

Petrányi Gyula

Klinikai Immunológiai és Allergológiai

Doktori Iskola



2021. évi PhD konferencia

MEGHÍVÓ

A Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai

Doktori Iskola

2021.12.03.-án (pénteken) 14:00 órától tartja

a 2021. évi PhD konferenciáját, amelyre tisztelettel meghívjuk.

A konferencia online formában kerül megrendezésre.

Részvételi szándékát kérem, jelezze a buzas@med.unideb.hu email címre 2021.12.02.-ig, melyet követően megküldjük az elérhetőségi adatokat.

Prof. Dr. Szegedi Andrea

DI Vezető

Lajszné Dr. Tóth Beáta

DI Titkár

Program

- 14:00-14:10** **MEGNYITÓ**
Prof. Dr. Szegedi Andrea
- 14:10 – 15:00** **TUDOMÁNYOS ÜLÉS 1.**
Üléseelnökök: Dr. Szántó Antónia és Prof. Dr. Antal-Szalmás Péter
- 14:10-14:20 Dr. Aradi Zsófia
Témavezető: Dr. Szántó Antónia
Különböző etiológiájú gyulladásos mozgászervi manifesztációk jellemzése Sjögren-szindrómás betegeinknél
- 14:20-14:30 Dr. Fedor István
Témavezető: Dr. Zöld Éva
Kutatási téma címe: Immunpatogenezisű tápcsatornai betegségek immunológiai, mikrobiológiai és klinikai vonatkozásai
- 14:30-14:40 Somogyi Orsolya
Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea
A hidradenitis suppurativa immun és permeabilitási barrierje
- 14:40-14:50 Dr. Vincze Anett
Témavezető: Dr. Griger Zoltán
A csontok egészsége idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegekben; diagnózis és kezelés
- 14:50-15:00 Dr. Mogyoróssy Sándor Lajos
Témavezető: Dr. Szántó Antónia
A miRNS-ek tanulmányozása myositisben
- 15:00 – 15:40** **TUDOMÁNYOS ÜLÉS 2.**
Üléseelnökök: Dr. Fodor Mariann és Prof. Dr. Bácsi Attila
- 15:00-15:10 Dr. Nagy Nikolett
Témavezető: Dr. Tarr Tünde
Klinikai megfigyelések antifoszfolipid szindrómával társult SLE-s betegekben
- 15:10-15:20 Szabó Lilla
Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea
Epimmunom molekulák vizsgálata eltérő egészséges bőrrégiókban
- 15:20-15:30 Dr. Szabó Nóra Anna
Témavezető: Dr. Szántó Antónia

Idiopathiás inflammatórikus myopathiák kórlefolyását befolyásoló tényezők vizsgálata valamint Sjögren-szindrómában előforduló myopathiák differenciáldiagnosztikai kérdései

- 15:30-15:40 Kálmán-Szabó Ibolya
Témavezető: Dr. Trencsényi György
Tumorspecifikus ⁶⁸Ga-jelzett ciklodextrin származékok *in vivo* vizsgálata
- 15:40 – 16:30 TUDOMÁNYOS ÜLÉS 3.**
Üléselnök: Dr. Tarr Tünde és Dr. Trencsényi György
- 15:40-15:50 Muzsai Szabolcs
Témavezető: Prof. Dr. Bácsi Attila
Bakteriális komponenseknek kitett mezenhimális sztróma sejtek antivirális és immunmoduláló kapacitása részben a bakteriális exoszómáktól függ
- 15:50-16:00 Rehó-Gyarmati Éva
Témavezető: Dr. Barta Zsolt
Autoimmun patogenezisű betegségek vizsgálata a COVID-19 érában
- 16:00-16:10 Dr. Simon Lilla
Témavezető: Dr. Fodor Mariann
Keratoconus progressziójának vizsgálata
- 16:10-16:20 Massad Esam Massad Alamin
Témavezető: Dr. Garai Ildikó
Performance evaluation of multipinhole collimator SPECT for myocardial perfusion imaging
- 16:20-16:30 Ngo Minh Toan
Témavezető: Dr. Garai Ildikó
⁵²Mn labeled trastuzumab PET/MRI in determining level of HER2 expression in preclinical models
- 16:30-16:40 KONFERENCIA ZÁRÁSA**

ABSZTRAKTOK

Dr. Aradi Zsófia (Témavezető: Dr. Szántó Antónia)

Különböző etiológiájú gyulladásos mozgásszervi manifesztációk jellemzése Sjögren-szindrómás betegeinknél

Bevezetés: A Sjögren-szindróma több szervrendszert érintő autoimmun betegség, amely elsősorban az exocrin mirigyeket érinti, szem-és szájszárazsággal jár. Irodalmi adatok alapján a Sjögren-szindrómás betegek egyik leggyakoribb extraglandularis tünete a non-erosiv polyarthrititis, míg a betegek egy részénél a kisízületi arthritis erosiv jellegű, mely valójában rheumatoid arthritis társulását jelenti.

Célkitűzés: A Sjögren-szindrómás betegek különböző etiológiájú gyulladásos mozgásszervi manifesztációinak jellemzése, laborparaméterek, terápia, valamint társuló betegségek alapján.

Anyagok és módszerek: A DEKK Klinikai Immunológiai Tanszékén témavezetőm által gondozott 355 Sjögren-szindrómás beteg adatait dolgoztuk fel. 3 betegcsoportot alkottunk meg: 128 ízületi panasz nélküli, 68 rheumatoid arthritisszel társult, 159 főnél non-erosiv polyarthritisszel társult Sjögren-szindrómás.

Eredmények: A polyarthritises csoportba tartozók életkora szignifikánsan alacsonyabb az ízületi panaszokkal nem bíró betegekhez képest, valamint az ízületi manifesztációk jelentősen korábban jelentkeztek a rheumatoid arthritisszel társult csoportban, mint a polyarthritises betegek között. A rheumatoid faktor valamint az anti-CCP értéke mind a kezdeti, mind a legutóbbi méréskor szignifikánsan magasabb volt a rheumatoid arthritisszel társult csoportban, mint a másik két csoportban. Társuló betegségek közül a Raynaud-szindróma a non-erosiv polyarthritissel társuló Sjögren-szindrómás betegeknél gyakrabban fordult elő, mint az ízületi panaszokkal nem rendelkező betegek között. Bőrtünetek, tüdőérintettség, veseérintettség, szignifikánsan gyakrabban fordult elő az ízületi panaszokkal rendelkező csoportokban a kontroll betegekhez képest.

Terápiájukat tekintve az ízületi panaszokkal rendelkező betegek közül szignifikánsan többen részesülnek methotrexát kezelésben, mint a kontroll csoport, valamint a rheumatoid arthritises betegek között szignifikánsan gyakrabban fordul elő ez a terápia, mint a polyarthritises Sjögren-szindrómásoknál. A rheumatoid arthritisszel társuló betegek szignifikánsan gyakrabban használnak szteroidot, mint a másik két csoport. Sulfasalazint illetve chloroquint a non-erosiv polyarthritises betegek szignifikánsan gyakrabban szednek, mint az ízületi panaszokkal nem bíró Sjögren-szindrómások.

Kisebbségi beteglétszámú vizsgálatunkban a Sjögren-polyarthritises csoport IgG szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a RA társulásával jellemzetté. Ez a nagyobb létszámú vizsgálatban már nem így volt, a szignifikáns különbség eltűnt. Szignifikáns maradt viszont a különbség a RF-t illetően a két csoport között. Emiatt a magas RF-koncentrációjú betegek közül kiválasztottunk olyanokat, akiknek magas az IgG szintje és olyan betegeket (korban illesztve), akiknek az IgG a normál tartományban van. Ezeknél a betegeknél megmértük a RF izotípusokat, és megvizsgáljuk, hogy a magas IgG szintet az IgG típusú RF adja-e vagy nem, illetve hogy ezek alapján lehet-e differenciálni a hypergammaglobulinaemiás betegek között. Arra is választ keresünk, hogy van-e különbség a Sjögren-polyarthritises illetve a Sjögren-RA-s betegek RF izotípus mintázata között.

Ezen laborparaméterek mérése megtörtént, statisztikai vizsgálatok folyamatban vannak.

Összefoglalás: Kutatásunk felhívja a figyelmet arra, hogy a Sjögren-szindrómás betegek gondozása a rheumatoid arthritis kialakulásának lehetősége miatt is fontos, annak érdekében, hogy időben biztosítsuk a megfelelő kezelést, megakadályozva, illetve lassítva az erosiv elváltozások létrejöttét. Kiemelt figyelmet kell fordítanunk arra, ha fiatal Sjögren-szindrómás beteg ízületi fájdalmat panaszol, mivel az ízületi manifesztációk jelentősen korábban jelentkeztek a rheumatoid arthritisszel társult csoportban, így időben el tudjuk kezdeni a megfelelő kezelést, lassítva az ízületi panaszok progresszióját.

Dr. Fedor István (Témavezető: Dr. Zöld Éva)

Immunpatogenezisű tápcsatornai betegségek immunológiai, mikrobiológiai és klinikai vonatkozásai

Célkitűzés: 508 IBD-ben szenvedő beteg (303 Crohn, 205 colitis ulcerosa) korábbi dokumentációinak áttekintése, betegségük karakterizálása (fenotípus, társbetegségek). **Eredmények:** Crohn betegeknél fiatalabb korban diagnosztizálódott a betegség: 32.39 ± 12.23 év, míg colitis ulcerosa átl életkor diagnóziskor: 35.02 ± 13.82 év, 2.63 év különbség, $P = 0.0313$). Crohn esetén: 18.48% az élet első két évtizedében diagnosztizálódott. Colitis Ulcerosa diagnózisa 11.22%-ban történt első két életévtizedben. ($P = 0.0269$.) A korai diagnózis agresszívabb betegségfolyással járt általánosságban. Crohn betegek Montréal besorolás szerint nem volt különbség tápcsatornán túlterjedő társbetegségek előfordulásában különböző szakaszok érintettsége esetén (körülbelül egyforma gyakori volt ezek előfordulása különböző

„L” alcsoportokban.) Extrém ritkán volt látható „felső tápcsatorna-szakaszokra” lokalizált Crohn betegség (Montréal L4 típus). Extraintesztinális szövődmények hasonló arányban fordultak elő a két csoportban. 127 Crohn és 81 CU betegnél került leírásra tápcsatornán kívüli szövődmény (41.91% illetve 39.51%, különbség: 2.4%, $P = 0.5898$). Nők gyakrabban szenvedtek tápcsatornán kívüli szövődményektől. Nők 48.25%-a, férfiak 31.53%-a szenvedett tápcsatornán kívüli szövődménytől: a két nem közti különbség jelentős volt (16.8%, $p = 0.0001$). A betegek egy részénél hamarabb jelentkeztek extraintesztinális tünetek, mint gasztrointesztinális tünetek és az IBD diagnózisa (9.45% Crohn betegekénél, 17.28% colitis ulcerosásoknál korábban jelentkezett társbetegség, mint az IBD diagnózisa.). Általánosságban véve az extraintesztinális megjelenési formák az IBD diagnózisa után, a betegségfolyás során alakultak ki $+4.3 \pm 6.3$ év után Crohn betegségben míg colitis ulcerosa esetén $+3,8 \pm 10$ évvel IBD diagnózis után. Társbetegségek szervrendszer szerint: jelentős különbség nincs CD és UC közt. A mozgásszervi társbetegségek voltak leggyakoribbak, mind a perifériás, mind az axiális ízületek érintettségével. Számos esetben bőrgyógyászati, illetve szemészeti társbetegségek voltak említve a betegek kórtörténetében. UC-ben alig volt bőrgyógyászati érintettség. Autoimmun hepatobiliaris betegségek elfordulása (PBC, PSC, AIH) csekély volt mindkét csoportban, autoimmun hepatitisz pl Crohn betegekénél nem került leírásra, CU-ban mindössze két esetben fordult elő. Bár tradicionálisan EIM-nek tartották a cholelithiasist, pancreatitist, az ECCO konszenzus szerint ezek nem tekinthetők annak, így, nem kerültek be a végleges adatbázisba.

Somogyi Orsolya (Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea)
A hidradenitis suppurativa immun és permeabilitási barrierje

A hidradenitisz szuppurativa (HS) egy nedves bőrrégióra lokalizálódó immunmediált gyulladással járó bőrbetegség, mely pathomechanizmusában a Th1/17 citokin környezet már jól karakterizált; a betegségre jellemző immunmilió gyulladással járó környezet kialakulásának stádiumai, időbeli lefolyása azonban nem ismert. Kutatásunk első részében célul tűztük ki, a HS első stádiumában kialakuló, klinikai tünetet nem mutató, nonlézionális bőr (HS NL) immunkarakterisztikájának a részletes feltárását, és egészséges nedves (AGR) illetve lézionális HS-bőrterületekkel (HS L) való összehasonlítását azon molekulákra, illetve sejtekre fókuszálva, melyek kifejeződése, illetve száma szignifikáns eltérést mutatott a korábbi vizsgálatunkban az AGR nedves és HS lézionális L minták összehasonlítása során. Ezt követően a kutatásunkat a betegségre jellemző permeabilitási barrier jellegzetességeinek vizsgálatával folytattuk. A három mintacsoportban.

Kutatásunkban a HS-L, HS-NL és AGR bőrmintákban génszinten RT-qPCR-ral, és fehérjeszinten immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk: a Th1/Th17 környezethez kapcsolódó különböző citokinek (Th1: IL-12B, IFN γ , TNF α ; Th17: IL-17, IL-1B, IL-10, IL-6, IL-23A, TGF β 1) illetve Th17 kemokinek (CCL2, CCL20), AMP-k (S100A8, LCN2, LL37) expresszióját, illetve a CD4+ T-sejtek, a CD11c+ myeloid dendritikus sejtek (DC-k) és a CD163+ makrofágok jelenlétét, illetve permeabilitási barrier vizsgálatunkban pedig a stratum corneum komponensek közül a cornified envelop (CE) képződéshez (FLG, LOR, KRT1, KRT10, LCE1F, SPRR2A, TGM5), a deszkvamációhoz (KLK5, KLK7, KLK14), és a dezmosómák (DSG1, DSC1, PKP1, CDSN) kialakításához kapcsolódó molekulák expresszióját párhuzamosan a tight junction (TJ) (OCLN, CLDN1, CLDN23) molekulákkal.

Eredményeink szerint egyes keratinocita (KC) eredetű antimikrobiális peptidok kifejeződése már megemelkedett a HS NL bőrrégiókban megemelkedett az AGR bőrhöz képest, valamint a TNF- α , az IL-23 és az IL-1 β epidermális megjelenése szintén szignifikáns eltérést mutatott a HS NL epidermiszben, azonban a dermiszben nem. Ezzel szemben a dermális sejtkomponensek, és a Th1/Th17-es mediátorok nem mutatott szignifikáns eltérést az egészséges nedves AGR és HS NL bőrminták között. A HS L bőrmintákban az összes vizsgált paraméter esetében jelentősen és szignifikánsan nagyobb mennyiségeket detektáltunk az egészséges nedves AGR és HS NL mintákhoz képest. Összefoglalva, a KC-k fontos szerepet játszanak a HS kialakulásában az első stádiumában, hiszen minden KC-eredetű molekula szignifikáns emelkedést mutatott már a HS NL bőrrégiókban. A permeabilitási barrier molekulák tekintetében génszinten a legtöbb molekula expressziós szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a léziós HS L bőrben a másik két mintacsoporthoz képest. Azonban fehérje szinten az FLG, TGM5, KLK5, KLK7, DSG1 és OCLN hasonlóan expresszálódott a három mintacsoportban, míg a LOR és CDSN expressziója szignifikánsan magasabb volt a HS L bőrterületen a HS NL-hez és AGR-hez képest. AEzzel szemben a KRT1 és a CLDN1 fehérje expressziója szignifikánsan alacsonyabb volt a HS L bőrbentületen.

Véleményünk Eredményeink szerint a HS-t kevésbé jellemzőre kevésbé jellemző a permeabilitási barrier károsodása, és az észlelt elváltozások inkább a gyulladás következményei, hiszen a folliculáris és interfollikuláris epidermális keratinociták iniciáló szerepet játszanak inkább iniciáló szerepet a HS kiváltásában kialakulásában azáltal, hogy IL-23-at és IL-1 β -t termelnek már a nem léziós HS bőrben is. Úgy

gondoljuk, hogy a HS-ben a kezdeti lépéseket tehát nem a barrier károsodása okozza, hanem a mikrobiom és a kémiai milliő nem megfelelő tolerálása, amely a keratinociták TNF α , IL-23 és IL-1 β termelését indukálja.

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

A csontok egészsége idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegekben; diagnózis és kezelés

Munkánk során összefoglaltuk a legújabb idiopathiás inflammatorikus myopathiákhoz (IIM) kapcsolódó csontbetegségek, mint osteoporosis és csonttörések epidemiológiai adatait, pathogenezisét, diagnosztikai eljárásait és terápiás lehetőségeit.

Az elmúlt években számos tanulmány kimutatta, hogy az osteoporosis és az ebből eredő törések gyakori és alábecsült következményei a gyulladásos myopathiákban szenvedő betegeknek. Fiatalabb egyéneknél a betegség korai szakaszában tünetmentes törések jelentkezhettek, és ez növelheti a további törések kialakulásának esélyét. A magas kockázatú betegeket ki lehet emelni kombinált diagnosztikai eljárások korai alkalmazásával, mint például törési kockázat számolással akár szteroid dózismódosítással és képalkotó eljárásokkal. Ezáltal myositis szempontjából meghatározhatóak a progresszív betegség releváns prediktív markerei és a legújabb kezelési stratégiák.

A közelmúltban elért eredmények segíthetik az orvostudomány különböző területein dolgozó klinikusokat a myositishez társuló osteoporosis korai felismerésében és kezelésében, ami potenciálisan javítja az IIM-ben szenvedő betegek életminőségét.

Dr. Mogyoróssy Sándor Lajos (Témavezető: Dr. Szántó Antónia)

A miRNS-ek tanulmányozása myositisben

Az elmúlt év eseményei sajnos ártírták a PhD ütemezésével kapcsolatos terveimet. Témavezetőm halála miatt témavezető váltás történt, illetve eddigi munkám újratervezése is szükségessé vált. Megelőzően viszont eredményes komplex vizsgát tettem.

A miRNS-ekkel kapcsolatban érdemi előrelépés sajnos nem történt. Jelenleg az anti-MDA5 pozitív esetek gyűjtésén dolgozom, mivel az ezzel a myositis specifikus antitesttel rendelkező betegekről ez idáig elsősorban ázsiai közleményekben számoltak be, és az ott leírtakhoz képest a mi betegeink kevésbé súlyos kórlefolyást mutatnak. Eddig 13 beteget tudtunk azonosítani (2019.01.01-2021.08.03. közötti időszakból) és tervezzük a hazai beteganyag és ázsiai populáció összehasonlító elemzését.

Közvetlenül beküldés előtt áll egy összefoglaló jellegű közlemény az autoimmun és immun-inflammatorikus kórképek különböző típusú izom-manifestációjáról. Dolgozom továbbá egy olyan közleményen, mely a DEKK Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott 330 idiopathiás inflammatoricus myopathiás beteg között előforduló 45 overlap myositis eseteket dolgozza fel. Beteganyagunkból 13,6%-os gyakoriságot észleltünk, mely közelít az irodalomban leírt 14%-hoz. Vizsgálat során eseteink között leggyakrabban megfigyelt overlap myositis társulások Rheumatoid arthritissel (25 beteg), Sclerodermával (10 beteg) vagy Sjögren Szindrómával (5 betege) volt észlelhető.

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

Klinikai megfigyelések antifosfolipid szindrómával társult SLE-s betegekben

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) gyakran társul antifosfolipid szindrómával (APS), mely a betegség lefolyását, a betegek életkilátásait jelentősen ronthatja. Mindkét betegség kezelésében az utóbbi 15 évben finomodtak a terápiás ajánlások, mely alapján feltételeztük, hogy a betegség lefolyása is változhatott, kedvezőbbé válhatott.

Munkánk során célul tűztük ki, hogy a DE ÁOK Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott SLE-s betegekben retrospektív úton felmérjük, hogy az utóbbi 15 évben diagnosztizált betegekben változott-e az SLE kórlefolyása az antifosfolipid antitestek jelenlétében vagy hiányában.

Vizsgálatunkba 554 SLE miatt gondozott beteget vontunk be. Három csoportot alkottunk, 194 betegnél antifosfolipid antitest nem volt kimutatható (APA negatív), 247 betegnek a betegség indulásakor volt antifosfolipid antitestje, de nem volt thrombotikus klinikai tünete (APA pozitív), 113 beteg definitív antifosfolipid szindrómás volt (APS). Mindhárom csoportban az utóbbi 15 évben diagnosztizált betegeknél szignifikánsan csökkent a központi idegrendszeri manifestációk kialakulása, a krónikus szervi károsodások száma. A thrombotikus manifestációk közül az APS-es csoportban az utóbbi 15 évben diagnosztizált betegeknél szignifikánsan gyakrabban fordult elő mélyvénás thrombosis (p=0,49), és lupus

antikoaguláns pozitívitas ($p=0,045$), ugyanakkor az akut miokardiális infarktus előfordulása szignifikánsan csökkent ($p=0,026$). Az APA pozitív csoportban szignifikánsan csökkent az antikardiolipin antitest pozitívitas ($p=0,024$), krónikus veseelégtelenség kialakulása ($p=0,005$), szignifikánsan nőtt a mycophenolat mofetyl ($p<0,0001$) és rituximab ($p=0,049$) alkalmazása. Az APA negatív csoportban a diffúz proliferatív lupus nephritis előfordulási gyakorisága emelkedett szignifikánsan ($p=0,0004$). Az APS-es csoportban ismételt thrombotikus események fordultak elő, melyek száma az utóbbi 15 évben felismert betegek esetében sem csökkent.

Eredményeink alapján az SLE és az APS kórlefolyása is változott, de definitív APS jelenlétében ismételt thrombotikus eseményekkel adekvát antikoaguláns terápia ellenére is számolnunk kell.

Szabó Lilla (Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea)
Epimmunom molekulák vizsgálata eltérő egészséges bőrregiókban

Kutatócsoportunk korábbi vizsgálatai kimutatták, hogy a bőr különböző régióra jellemző immun milió jelentős eltérést mutat. Ehhez jelentősen hozzájárulnak a keratinociták (KC), melyek epimmunom molekulák termelése révén képesek alapvetően befolyásolni a bőr professzionális immunsejtjeinek működését. Célul tűztük ki az egészséges bőr topográfiaileg eltérő területeire jellemző epimmunom molekulák (IL-25, IL-33, IL-23, IL-8, IL-18, IL-6, IL-24, IL-17C, IL-1 α , IL-1 β , IL-36, IL-37, IL-38) jelenlétének feltérképezését zsíros (faggyúmirigyben gazdag), száraz (faggyúmirigyben szegény) és nedves (hajlati, apokrin mirigyekben gazdag) egészséges bőrterületeken. A molekulák fehérjeszintű kifejeződését immunhisztokémiai és immunfluoreszcens festéssel, a génszintű eltéréseket qRT-PCR módszerrel vizsgáltuk.

Eredményeink alapján az IL-25, IL-33, IL-18, IL-36RA és IL-38 molekulák szignifikánsan magasabb szintet mutattak a száraz bőrregióban a zsíros területekhez képest, míg nedves és zsíros bőrben az IL-17C, IL-23, IL-1 α , IL-1 β és IL-6 molekulák megnövekedett expresszióját detektáltuk. Összességében elmondható, hogy az egészséges száraz bőrt egy nem gyulladós pro-Th2 jellegű immun milió, míg jelenlegi és korábbi kutatásunk alapján a zsíros és nedves régiókat egy nem gyulladós Th17 környezet jellemzi.

Összességében elmondható, hogy az egészséges bőrterületeket már homeosztatisz körülmények között is egy eltérő epimmunom készlet jellemzi. Véleményünk szerint az általunk detektált száraz bőrre jellegzetes nem gyulladós Th2 jellegű immunkörnyezet predisponálja ezt a régiót Th2 típusú immunmediált bőrgyulladás kialakítására, melynek modellbetegsége az atópiás dermatitis. Ennek analógiáján a zsíros és nedves régiók magas antimikrobiális peptid, homeosztatisz thymic stromal lymphopoietin (TSLP) (korábbi eredményeink) és a zsíros és nedves területre jellemző epimmunomok kifejeződése hajlamosíthatja ezeket a régiókat egy Th1/Th17 típusú gyulladás kialakítására, mint pl. a nedves bőrre lokalizálódó hidradenitisz szuppurativa és a kizárólag zsíros bőrön előforduló rozácea.

Dr. Szabó Nóra Anna (Témavezető: Dr. Szántó Antónia)
Idiopathiás Inflammatorikus Myopathiák kórlefolyását befolyásoló tényezők vizsgálata valamint Sjögren-szindrómában előforduló myopathiák differenciáldiagnosztikai kérdései

Bevezetés: A rituximab egy kiméra monoklonális antitest a CD20 fehérje ellen, mely elsősorban az immunrendszer B sejtjeinek: pre-B és érett B lymphocyták felszínén található. B sejt depléciót okozó hatásuk miatt ez a leggyakrabban használt biológiai terápia az Idiopathiás Inflammatorikus Myopátiában (IIM) szenvedő betegek esetében. Irodalmi áttekintés alapján egyetlen randomizált kontroll vizsgálat történt ezidáig, a Rituximab in Myositis (RIM trial, Oddis et al), mely 200 beteg bevonásával vizsgálta a rituximab kezelés hatását terápia refrakter polymyositis, dermatomyositis vagy juvenilis dermatomyositisben szenvedő betegekben. A legfőbb eredmény az volt, hogy összességében a betegek 83 %-a elérte a definitív javulást (Definition of improvement, DOI) a vizsgálat 44 hetes befejezésekor.

Ez, és a post hoc analízis során közölt egyéb összefüggések vizsgálata alapján terveztük meg jelen vizsgálatunkat, mellyel célunk az volt, hogy Dankó Professzornő emlékének is tisztelegve összegezzük a DEKK Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott IIM-ban szenvedő betegek közül az egyedi méltányossági engedély alapján megítélt rituximab kezelésben részesültekkel szerzett tapasztalatokat.

Módszerek: A betegek orvosi dokumentációjából kigyűjtöttük demográfiai adataikat, IIM alcsoportjukat, myositis specifikus antitestjeiket (MSA), korábbi immunszuppresszív terápiaikat, az esetleges társuló autoimmun betegségeket és a terápiaira adott válaszukat.

Eredmények: összesen 19 beteg anyagát tekintettük át, átlagéletkoruk a diagnózis felállításakor 44,63 év volt. Női dominancia volt észlelhető, 16:3 arányban.

A betegek között 5 anti-szintetáz szindrómás, 8 dermatomyositises és 6 polymyositises volt, a diagnózisok felállításának ideje 1999 és 2019 közötti. A leggyakrabban társult autoimmun betegség a vizsgált beteganyagban a scleroderma és a secunder Raynaud-szindróma volt. A leggyakoribb MSA az anti-Jo1, anti-Mi-2 voltak, myositis asszociált antitestek közül az anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B fordult elő. 11 betegnél igazolódott interstitialis tüdőérintettség (ILD). A rituximab megigénylését megelőzően átlagosan 2,73 féle immunszuppresszív terápiát kaptak, leggyakrabban cyclophosphamidot, cyclosporin-A-t és methotrexate-ot. A diagnózis felállításától a rituximab terápia kezdetéig 73,52 hónap telt el. A dokumentáció alapján 11 betegnél (57,8%) volt klinikailag remisszió elérhető, döntően azoknál, akik legalább 2 ciklus kezelést (1000 mg rituximab) kaptak. Súlyos szövődmény, vagy mellékhatás nem fordult elő a kezelés során, malignitás nem alakult ki egy beteg esetében sem.

Összefoglalás: eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a rituximab effektív kezelési módja a terápia refrakter IIM-ban szenvedő betegeknek. További, az eddigieknél részletesebb vizsgálatokra van szükség, mely által lehetővé válna egy algoritmus felállításának kidolgozása. Ezáltal hozzájárulhatnánk a rituximabra várhatóan jól reagáló betegek könnyebb felismeréséhez, és a terápia jól időzített elkezdésével a remisszió eléréséhez. Mindez amiatt is kiemelten fontos, mert a rituximab kezeléssel kapcsolatos vizsgálatokat napjainkban a SARS-CoV-2 pandemia kifejezetten aktuálissá teszi.

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

Tumorspecifikus ⁶⁸Ga-jelzett ciklodextrin származékok *in vivo* vizsgálata

A ciklooxygenáz-2 (COX-2)/prostaglandin E2 (PGE2) útvonal fontos szerepet játszik a daganatok fejlődésében és az áttétek kialakulásában. Korábbi vizsgálatok beszámoltak arról, hogy a ciklodextrin származékok nagy affinitással alakítanak ki komplexeket a PGE2-vel. Ezen előzetes eredmények alapján a radioaktívan jelölt ciklodextrinek - új radiofarmakonként - új utat nyithatnak a PGE2 pozitív daganatok *in vivo* képalkotó diagnosztikájában. Vizsgálataink célja, hogy szintetizáljunk PGE2-specifikus ⁶⁸Ga-jelzett NODAGA-konjugált ciklodextrineket (⁶⁸Ga-NODAGA-RAMEB, ⁶⁸Ga-NODAGA-HPBCD), és megvizsgáljuk tumort célzó tulajdonságaikat. A NODAGA-RAMEB-et és NODAGA-HPBCD-t Gallium-68-al jelöltük és meghatároztuk a radiokémiai tisztaságukat (RCP%), oldékonyságukat (logP értékek), valamint *in vitro* és *in vivo* stabilitásukat. A ⁶⁸Ga-NODAGA-RAMEB és HPBCD intravénás injekciója után a szövetekben és szövetekben történő felhalmozódást *in vivo* pozitron emissziós tomográfiával (PET) és *ex vivo* gamma számlálóval vizsgáltuk tumoros CB17 SCID egerekben és F-344 patkányokban. Az újonnan szintetizált ⁶⁸Ga-NODAGA-RAMEB és HPBCD RCP%-a magasabb volt, mint 98%. A moláris aktivitás kb. 15 GBq/μmol volt. A ⁶⁸Ga jelzésű ciklodextrinek logP értéke átlagosan -3,63 volt. A biológiai eloszlási vizsgálatok azt mutatták, hogy a ⁶⁸Ga-NODAGA-RAMEB és HPBCD jelentős mértékben halmozódott a PGE2 pozitív tumorokban; megközelítőleg 15-20-szor nagyobb radiotracer felvételt figyeltünk meg, mint a háttérben. A ⁶⁸Ga-jelzett RAMEB és HPBCD ciklodextrinek ígéretes farmakonok lehetnek a PGE2-pozitív tumorok PET-diagnosztikájában.

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

Bakteriális komponenseknek kitett mezenhimális sztróma sejtek antivirális és immunmoduláló kapacitása részben a bakteriális exoszómáktól függ

Közismert, hogy a humán mikrobióta tagokból származó, azon belül is a *Lactobacillus*-eredetű extracelluláris vezikulák közreműködnek a mikrobióta és a gazdasejtek közötti kommunikációban fiziológiás és patológias állapotokban, így vírusfertőzések esetén is. A mikrobióta mellett a megannyi szövetben – beleértve a gyomor- és bélrendszer szöveteit – fellelhető mezenhimális sztróma sejtek (mesenchymal stromal cells – MSC-k) is részt vesznek a fertőzések elleni immunválaszok szabályozásában, receptoraik segítségével képesek érzékelni a szervezetbe jutó kórokozókat, befolyásolják a sejtes válaszokat és fenntartják a homeosztázist. Tanulmányunkban a tejsavbaktériumokból származó komponensek/anyagcseretermékek és a sztrómasejtek által közvetített antivirális és immunmoduláló tulajdonságok közötti kapcsolatot vizsgáltuk.

In vitro rendszerünkben az MSC-szerű (MSC-like - MSCl) sejteket előinkubáltuk a *Lactobacillus (L.) casei* BL23 és a *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA-6475 tenyészetek teljes és exoszóma-mentesített felülúszójával. Ezután a sztrómasejteket poly(I:C) és 3p-hpRNS szintetikus vírus analógokkal aktiváltuk a vírusfertőzések modellezésére. A monocitákat dendritikus sejtekké (moDS-ek) differenciáltattuk a – bakteriális

komponenseknek és virális stimulusoknak kitett – MSC1-sejtek kondicionált tápközegének (conditioned media - CM) jelenlétében. A sejtek fenotípusos változásait áramlási citometriával elemeztük. A citokinek és kemokinek expressziós szintjének és termelődésének meghatározására QPCR és ELISA módszereket alkalmaztunk.

Eredményeink azt mutatják, hogy az *L. casei*-ből származó exoszómák depléciója a felülúszókból csökkenti az IFN β expressziót poly(I:C)-aktivált MSC1 sejtekben, szemben az *L. reuteri* exoszóma-mentes felülúszójával. Az *L. casei* felülúszóval előinkubált és mindkét virális ligandummal aktivált MSC1 sejtek tenyészetéből összegyűjtött MSC1-CM jelenlétében differenciáltatott moDS-k CD163 expressziója, valamint CXCL10 és IL-6 termelése részben módosíthatónak bizonyult az exoszómák bakteriális felülúszóból való eltávolításával.

Összefoglalásképpen elmondható, hogy a bakteriális komponensekkel/metabolitokkal előkezelt MSC1-sejtek vírusfertőzést követő megnövekedett válaszképességében és fokozott immunmoduláló kapacitásában a probiotikus baktériumokból származó exoszómák potenciális szerepet játszhatnak, valamint rámutatnak a bakteriális törzsek közötti funkcionális különbségekre.

Rehó-Gyarmati Éva (Témavezető: Dr. Barta Zsolt)
Autoimmun patogenezisű betegségek vizsgálata a COVID-19 érában

Az új koronavírus betegség (COVID-19) vírusfertőzése során az immunrendszer túlzott működését okozza, a főbb létfenntartó szervek és a légúti szervrendszer érintettségén túl megtámadhatja az egész véredény- és immunrendszert, ezáltal halálos kimenetelű megbetegedést okozva. Az autoimmun betegségben szenvedőknél nagyobb lehet a fertőzés kialakulásának kockázata a különféle szervek károsodása, az immunsuppresszív gyógyszerek alkalmazása, és az immunválasz degenerációja miatt. Jelenleg nem áll rendelkezésünkre adat arról, hogy az autoimmun betegek számára magasabb kockázatot jelent-e a COVID-19 vírus fertőzése, azonban a betegeknél fennálló gyulladós citokinek fokozott szekréciója és a beteg immunrendszerének intoleranciája miatt fokozottabb lehet a fertőzésekre való fogékonyság és ezáltal a kórházi kezelés meghosszabbodását okozhatja.

Kutatásunk során olyan adatgyűjtést folytatunk, amelyek elemzése az új-koronavírus fertőzött és az autoimmun betegségek összefüggéseit vizsgálva a kórképek közös pathogenezise kapcsán segítheti a pandémia kontrollását. A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Infektológiai Klinika a 2019 decemberében Vuhan városából induló 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, melynek bővítése azóta is folyamatosan zajlik. 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.

Az adatbázisaink jelenleg 2950 igazoltan SARS-CoV-2 pozitív páciensre vonatkozó adatokat tartalmaznak 2020. március 05. és 2020. december 31. közötti időintervallumból. A gyűjtött adatok retrospektív módon kerültek felvételre, mind az esetek neme, életkora, feltehető fertőzésforrás, mintavétel helye, jellege, kórházi felvétel, PCR teszt eredmény dátuma, jelentkező tünetek, gyógyulás/távozás dátuma. Adatgyűjtést végzünk továbbá 2020. szeptember 01. és 2021. február 28. közötti fekvő és intenzív ellátásra került COVID-19 vírus fertőzött esetekről, összesen 4897 fő és ugyanezen időintervallumban járóbeteg 20245 fő esetek adataiból.

Az összegyűjtött adatok elemzése során olyan kutatási kérdésekre keresünk összefüggéseket, amelyek a SARS-CoV-2 autoimmunitásra gyakorolt hatásának számszerűsítését segítik, a fertőzésből eredő autoimmunitás mértékéről, a hosszú távú poszt-covid szindróma megértéséről, a kórházi kezelésre szoruló súlyos betegek azonosítására vonatkozik.

Dr. Simon Lilla (Témavezető: Dr. Fodor Mariann)
Keratoconus progressziójának vizsgálata

Bevezetés: A keratoconus (KC) a látás nagymértékű romlásához vezető corneális ektázia. Több tanulmány rámutatott, hogy a betegség progressziója együtt jár különböző pro-inflammatórikus citokinek, sejtadhéziós molekulák, mátrix metalloproteinázok (MMP-k) és azok inhibitorainak könnybeli megjelenésével és koncentrációjának változásával, amelyek ezáltal fontos szerepet játszhatnak a patogenezisben.

A kutatás célja: Tervünk nagyszámú keratoconusos beteg könnyének vizsgálatával a betegség progresszióját előre jelző mediátorok/mediátorpárok pontos azonosítása. Ez magába foglalja: IL-1 β , 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, HIF α 1, HIF α 2 mediátorokat, melyeket vizsgáljuk a kiindulásor, fél éves kontroll vizsgálat és 1 éves kontroll vizsgálat alkalmával levett könnyekből. A könnymintákat Eppendorf csövekben -80°C-on tároljuk felhasználásig. A koncentrációk mérését CBA/Luminex multiplex assay segítségével tervezzük elvégezni. Könny minta vétel előtt minden alkalommal vízús és réslámpás vizsgálat történik. A beteget minden alkalommal Pentacam készülékkel is lemérjük, amely segítségével a különböző keratoconusra jellegzetes görbületi értékek (K1, K2, Kmax), szaruhártya vastagság és a keratoconus súlyosságát jelző D index változását mérjük többek között, melyekből a betegség progressziójára következtethetünk. Ezeket az eredményeket szeretnénk összevetni a könnymintáinkból kapott vizsgálati eredményekkel.

Folyamatban lévő kutatás: Eddig összesen 21 beteg (átlagéletkor: 39,95 \pm 4,5 SD: 19,0) 40 szemét vontuk be a kutatásba. 2 beteg egy-egy szeme nem került a vizsgálatba, korábbi perforáló keratoplasztika műtétek miatt. A 40 vizsgálaton átesett szemből 4 esetben a szemszáradás megakadályozta a könnyminta vételt. 2 szem az elvégzett műszeres vizsgálatok alapján nem merítette ki a keratoconus diagnózisát, így „fellow-eye”-ként került be a vizsgálatba. 5 beteg 10 szemén már a követéses vizsgálatokat/könny minta vételeket is elvégeztük.

A kutatás jelentősége: A progressziót előrejelző könnyből kimutatható mediátorok azonosítása a betegség súlyosbodását időben megállító invazív beavatkozás (collagen cross-linking, CXL) indikációját segítenék elő, elkerülhetővé téve a szaruhártya-átültetést. Távoli cél egy könnybe mártható, progressziót előrejelző tesztsík kifejlesztése.

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

Performance evaluation of multipinhole collimator SPECT for myocardial perfusion imaging

Background: Myocardial perfusion imaging (MPI) with single photon emission computed tomography (SPECT) is the most widely used non-invasive imaging method for the diagnosing, assessing, and evaluating treatment of coronary artery disease. Traditionally, conventional MPI SPECT images have been acquired using a scintillation gamma camera with a parallel-hole collimator, which suffers from several technical limitations. Multipinhole collimator has been used in Nuclear Medicine for decades. Recently, there has been a resurgence of interest in multipinhole collimator in MPI showing results with high detection efficiency and submillimeter spatial resolution. On the other hand there has been reports about attenuation uncertainty from multipinhole collimator in MPI. Therefore in this study we intended to perform a performance evaluation for the multipinhole collimator in comparison to parallel-hole collimator in myocardial perfusion imaging SPECT.

Objective: The main objective of this research is to evaluate the different aspect of image acquisition, image quality and quantitative data of MPI SPECT/CT performed with multipinhole and parallel-hole collimator.

Hypothesis: In this study we hypothesize that the multipinhole collimator would provide better performance in term of detection sensitivity and image resolution.

Method: The subjects of the study will be prospectively included, whom who are referred for gated MPI SPECT/CT scan. Subjects with known cardiac arrhythmias and/or subjects with contraindication for stress MPI. Informed written consent will be obtained from all individual participating in the study. All acquisition will be done using standard protocol for pharmacological stress MPI without any special adaptation. The subjects will undergo MPI exam with Mediso SPECT/CT using parallel-hole collimator and multipinhole collimator. Images will be reconstructed using Nucline reconstruction software and they will be qualitatively and quantitatively analyzed.

Strength of the study: the study might shed the light on understanding the value of multipinhole collimator on MPI which could lead to the expanding of its application in nuclear cardiology.

Ngo Minh Toan (Témavezető: Dr Garai Ildikó)

⁵²Mn labeled trastuzumab PET/MRI in determining level of HER2 expression in preclinical models

Background: HER2 overexpression is one of the criteria in the molecular classification of breast cancer. In subtypes which show amplification of HER2 are known to have poor prognosis. Molecular imaging of radiolabeled HER2 antibody can be a useful tool in evaluating the level of HER2 expression, thus can better candidates selection for targeted therapy.

Purpose: the aim of this study is to investigate the tumor-targeting activity of PET scan using trastuzumab labeled with ^{52}Mn , and its correlation with histopathological investigation in breast tumor-bearing mice. **Method:** Precilinal models are CB17 SCID mice injected subcutaneously with breast cancer cells. 3 groups of mice will be allocated based on HER2 expression of the injected xenograft: strongly HER2 positive (+++) group, mildly HER2 positive (+) group, and HER2 negative tumor group. Scanning will be initiated once the tumor is larger than 2cm in the longest diameter. Mice will be general anesthetized by isoflurane inhalation. 4Mbcq of [^{52}Mn]Mn-trastuzumab will be injected in tail vein of the animal, before whole-body scan using nanoScan PET/MRI. Both PET/MRI scans will be performed at 7 time points: 4h, 24h, 48h, 72h, 120h, 7 days, 10 days post injection. After the 10 days scan, the mice will be sacrificed for histological analysis. Whole tumors will be resected and examined for the assessment of HER2 positivity. Critical organs due to radiation will be also determined.

Analysis: 3D volume regions of interest (VOI) will be set on the tumor itself and on the liver which is used as a reference region. On the basis of PET scan, SUV ratio of tumor/reference region will be calculated at different time points, in order to investigate the uptake changes over time. Tumor uptake in different HER2 status groups will be compared. The correlation between the tumor histoglogical analysis and PET parameters will be assessed too.

Assumed benefits: [^{52}Mn]Mn-trastuzumab can differentiate between HER2 positive and HER2 negative breast tumor with confidence. Strong correlation of PET scan with histological HER2 scores and ex vivo study is expected. Thus, this study provides valuable findings that help optimizing PET/MRI acquisition for further antibody-based scanning studies.