-k fenotípusát, valamint citokin és kemokin szekrécióját.
Összességében eredményeink azt mutatják, hogy a *L. casei* CFS fokozta az MSCl sejtek vírusellenes válaszát, és ebben a hatásban a bakteriális EV-k jelentős szerepet játszanak. Az ilyen módon stimulált MSCl sejtek közvetve olyan gyulladáscsökkentő moDC-k differenciálódását indukálják, amelyek megtartják vírusellenes tulajdonságaikat.

Jenei Viktória
Témavezető: Dr. Koncz Gábor
Téma címe: A platina alapú rákellenes gyógyszerek és antraciklinek immunmoduláló hatásának összehasonlítása humán monocita eredetű sejteken

A kemoterápiás szerek hatása a tumor sejtekre intenzíven vizsgált terület, de hatásuk a tumorok mikrokörnyezetére már kevéssé ismert.
A daganatos sejtek az immunrendszer védekezését különböző utakon elkerülhetik és így a szervezetben aktív immuntolerancia alakulhat ki velük szemben. A dendritikus sejtek (DC) és makrofágok kiemelkedő szerepet játszhatnak a tumorellenes immunitás szempontjából és az immunterápiára adott válaszok befolyásolásában. A daganatos sejtek elnémíthatják a DC-k által közvetített T-sejt aktivációt és elősegítik regulátor T-sejtek differenciálódását, ezért a DC-k immunogenitásának fokozása sikeres terápia alapjául szolgálhat. A makrofágok hagyományosan inflammatorikus M1 és anti-inflammatorikus M2 fenotípusokra oszthatók. A makrofág fenotípusok arányának megváltoztatása a tumor mikrokörnyezetben terápiás lehetőségeket hordoz magában.
Kutatócsoportunk célja, hogy megvizsgáljuk milyen hatással vannak a különböző kemoterápiás szerek a DC-kre és makrofágokra. Eddigi kísérleteink azt mutatják, hogy az antraciklinek

makrofágok esetében tolerogén fenotípusokra jellemző sejtfelszíni markerek fokozott expresszióját indukálták, ami M2 polarizációra utal. Ezek a fenotípusok a tumor növekedését és progresszióját támogathatják. Továbbá az epirubicin és doxorubicin kezelés a dendritikus sejtekben erősen indukálta a CTLA-4 expresszióját, ami az immunkontroll-gátló terápia sikerességét hátráltathatja. Emellett az antraciklinek és platinák a migrációs potenciált és a kemotaxist a CCL2 és CCL5 felé mind a dendritikus sejtek, mind a makrofágok esetében módosítják. Ebből adódóan megállapíthatjuk, hogy bizonyos kemoterápiás szerek használata növelheti a tumor metasztázis-képességét. A mieloid sejtek pro, illetve antiinflammatorikus szubpopulációi eltérő érzékenységet mutatnak az antraciklinek indukált sejthalál szignálokra, eredményeink szerint így az alpopulációk egyensúlya sejthalál stimulusokkal is befolyásolható.
Kísérleteink második fázisában tanulmányoztuk a kemoterápiás szerek hatását a tumorsejtekkel kokultúrában tenyésztett makrofágokra vagy DC-kre, főként az antraciklinekre való érzékenység, a proliferáció és a migrációs potenciál változásait vizsgáljuk. Kimutattuk, hogy az immunsejtek jelenléte csökkenti a tumoros sejtek kemoterápiás szerekre való érzékenységét.
Ezek az eredmények alá támasztják, hogy a megfelelő szer kiválasztása, annak dózisa és ütemezése egyaránt kritikusan fontos nemcsak a tumoros sejtek eliminálásában, de az immunválasz befolyásolásában is.

Kardos Balázs
Témavezető: Dr. Koncz Gábor
Téma címe: A steril gyulladás hátterében álló sejthalál folyamatok immunológiai kimenetelének tanulmányozása

Az elmúlt évtizedben a szabályozott sejthalál formák számos formáját fedezték fel. Ezeknek közös jellemzője, hogy bár szabályozottan zajlanak, a kimenetelük nekrotikus, így gyulladást indukálnak. A különböző nekrotikus sejthalál folyamatok immunológiai kimenetelének összehasonlító vizsgálatát még nem végezték el. A haldokló sejtekre adott immunválaszt nemcsak a sejthalál mechanizmusa határozza meg, hanem az is, hogy milyen sejttípus érzékeli azt. Ezért célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a különböző szabályozott sejthalál útvonalak hatását a veleszületett és adaptív immunitás különféle sejtjeire.
Apoptózist, nekroptózist, piroptózist és ferroptózist indukáltunk humán M0 makrofágokban, Jurkat és MDA sejtvonalakban specifikus sejthalál ligandumokkal. Megvizsgáltuk az elhaló sejtek felülúszójának hatását a pro-inflammatorikus (M1) és anti-inflammatorikus (M2) makrofágokra, valamint a T-sejt alpopulációkra. Összehasonlítottuk a kezelt makrofágok sejtfelszíni receptor expresszióját, illetve a citokin termelését, migrációs képességeit, illetve megnéztük a különböző sejthalálok T-sejt polarizációra gyakorolt hatását.
Eredményeinkben azt találtuk, hogy a piroptotikus sejtek felülúszója elősegítette a makrofágok M1 fenotípussá történő differenciálódását. A nekroptózis által elpusztuló sejtek az M1 makrofágok, a ferroptotikus sejtek az M2 makrofágok TNF-α termelését növelték, míg az egyes nekrotikus sejthalál ingerek eltérő mértékben csökkentették az M2 makrofágok IL-10 termelését. Megállapítottuk, hogy a makrofágok migrációja a nekroptotikus és ferroptotikus sejtekről származó felülúszó felé sokkal intenzívebb volt, mint az apoptotikus, illetve piroptotikus sejthalál indukciók esetén. A nekroptotikus és ferroptotikus sejtek jelenléte az IFNγ termelő T-sejtek aktivációja felé tolta el a T-sejtek polarizációját. Eredményeink azt mutatják, hogy a különböző szabályozott nekrotikus sejthalál folyamatok eltérően szabályozzák a makrofág szubpopulációk aktivitását és a T-sejtek polarizációját is.

Vargáné Földesi Róza
Témavezető: Prof. Dr. Antal-Szalmás Péter
Téma címe: Új antimikrobiális hatású fúziós fehérjék készítése és tesztelése

Az antibiotikum rezisztencia súlyos, globális méretű fenyegetés. A meglévő antibiotikumok hibás alkalmazása, és új antibiotikumok fejlesztésének hiánya (multi)rezisztens baktériumok, gombák és vírusok kialakulásához vezetett. A fertőzésekkel szembeni védekezés hatékonyságának fokozásához bővítenünk kell a terápiás beavatkozások körét.
Munkánk célja új, antimikrobiális hatású, fúziós fehérjék fejlesztése. Egy ilyen molekula egyik fele ismert antimikrobiális fehérje aktív doménje, a másik fele pedig az immunglobulin G molekula Fc része. Így, reményeink szerint, olyan általános opszoninokat tudunk előállítani, amelyek képesek különböző mikroorganizmusokhoz kötődni, és elpusztítják ezeket a kórokozókat a komplement rendszer aktiválása révén. Az Fc rész jelenléte a molekulákban elősegíti az opszonizált kórokozók fagocita sejtek által történő, Fc receptor mediálta felvételét is. Ezen túlmenően a kórokozók és a fúziós fehérjék által alkotott immunkomplexek képesek lehetnek arra is, hogy az immunrendszer egyéb Fc receptorral bíró sejtjeit (limfociták, NK sejtek) is aktiválják.
A munka során a már elkészült RNase7/Fc fúziós fehérje tesztelése az első cél. A tervezett vizsgálatok:
Flow cytometriás assay a fúziós fehérjék mikroorganizmusokhoz való kötődésének vizsgálatára
Flow cytometriás fagocitózis assay
Confocalis mikroszkópos fagocitózis assay
Flow cytometriás assay az Fc fúziós fehérjék fagocita sejteken lévő Fc receptorokhoz vagy Protein A fedett beadek-hez való kötődésének tanulmányozására
Klasszikus kolónia számoláson alapuló módszer az Fc fúziós fehérjék mikroorganizmus ölő képességének vizsgálatára
Az RNase7/Fc fúziós fehérje ligandspecificitásának vizsgálata ELISA-val és áramlási citometriával
Második lépésben a már szintén rendelkezésre álló PGRP/Fc fúziós fehérje tesztelését tervezzük.

Szénási Tibor
Témavezető: Dr. Bácsi Attila
Téma címe: A parlagfű pollenexpozició korai hatásainak vizsgálata

Az allergiás légúti gyulladásban már régóta ismert az allergénként viselkedő pollenfehérjék szerepe, azonban a pollenszemek más komponenseket is tartalmaznak, amelyek befolyásolhatják a hámsejtek működését. Korábbi kísérleteinkben kimutattuk, hogy a hidratálódott parlagfű pollenszemek NAD(P)H oxidázaik révén reaktív oxigénszármazékok (ROS) termelésére képesek, ezért gyors oxidatív stresszt indukálnak a légutak hámsejtjeiben. Vizsgálatainkban a pollenexpozíciót követően kialakuló oxidatív stressz mechanizmusát és kinetikáját tanulmányoztuk egy humán broncho-epitéliális sejtvonalban (BEAS-2B). A BEAS-2B sejteket LHC9 médiumban tenyésztettük és intakt parlagfű pollennel (RWP) kezeltük a ROS termelésben szerepet játszó enzimek inhibitorainak jelenlétében vagy hiányában. Az intracelluláris ROS szinteket egy redox-szenzitív fluoreszcens festék (H_2DCF-DA) alkalmazásával, fluoriméterrel határoztuk meg. A Ca^{2+} szintek megváltozását Fluo4-AM festék felhasználásával, fluoreszcens mikroszkóp segítségével detektáltuk. A broncho-epitél sejtekből kiszabaduló oxidált guanozin, valamint a sejtek által termelt IL-6 citokin és IL-8 kemokin mennyiségét ELISA módszerrel mértük. Korábbi kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a RWP expozíció követően a broncho-epitél sejtekben két fázisban oxidatív stressz alakul ki és fokozódik az oxidált guanin származékok szekréciója is.
Irodalmi adatok alapján vizsgáltuk a PAR1, PAR2, TLR2 és a Dectin-1 receptorok szerepét az elhúzódó ROS termelés fenntartásában, valamint a sejtmag és a mitokondriumok szerepét az oxidált guanin származékok eredetét illetően. Eredményeink alapján az említett receptorok közül a PAR1, PAR2 és TLR2 receptorok, valamint a ciklooxigenáz-2 enzim (COX-2) gátlása befolyásolta az ROS szinteket, míg a Dectin-1 gátlása nem okozott szignifikáns különbséget. Mivel a sejtmagban

és a mitokondriumokban sem tudtunk kimutatni oxidálódott guanin származékokat, illetve emelkedett ROS szintet, ezért a RWP által kiváltott, megnövekedett oxidált guanozin szekréció forrásai feltehetőleg az oxidált RNS molekulák.

Dr. Béldi Tibor
Témavezető: Dr. Griger Zoltán
Téma címe: A COVID-19 pandaemia hatásai idiopáthiás inflammatoricus myopathiákban

Bevezetés: Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák szisztémás autoimmun betegségek, melyek fő jellemzői a kétoldali, szimmetrikus, proximális izomgyengeség. Extramuscularis szervérintettségek is gyakran előfordulnak, melyek főleg a bőrt, ízületeket, tüdőt, szívet és a bélrendszert érintik. A COVID-19 elleni vakcinák jó hatékonyságot és megfelelő biztonságosságot mutattak az autoimmun betegpopulációban a súlyos koronavírus fertőzés kialakulásának megelőzésében.
Célkitűzések: A IIM betegpopuláció esetében limitált mennyiségű irodalmi adat áll rendelkezésre a koronavírus elleni védőoltás hatásairól, így szerettük volna felmérni és ellenőrizni az oltások biztonságosságát és hatásait.
Módszerek: A pandaemia harmadik hullámának végén végeztük vizsgálatunkat. Meghatároztuk a relapsusok számát az IMACS core set measurment segítéségel. A terápiára adott választ a total improvement score (TIS) segítségével mértük fel. A kapott eredményeket összehasonlítottuk a nemzetközi irodalmi adatokkal.
Eredmények: A 176 beteget számláló kohorszunkból 146 beteg részesült valamilyen COVID-19 vakcinációban. Közülük 17 (11,8%) beteg esetében alakult relapsus az oltásokat követő 3 hónapon belül. A védőoltásban nem részesült betegek esetében 3,3%-os volt a relapsus ráta, mely szignifikánsan nem különbözött ($p>0,1$) az oltott populációtól. A relapus kialakulását követően a terápia mellett a betegek 88,2%-a (15/17) mutatott legalább minor javulást (átlagos TIS score: 43±20.17; 3 minor, 7 közepes és 4 major válasz). A logisztikus regresszió rávilágított arra, hogy az oltás idején fennálló betegségaktivitás ($p<0.0001$; OR: 31.2 CI: 9.0 – 108), illetve a BNT162b2 vakcináció alkalmazása mutat szignifikáns összefüggést a relapszusokkal ($p=0.026$; OR: 4.06 CI: 1.1 – 14.7). Eredményeinket összehasonlítva a nemzetközi irodalmi adatokkal, azt találhatjuk, hogy magasabb esetszám mellett (1278 IIM beteg) hasonló relapsus rátát tapasztaltak az IIM betegpopulációban. Az oltás idején fennálló aktív myositis szintén szignifikáns összefüggést mutatott a relapsusok arányával, míg a rituximab és azathioprin terápia fordított összefüggésben állt vele. A nemzetközi adatok előnye a magas esetszám, míg hátránya a beteg önbevallásán alapuló kérdőív kitöltés és a személyes vizit hiánya, így a betegségaktivitás és a relapsus mértéke nem szakember által meghatározott volt, mint saját eredményeink esetében.
Következtetések: Összességében elmondhatjuk, hogy a COVID-19 vakcináció biztonságos és ajánlott az autoimmun betegpopuláció számára.

Gyarmati Éva
Témavezető: Dr. Barta Zsolt
Téma címe: Autoimmun patogenezisű betegségek vizsgálata a COVID-19 érában

Lassan 4 éve, hogy együttélésre kellett berendezkednünk a SARS-COV-2 vírus jelenlétével mindennapjainkban, amely fertőző képessége jelenleg csökkent, de az általa okozott betegség elhúzódóbbá vált, mely a vérben megjelenő autoantitestek által nemcsak a fertőzés előtt klinikailag is ismert vagy rejtett betegségek fellángolását, de novo, új autoimmunbetegségek kialakulását is elősegítheti. Az elmúlt 20-30 év során számos tényezőt sikerült azonosítania a biostatisztika és epidemiológia tudományterületén dolgozó kutatóknak, melyek a biológiai oldalától kezdve egészen a szociológia területéig matematikai eszközökkel összehangoltan leírják és becsülik a járványok kialakulását és lefutását. Ezek az eredmények mára lehetővé teszik, hogy a konkrét gyakorlati kérdések eldöntése a szakemberek számára létfontosságú tényezők által egyértelműbb lehessen. Egy

már kitört járvány epidemiológiai vizsgálata, a betegek jellemzőinek leírása, eloszlása, beavatkozások eredményessége, krónikus esetek azonosítása nagyon is lényeges a gyakorlati orvoslásban. Kutatásunk során a COVID-19 pandémia kirobbanásának legtöbb igazolt fertőzött és legtöbb halálesetre vonatkozó időszakát vizsgáljuk kiemelten. A második és harmadik hullám idején, azaz 2020. július 18. és 2021. február 27. között 20.245 igazoltan pozitív koronavírus fertőzött eset került ambuláns felvételre az intézmény megalakulása óta eddig nem tapasztalt katasztrófa medicina helyzetre kialakított Debreceni Egyetem Járványügyi Ellátó Központjában, ahol további 4.987 COVID-19 pozitív fekvőbeteg ápolása történt, akik közül 473 fő igényelt intenzív terápiás kezelést. Az országos napi új fertőzött esetek mutatószáma ebben az időszakban elérte a 7 ezer főt, a halálozási arányszám – az összes fertőzött eset százalékában – 3,5% volt 2021. március elején. Adatbázisunkban 359 eset részletes epidemiológiai adatgyűjtése történt, 152 fő fekvőbeteg és 207 járóbeteg azonosításával, a halálozási arány pedig 3,34 % amely megközelíti, de alul marad az országos százalékhoz képest. 67 fő esetében találtunk immunrendszert érintő betegséget a kórelőzményben, 10,44 % igazolt Chron-, 7,25% autoimmun pajzsmirigy, 7,25% reumatoid arthritis, 4,47% MCTD és 38,80 % 1-es típusú cukorbetegségben szenved. A 67 beteg közül 39 eset, azaz 58,21% igényelt kórházi ellátást COVID-19 fertőzése során, 119 fő esetében a COVID-19 fertőzés mellett társbetegséget azonosítottunk, akik közül 51,27 % fekvőbeteg található. Az összes vizsgált esetből 34 fő, azaz 9,47% az új-koronavírus megbetegedése óta ismételten kórházi, illetve fekvőbeteg ellátás(ok)ra szorult, akik közül 26,47% az esetek közül autoimmun betegségben szenved. Eddig elért eredményeinket felhasználva szeretnénk nemzetközi, illetve hazai adatokkal összevetni a központban ellátott betegek epidemiológiai adatait, következtetve területi sajátosságokra, esetlegesen járványügyi intézkedések eredményességére és a kórházi ellátásban alkalmazott gyakorlat hatékonyságára, mind a nemek, életkor és társbetegségek, kiemelten az autoimmunbetegségek szempontjából tekintve a járvány időrendi sajátosságát is figyelembevéve és következtetve a különböző variánsok megbetegedési jellemzőire.

Uzzoli Annamária – Kovács Sándor Zsolt – Páger Balázs – Szabó Tamás: A hazai COVID–19-járványhullámok területi különbségei; Területi Statisztika, 2021, 61(3): 291–319; DOI: 10.15196/TS610302

Dr. Szabó Nóra Anna

Témavezető: Dr. Szántó Antónia

Téma címe: Idiopathiás Inflammatórikus Myopathiák kórlefolyását befolyásoló tényezők vizsgálata, valamint Sjögren-szindrómában előforduló myopathiák differenciáldiagnosztikai kérdései.

A Sjögren szindróma extraglandularis tünetei között szereplő myositis egy ritka mozgásszervrendszeri manifesztáció, mely általában enyhébb az idiopathiás inflammatoricus myopathiánál és focalis megjelenésű, ezért valószínűleg kisebb arányban kerül felismerésre. Irodalmi adatok alapján a primer Sjögren szindrómás betegek körében 2,5-10 % közötti a focalis myositis előfordulása. Izombiopsziával igazolt izomérintettség ennél még alacsonyabb (0,6-3%). Ezen betegeknél immunszerológiai leletekben a rheuma faktor, ANA pozitivitáson kívül anti-SSA és anti-SSB pozitivitás észlelhető, valamint az anti-Jo1 pozivitás gyakori. Fontos differenciálni az extraglandularis manifesztációként megjelenő myopathiát/myositist és a valódi, asszociált idiopathiás inflammatoricus myopathiát.

Vizsgálatunkban a 2022-es évben a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológia Tanszékének Sjögren-szakrendelésén vizsgált betegek adatait elemeztük. Azok a betegek kerültek bevonásra, akiknek az elmúlt évben legalább egyszer emelkedett CK (> 195 U/L) vagy LDH (> 220 U/L) laboreltérései és izompanaszai (gyengeség vagy fájdalom) voltak. Retrospektív adatgyűjtéssel vizsgálatuk demográfiai adataikat, vizsgálati eredményeiket (szerológiai és hematológiai laborleletek, EMG, izombiopszia történt-e), gyógyszeres kezelés, társuló egyéb autoimmun betegségek és az egyéb extraganduláris tünetek jelenlétét. A kapott eredményeket 20, korban és nemben illesztett Sjögren-szindrómás beteg adataival hasonlítottuk

össze. Statisztikai számításainkat SPSS 25.0 statisztikai programmal dolgoztuk fel, szignifikánsnak a p<0,05 értéket fogadtuk el.
Az adott időszakban vizsgált 311 Sjögren-szindrómás beteg közül 19 (6,10%) volt a vizsgálatba bevonható CK és LDH enzimszint emelkedés alapján. Átlagéletkor 69 év volt (59-89 év). Ezen betegek közül 8 esetben történt EMG vizsgálat (42,1%), mely 4 esetben lett pozitív.
Izombiopsziás vizsgálat egy betegnél történt, mely igazolta az IIM társulását a szövettani mintában látott endomysialis infiltratio alapján. Sem anti-Jo1, sem más myositis specifikus antitest pozitivitás sem volt észlelhető, a Sjögren szindróma diagnózisához szükséges anti-Ro/SS-A pozitivitáson túl egy betegnél volt anti PM-Scl pozitivitás, akinél EMG pozitív eredményt adott. Sztatin szedését illetően nem volt szignifikáns különbség az emelkedett izomenzimszintű betegek és a kontroll csoport eredménye között, azonban szignifikáns különbséget találtunk az izomérintettség és a tartós szteroid szteroid szedés között (p=0,038). Míg az izomérintettek közül 12/19 (63,2%), addig a nem izomérintettek közül csupán 6 /20 (30%) beteg részesült szteroid kezelésben.
Eredményeink alapján az irodalmi adatokhoz hasonlóan alacsony százalékban volt észlelhető a Sjögren szindrómás betegeknél izomérintettség. A kontroll csoporttal összevetve nem volt olyan tényező a tartós szteroidszedésen túl, mely összefüggést mutatott volna az izomérintettség megjelenésével. Az izombiopszia elvégzése emelkedett CK és/vagy LDH enzimszint és típusos klinikai tünetek esetén javasolt primer Sjögren szindrómás betegeknél a myositis típusának meghatározása és a myopathiák (leggyakrabban szteroid indukálta) differenciálása céljából.

Dr. Halasi Andrea
Témavezető: Dr. Gaál János
Téma címe: Klinikai megfigyelések az osteoporosis kezelésével és az arthritis psoriaticában szenvedő betegek törési rizikójával kapcsolatban

Jelenleg korlátozott mennyiségű adat áll a rendelkezésünkre az arthritis psoriaticaban(PsA) szenvedő betegek törésre és elesésre hajlamosító faktorairól. A tanulmányunk egy PsA-s és egy kontroll csoport betegei közti különbségeket vizsgálta a BMD, a 10 éves törési rizikó, a megelőző törések száma és az elesési gyakoriság tükrében. Illetve ezen faktorok összefüggését a PsA betegség specifikus jellemzőivel a PsA betegcsoporton belül. 61 PsA beteg és 69 korban illesztett kontroll beteg adatait elemeztük, fizikális vizsgálatot és DEXA-t végeztünk, illetve a 10éves törési rizikó is kiszámításra került. Az eredményeket statisztikai analízisnek vetettük alá. A PsA csoportban a femurnyakon mért BMD érték alacsonyabb volt, csakúgy mint a vertebralis és femur nyak T-score; az alacsony BMD érték valószínűsége (OR) és a 10 éves csípőtáji törési rizikó pedig magasabb volt, mint a kontroll csoportban (p=0,0029; 0,0002, p<0,0001 OR=21,9, p=0,014). A PsA-ban szenvedő betegek csoportjában gyakrabban fordultak elő elesések illetve megelőző törések (beleértve a perifériás és a vertebrális töréseket is) a kontroll csoporthoz hasonlítva. A PsA csoporton belül az életkoron kívül a hajas fejbőr érintettség és a késői betegség kezdet szignifikáns összefüggést mutatott a megelőző törések magasabb számával (p=0,0049; 0,029), amíg az egy év alatt történt elesések száma a késői betegség kezdettel és a hajlati érintettséggel mutatott összefüggést (p=0,007; 0,023). Az eredményeink felvetik, hogy a PsA önálló rizikófaktora a csökkent BMD-nek és az eleséseknek, ezáltal a csonttöréseknek. A korai betegségkezdet nagyobb elesési és törési gyakorisággal járhat, különösen, ha a psoriasis érinti a hajasfejbőrt vagy a hajlatokat.

Dr. Kovács-Perge Bianka
Témavezető: Dr. Tarr Tünde
Kutatási téma címe: Klinikai és experimentális megfigyelések lupus nephritisben

Bevezetés: A lupus nephritis (LN) az SLE egyik legsúlyosabb szervi manifesztációja. A LN jelenléte esetén számolni kell krónikus veseelégtelenség (CKD) és végstádiumú veseelégtelenség kialakulásával (ESRD).

Célkitűzés: Vizsgálatunk során célul tűztük ki, hogy felmérjük a DE ÁOK Klinikai Immunológiai Tanszéken eddig gondozásba vett SLE-s betegeink körében a lupus nephritis előfordulási gyakoriságát és klinikai sajátosságait. Vizsgáltuk a CKD és ESRD prediktív faktorait. Összehasonlítottuk a leggyakrabban előforduló IV-es és nem IV-es LN-es betegeket, valamint a komplett-, parciális remisszióban lévő és non responder betegek klinikai és laboratóriumi adatait.
Módszerek: Retrospektív módon vizsgáltunk 127 lupus nephritises beteget 1990 és 2022 között. A betegek laboratóriumi eredményeit, a LN szövettani típusát, aktivitási, krónicitási indexet, CKD, ESRD, komplett- (CR), parciális remisszió (PR), non responder (NR) státuszt rögzítettük. Eredményeinket SPSS for Windows28 programmal elemeztük.
Eredmények: A vizsgált 127 LN-es beteg közül 114 (89,8 %) nő és 13 (10,2 %) férfi beteg volt. A CKD-s betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt a IV-es típusú LN-es előfordulása (74.3 % vs 52.2 % p=0.024). Mind a CKD-s mind az ESRD-s betegeknél szignifikánsan magasabb volt a vese károsodási indexe (4 vs. 2, p=0.001, 4.5 vs. 3, p=0.001). Multivariáns COX regresszió alapján a 42 év feletti életkor (OR:13.12, p=0.018), IV-es típusú lupus nephritis (OR:7.61, p=0.037), Coombs teszt pozitivitás (OR:17.2, p=0.010) és magas krónicitási index (OR:2.14, p=0.003) a CKD kialakulásának prediktív faktorai. Az ESRD kialakulásnak az univariáns COX regresszió alapján prediktorai az anti-RNP (OR:4.05, p=0.030), anti-SSB pozitivitás (OR:5.21, p=0.017) és a magas krónicitási index (OR:2.37, p=0.007). Multivariáns analízis alapján a magas krónicitási index (OR:2.51, p=0.021) bizonyult prediktív faktornak. A 3.5 pont feletti krónicitási index szignifikáns összefüggést mutat mind a CKD, mind az ESRD kialakulásával. A non responder betegeket összehasonlítva a komplett remisszióban lévőkkel szignifikánsan magasabb krónicitási indexet találtunk (5 vs 2 pont p=0.001). A PR-ben lévő betegekben és a NR-ek között az MMF indukciós (63.2 % vs. 39.1 % p=0.010; 64.7 % vs. 39.1 % p=0.010) kezelés sziginfikánsan gyakoribb volt. A tacrolimust (21.1 % vs 5.5 % p=0.046) és belimumabot (26.3 % vs. 3.3 %, p=0.004) is szignifikánsan gyakrabban alkalmaztuk a PR remisszióban lévő betegeknél, mint a CR-ban lévőknél. A CR-ben lévők között szignifikánsan gyakoribb volt az LDA mint a PR-ben lévőkben (18.7 % vs 0 % p=0.040). A NR között szignifikánsan magasabb volt az SDI pontszám a komplett remisszióban lévőkhöz képest (3 pont vs 0 pont p=0.001).
Következtetés: A IV-es típusú lupus nephritisben kedvezőtlen a renális kimenetel. Az idősebb életkor, a Coombs pozitivitás prediktora a CKD-nek, míg a magas krónicitási index mind a CKD, mind az ESRD szempontjából prediktív. Korai diagnózis, erélyes, adekvát kezelés megelőzheti a kedvezőtlen renális kimenetelt.

Dr. Lénárt Vivien
Témavezető: Dr. Fodor Mariann
Téma címe: Keratoconus progressziójának vizsgálata

Bevezetés: A keratoconus (KC) a látás nagymértékű romlásához vezető corneális ektázia. Célunk nagyszámú KC-os beteg könnyének vizsgálatával a betegség progresszióját előrejelző mediátorok/mediátorpárok pontos azonosítása, melyek segítségével időben indikálhatóvá tehető lehetne a collagen cross-linking (CXL) beavatkozás, a szaruhártya-átültetés elkerülésének érdekében.
Munkaterv: Keratoconusos betegek (életkor: 18 év felett, nemre való tekintet nélkül) könnyminta gyűjtése stimulálás és érzéstelenítés nélkül, steril üvegkapillárissal (hossza: 70 mm, belső átmérője: 0,9 mm). A beteget felfelé nézetve az alsó könnymeniscusból történik a mintavétel, ügyelve arra, hogy a conjunctivát vagy corneát ne érintsük. Az időtartamot és a gyűjtött mennyiséget feljegyezzük, melyek alapján szekréciós rátát számítunk. A könny mintákat közvetlenül a gyűjtés után Eppendorf csövekben -80°C-on tároljuk a felhasználásig. Kizárási kritériumok: gyulladásos, immunológiai, illetve a szem elülső szegmentumát érintő egyéb betegség vagy korábbi szemműtét. Mintavétel előtt rutin szemészeti vizsgálatot végzünk (vízus, réslámpa), non-kontakt Pentacam HR vizsgálat. A mintavételt megelőző 6 hétben a beteg semmilyen szemcseppet nem használhat. A mintavételek tervezett ideje a vizsgálatba való bevonáskor, fél év múlva, illetve további fél év

múlva, ekkor a progrediáló és nem progrediáló szemek mérési eredményeinek összehasonlítását is elvégezzük. A könnymintákból előreláthatólag a CBA/Luminex multiplex assay segítéségvel az alábbi mediátorok koncentrációjának a mérését tervezzük elvégezni: IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-33, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, IFN-gamma, IP-10, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, EGF, NGF, t-PA, PAI-1, PIP, TLR2, TLR4, HIFα1, HIFα2.
Várható eredmények: A keratoconus pathofiziológiájának pontosabb megértése, a progresszióját előrejelző mediátorok azonosítása könnyből, és az eredmények validálása nagylétszámú beteg csoporton. Távoli célunk egy könnybe mártható, progressziót előrejelző tesztcsík kifejlesztése.

Dr. Palatka Réka
Témavezető: Dr. Gáspár Krisztián
Téma/előadás címe: Krónikus gyulladásos bélbetegségek hidradenitis suppurativában

A krónikus immunmediált gyulladással járó hidradenitis suppurativában (HS), gyakori komorbiditások a krónikus gyulladásos bélbetegségek (chronic inflammatory intestinal disorders, CIID). Az utóbbi kórképek hátterében a gastrointestinális traktus immunmediált gyulladása áll. A HS és a CIID leggyakoribb formája, a Crohn betegség (CD) között számos hasonlóság figyelhető meg a klinikumban (sinusjáratok kialakulása, sipoly-képződés, hegesedés), a patogenezisben (immundiszregulációs mechanizmusok, microbiomváltozás), és a terápiás lehetőségekben (TNFa-gátlók). Azonban nem ismerjük pontosan, hogy mik azok az intestinális immunfolyamatok, melyek befolyásolhatják a HS kialakulását, illetve azt sem, hogy a HS miként változtathatja meg a betegekben a CIID kialakulásának lehetőségeit. Feltételezzük, hogy a HS+CIID/CD betegben tapasztalható megváltozott intestinális immunmiliő eltér a HS tüneteit nem mutató beteg belének immunológiai státusztától.
Jelen vizsgálatainkban célul tűztük ki a HS-ben diagnosztizált CIID és a bőrtünetekkel nem rendelkező, újonnan diagnosztizált CIID betegek intestinális immunstátuszának vizsgálatát és összehasonítását.
A Bőrgyógyászati Klinikán gondozott HS+CIID/CD betegeket (n=6) és a Gastroenterológiai Klinikán újonnan diagnosztizált, kezeletlen, biológiai terápia naív CIID betegeket (n=6) az anamnesztikus adatok (életkor, nem, stb) alapján egyeztetjük, majd a részletes klinikai státusz rögzítése után laboratóriumi vizsgálatokat végzünk (teljes vérkép, C-reaktív protein szint, szérum NOD2 polimorfizmus, anti-Saccharomyces cerevisiae IgA és IgG antitest szint meghatározás, széklet calprotectin) és összehasonlítjuk a klinikai és laboratóriumi paramétereiket. Ezután a betegek tünetes és tünetmentes bélszakaszainak területeiből colonoscopia során nyert bélminták barrier (claudin, occludin, zonulin-1, E-cadherin, catenin, desmoglein, desmocollin), gyulladásos citokin (TNF, IFN-ok, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-33, IL-35, IL-37), antimikrobiális peptid (defensinek, cathelicidin, calprotectin, lipocalin, galectinek) profiljának génszintű és fehérje expressziós mintázatának összehasonlítását tervezzük.
Jelenleg a betegek identifikálása és a mintagyűjtés elindult, folyamatban van.

Lendvai Alexandra
Témavezető: Dr. Mihály Johanna
Téma címe: Az N,N-dimetilglicin-nátriumsó hatásainak vizsgálata a bőr gyulladásos folyamataira, illetve mikrocirkulációjára

Az N,N-dimetilglicin (DMG) egy természetben előforduló vegyület, melynek nátriumsóját (DMG-Na) széles körben alkalmazzák az állattenyésztésben takarmánykiegészítőként tömegarány növelésére és a fizikai teljesítőképesség fokozására, mindemellett a DMG étrendkiegészítőként emberi fogyasztásra is alkalmazható.
Jótékony hatásai ellenére az emberi bőrre gyakorolt hatásait eddig még nem írták le, ezért célunk a DMG-Na tenyésztett humán epidermális HaCaT keratinociták, illetve humán dermális

mikrovaszkuláris endotélsejtek (HDMEC-ek) különböző biológiai funkcióira gyakorolt hatásainak vizsgálata volt.
A DMG-Na HaCaT keratinociták életképességére gyakorolt hatását (MTT assay), a Ki67 proliferációs marker gén- (qRT-PCR) és fehérjeszintű (ICC) expressziójában bekövetkező változásokat vizsgáltuk, majd a keratinociták migrációjára (sebzáródási vizsgálat) gyakorolt hatását is értékeltük. Bizonyos növekedési faktorok expressziójában történő változásokat qRT-PCR és ELISA technikák segítségével detektáltuk. Potenciális gyulladáscsökkentő hatását három *in vitro* keratinocita gyulladásos modellrendszerben értékeltük, melyek alkamasak az általános gyulladás, a mikrobiális és allergiás kontakt dermatitisz és az UVB sugárzás okozta szoláris dermatitisz modellezésére. Ezen túlmenően az UVB-indukált modellrendszerben a reaktív oxigéngyökök (ROS) képződésének mértékét (DCFDA módszer) is meghatároztuk. Az intracelluláris kalcium koncentráció ($[Ca^{2+}]_i$) értékére gyakorolt hatását Fluo-4 AM alapú mikrofluorimetriás módszerrel értékeltük. Ezt követően kíváncsiak voltunk arra, hogy a DMG-Na kezelés befolyásolja-e a HDMEC-ek eNOS expresszióját (ICC, Western blot), végül pedig a DMG-Na-val történő kezelés NO szintézisére (DAF-FM DA technika) gyakorolt hatását is felmértük. Kollaborációs partnereink a topikálisan alkalmazott 1%-os DMG-Na gél bőr mikrokeringésére gyakorolt hatását egy *in vivo* tanulmányban értékelték (Doppler-vizsgálat).
In vitro vizsgálataink során kimutattuk, hogy a DMG-Na-val történő kezelés elősegítette a tenyésztett humán epidermális HaCaT keratinociták proliferációját és migrációját, valamint fokozta bizonyos növekedési faktorok (VEGF, GM-CSF) szintézisét és felszabadulását. Ezenkívül a DMG-Na erőteljes gyulladáscsökkentő hatást fejtett ki az általunk vizsgált mindhárom keratinocita modellrendszerben és erős antioxidáns hatást mutatott az UVB besugárzás által kiváltott szoláris dermatitisz *in vitro* modellrendszerében. Vizsgálataink során azt is megállapítottuk, hogy a DMG-Na hatásai az $[Ca^{2+}]_i$ növekedésével jártak.
További vizsgálataink során azt is kimutattuk, hogy normál kalcium tartalmú közegben a DMG-Na dózisfüggő módon megemelte a HDMEC-ek $[Ca^{2+}]_i$ értékeit, fokozta az eNOS fehérjeszintű expresszióját és nitrogén-monoxid (NO) termelést indukált.
Ezen túlmenően egy monocentrikus, egyszeresen vak, randomizált, placebo-kontrollos humán *in vivo* tanulmányban a topikálisan alkalmazott 1%-os DMG-Na gél szignifikánsan növelte a bőr véráramlását és annak sebességét.
Ezek az eredmények a DMG-Na-t egy nagyon ígéretes új hatóanyagként azonosítják, amely elősegíti az epidermális proliferációt és regenerációt, valamint védő funkciókat fejt ki. Továbbá *in vitro* és *in vivo* adataink azt mutatják, hogy a DMG-Na endotél-függő értágulatot vált ki, ezáltal fokozva a bőr mikrokeringését.

Sajtos László
Témavezető: Dr. Dajnoki Zsolt
Téma címe: Gyulladásos bőrbetegségek bioinformatikai vizsgálata

Atopic Dermatitis (AD) and Psoriasis (PSO), prevalent skin diseases affecting 10% and 2-3% of the population respectively. There is a hypothesis that skin resident memory T cells have a major role in their pathogenesis. Yale Liu and her team's research highlighted these cells as key differentiators between AD and PSO. By analyzing approximately 145,000 CD45+ cells, they identified distinct immunoprofiles for these diseases to create a software tool for their classification.
In our study, we leveraged this scRNA-seq dataset, which included CITE-seq data, providing a comprehensive view of cell transcriptomes and surface proteins. The dataset was processed in Rstudio using various packages including Seurat, Harmony, and MAST, focusing on samples from healthy controls (NML), AD, and PSO. We excluded samples marked as "Treated" from our analysis to prevent data distortion.
Our analysis specifically targeted skin resident memory T-cells. We employed a set of positive (CD3-epitope, CD3D-mRNA, CD69-epitope, CXCR6-mRNA) and negative (CD197-epitope, CCR7-mRNA) markers for subclustering, notably excluding CD103 to encompass both dermal and

epidermal Trm cells. We then filtered out cells that were double negative for CD4 and CD8 epitopes. The reclustered cells underwent further analysis, including normalization, feature finding, and scaling. We utilized the Harmony package for batch correction, considering factors like donor variation, mouse spleen spike-in cells, and flow order, applying strict lambda values for accuracy.
Following these preprocessing steps, we conducted a detailed cluster analysis. We normalized and scaled ADT epitope data, reclustered the cells, and performed differential gene and epitope expression analysis on these clusters. This step was crucial in understanding the functional aspects of the identified cell clusters.
Our results identified several clusters of interest. Clusters 0, 2, and 5 were associated with normal cell homeostasis, Th1-Th2 balance, epithelial barrier function, anti-inflammatory response, and T-cell quiescence. Cluster 1, however, showed patterns indicative of pro-inflammatory responses and differentiation regulatory patterns. It was significant for CD4+ epitope expression and included genes such as CXCL13, IL26, GNLY, CPM, BATF, and ZEB2, suggesting these cells' regulatory nature.
Cluster 3 exhibited a significant upregulation in pro-inflammatory cytokines and immune mediators, including GZMB, CD8A, CD8B, NKG7, GNLY, CXCL13, IL26, IL17A, IL17F, GZMM, and PRF1. This cluster's profile suggests a strong inflammatory response, relevant to our understanding of psoriasis pathology. These are the main clusters/cells of interest but to understand the bigger picture we analyzed each cluster per sample type to get a grasp of what these functionally similar cells still posess as difference compared to each other.
In conclusion, our analysis underscores the importance of skin resident memory T cells in the pathogenesis of psoriasis. By comparing normal and psoriatic skin Trm cells, we gain insights into the disease's onset mechanisms.

Dr. Varga Enikő
Témavezető: Dr. András Csilla
Téma címe: Aktuális belgyógyászati problémák az onkológiai gyakorlatban

A direkt anticoagulánsok helye, hatékonysága és biztonságossága az onkológiai gyakorlatban:
A CAT (cancer-associated thrombosis) incidenciája emelkedő tendenciát mutat, a daganat progressziót követően a 2. leggyakoribb halálok, a betegek 1-15%-át érinti a daganat típusától, kiterjedésétől függően. emellett az alkalmazott szisztémás onkoterápia is bírhat magas thromboemóliás rizikóval.
A DOAC (direct oral anticoagulant) non- inferioritását az LMWH-val szemben klinikai vizsgálatok bizonyították.
Ezen klinikai vizsgálatok nem térnek ki azonban a primer daganat kiindulási helyére, a daganat stádiumára, az alkalmazott szisztémás onkoterápiára, ill. az esetleges felszívódást befolyásoló tényezőkre.
Prospektív adatgyűjtéses vizsgálatunkban a klinikánkon aktív onkoterápiában részesülő betegek körében tervezünk adatgyűjtést azon betegek körében akik thromboembóliás esemény, vagy non-valvuláris pitvarfibrilláció kapcsán direkt orális anticoguláns terápiában részesülnek, és emellett aktív onkoterápiát kapnak. Vizsgálatunkban nézzük a DOAC-k hatékonyságát, ill. biztonságosságát, különös tekintettel a vérzéses szövődményekre ill. az esetleges felszívódást befolyásoló tényezőket, valamint az aktív onkoterápia fajtáját. Vizsgálatunk során arra a kérdésre várunk választ, hogy az esetleges felszívódást befolyásoló tényezők – eg. GI traktust érintő műtéti beavatkozások – ill. a szisztémás onkoterápia hogyan befolyásolja a DOAC-k hatékonyságát, biztonságosságát. Ehhez későbbiekben klinikai laborban történő méréseket is tervezünk Jelenleg az adatgyűjtés zajlik.

Metodikák:
A direkt orális anticoagulánsok helye, hatékonysága és biztonságossága az onkológiai gyakorlatban

Prospektív klinikai vizsgálat, klinikánkon aktív onkoterápiában részesülő betegek körében, akik DOAC terápiát is kapnak non-valvuláris pitvarfibrilláció, ill. thromboemóliás esemény kapcsán. MeditCom rendszerből gyűjtjük az adatokat, kitérve az aktív onkoterápia, DOAC fajtájára, a DOAC-k hatékonyságára ill. biztonságosságára, az esetleges felszívódást befolyásoló tényezőkre. Adatok elemzését statisztikus végzi majd.

Eredmények: adatok gyűjtése zajlik, eddig 67 beteget követünk

Nagy Viktória
Témavezető: Dr. Kapitány Anikó
Téma címe: Egészséges, mirigyekben szegény bőrrégiók jellegzetes epimmunom készletének vizsgálata atópiás dermatitiszben

Kutatócsoportunk eddigi munkája során az egészséges bőrrégiók (mirigyekben szegény- GP, faggyúmirigyben gazdag - SGR és apokrin mirigyekben gazdag - AGR bőrterületek) epimmunom készletét vizsgálta. Kimutattuk, hogy a különböző bőrrégiók eltérő epimmunom készlettel rendelkeznek: a GP régiókra az IL-25 és IL-33 mellett anti-inflammatórikus (IL-36RA, IL-38) és proinflammatórikus (IL-18, IL-6, IL-8, IL-24) citokinek jelenléte jellemző, az SGR régiók karakterisztikus citokinjei az IL-17C és IL-23, míg az AGR régió mindkét terület epimmunom jellegzetességeit magán hordozza. Az egészséges bőrrégiók epimmunom készlete összefüggésben állhat azzal, hogy az adott területen milyen betegség alakulhat ki, a pro-Th17-es miliővel rendelkező SGR és AGR régiók inkább a Th17-es betegségek (mint a rosacea és a hidradentis suppurativa) kialakulásának kedvez, míg a pro-Th2-es jellegzetességgel bíró GP régiókra Th2-es típusú betegségek, (mint az atópiás dermatitis) kialakulása jellemző.

Az atópiás dermatitisz (AD) az egyik leggyakoribb krónikus gyulladásos bőrbetegség, melyben a jelenleg engedélyezett terápiák a betegség késői, T-sejt-mediált adaptív immunfázisát célozzák, és csak mérsékelt hatékonysággal rendelkeznek. A klinikai vizsgálatokban alkalmazott, keratinociták által termelt citokinek elleni monoklonáris antitestek a betegség kezdeti lépéseit gátolják, de ezek se mutatnak kellő hatékonyságot, amelynek egyik oka az lehet, hogy csak egy-egy citokint céloznak meg.

Jelen munkánk során célunk az AD-ra jellemző KC eredetű pro-, és anti-inflammatorikus citokinek nagyobb repertoárját azonosítani, összefüggéseket keresni termelődésük és a betegség heterogén klinikai és barrier jellemzői között, továbbá adatokat nyerni az epimmunom termelés és a barrier elváltozások időbeli sorrendjéről.

A kísérlet elvégzéséhez ADs betegektől vett vér- és bőrbiopsziás mintákat használunk. Kontrollként egészséges, mirigyekben szegény területekről származó bőrbiopsziákat alkalmazunk. Az ADs betegektől vett vérmintákat FLG genotipizálásnak vetjük alá, hogy a betegeket FLG-mutáns és nem mutáns csoportokra oszthassuk, majd tervezzük e két ADs alcsoport léziós és nem-léziós mintáiban, továbbá egészséges GP bőrmintákban vizsgálni az IL-1 család tagjait, különös tekintettel azon proinflammatorikus (IL-25, IL-33, IL-1α, IL-1β és IL-18) valamint az anti-inflammatorikus (IL-36RA és IL-38) citokinekre, amelyekről megállapítottuk, hogy a GP régióra jellemzőek steady-state állapotban. A bőrbiopsziákból IHC módszerrel fehérjeszintű detektálást, qPCR-el gén szintű vizsgálatokat végzünk. A kapott eredmények segíthetnek azonosítani az AD iniciálásáért felelős legfontosabb KC-eredetű citokineket, melyek jövőbeli terápiák célpontjai lehetnek, együttes gátlásuk jelentős hatással bírhat.

Kálmán-Szabó Ibolya
Témavezető: Dr. Trencsényi György
Téma címe: Radiojelzett fehérjék szerepe kísérletes daganatok metasztázisainak in vivo PET képalkotásában

A melanocortin-1 receptort (MC1-R) targetáló alfa-melanocita stimuláló hormonanalógok (α-MSH) α-emittáló radiofémmel jelezve fontos szerepet tölthetnek be az MC1-R pozitív melanoma malignum (MM) tumorok célzott radionuklid terápiájában. Vizsgálatainkban az MC1-R-affin [^{213}Bi]Bi-DOTA-NAPamid és HOLDamid kezelés tumorellenes *in vivo* terápiás hatását vizsgáltuk MC1-R pozitív B16-F10 melanoma tumort hordozó C57BL/6J egerekben. A vizsgálatok első részében [^{68}Ga]Ga-DOTA-HOLDamid és NAPamid alapú PET/MRI vizsgálatokkal igazoltuk a daganatok jelenlétét és receptor-pozitivitását. A PET/MRI képalkotó vizsgálatokban a B16-F10 daganatok egyértelműen láthatóak voltak mindkét ^{68}Ga-jelzett farmakonokkal, azonban a [^{68}Ga]Ga-DOTA-HOLDamid alkalmazásával szignifikánsan alacsonyabb tumor-izom (T/M) arányt figyeltünk meg. A tumor-indukció utáni 6., 8. és 10. napon a kezelt egércsoportok körülbelül 5 MBq ^{213}Bi-jelzett radiofarmakont kaptak intravénásan és a testtömeg és a tumortérfogat változásait vizsgáltuk. Az alfa-radioterápiás kezelést követően a kontrollcsoport tumormérete nagyobb volt mindkét kezelt kohorszhoz képest, míg a legkisebb tumortérfogat a NAPamiddal kezelt csoportban volt megfigyelhető a 10. napon. *Ex vivo* biodisztribúciós vizsgálatok kimutatták, hogy a ^{213}Bi-jelzett radiofarmakonok közül a [^{213}Bi]Bi-DOTA-NAPamid mutatott magasabb akkumulációt a B16-F10 tumorokban (%ID/g: 2,71 ± 0,15), amely alacsony háttéraktivitás mellett kiváló T/M arányt eredményezett, különösen 90 perccel az injekció beadása után. Összességében megállapítható, hogy a receptor szelektív [^{213}Bi]Bi-DOTA-NAPamid terápiás alkalmazása ígéretes lehet az MC1-R pozitív MM daganatok kezelésében.

Ngo Minh Toan
Mentor: Dr. Garai Ildikó
Title: Correlation of [18F]F-FDG and [68Ga]Ga-NODAGA-c(RGDfK)2 in breast cancer cell lines

Angiogenesis imaging has been valuable complement to the conventional [^{18}F]F-FDG tracer. In our longitudinal study, we investigated the tumor heterogeneity and the correlation of [^{18}F]F-FDG with [^{68}Ga]Ga-NODAGA-(cRGDfK)$_2$, corresponding to the correlation of glucose uptake and angiogenesis in the breast cancer xenografts.
<u>Methods</u>: 2 groups of cell lines, fast growing cell line (4T1, triple negative breast cancer) and slow growing cell line (MDA-MB-HER2+, slow growing cell line) were used. Both groups received dual tracers [^{18}F]F-FDG and [^{68}Ga]Ga-NODAGA-(cRGDfK)$_2$ on separate day, for 4 times, twice a week and once a week on fast growing cell line and slow growing cell line, respectively. Based on the reconstructed PET/MRI images, tumor/muscle ratio was used for accessing the tumor uptakes
<u>Results:</u> In the 4T1 group, using both radiopharmaceuticals, higher uptakes were seen in the avid areas compared to the non avid areas. Strong correlations were observed between [^{18}F]F-FDG and [^{68}Ga]Ga-NODAGA-(cRGDfK)$_2$ in both 4T1 and MBA-MB-HER2+ entire tumors Moreover, this correlation was evident in the avid and non-avid areas of 4T1 tumors. When comparing the two groups, the ratios obtained using both tracers in the 4T1 group were higher than those in MDA-MB-HER2+ cell line, espcially with [^{18}F]F-FDG, also only the ratios in the 4T1 group demonstrated very strong correlation with tumor growth.
<u>Conclusion</u>: Our findings highlight the strong correlations between [18F]F-FDG and [68Ga]Ga-NODAGA-(cRGDfK)2, irrespective of the breast cancer cell line growth rate. Incorporating RGD alongside FDG can be a valuable approach to gaining insights into tumor behavior and progression.

Csikos Csaba
Témavezető: Dr. Garai Ildikó
Téma címe: Mangán-52 izotóp jelölt bevacizumab radiofarmakon in vivo preklinikai vizsgálata humán cervixcarcinoma sejtekkel injektált egérmodellben PET/MRI-vel

Háttér: A bevacizumab egy monoklonális antitest, melynek célpontja a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor A (VEGF-A). A VEGF-A overexpresszált biomarker a méhnyakrákban, és részt vesz a daganathoz kapcsolódó neo-angiogenezis kialakulásában és fenntartásában. A nem invazív pozitronemissziós tomográfia célspecifikus radioaktív izotópokkal jelzett antitestekkel (immuno-PET) lehetőséget nyújt a target kifejeződésének hosszú távú és mennyiségi értékelésére. Az antitestek hosszú keringési ideje miatt a hosszabb felezési idővel rendelkező radioaktív fémionok (pl. ^{52}Mn) a legjobb izotópok a konjugálásra.
Célkitűzés: A preklinikai vizsgálatunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk a ^{52}Mn-jelölt DOTAGA-bevacizumab biodisztribúcióját és tumort célzó potenciálját.
Módszerek: Az új immuno-PET ligand VEGF-A célzó potenciálját VEGF-A expresszáló KB-3-1 (humán cervixcarcinoma) tumorhordozó CB17 SCID egérmodellben in vivo PET/MRI képalkotás segítségével vizsgáltuk. Az egerek hátába 150 µL szuszpenzióban 5x10^6 VEGF-A szekretáló tumorsejt szubkután injektálása történt. A tumornövekedési idő 11 nap volt. Leképezés során 10 MBq [^{52}Mn]Mn-DOTAGA-bevacizumab intravénás beadását követően PET/MRI leképezést végeztünk 7 időpontban (4 óra, illetve 1, 2, 3, 5, 7, 10 nap elteltével). Az aktivitás jellemzése 3 mm átmérőjű VOI-ban és ROI-ban mért SUVmean értékekkel valósult meg. Értékelés során elemeztük a radiofarmakon szervekben való időbeli eloszlását, vizsgáltuk a tumor aktivitás felvételét háttérszervek aktivitásához viszonyítva. Egészséges egerekben vizsgáltuk a $^{52}MnCl_2$, a [^{52}Mn]Mn-DOTAGA farmakokinetikáját is.
Eredmények: A ^{52}Mn-kelátor komplex gyors kiürülésének köszönhetően a [^{52}Mn]Mn-DOTAGA csak alacsony aktivitást mutatott már a kezdeti időpontban. A $^{52}MnCl_2$ esetében ennél kevésbé gyors, a jelölt antitest vizsgálatakor pedig még lassabb exkréciót tapasztaltunk. A cervix tumorokban magas és specifikus halmozódásuk miatt a [^{52}Mn]Mn-DOTAGA-bevacizumab ígéretes PET trészer lehet a VEGF-A pozitív nőgyógyászati tumorok kimutatására, a páciensek kiválasztására és az angiogenezist célzó terápiák hatékonyságának monitorozására.