



**DEBRECENI  
EGYETEM**

GINOP-2.3.2-15-2016-00043  
Szív- és Érkutatási Kiválóságközpont (IRONHEART)



# **SZÍV- ÉS ÉRKUTATÁSI KIVÁLÓSÁGKÖZPONT IRONHEART**

## **TUDOMÁNYOS ÜLÉSE**

**Debrecen, 2020. november 19.**

### **PROGRAM- ÉS ABSZTRAKTFÜZET**





## **Alprogramvezetők:**

Prof. Dr. Balla György

Prof. Dr. Balla József

Prof. Dr. Csanádi Zoltán

Prof. Dr. Csiba László

Prof. Dr. Édes István

Prof. Dr. Halmos Gábor

Prof. Dr. Kappelmayer János

Prof. Dr. Papp Zoltán

Prof. Dr. Szilvássy Zoltán

Prof. Dr. Tósaki Árpád

Prof. Dr. Tóth Attila



## **SZÍV ÉS ÉRKUTATÁSI KIVÁLÓSÁGKÖZPONT - IRONHEART**

### **TUDOMÁNYOS ÜLÉSE**

#### **Időpont**

**2020. november 19. (csütörtök) 9.00 - 14.00 óra**

**A rendezvény on-line zajlik, Webex elérhetősége:**

**<https://unideb.webex.com/unideb/j.php?MTID=m02c9ead3f98e00d1e90e367cf96ff748>**

#### **A rendezvény védnöke**

Prof. Dr. Szilvássy Zoltán rektor  
Debreceni Egyetem

#### **Megnyitó**

Prof. Dr. Csernoch László  
DE tudományos rektorhelyettes

#### **Szervező**

Debreceni Egyetem IRONHEART konzorcium  
Szakmai vezető: Prof. Dr. Balla György



## **Kedves Résztvevő!**

Az Európai Unió támogatásával működő IRONHEART kutatócsoport a Debreceni Egyetem gyógyító, klinikai, és alapkutatást végző munkacsoportjainak közössége, melynek célja az ér- és szívbetegségek új megelőzési és kezelési lehetőségeinek feltárása.

A 11 kutatócsoportból álló IRONHEART konzorcium irányítása két akadémikus, és kilenc MTA doktora minősítéssel bíró debreceni professzor kezében van. A program Európai Uniós forrása a GINOP-2.3.2-15-2016-00043 pályázat.

2020. novemberi IRONHEART konferencia a program negyedik évének eredményeit foglalja össze. Célja a kérdés iránt érdeklődők tájékoztatása, ugyanakkor új kutatási irányok kijelölése is. A Magyar Tudomány Ünnepe lehetőséget ad arra, hogy ezt a célt maximálisan elérjük.

Az IRONHEART program az érrelmeszesedés vizsgálatát azért tűzte napirendre, mert jelenleg nincs gyógyszer az erek meszesedésének visszafordítására, szívkatóéteres vizsgálatokkal, ritkább esetben műtétekkel van lehetőség az erek átjárhatóságát visszaállítani. Fontos célkitűzésünk a szívizom betegségek gyógyítása, a szívelégtelenség kialakulásának jobb megismerése és új gyógyszerek kifejlesztése. Klinikai és laboratóriumi metodikákat fejleszt a csoport, és ezeket a mindennapi élet számára teszi elérhetővé. A gyógyszerfejlesztést Egyetemünk Gyógyszerészeti Karán működő két tanszék részvételével végezzük.

Az IRONHEART célul tűzte ki, hogy a Debreceni Egyetem az ér- és szívbetegségek kutatásában vezető szerepet érjen el Magyarországon, és nemzetközi értelemben is. Eredményeink azt bizonyítják, hogy mind a két cél elérése megvalósult. Másik nagy kihívás a kutatói utánpótlás nevelése, megbecsülése, ezért mind a graduális, mind a posztgraduális képzésben részt veszünk, és a kiemelkedő szorgalommal rendelkező fiatal kutatókat Egyetemünkön tovább foglalkoztatjuk és biztosítjuk számukra a kutatói életpálya modellt.

Kutatóhálózatunk minden résztvevőjének megköszönöm a negyedik kutatási évben végzett eredményes munkáját, és örülök, hogy a fiatal kutatók Debrecenben képzelik és tervezik hivatásuk folytatását. A további munkához mindenkinek jó egészséget és sikereket kívánok!

Debrecen, 2020. november 19.

Prof. Dr. Balla György  
MTA rendes tagja  
projekt szakmai vezetője



## PROGRAM

g<sup>00</sup>

### MEGNYITÓ

PROF. DR. CSERNOCH LÁSZLÓ tudományos rektorhelyettes  
PROF. DR. BALLA GYÖRGY szakmai vezető

### ELŐADÁSOK

- BCR-ABL gátló tirozin kináz inhibitorok hatása a vérlemezke funkcióra**  
Bekéné Debreceni Ildikó, Kozma Laura, Kappelmayer János  
*Laboratóriumi Medicina Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem*
- A titin fehérje oxidációval szembeni védettsége a szívizomsejtek fejlődése során fokozódik**  
<sup>1</sup>Bódi Beáta, <sup>1</sup>Pásztorné Tóth Enikő, <sup>1</sup>Nagy László, <sup>1</sup>Kovács Árpád, <sup>1</sup>Tóth Attila, <sup>2,3</sup>Balla György, <sup>2</sup>Kovács Tamás, <sup>1,3</sup>Papp Zoltán  
*<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Gyermekgyógyászati Intézet/Klinika, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport*
- Comparison of clinical and autopsy findings of acute stroke patients.**  
K. Buzas-Petroczki<sup>1</sup>, Zs. Szabó<sup>1</sup>, I.Fekete<sup>1</sup>, K. Fekete<sup>1</sup>, J.Tóth<sup>4</sup>, G.Méhes<sup>2</sup>, S.Molnar<sup>2</sup>  
Zs.Bagoly<sup>3</sup>, R.Majer<sup>1</sup> L.Csiba<sup>1</sup>  
*<sup>1</sup>Department of Neurology, Debrecen University, <sup>2</sup>Department of Pathology, Debrecen University, <sup>3</sup>Department of Clinical Laboratory, Debrecen University, <sup>4</sup>Department of Medical Imaging Debrecen University*
- Dezferrioxiamin hatása hosszú távú, nagy dózisú béta-karotin kezelést követően iszkémiás-reperfúzió indukálta patkány szívekben.**  
Csépanyi Evelin<sup>1</sup>, Gyöngyösi Alexandra<sup>2</sup>, Tósaki Árpád<sup>2</sup>, Lekli István<sup>2</sup>, Bak István<sup>1</sup>  
*<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Bioanalitikai nem önálló Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Tanszék*
- Az indolamin-2,3-dioxigenáz, mint terápiás célpont és biomarker.**  
Dobos Nikoletta<sup>1</sup>, Hornyák Lilla<sup>2</sup>, Székvölgyi Loránt<sup>2</sup>, Fodor Klára<sup>1</sup>, Halmos Gábor<sup>1</sup>  
*<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, MTA-DE Momentum Kutató Csoport*
- A szívben, tüdőben és szérumban mért SARS receptor (ACE2) szintek függetlenek az ACE-gátló kezeléstől**  
<sup>1</sup>Fagyas Miklós, <sup>1</sup>Bánhegyi Viktor, <sup>1</sup>Úri Katalin, <sup>2</sup>Enyedi Attila, <sup>1</sup>Lizanecz Erzsébet, <sup>1</sup>Mányiné Siket Ivetta, <sup>1</sup>Fülöp Gábor Áron, <sup>1</sup>Kovács Árpád, <sup>3</sup>Merkely Béla, <sup>3</sup>Radovits Tamás, <sup>4</sup>Szilvássy Zoltán, <sup>5</sup>Ungvári Zoltán, <sup>6</sup>Édes István, <sup>6</sup>Csanádi Zoltán, <sup>7</sup>Boczán Judit, <sup>2</sup>Takács István, <sup>8,9</sup>Balla József, <sup>9,10</sup>Balla György, <sup>10</sup>Seferovic Petar, <sup>1,9</sup>Papp Zoltán, <sup>1,9</sup>Tóth Attila



<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>2</sup>Sebészeti Tanszék/Sebészeti Klinika, Sebészeti Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>3</sup>Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Általános Orvostudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>4</sup>Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>5</sup>Népegészségügyi Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>6</sup>Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>7</sup>Neurológiai Tanszék/Neurológiai Klinika, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>8</sup>Belgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>9</sup>HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences, Debrecen, <sup>10</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>11</sup>Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

**7. A SARS-CoV-2 receptor, ACE2 szintje jelentős mértékben emelkedik idős, aorta sztenózisos betegekben**

<sup>1,2</sup>Fagyas Miklós, <sup>2</sup>Kertész Attila, Mányiné 1Siket Ivetta, <sup>1</sup>Bánhegyi Viktor, <sup>2</sup>Kracskó Bertalan, <sup>2</sup>Szegedi Andrea, <sup>2</sup>Szokol Miklós, <sup>2</sup>Vajda Gusztáv, <sup>2</sup>Rácz Ildikó, <sup>2</sup>Csanádi Zoltán, <sup>1,3</sup>Papp Zoltán, <sup>1,3</sup>Tóth Attila, <sup>2</sup>Sipka Sándor

<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport

**8. New methods for the laboratory diagnosis of sarcoidosis**

<sup>1</sup>Miklós Fagyas, <sup>1</sup>Kitti Király, <sup>2</sup>Attila Enyedi, <sup>3</sup>István Tibor Altorjay, <sup>1</sup>Bence János Varga, <sup>4</sup>Edit Kalina, <sup>4</sup>János Kappelmayer, <sup>2</sup>István Takács, <sup>1</sup>Zoltán Papp, <sup>1</sup>Attila Tóth

<sup>1</sup>Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>2</sup>Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>3</sup>Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>4</sup>Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

**9. Az intraventricularis vérzés következtében kialakuló gyulladósos és sejtaktivációs folyamatok vizsgálata**

Fejes Zsolt<sup>1</sup>, Pócsi Marianna<sup>1</sup>, Erdei Judit<sup>2</sup>, Jeney Viktória<sup>2</sup>, Nagy Andrea<sup>3</sup>, Varga Alíz<sup>4</sup>, Bácsi Attila<sup>4</sup>, Bognár László<sup>5</sup>, Novák László<sup>5</sup>, Kappelmayer János<sup>1</sup>, Nagy Béla Jr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Molekuláris Medicina Kutató Központ, <sup>3</sup>Gyermekgyógyászati Klinika, <sup>4</sup>Immunológiai Intézet, <sup>5</sup>Idegsebészeti Klinika, ÁOK, Debreceni Egyetem

**10. A daganat őssejtek és a vaszkularizációs faktorok expressziója közötti összefüggések vizsgálata humán uvealis melanoma szövetmintákon.**

Fodor Klára<sup>1</sup>, Dobos Nikolett<sup>1</sup>, Nagy János<sup>2</sup>, Dull Kata<sup>3</sup>, Méhes Gábor<sup>3</sup>, Schally V. Andrew<sup>4</sup>, Halmos Gábor<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, <sup>4</sup>University of Miami, Department of Medicine, Department of Pathology, Divisions of Hematology/Oncology and Endocrinology and Veterans Affairs Medical Center Miami, FL, USA

**11. Omecamtiv mecarbil evokes diastolic dysfunction and leads to periodic electromechanical alternans**





<sup>1</sup>Gábor Áron Fülöp, <sup>2</sup>Attila Oláh, <sup>1</sup>Tamás Csípő, <sup>1</sup>Árpád Kovács, <sup>3</sup>Róbert Pórszász, <sup>4</sup>Balázs Horváth, <sup>1</sup>László Nagy, <sup>1</sup>Beáta Bódi, <sup>1</sup>Miklós Fagyas, <sup>1</sup>Lind Helgadottir Solveig, <sup>1</sup>Viktor Bánhegyi, <sup>3</sup>Béla Juhász, <sup>3</sup>Mariann Bombicz, <sup>3</sup>Dániel Priksz, <sup>1</sup>Péter Nánási jr., <sup>2</sup>Béla Merkely, <sup>5</sup>István Édes, <sup>5</sup>Zoltán Csanádi, <sup>1,6</sup>Zoltán Papp, <sup>2</sup>Tamás Radovits, <sup>1,6</sup>Attila Tóth

<sup>1</sup>Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>2</sup>Heart and Vascular Center, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Budapest, <sup>3</sup>Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>4</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>5</sup>Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4012 Debrecen, <sup>6</sup>HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences, Debrecen

**12. A hem-indukált endoplazmatikus retikulum stressz mint etiológiai tényező a bevezéssel járó kórképek pathológiájában**

Gáll Tamás<sup>1,2</sup>, Pethő Dávid<sup>2</sup>, Nagy Annamária<sup>2</sup>, Hendrik Zoltán<sup>1,3</sup>, Balla József<sup>1,2</sup>, Balla György<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>2</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem,

<sup>4</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

**13. Heme-Induced Oxidation of Cysteine Groups of Myofilament Proteins Leads to Contractile Dysfunction of Permeabilized Human Skeletal Muscle Fibres**

<sup>1,2</sup>Gerardo Alvarado <sup>1,2</sup>Attila Tóth, <sup>3</sup>Éva Csősz, <sup>3</sup>Gergő Kalló, <sup>4</sup>Katalin Dankó, <sup>5</sup>Zoltán Csernátó, <sup>6</sup>Ann Smith, <sup>7</sup>Magnus Gram, <sup>8</sup>Bo Akerström, <sup>2</sup>István Édes, <sup>9</sup>György Balla, <sup>1,2</sup>Zoltán Papp, <sup>1,10</sup>József Balla

<sup>1</sup>HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences, H-4032 Debrecen, <sup>2</sup>Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>3</sup>Proteomics Core Facility, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>4</sup>Department of Rheumatology, Institute of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>5</sup>Department of Orthopedics, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>6</sup>Department of Cell and Molecular Biology and Biochemistry, School of Biological and Chemical Sciences, University of Missouri-Kansas City, Missouri, MO 64110, USA, <sup>7</sup>Department of Clinical Sciences Lund, Pediatrics, Lund University, 22184 Lund, Sweden, <sup>8</sup>Department of Clinical Sciences Lund, Infection Medicine, Lund University, 22184 Lund, Sweden, <sup>9</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4012 Debrecen, Hungary, <sup>10</sup>Department of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen

**14. Az FSCPX (irreverzibilis A<sub>1</sub> adenosin receptor antagonist) hatása a pitvari kontraktilitás A<sub>1</sub> adenosinerg szabályozására**

Gesztelyi Rudolf<sup>1</sup>, Erdei Tamás<sup>1</sup>, Lampé Nóra<sup>1</sup>, Kiss Rita<sup>1</sup>, Zsuga Judit<sup>2</sup>, Juhász Béla<sup>1</sup>, Szilvássy Zoltán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, NK, Egészségügyi Menedzsment és Minőségirányítási Tanszék

**15. Az EV-34, új H<sub>2</sub>S-felszabadító ibuprofen-származék, szintézise és farmakológiai karakterizálása**

Gyöngyösi Alexandra<sup>1</sup>, Verner Vivien<sup>1</sup>, Bereczki Ilona<sup>2</sup>, Kiss-Szikszai Attila<sup>3</sup>, Tósaki Árpád<sup>1</sup>, Bak István<sup>4</sup>, Borbás Anikó<sup>2</sup>, Herczegh Pál<sup>2</sup>, Lekli István<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészi Kémia Tanszék, <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Kémiai Intézet, Szerves Kémia Tanszék, <sup>4</sup>Debreceni



*Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Bioanalitikai nem önálló Tanszék*

- 16. A pitvarfibrilláció krioballon ablációja során az intrakardiális hemosztázis aktivációjának gátlásában a megszakítás nélküli dabigatran kezelés hatásosabb a K-vitamin antagonistáknál**

Hajas Orsolya<sup>1</sup>, Bagoly Zsuzsa<sup>2</sup>, Urbancsek Réka<sup>1</sup>, Kiss Alexandra<sup>1</sup>, Fiák Edit<sup>1</sup>, Sarkady Ferenc<sup>2</sup>, Tóth Noémi Klára<sup>2</sup>, Orbán-Kálmándi Rita<sup>2</sup>, Kovács Kitti<sup>3</sup>, Nagy László<sup>1</sup>, Kappelmayer János<sup>4</sup>, Csiba László<sup>3</sup>, Csanádi Zoltán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kardiológiai Intézet, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, <sup>2</sup>Klinikai Kutató Központ, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, <sup>3</sup>Neurológiai Intézet, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,

<sup>4</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ

- 17. Új diagnosztikus módszer a trombin-inhibitorok hatékonyságának mérésére**

<sup>1</sup>Hajnal Péter, <sup>1</sup>Kiss Hanka Sarolta, <sup>1,2</sup>Tóth Attila, <sup>1</sup>Azeem Jalil Umar Muhammad, <sup>1,3</sup>Fagyas Miklós, <sup>1,2</sup>Papp Zoltán, <sup>2</sup>Édes István

<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport

- 18. Az agyvérzés kimenetelének vizsgálata a klinikai tünetek és a CT morfológia alapján**

Héja Máté<sup>1</sup>, Tóth Judit<sup>2</sup>, Fekete Klára<sup>1</sup>, Árokszállási Tamás<sup>1</sup>, Csiba László<sup>1</sup>, Fekete István<sup>1</sup>

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, <sup>1</sup>Neurológiai Tanszék, <sup>2</sup>Orvosi Képző Intézet

- 19. Role of 3D Echocardiography Determined Left Atrial Volume in Distinction between Pre-capillary and Post-capillary Pulmonary Hypertension**

Csaba Jenei<sup>1</sup>, MD, Rebeka Kádár<sup>2</sup>, Laszlo Balogh<sup>1</sup> MD, Attila Borbély<sup>1</sup> MD, PhD, Ferenc Győry<sup>1</sup> MD, Andrea Péter<sup>1</sup> MD, Andrea Daragó<sup>1</sup> MD, PhD, Zoltán Csanádi MD, PhD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Cardiology and Cardiac Surgery, University of Debrecen, Debrecen, Hungary,

<sup>2</sup>Medical Faculty, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

- 20. A BGP-15 negatív inotróp hatása a humán jobb pitvari myocardiumra**

Juhász Béla<sup>1</sup>, Gesztelyi Rudolf<sup>1</sup>, Lampé Nóra<sup>1</sup>, Prikosz Dániel<sup>1</sup>, Bombicz Mariann<sup>1</sup>, Kiss Rita<sup>1</sup>, Varga Balázs<sup>1</sup>, Erdei Tamás<sup>1</sup>, Szerafin Tamás<sup>2</sup>, Csanádi Zoltán<sup>2</sup>, Balla József<sup>3</sup>, Balla György<sup>4</sup>, Szilvássy Zoltán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Debrecen, <sup>2</sup>DE KK Kardiológiai Intézet, Szívsebészeti Tanszék, Debrecen, <sup>3</sup>DE KK Belgyógyászati Intézet, Nephrológiai Tanszék, Debrecen, <sup>4</sup>DE KK, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

- 21. A mezei zsurló (Equisetum arvense L.) extraktum SIRT1 enzim aktivitására és ezáltal az inzulinérzékenységre gyakorolt hatásának vizsgálata STZ indukálta diabetes patkánymodellben.**

Kiss Rita<sup>1</sup>, Hegedűs Csaba<sup>1</sup>, Badale Andrea<sup>1</sup>, Bombicz Mariann<sup>1</sup>, Varga Balázs<sup>1</sup>, Szilágyi Anna<sup>1</sup>, Wachal Zita<sup>1</sup>, Németh József<sup>1</sup>, Pallag Annamária<sup>2</sup>, Szilvássy Zoltán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, <sup>2</sup>Nagyváradai Egyetem, Orvostudományi és Gyógyszerészeti Kar

- 22. A profilaktikusan alkalmazott szívelégtelenség kezelés haszna a doxorubicin-indukált kardiomiopátia állatmodelljében**

<sup>1</sup>Lódi Mária, <sup>2</sup>Prikosz Dániel, <sup>1</sup>Fülöp Gábor Áron, <sup>1</sup>Bódi Beáta, <sup>3</sup>Gyöngyösi Alexandra, <sup>4</sup>Nagy Lilla, <sup>1</sup>Kovács Árpád, <sup>5</sup>Kertész Attila Béla, <sup>6,7</sup>Kocsis Judit, <sup>5</sup>Édes István, <sup>5</sup>Csanádi Zoltán, <sup>5</sup>Czuriga





István, <sup>8</sup>Kisvárday Zoltán, <sup>2</sup>Juhász Béla, <sup>2</sup>Lekli István, <sup>4</sup>Bai Péter, <sup>1</sup>Tóth Attila, <sup>1</sup>Papp Zoltán, <sup>5</sup>Czuriga Dániel

<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>Farmakológiai Intézet, Gyógyszerésztudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>4</sup>MTA-DE Lendület Sejmetabolizmus Kutatócsoport, Debrecen, <sup>5</sup>Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, <sup>6</sup>III sz. Belgyógyászati Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>7</sup>Onkoradiológiai Központ, Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét, <sup>8</sup>Anatómiai Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

**23. Kognitív funkciók változásainak elemzése vérzéses stroke után**

Majer Réka<sup>1</sup>, Fekete István<sup>1</sup>, Fekete Klára<sup>1</sup>, Bagoly Zsuzsa<sup>2</sup>, Héja Máté<sup>1</sup>, Tóth Judit<sup>3</sup>, Csiba László<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurológiai Tanszék, Általános Orvosi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, Laboratóriumi Medicina Intézet, Általános Orvosi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képző Intézet, Radiológiai nem önálló Tanszék

**24. Endogenous regulation of neprilysin activity in the human blood**

<sup>1</sup>Muhammad Azeem Jalil Umar, <sup>1</sup>Dua'a Abdel Naser K.H. Dabbas, <sup>2</sup>Attila Borbély, <sup>1</sup>Miklós Fagyas, <sup>2</sup>István Édes, <sup>2</sup>Zoltán Csanádi, <sup>1,3</sup>Zoltán Papp, <sup>1,3</sup>Attila Tóth

<sup>1</sup>Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>2</sup>Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>3</sup>HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences

**25. A cink protektív hatása a vaszkuláris simaizomsejtek foszfát-, és HIF proliil-hidroxiláz inhibitor indukálta kalcifikációjában.**

Nagy Annamária<sup>1</sup>, Pethő Dávid<sup>1</sup>, Gáll Tamás<sup>1,2</sup>, Zavaczki Erzsébet<sup>1,2</sup>, Posta József<sup>3</sup>, Nyitrai Mónika<sup>1</sup>, Balla György<sup>2,4</sup>, Balla József<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>3</sup>Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, TEK, Debreceni Egyetem, <sup>4</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

**26. Luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) alapú célzott daganatterápia lehetősége humán uveális melanómában.**

Oláh Gábor<sup>1</sup>, Dobos Nikolett<sup>1</sup>, Vámosi György<sup>2</sup>, Sipos Éva<sup>1</sup>, Fodor Klára<sup>1</sup>, Schally V. Andrew<sup>3</sup>, Halmos Gábor<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai Intézet, <sup>3</sup>University of Miami, Department of Medicine, Department of Pathology, Divisions of Hematology/Oncology and Endocrinology and Veterans Affairs Medical Center Miami, FL, USA

**27. Új, in vitro alvadék-lízis módszer a nem traumás intracerebrális vérzéses stroke-ot elszenvedő betegek kimenetelének megítélésére**

Orbán-Kálmándi Rita<sup>1</sup>, Árokszállási Tamás<sup>2</sup>, Fekete István<sup>2</sup>, Fekete Klára<sup>2</sup>, Héja Máté<sup>2</sup>, Tóth Judit<sup>3</sup>, Sarkady Ferenc<sup>1</sup>, Csiba László<sup>2</sup>, Bagoly Zsuzsa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológia Tanszék, <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Tanszék



- 28. The transtelephonic electrocardiogram-based triage is an independent predictor of decreased hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention**  
<sup>1</sup>György Pápai, <sup>1</sup>Gábor Csató, <sup>2</sup>Ildikó Rácz, <sup>2</sup>Gábor Szabó, <sup>2</sup>Tamás Bárány, <sup>2</sup>Ágnes Rácz, <sup>2</sup>Miklós Szokol, <sup>3</sup>Balázs Sarman, <sup>4</sup>István F. Édes, <sup>2</sup>Dániel Czuriga, <sup>2</sup>Rudolf Kolozsvári, <sup>2</sup>István Édes  
<sup>1</sup>Hungarian National Ambulance Service, Debrecen, <sup>2</sup>Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>3</sup>Uzsoki Hospital, Budapest, <sup>4</sup>Heart and Vascular Center, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Debrecen
- 29. Initial mortality risk with vitamin K antagonist versus novel oral anticoagulant therapy of atrial fibrillation patients based on Hungarian real-world evidence**  
Tímea Bianka Papp MD<sup>1</sup>, Zoltán Kiss MD<sup>2</sup>, György Rokszi MD<sup>3</sup>, Ibolya Fábrián<sup>3,4</sup>, Zoltán Csanádi Prof. PhD<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Cardiology Faculty of Medicine University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>2</sup>2<sup>nd</sup> Department of Medicine and Nephrological Center, Faculty of Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary, <sup>3</sup>RxTarget Ltd., Szolnok, Hungary, <sup>4</sup>University of Veterinary Medicine, Budapest, Hungary
- 30. Az alfa-1-mikroglobulin (A1M) protektív szerepe az érelmeszesedésben**  
Pethő Dávid<sup>1</sup>, Gáll Tamás<sup>1,2</sup>, Hendrik Zoltán<sup>2,3</sup>, Nagy Annamária<sup>1</sup>, Bo Åkerström<sup>4</sup>, Balla György<sup>2,5</sup>, Balla József<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris, Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>3</sup>Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>4</sup>Section for Infection Medicine, Department of Clinical Sciences, Lund University, Sweden, <sup>5</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem
- 31. Hemoglobinn oxidációja során felszabaduló peptidok endotélsejtekre kifejtett hatásának vizsgálata**  
Posta Niké<sup>1</sup>, Csősz Éva<sup>2</sup>, Oros Melinda<sup>1</sup>, Pethő Dávid<sup>1</sup>, Potor László<sup>1,3</sup>, Kalló Gergő<sup>2</sup>, Hendrik Zoltán<sup>4</sup>, Sikura Katalin Éva<sup>1,3</sup>, Méhes Gábor<sup>4</sup>, Tóth Csaba<sup>5</sup>, Posta József<sup>6</sup>, Balla György<sup>3,7</sup>, Balla József<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Biokémia és Molekuláris Biológia Intézet, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>4</sup>Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>5</sup>Sebészeti Intézet, Debreceni Egyetem, <sup>6</sup>Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék TEK DE, <sup>7</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem
- 32. Gomba eredetű vaskeláló gátolja az érelmeszesedést**  
Potor László<sup>1,2</sup>, Sikura Katalin Éva<sup>1,2</sup>, Hegedűs Hajnalka<sup>2</sup>, Pethő Dávid<sup>2</sup>, Szabó Zsuzsa<sup>3</sup>, Szigeti Zsuzsa<sup>3</sup>, Pócsi István<sup>3</sup>, Trencsényi György<sup>4</sup>, Szikra Dezső<sup>4</sup>, Garai Ildikó<sup>4</sup>, Gáll Tamás<sup>2,5</sup>, Combi Zsolt<sup>1</sup>, Kappelmayer János<sup>6</sup>, Balla György<sup>2,5</sup>, Balla József<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>3</sup>Molekuláris Biotechnológia és Mikrobiológia Intézet, Debreceni Egyetem, <sup>4</sup>Scanomed Ltd., Debreceni Egyetem, <sup>5</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem, <sup>6</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem
- 33. A BGP-15 gyógyszerjelölt javítja a diasztolés funkciót a Protein Kináz G útvonal befolyásolásával**  
Priksz Dániel, Lampé Nóra, Bombicz Mariann, Varga Balázs, Kiss Rita, Szilvássy Zoltán, Juhász Béla  
Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet



34. **Pozitív inotróp szerek hatásai bal kamrai izolált sejtek összehúzódására és Ca<sup>2+</sup> tranzienseire**  
<sup>1</sup>Ráduly Arnold Péter, <sup>1</sup>Rácz Vivienn, <sup>1,2</sup>Tóth Attila, <sup>1,2</sup>Papp Zoltán, <sup>3</sup>Horváth Balázs, <sup>3</sup>Szentandrassy Norbert, <sup>1</sup>Nánási Péter, <sup>4</sup>Édes István, <sup>4</sup>Borbély Attila  
<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>2</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>3</sup>Élettani Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>4</sup>Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen
35. **A vashiány kezelése krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegekben**  
<sup>1</sup>Ráduly Arnold Péter, <sup>2</sup>Sárány Fruzsina, <sup>2</sup>Csanádi Zoltán, <sup>1,3</sup>Papp Zoltán, <sup>2</sup>Édes István, <sup>2</sup>Borbély Attila  
<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport
36. **A ferritin szerepe a valvuláris mineralizációban**  
Sikura Katalin Éva<sup>1,2</sup>, Potor László<sup>1,2</sup>, Szerafin Tamás<sup>3</sup>, Abolfazl Zarjou<sup>4</sup>, Anupam Agarwal<sup>4</sup>, Paolo Arosio<sup>5</sup>, Maura Poli<sup>5</sup>, Hendrik Zoltán<sup>6</sup>, Méhes Gábor<sup>6</sup>, Oros Melinda<sup>1,2</sup>, Posta Niké<sup>2</sup>, Beke Lívია<sup>6</sup>, Fürtös Ibolya<sup>2</sup>, Balla György<sup>1,7</sup>, Balla József<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>3</sup>Szívsebészeti Intézet, Debreceni Egyetem, <sup>4</sup>Nephrology Research and Training Center, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, <sup>5</sup>Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia, Brescia, Italy, <sup>6</sup>Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>7</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem
37. **Az endoplazmatikus retikulum stressz és az újszülöttkori cukorbetegség**  
Sümege Andrea<sup>1,2</sup>, Hendrik Zoltán<sup>3</sup>, Gáll Tamás<sup>1,2</sup>, Felszeghy Enikő<sup>2</sup>, Szakszon Katalin<sup>2</sup>, Antal-Szalmás Péter<sup>4</sup>, Beke Lívია<sup>3</sup>, Papp Ágnes<sup>2</sup>, Méhes Gábor<sup>3</sup>, Balla József<sup>1,5</sup>, Balla György<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>2</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>4</sup>LMI, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>5</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem
38. **Az anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein I autoantitestek különböző mechanizmusokkal befolyásolják a thrombin generációt**  
Szabó Gábor<sup>1</sup>, Bekéné Debreceni Ildikó<sup>1</sup>, Tarr Tünde<sup>2</sup>, Soltész Pál<sup>2</sup>, Bjarne Osterud<sup>3</sup>, Kappelmayer János<sup>1</sup>  
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, <sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Belgyógyászati Intézet, <sup>3</sup>Department of Medical Biology, The Arctic University of Norway, Tromsø
39. **A luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) és az I. típusú LHRH receptor, mint molekuláris célpont expressziója humán hólyag karcinómában.**  
Szabó Zsuzsanna<sup>1</sup>, Dezső Balázs<sup>2</sup>, Szabó Erzsébet<sup>1</sup>, Fodor Klára<sup>1</sup>, Szegedi Krisztián<sup>3</sup>, Harda Kristóf<sup>1</sup>, Dobos Nikolettá<sup>1</sup>, Halmos Gábor<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Urológiai Klinika



40. **Az aktivált vérlemezke eredetű miR-223 a mikropartikulákon keresztül képes az endothelsejtek ICAM-1 expresszióját befolyásolni szeptikus körülmények között**  
Szilágyi Bernadett, Fejes Zsolt<sup>1</sup>, Rusznyák Ágnes<sup>2</sup>, Fenyvesi Ferenc<sup>2</sup>, Halmi Sándor<sup>3</sup>, Griger Zoltán<sup>3</sup>, Kappelmayer János<sup>1</sup>, Nagy Béla Jr<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, ÁOK, <sup>2</sup>Gyógyszertechnológiai Tanszék, GYTK, <sup>3</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem
41. **Szívizomkárosodások mechanizmusai és gyógyszeres befolyásolhatóságai**  
Tósaki Árpád  
Gyógyszerhatástani Tanszék, Gyógyszerésztudományi Kar, Debreceni Egyetem
42. **Szimpatikus idegaktivitás szívelégtelenség HF<sub>r</sub>EF és HF<sub>m</sub>rEF alcsoportjaiban: az alapbetegség szerepe**  
Dr. Urbancsek Réka<sup>1</sup>, Forgács Ildikó Noémi<sup>1</sup>, Dr. Papp Tímea<sup>1</sup>, Dr. Boczán Judit<sup>2</sup>, Dr. Barta Judit<sup>1</sup>, Prof. Dr. Édes István<sup>1</sup>, Prof. Dr. Rudas László<sup>3</sup>, Prof. Dr. Csanádi Zoltán<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Kardiológiai Intézet, <sup>2</sup>Neurológiai Tanszék, Debreceni Egyetem ÁOK, <sup>3</sup>Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szegedi Tudományegyetem
43. **Hidrogén-szulfid (H<sub>2</sub>S) leadó ibuprofén származék H<sub>2</sub>S leadó képességének és hatásainak vizsgálata izolált patkányszívben**  
Vass Virág<sup>1</sup>, Szabó Erzsébet<sup>1</sup>, Bereczki Ilona<sup>2</sup>, Debreczeni Nóra<sup>2</sup>, Borbás Anikó<sup>2</sup>, HerczeghPál<sup>2</sup>, Tósaki Árpád<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Gyógyszerhatástani Tanszék, <sup>2</sup>Gyógyszerészi Kémia Tanszék, GYTK, Debreceni Egyetem
44. **A ferril-hemoglobin gátolja a makrofágok RANKL-indukálta oszteoklaszt-irányú differenciációját és csontreszorpció aktivitását**  
Zavaczkai Erzsébet<sup>1,2</sup>, Gáll Tamás<sup>1,2</sup>, Abolfazl Zarjou<sup>3</sup>, Hendrik Zoltán<sup>1,4</sup>, Potor László<sup>1,2</sup>, Tóth Csaba Zsigmond<sup>5</sup>, Méhes Gábor<sup>4</sup>, Anupam Agarwal<sup>3</sup>, Balla György<sup>1,6</sup>, Balla József<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>2</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>Nephrology Research and Training Center, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, <sup>4</sup>Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>5</sup>Sebészeti Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>6</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

**TUDOMÁNYOS ÜLÉS ZÁRÁSA**

14<sup>00</sup>

PROF. DR. BALLA GYÖRGY akadémikus, szakmai vezető





## ABSZTRAKTOK

### 1. BCR-ABL gátló tirozin kináz inhibitorok hatása a vérlemezke funkcióra

Bekéné Debreceni Ildikó, Kozma Laura, Kappelmayer János

Laboratóriumi Medicina Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

**Háttér:** A tirozin kináz inhibitorokat (TKI) széles körben alkalmazzák onkológiai betegek kezelésében, ezeknek a gyógyszereknek azonban lehetnek mellékhatásai. A BCR-ABL TKI-k közül a második generációs dasatinib kezelés vérzéses események kialakulásához vezethet, melynek hátterében gyakran thrombocyta diszfunkció áll, ezzel ellentétben a harmadik generációs ponatinib kezelés kardiovaszkuláris komplikációk kialakulásához vezethet. A vizsgálatunk célkitűzése az volt, hogy megvizsgáljuk a dasatinib és ponatinib gyógyszerek különböző thrombocyta funkciókra kifejtett hatását.

**Anyag és módszer:** In vitro kísérletekben gyógyszermentes kontroll egyénektől származó PRP-t illetve gélfiltrált thrombocytákat inkubáltunk terápiás plazma koncentrációjú dasatinibbel vagy ponatinibbel és vizsgáltuk a GPVI receptoron keresztül kollagénnel/konvulxinval kiváltott thrombocyta aggregációt valamint egyidejűleg mért lumi-aggregometriával az ATP szekréciót. Ezen kívül áramlási citometriával detektáltuk a konvulxin és thrombin aktivációval kiváltott coated-platelet képződést.

**Eredmények:** A dasatinib előkezelés 150 nM koncentrációban, mely a terápiás dasatinib maximális plazma koncentrációja, szignifikáns csökkenést eredményezett a kollagén hatására bekövetkező vérlemezke aggregációban és ATP szekrécióban ( $p \leq 0.05$ ). Ezzel szemben a coated-platelet képződést már egy jóval alacsonyabb alacsonyabb, 50 nmol/L-es koncentráció is szignifikánsan ( $p \leq 0.01$ ) csökkentette. Ezekkel ellentétben a ponatinib előkezelés nem befolyásolta jelentős mértékben a konvulxin kiváltotta vérlemezke aggregációt és ATP szekréciót még igen magas (1000 nM) koncentrációban sem. A coated-platelet képződést azonban már 150 nM ponatinib szignifikánsan ( $p \leq 0.05$ ) csökkentette.

**Következtetés:** A terápiás plazma koncentrációjú dasatinib és ponatinib eltérő módon gátolja a thrombocyta aggregációt és funkciót.

### 2. A titin fehérje oxidációval szembeni védettsége a szívimomsejtek fejlődése során fokozódik

<sup>1</sup>Bódi Beáta, <sup>1</sup>Pásztorné Tóth Enikő, <sup>1</sup>Nagy László, <sup>1</sup>Kovács Árpád, <sup>1</sup>Tóth Attila, <sup>2,3</sup>Balla György, <sup>2</sup>Kovács Tamás, <sup>1,3</sup>Papp Zoltán

<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Gyermekgyógyászati Intézet/Klinika, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport

**Célkitűzés:** Születés után a titin merevebb N2B izoformájának expressziója fokozódik a rugalmas N2BA izoformával szemben, ami a szívimomsejtek  $Ca^{2+}$ -független passzív erejét ( $F_{passzív}$ ) fokozza. Feltételezéseink szerint a titin oxidatív módosulások (SH-oxidáció, karboniláció)  $F_{passzív}$ -ra kifejtett hatása különböző fejlettségi állapotú szívimomsejtekben a titinhez kapcsolódó hősokkfehérjék (HSP, HSP27 és  $\alpha B$ -krisztallin) miatt eltérő mértékű lehet.

**Módszerek:** Vizsgálatainkat különböző életkorú (0, 7, 21 napos és 8 hetes, felnőtt) patkányok bal kamrai szívimomsejtjein végeztük. Az oxidatív hatásokat 2,2'-dithiodipyridine (DTP) és Fenton reagensek alkalmazásával (mint SH-oxidatív és karbonilációs ágensekkel) *in vitro* váltottuk ki. Az titin izoformák SH oxidációjának és karbonilációjának (biotiniláció vagy OxyBlot<sup>TM</sup> technikákat követően), és a HSP-k expressziós szintjének követése Western immunoblot és immunohisztokémiai technikákkal történt.



**Eredmények:** DTDP vagy Fenton kezeléseket követően 0 és 7 napos korban az  $F_{\text{passzív}}$  jelentősebb mértékben fokozódott, mint 21 napos és felnőtt állatokban. Az N2BA és N2B izoformák oxidált SH tartalma és karbonilációja a korral csökkent (N2BA<sub>(DTDP)</sub>:  $80\pm 1\%$ ,  $71\pm 1\%$ ,  $64\pm 1\%$ , N/A, N2B<sub>(DTDP)</sub>:  $74\pm 1\%$ ,  $62\pm 2\%$ ,  $53\pm 2\%$ ,  $32\pm 2\%$ ; N2BA<sub>(Fenton)</sub>:  $2,57\pm 0,06\text{AU}$ ,  $2,37\pm 0,04\text{AU}$ ,  $1,35\pm 0,03\text{AU}$ , N/A, N2B<sub>(Fenton)</sub>:  $2,90\pm 0,10\text{AU}$ ,  $2,58\pm 0,04\text{AU}$ ,  $1,80\pm 0,04\text{AU}$ ,  $1,51\pm 0,03\text{AU}$ , a 0, 7, 21 napos és felnőtt patkányokban, rendre, átlag $\pm$ SEM,  $P < 0,05$ ,  $n = 4-20$ ). A HSP-k mennyisége szignifikánsan emelkedett a kor előrehaladtával (HSP27:  $1,04\pm 0,09$ ,  $2,14\pm 0,21$ ,  $3,04\pm 0,46$ ,  $4,83\pm 0,47$ ;  $\alpha$ B-krisztallin:  $1,00\pm 0,12$ ,  $1,61\pm 0,17$ ,  $3,23\pm 0,58$ ,  $4,41\pm 0,70$  a 0, 7, 21 napos és felnőtt patkányokban, rendre, relatív egységekben,  $P < 0,05$ ,  $n = 6$ ). Erős korrelációt találtunk a titin izoformák oxidációja és a HSP-k kifejeződése között.

**Következtetés:** Az életkor növekedésével a titin izoformák egyre ellenállóbbak az oxidatív behatásokkal szemben, mely kapcsolódhat a hőszokkfehérjék védelmi funkciójához.

### 3. Comparison of clinical and autopsy findings of acute stroke patients.

K. Buzas-Petroczki<sup>1</sup>, Zs. Szabó<sup>1</sup>, I. Fekete<sup>1</sup>, K. Fekete<sup>1</sup>, J. Tóth<sup>4</sup>, G. Méhes<sup>2</sup>, S. Molnar<sup>2</sup>, Zs. Bagoly<sup>3</sup>, R. Majer<sup>1</sup>, L. Csiba<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Debrecen University, <sup>2</sup>Department of Pathology, Debrecen University, <sup>3</sup>Department of Clinical Laboratory, Debrecen University, <sup>4</sup>Department of Medical Imaging Debrecen University

**Introduction:** the introduction of cranial CT resulted in a revolution of stroke diagnosis. All acute parenchymal bleeding are visible on CT, but days, weeks later the visibility decreases. On contrary, the ischemia does not always result in hypodensity in the hyperacute phase, but some ischemic patients transform to hemorrhage with or without clinical worsening. So, the repeated CT would be useful for every acute stroke patient, but the radiation hazard limits the use of CT especially during the agony phase. The autopsy rate is still high in our country (significant decline in western countries) and serve as ultimate yardstick for the evaluation of the events between the the last in vivo imaging and death.

**Materials and methods:** we analysed the autopsy findings of the stroke patients of the Department of Neurology in a 5 year period, between 1st of January 2015 and January 2020. 423 autopsied patients were found with cranial CT scan before death.

**Results:** from the 423 acute stroke patients 30 autopsies revealed discrepancies. Four patients were diagnosed premortem as hemorrhage, but no bleeding was found post-mortal. The absence of bleeding could be explained by the degradation of hemoglobin if the survival after hemorrhagic stroke is long. In 26 ischemic patients the autopsy revealed new brain hemorrhages not present on the last premortal CT (6.2%). The 26 hemorrhagic transformation patients need careful analysis of their clinical data looking for causes of transformation.

**Conclusion:** the autopsy provides valuable information about the validated cause of death and the efficacy or side-effects of antithrombotic therapy applied before death.

### 4. Dezferrioxiamin hatása hosszú távú, nagy dózisú béta-karotin kezelést követően iszkémiás-reperfúzió indukálta patkány szívekben.

Csépányi Evelin<sup>1</sup>, Gyöngyösi Alexandra<sup>2</sup>, Tósaki Árpád<sup>2</sup>, Lekli István<sup>2</sup>, Bak István<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Bioanalitikai nem önálló Tanszék,

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Tanszék

Számos bizonyíték utal arra, hogy a jól ismert antioxidáns tulajdonságokkal rendelkező béta-karotin (BC) erős oxidatív körülmények között prooxidánssá válhat, ami vas (II) jelenlétében fokozódik. Korábban megvizsgáltuk a BC hatását izolált patkányszívekben, és megállapítottuk, hogy a védőhatások nem detektálhatóak, az emelkedett hem-oxigenáz-1 (HO-1) szint ellenére, ha magas koncentrációban alkalmazzuk. Mivel vas szabadul fel a hemből a HO-1 aktivitása révén, feltételeztük, hogy a dezferrioxiamin (DFO), egy vas (II) kelátképző (IC) alkalmazása képes csökkenti a nagy dózisú BC káros hatásait. Ezért a DFO hatásait iszkémiá/reperfúziós (ISA/REP) szívekben vizsgáltuk, amelyeket patkányokból izoláltunk, hosszú távú vivőanyag



vagy nagy dóziszú BC kezelést követően. Az állatokat 4 hétig vivőanyaggal vagy 150 mg/ttkg napi BC dózissal kezeltük, majd a szíveket izoláltuk, és 30 percig globális ISA-nak, majd 120 perc REP-nek vetettük alá. A kísérletek során a szív működését regisztráltuk. A REP periódus végén infarktus méretet (IS) mértünk és vizsgáltuk HO-1 expressziójának változását.

Az eredmények azt mutatják, hogy a REP során önmagában végzett IC kezelés szignifikánsan javította a posztisztkémiai szívfunkciókat, ami az IS csökkenésében mutatkozott meg, bár a HO-1 expresszió nem növekedett szignifikáns mértékben. A BC-vel kezelt állatokból nyert izolált szívekben az emelkedett HO-1 szint ellenére sem tapasztaltunk kardioprotektív hatást. Ahogyan az várható volt, míg az ISA utáni IC beadása a szív működés és az IS enyhe, de nem jelentős javulását eredményezte. Eredményeink alapján a vas (II) döntő szerepet játszhat, függetlenül attól, hogy a BC antioxidáns vagy prooxidáns hatást fejt ki az ISA/REP indukálta, sérült szívszövetben. Támogatások: NKFIH-K-124719, GINOP-2.3.2-15-2016-00043.

5. **Az indolamin-2,3-dioxigenáz, mint terápiás célpont és biomarker.**

Dobos Nikoletta<sup>1</sup>, Hornyák Lilla<sup>2</sup>, Székvölgyi Loránt<sup>2</sup>, Fodor Klára<sup>1</sup>, Halmos Gábor<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, MTA-DE Momentum Kutató Csoport

Mint ismeretes, a tumorsejtek genetikai, epigenetikai, metabolikus és immunológiai jellemzői is nagyban eltérnek a normál sejtektől. Nem véletlen, hogy a daganatok és a kapcsolódó immunfolyamatok, az immunterápiás lehetőségek kutatása egyre fontosabbá válik, az immunmoduláló receptorok, mint terápiás target molekulák kutatását pedig egyre nagyobb érdeklődés kíséri. Míg sem ismert részletesen, hogy az immunrendszer miért nem képes a rákkal felvenni a harcot, a daganat milyen módon képes a szervezet védekezőképességét negatívan befolyásolni. Bizonyított, hogy egyes, a daganat által termelt anyagok gátolják az immunrendszer működését. A jelenlegi immunterápiás kutatások olyan molekulákra irányulnak, melyek képesek a daganatellenes immunválasz modulációjára, ezzel új stratégiai lehetőséget kínálva a terápiában.

Vizsgálataink középpontjában egy enzim, az indolamin 2,3-dioxigenáz (IDO) áll, melynek gátlása az egyik legígéretesebb terápiás lehetőséget nyújtja a daganatos betegek számára. Az IDO szerepet játszik a tumor túlélésében, metabolizmusában, és ahogy számos vizsgálat kimutatta, az agresszív tumorok jellemzően (de nem minden esetben) overexpresszálják az IDO-t, ami gátolja a T-sejtek proliferációját és az effektor T-sejtek funkcióit. Vannak azonban speciális daganatok, melyek esetében az IDO expressziója a betegre nézve jó prognózissal jár együtt, az IDO expressziója gátolja a daganatok progresszióját és a metasztázisok kialakulását. Vizsgálatainkban szeretnénk felderíteni az IDO pontos szerepet a daganatok kialakulásában, túlélésében. Célul tűztük ki a daganatos sejtekben lejátszódó azon folyamatok feltárását, amelyekkel a tumorsejtek képesek az immunrendszer működésének blokkolására, illetve azt is vizsgáljuk, hogy az IDO milyen egyéb mechanizmussal segíti a daganatok túlélését, pl. van-e szerepe az angiogenezisben.

Kutatásaink nagymértékben hozzájárulnak a daganatos betegségek kialakulásában szerepet játszó immunfolyamatok megértéséhez, ezzel hozzájárulva a betegség terápiájának sikerességéhez és a társadalmi jólétet segítő megoldásokhoz. A célzott immun- és daganatterápia csökkenti a potenciális mellékhatásokat, és növeli a kezelések hatékonyságát a hagyományos citosztatikumokkal és sugárkezelésekkel szemben. Továbbá, vizsgálataink eredményei rendkívüli lehetőségeket teremtenének új gyógyszerjelölt molekulák fejlesztésében és tesztelésében.

Kutatási támogatás: GINOP 2.3.2-15-2016-00043; NKFIH-1150-6/2019

6. **A szívben, tüdőben és szérumban mért SARS receptor (ACE2) szintek függetlenek az ACE-gátló kezeléstől**

<sup>1</sup>Fagyas Miklós, <sup>1</sup>Bánhegyi Viktor, <sup>1</sup>Úri Katalin, <sup>2</sup>Enyedi Attila, <sup>1</sup>Lizanecz Erzsébet, <sup>1</sup>Mányiné Siket Ivetta, <sup>1</sup>Fülöp Gábor Áron, <sup>1</sup>Kovács Árpád, <sup>3</sup>Merkely Béla, <sup>3</sup>Radovits Tamás, <sup>4</sup>Szilvássy



Zoltán, <sup>5</sup>Ungvári Zoltán, <sup>6</sup>Édes István, <sup>6</sup>Csanádi Zoltán, <sup>7</sup>Boczán Judit, <sup>2</sup>Takács István, <sup>8,9</sup>Balla József, <sup>9,10</sup>Balla György, <sup>10</sup>Seferovic Petar, <sup>1,9</sup>Papp Zoltán, <sup>1,9</sup>Tóth Attila

<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>2</sup>Sebészeti Tanszék/Sebészeti Klinika, Sebészeti Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>3</sup>Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Általános Orvostudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>4</sup>Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>5</sup>Népegészségügyi Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>6</sup>Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>7</sup>Neurológiai Tanszék/Neurológiai Klinika, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>8</sup>Belgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>9</sup>HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences, Debrecen, <sup>10</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>11</sup>Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

**Célkitűzés és Módszerek:** A SARS-CoV-2 fertőzéshez elengedhetetlen sejtes receptora az angiotenzin konvertáló enzim 2 (ACE2). Kutatásainkban az ACE2 szinteket vizsgáltuk a kardiovaszkuláris betegek széles körében (kontroll, hipertóniás és szívelégtelen). Ellenőriztük azt a felvetést is, hogy a kardiovaszkuláris betegekben alkalmazott RAAS gátló kezelés emeli az ACE2 szinteket.

**Eredmények:** A kapott adatok szerint a betegek ACE gátló kezelése nem befolyásolja sem a keringő, sem a szöveti (tüdő és szív) ACE szinteket. Ezzel szemben az ACE gátló kezelés elhagyása növeli a vérnyomást. A keringő ACE2 értékeket nézve az ACE2 magasabb értékekben, túlsúlyosokban és 60 felettekben. Ez összefüggést mutat a COVID-19 miatti magasabb halálozással ezen betegcsoportokban. Végstádiumú szívelégtelen betegekben a keringő ACE2 aktivitás már csak a nemmel mutatott összefüggést (férfiakban magasabb volt). A bal kamrai ACE2 szinteket tekintve azonban nem volt különbség a nemek között. Ezzel szemben a bal kamrai ACE2 aktivitás alacsonyabb volt túlsúlyosokban és 60 év felettekben. Ez arra utal, hogy a kardiovaszkuláris betegségek rizikófaktorai közül a túlsúlyosság és az idősebb életkor a bal kamrában csökkent ACE2 aktivitással és így angiotenzin 2 lebontással jár. A fokozott angiotenzin 2 szintek pedig hozzájárulhatnak a szívelégtelenség kialakulásához, a betegség súlyosbodásához.

**Következtetés:** Összefoglalva adataink azt mutatták, hogy a RAAS gátló gyógyszereknek semmiféle hatásuk sincs a keringő, valamint a bal kamrai és tüdőbeli ACE2 szintekre emberben. Ezzel szemben az ACE gátló elhagyása növeli a vérnyomás értékét, mutatva a gyógykezelés hatékonyságát a kardiovaszkuláris betegség kezelésében. Adataink továbbá arra is fényt derítettek, hogy a túlsúlyos és idősebb életkorú betegekben a fokozott kardiovaszkuláris betegség megjelenéséhez hozzájárulhat a szívben megfigyelt ACE2 aktivitás csökkenés.

## 7. A SARS-CoV-2 receptor, ACE2 szintje jelentős mértékben emelkedik idős, aorta sztenózisos betegekben

<sup>1,2</sup>Fagyas Miklós, <sup>2</sup>Kertész Attila, Mányiné 1Siket Ivetta, <sup>1</sup>Bánhegyi Viktor, <sup>2</sup>Kracskó Bertalan, <sup>2</sup>Szegedi Andrea, <sup>2</sup>Szokol Miklós, <sup>2</sup>Vajda Gusztáv, <sup>2</sup>Rác Ildikó, <sup>2</sup>Csanádi Zoltán, <sup>1,3</sup>Papp Zoltán, <sup>1,3</sup>Tóth Attila, <sup>2</sup>Sipka Sándor

<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport

**Bevezetés:** A koronavírus betegség (Coronavirus disease 2019 - COVID-19) halálozása különösen magas idős, kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegekben. A betegséget okozó SARS-CoV-2 vírus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) az angiotenzin



konvertáz-2 (ACE-2) enzim sejt felszíni receptorán keresztül kapcsolódik a sejtekhez, és ez felveti a kapcsolatot a kardiovaszkuláris betegségek és a SARS-CoV-2-vel szembeni fogékonyság között. Az aorta sztenózis (AS) egy krónikus gyulladással járó állapot, amelyben még normotónia mellett is intrakardiális hipertónia áll fenn. Idős betegekben előrehaladt, tünetes stádiumban súlyos kardiovaszkuláris problémákat okozhat.

**Módszerek:** A klinikánkon 2016-20 között transzkatóéteres aorta billentyű beültetésre (TAVI) érkezett 111 súlyos AS-os beteg keringő ACE-2 értékét mértük meg, és hasonlítottuk össze egészséges, illetve hipertóniás betegek adataival.

**Eredmények:** A súlyos AS-os betegekben 4x magasabb keringő ACE-2 értéket mértünk, mint hipertóniás, illetve egészséges személyekben (88,3±61,6 n=111; 20,6±13,4 n=540 és 16,1±7,4 mU/L n=46). Az AS-os betegek idősebbek voltak, mint a hipertóniások (80±6 év vs. 60±15 év, P<0.05). A szérumban ACE-2 aktivitás korrelált a jobb kamrai szisztolés nyomással és a szívüregi átmérővel, és fordítottan korrelált a bal kamrai ejekciós frakciókkal, az aorta areával, a TAPSE-val. Ezen betegcsoportban nem találtunk összefüggést a RAAS gátló gyógyszerek szedése és a szérumban ACE-2 aktivitás között.

**Következtetés:** Eredményeink jól mutatják, hogy a keringő ACE-2 kapcsolatban állhat a krónikus gyulladással, a kardiovaszkuláris betegséggel és a COVID-19 érzékenységgel is. Az idős, aorta sztenozisos betegekben a csökkent bal- és jobb-szívfél funkció mellett jelentősen emelkedett ACE-2 értéket mértünk, ami fokozhatja a COVID-19 kockázatukat. Kutatási adataink nem támasztják alá a RAAS gátlók keringő ACE-2 szintre gyakorolt hatását.

## 8. New methods for the laboratory diagnosis of sarcoidosis

<sup>1</sup>Miklós Fagyas, <sup>1</sup>Kitti Király, <sup>2</sup>Attila Enyedi, <sup>3</sup>István Tibor Altorjay, <sup>1</sup>Bence János Varga, <sup>4</sup>Edit Kalina, <sup>4</sup>János Kappelmayer, <sup>2</sup>István Takács, <sup>1</sup>Zoltán Papp, <sup>1</sup>Attila Tóth

<sup>1</sup>Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>2</sup>Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>3</sup>Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>4</sup>Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

**Aims:** Establishing the diagnosis of sarcoidosis most often requires biopsy and histopathologic evaluation, since there is no single marker with sufficient specificity and sensitivity for the disease.

Our aims were to determine and compare the diagnostic accuracies of several potential biomarkers and to develop a combined biomarker analysis tool for the diagnosis of sarcoidosis.

**Methods:** 133 healthy individuals and 104 patients with suspected sarcoidosis and diagnostic thoracic surgery were enrolled into this study. Histopathologic results were contrasted to biomarker levels of chitotriosidase (CTO), serum amyloid-A (SAA), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), lysozyme (LZM) or angiotensin converting enzyme (ACE).

**Results:** Sarcoidosis was confirmed by histopathology in 69 patients. CTO activity, sIL-2R concentration and ACE activity could discriminate between sarcoidosis and control patients, while SAA and LZM concentrations could not. A new combined parameter, which was derived from the multiplication of ACE by CTO activities (double product) showed the best diagnostic accuracy in this clinical study: (AUC=0.898, sensitivity: 90.5%, specificity: 79.3%, positive and negative predictive values: 90.5% and 79.3%, respectively).

**Conclusion:** Sarcoidosis can be diagnosed with the combined analysis of ACE and CTO activities more accurately than with single serum biomarkers in the absence of invasive biopsy in the majority of cases with pulmonary manifestation of sarcoidosis.

## 9. Az intraventricularis vérzés következtében kialakuló gyulladással és sejtaktivációs folyamatok vizsgálata

Fejes Zsolt<sup>1</sup>, Pócsi Marianna<sup>1</sup>, Erdei Judit<sup>2</sup>, Jeney Viktória<sup>2</sup>, Nagy Andrea<sup>3</sup>, Varga Alíz<sup>4</sup>, Bácsi Attila<sup>4</sup>, Bognár László<sup>5</sup>, Novák László<sup>5</sup>, Kappelmayer János<sup>1</sup>, Nagy Béla Jr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Molekuláris Medicina Kutató Központ, <sup>3</sup>Gyermekgyógyászati



Klinika, <sup>4</sup>Immunológiai Intézet, <sup>5</sup>Idegsebészeti Klinika, ÁOK, Debreceni Egyetem

**Háttér:** Az intraventriculáris vérzés (IVH) egy gyakori komplikáció kissúlyú koraszülöttekben, mely gyakran maradandó motoros és intellektuális károsodással társulhat. A vérzés következményeként oxidatív hemolízis alakulhat ki az agykamrákban, ami elsősorban az azt borító choroid plexus epithelsejtek diszfunkcióját okozhatja. A mikroRNS-ek (miRNS) a génextpresszió szabályozásában vesznek részt, és ezáltal szerepet játszhatnak -többek között- neurológiai betegségek kialakulásában. Kísérletes munkánk célja az IVH-hoz társuló gyulladási folyamatok vizsgálata koraszülöttek liquor mintáiban és *in vitro* modellezése HCPEpiC epithelsejtekben.

**Módszerek:** A kutatásba III. és IV. stádiumú IVH-val diagnosztizált (n=47) és 14 kontroll koraszülöttet válogattunk be. A liquor miRNS expresszió analízisét RT-qPCR módszerrel végeztük. A szolubilis fehérjeszinteket (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin és IL-8) ELISA módszerrel, az oxidált hemoglobint (Hb) és hem tartalmat spektrofotometriával mértük. A HCPEpiC sejteket oxidált Hb frakciókkal (metHb, ferrylHb) és hemmel (25-50 µM) stimuláltuk 1-24 órán keresztül. Jelen tanulmányban a miRNS-ek (pl. miR-223) és az általuk potenciálisan befolyásolt messenger RNS-ek (pl. ICAM1), valamint a gyulladási gének (pl. *IL8* és *IL1B*) expresszióját értékeltük. Az extracelluláris miRNS expresszió változások vizsgálatához a sejtek felülűszójában mértük le a miRNS szinteket, ezzel modellezve a liquor mintákat.

**Eredmények:** Az IVH-s betegek liquor mintáiban a miR-223, a miR-181b, a miR-126 és a gyulladás specifikus miR-155 expressziója, valamint a szolubilis fehérjék koncentrációja szignifikáns emelkedést mutatott (P<0,05) a kontrollokhoz képest, ugyanakkor a III. és IV. stádiumok között nem tapasztaltunk ilyen mértékű eltérést. Az IVH-s esetek 68%-ában mutattunk ki oxidált Hb és hem frakciókat, mely mintákban még magasabb miRNS szinteket detektáltunk. A klinikai állapot követése során, a kezelés hatására csökkenő oxidált Hb tartalom mellett a liquor miRNS szintek is jelentősen mérséklődtek. A miRNS-ek emellett pozitív korrelációt mutattak az emelkedett protein koncentrációkkal és a liquor vörösvértest, valamint fehérvérsejt számmal is. Az *in vitro* kontrollált hemolízis vizsgálatunk alapján az emelkedett liquor miRNS szintek nem a vörösvértestek szétesésének a következményei, hanem az epithelsejtek aktivációjával lehetnek összefüggésben. Ezt igazolhatja, hogy a HCPEpiC sejtekben az oxidált Hb frakciók, a hem és a TNF-α kezelés jelentős mértékben (P<0,001) indukálta a gyulladási (pl. *IL8* és *IL1B*) és a sejtaktivációs (pl. *ICAM1*) gének expresszióját. A sejtek felülűszójában pedig szignifikánsan magasabb extracelluláris miRNS szinteket detektáltunk, ami magyarázattal szolgálhat az emelkedett liquor miRNS expresszió eltérésekre.

**Következtetés:** Az IVH és az ahhoz társuló oxidatív hemolízis-indukálta liquor miRNS-ek jól jellemezhetik az epithelsejtek gyulladási folyamatait és új prognosztikai markerek lehetnek az IVH diagnosztikájában.

10. **A daganat őssejtek és a vaszkularizációs faktorok expressziója közötti összefüggések vizsgálata humán uvealis melanoma szövetmintákon.**

Fodor Klára<sup>1</sup>, Dobos Nikoletta<sup>1</sup>, Nagy János<sup>2</sup>, Dull Kata<sup>3</sup>, Méhes Gábor<sup>3</sup>, Schally V. Andrew<sup>4</sup>, Halmos Gábor<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, <sup>4</sup>University of Miami, Department of Medicine, Department of Pathology, Divisions of Hematology/Oncology and Endocrinology and Veterans Affairs Medical Center Miami, FL, USA

Az uvealis melanoma a szem leggyakoribb primer daganatos megbetegedése. A diagnózis felállításakor a betegek közel 50%-nál távoli áttét is kimutatható. Az uvealis melanoma metasztázisok kialakulását előrejelző prognosztikai markerekről csak keveset tudunk. Az elmúlt években több tudományos publikáció is igazolta a daganat őssejtek jelenlétét a humán melanomákban, bár szerepük egyelőre nem tisztázott. Feltételezések szerint, a daganat őssejtek kulcs szerepet játszanak a daganatok kemorezisztenciájában, jelenlétük összefüggésben állhat a tumor progressziójával, angiogenezisével és a betegek túlélési









### járó kórképek pathológiájában

Gáll Tamás<sup>1,2</sup>, Pethő Dávid<sup>2</sup>, Nagy Annamária<sup>2</sup>, Hendrik Zoltán<sup>1,3</sup>, Balla József<sup>1,2</sup>, Balla György<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>2</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem,

<sup>4</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

**Bevezetés.** Az érlelmeszesedéses plakkok progressziója során megfigyelhető a bevérzés és a vörösvértestek (VVT) azt követő lízise. A VVT-k szétesését hemoglobin (Hb) oxidáció és hem felszabadulás követi, melyek pro-oxidáns, pro-inflammatorikus és citotoxikus hatással bírnak. Az endoplazmatikus retikulum (ER) stressz számos kórkép etiológiai tényezője, de a bevérzés és hemolízis, valamint ER stressz közötti összefüggések eddig nem ismertek.

**Hipotézis és célkitűzés.** A bevérzés és hemolízis fontos kóroki tényező az atheroszklerózis patológiájában, így a bevérzett atheroszklerotikus plakkok ideális modellt jelentenek a bevérzés, oxidált Hb, szabad hem és ER stressz közötti összefüggések tanulmányozására.

**Módszerek.** Munkánk során immunohisztokémiával és RNS szekvenálással meghatároztuk az egészséges érszakaszok, atherómák és bevérzett, komplikált plakkok rezidens sejtjeiben az ER stressz markerek expresszióját. *In vitro* sejt kultúrákban kvantitatív reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval, immunoblottal és nagyfelbontású konfokális mikroszkópiával vizsgáltuk az ER stressz markerek expressziójában hem hatására bekövetkező változásokat, valamint a potenciális terápiás lehetőségeket.

**Eredmények.** *In vivo*, bevérzett humán carotis atheroszklerotikus plakkokból származó mintákban az ER stressz markerek fokozott expresszióját mutattuk ki a bevérzés nélküli atheromákhoz és egészséges kontrollokhoz képest. *In vitro* sejtenyészetekben igazoltuk, hogy a szabad hem dózisfüggő módon indukálja az ER stressz markerek expresszióját, mely specifikusan gátolható hemkötőkkel és az intracelluláris labilis hemkoncentráció csökkentésével.

**Következtetés.** Eredményeink alátámasztják fenti hipotézisünket, miszerint a hem-indukált ER stressz szerepet játszhat az atheroszklerózis és számos más, bevérzéssel járó kórkép patológiájában, így az ER stressz gátlása potenciális terápiás lehetőséggel bírhat a bevérzéssel és hemolízissel járó kórképek terápiájában.

A munkát támogatta: GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (IRONHEART), valamint a Magyar Tudományos Akadémia (11003).

### 13. Heme-Induced Oxidation of Cysteine Groups of Myofilament Proteins Leads to Contractile Dysfunction of Permeabilized Human Skeletal Muscle Fibres

<sup>1,2</sup>Gerardo Alvarado <sup>1,2</sup>Attila Tóth, <sup>3</sup>Éva Csősz, <sup>3</sup>Gergő Kalló, <sup>4</sup>Katalin Dankó, <sup>5</sup>Zoltán Csernátó, <sup>6</sup>Ann Smith, <sup>7</sup>Magnus Gram, <sup>8</sup>Bo Akerström, <sup>2</sup>István Édes, <sup>9</sup>György Balla, <sup>1,2</sup>Zoltán Papp, <sup>1,10</sup>József Balla

<sup>1</sup>HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences, H-4032 Debrecen, <sup>2</sup>Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>3</sup>Proteomics Core Facility, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>4</sup>Department of Rheumatology, Institute of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>5</sup>Department of Orthopedics, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>6</sup>Department of Cell and Molecular Biology and Biochemistry, School of Biological and Chemical Sciences, University of Missouri-Kansas City, Missouri, MO 64110, USA, <sup>7</sup>Department of Clinical Sciences Lund, Pediatrics, Lund University, 22184 Lund, Sweden, <sup>8</sup>Department of Clinical Sciences Lund, Infection Medicine, Lund University, 22184 Lund, Sweden, <sup>9</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4012 Debrecen, Hungary, <sup>10</sup>Department of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen

**Aims:** Heme released from red blood cells targets a number of cell components including the cytoskeleton. The purpose of the present study was to determine the impact of free heme (20–300 µM) on human skeletal muscle fibres made available during orthopedic surgery.



**Methods:** Isometric force production and oxidative protein modifications were monitored in permeabilized skeletal muscle fibre segments.

**Results:** A single heme exposure (20  $\mu\text{M}$ ) to muscle fibres decreased  $\text{Ca}^{2+}$ -activated maximal (active) force ( $F_o$ ) by about 50% and evoked an approximately 3-fold increase in  $\text{Ca}^{2+}$ -independent (passive) force ( $F_{\text{passive}}$ ). Oxidation of sulfhydryl (SH) groups was detected in structural proteins (e.g., nebulin,  $\alpha$ -actinin, meromyosin 2) and in contractile proteins (e.g., myosin heavy chain and myosin-binding protein C) as well as in titin in the presence of 300  $\mu\text{M}$  heme. This SH oxidation was not reversed by dithiothreitol (50 mM). Sulfenic acid (SOH) formation was also detected in the structural proteins (nebulin,  $\alpha$ -actinin, meromyosin). Heme effects on SH oxidation and SOH formation were prevented by hemopexin (Hpx) and  $\alpha$ 1-microglobulin (A1M).

**Conclusion:** These data suggest that free heme has a significant impact on human skeletal muscle fibres, whereby oxidative alterations in structural and contractile proteins limit contractile function. This may explain and or contribute to the weakness and increase of skeletal muscle stiffness in chronic heart failure, rhabdomyolysis, and other hemolytic diseases. Therefore, therapeutic use of Hpx and A1M supplementation might be effective in preventing heme-induced skeletal muscle alterations.

**14. Az FSCPX (irreverzibilis  $A_1$  adenosin receptor antagonist) hatása a pitvari kontraktilitás  $A_1$  adenosinerg szabályozására**

Gesztelyi Rudolf<sup>1</sup>, Erdei Tamás<sup>1</sup>, Lampé Nóra<sup>1</sup>, Kiss Rita<sup>1</sup>, Zsuga Judit<sup>2</sup>, Juhász Béla<sup>1</sup>, Szilvássy Zoltán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, NK, Egészségügyi Menedzsment és Minőségirányítási Tanszék

Egy adott sejt típuson levő, adott receptor ingerlésével kiváltható, adott hatásra vonatkozó receptor rezerv azt jelenti, hogy a receptorállomány egy bizonyos százalékának stimulálása a maximális hatás egy ennél nagyobb százalékának kiváltására képes. A receptor rezerv meghatározása nehéz rövid féléletidejű agonisták, pl. adenosin esetében. Noha az adenosin metabolizmusa könnyen gátolható (a meghatározáshoz szükséges koncentráció-hatás (E/c) görbékhez használt exogén adenosin eliminációjának lassítása érdekében), az endogén adenosin következményes felhalmozódása torzítja az eredményt. A probléma megoldására korábban közöltünk egy eljárást, amellyel ez a torzulás korrigálható. Az eljárás *in silico* validálása során azonban interakciót találtunk két anyag, az FSCPX (irreverzibilis  $A_1$  adenosin receptor antagonist) és az NBTI (nukleozid transzport gátló) között. Jelen munkánk célja ennek az interakciónak az *ex vivo* kimutatása volt.

Izolált, ingerelt tengerimalac bal pitvarokon kumulatív E/c görbéket vettünk fel adenosinnal és CPA-val (hosszú féléletidejű  $A_1$  adenosin receptor full agonista) natív körülmények között, továbbá NBTI, FSCPX, illetve e két szer együttes hatása alatt. Az endogén adenosin NBTI okozta felhalmozódásának torzító hatására az RRM (receptorial responsiveness method) segítségével korrigáltunk azon adenosin E/c görbék esetében, ahol NBTI is volt jelen.

Eredményeink szerint az FSCPX az  $A_1$  adenosin receptoron kívül olyan molekulá(ka)t is befolyásol, mely(ek)nek szerepe van az NBTI adenosin-akkumuláló hatásának létrejöttében. A legegyszerűbb kölcsönhatást feltételezve az FSCPX gátolhatná az NBTI gátló hatását az ENT1 nukleozid transzporterén, eredményeink azonban nem támogatják ezt a lehetőséget. Sokkal valószínűbb, hogy az FSCPX gátolja az extracelluláris adenosin termelésben részt vevő enzimek valamelyikét /az ekto-apirázst (CD39) vagy az ekto-5'-nukleotidáz (CD73)/. Ezáltal az FSCPX gátolhatja az endogén adenosin intersticiális felhalmozódását NBTI hatására anélkül, hogy befolyásolná az NBTI akkumuláló hatását az exogén adenosinra.

FSCPX: 8-cyclopentyl-N<sup>3</sup>-[3-(4-(fluorosulfonyl)benzoyloxy)propyl]-N<sup>1</sup>-propylxanthine; NBTI: S-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-6-thioinosine; CPA: N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine; CD39 és CD73: lymphocita felszíni „Cluster of Differentiation” molekulák

Jelen klinikai kutatás a **GINOP-2.3.2-15-2016-00043**, „Szív-és érkutatási kiválóságközpont (IRONHEART)” projekt keretében valósulhatott meg.



**15. Az EV-34, új H<sub>2</sub>S-felszabadító ibuprofen-származék, szintézise és farmakológiai karakterizálása**

Gyöngyösi Alexandra<sup>1</sup>, Verner Vivien<sup>1</sup>, Bereczki Ilona<sup>2</sup>, Kiss-Szikszai Attila<sup>3</sup>, Tósaki Árpád<sup>1</sup>, Bak István<sup>4</sup>, Borbás Anikó<sup>2</sup>, Herczegh Pál<sup>2</sup>, Lekli István<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészi Kémia Tanszék, <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Kémiai Intézet, Szerves Kémia Tanszék, <sup>4</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Bioanalitikai nem önálló Tanszék

A H<sub>2</sub>S kardioprotektív hatását egyre több bizonyíték támasztja alá. Szerepet játszik a vaszkuláris simaizom relaxációban, véd az oxidatív stresszel szemben, ezek mellett a gyulladásos folyamatokra is hatással van. Az ibuprofen hosszú távon alkalmazva fokozza a kardiovaszkuláris rizikót. Vizsgálataink célja egy új H<sub>2</sub>S-t felszabadító ibuprofen származék szintézise és karakterizálása volt. A szintézist követően vizsgáltuk az új molekula EV-34 oxidatív stabilitását (Fenton, porfirin assay). Tanulmányoztuk a molekulát patkány szérumban és patkány máj lizátumban. Egy H<sub>2</sub>S-ra érzékeny elektród segítségével tanulmányoztuk a H<sub>2</sub>S felszabadulást. MTT assay és hemolízis assay segítségével vizsgáltuk a biokompatibilitást. Ezek mellett vizsgáltuk a ciklooxygenáz (COX) gátló hatást, valamint carrageenan assay alkalmazásával a gyulladáscsökkentő hatás monitorozását.

Eredményeink alapján a molekula Fenton reakcióban stabilnak mutatkozott, azonban patkány szérumban és máj lizátumokban degradálódott. Sejtkultúráról származó médiumban H<sub>2</sub>S-t adott le. Az EV-34 nem mutatott toxikus hatásokat 10, 100, 500 µM-os koncentrációban. Az EV-34 COX-1,-2 gátló, valamint gyulladáscsökkentő hatása az „anyamolekula” ibuprofenével összemérhető.

Összességében elmondható, hogy sikerült egy biztonságos, gyulladáscsökkentő hatással rendelkező H<sub>2</sub>S-felszabadító ibuprofen származékot előállítani. Támogatások: NKFIH-K-124719, GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (IRONHEART).

**16. A pitvarfibrilláció krioballon ablációja során az intrakardiális hemosztázis aktivációjának gátlásában a megszakítás nélküli dabigatran kezelés hatásosabb a K-vitamin antagonistáknál**

Hajas Orsolya<sup>1</sup>, Bagoly Zsuzsa<sup>2</sup>, Urbancsek Réka<sup>1</sup>, Kiss Alexandra<sup>1</sup>, Fiák Edit<sup>1</sup>, Sarkady Ferenc<sup>2</sup>, Tóth Noémi Klára<sup>2</sup>, Orbán-Kálmándi Rita<sup>2</sup>, Kovács Kitti<sup>3</sup>, Nagy László<sup>1</sup>, Kappelmayer János<sup>4</sup>, Csiba László<sup>3</sup>, Csanádi Zoltán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kardiológiai Intézet, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, <sup>2</sup>Klinikai Kutató Központ, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, <sup>3</sup>Neurológiai Intézet, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,

<sup>4</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ

**Bevezetés és célkitűzés**

Pitvarfibrilláció (PF) transzkatóteres kezelése során ritka, de rettegett szövődmény a cerebrális embolizáció. Annak vizsgálatát tűztük ki célul, hogy melyik preprocedúrális antikoagulációs stratégia eredményez kisebb mértékű intrakardiális hemosztázis aktivációt.

**Betegek és módszerek**

Vizsgálatunkba 54 paroxizmális, vagy perzisztáló PF-ban szenvedő beteget vontunk be, akik pitvarfibrilláció miatt krioballon abláción estek át. A beavatkozás előtti antikoagulációs stratégia alapján a következő csoportokba soroltuk őket: nem antikoagulált betegek (OAC mentes; n = 24), megszakítás nélküli K-vitamin antagonistáknál (KVA) (n = 11) és megszakítás nélküli dabigatran (n = 17) terápiában részesülő betegek. A procedura során közvetlenül az abláció előtt és az után a bal pitvarból vérmintát vettünk. A kriobalanciákat a standard protokoll szerint végeztük el, intraprocedúrálisan heparint adagoltunk. A hemosztázis és az endotél aktiváció nem heparin-érzékeny markereit intrakardialis mintákból megmértük: D-dimer, kvantitatív fibrin monomer (FM), plazmin-antiplazmin komplex (PAP), von Willebrand faktor (VWF) antigén, FVIII aktivitás.

**Eredmények**

A D-dimer szintje az abláció után szignifikánsan megemelkedett mindhárom csoportban, a

legalacsonyabb a dabigatran csoportban volt (medián [IQR]: 0,27 [0,36] vs. az OAC-mentes 1,09 [1,30] és a megszakítás nélküli KVA csoportban 0,74 [0,26] mg/l,  $p < 0,001$ ). A PAP szintje a D-dimerrel párhuzamosan alakult. Az abláció utáni FM-szintek megemelkedtek az OAC-mentes (26,34 [30,04] mg/l) és a KVA csoportokban (10,12 [16,01] mg / l), de a dabigatranal kezelt betegeknek a határérték alatt maradtak (3,98 [2,0] mg / l;  $p < 0,001$ ).

A VWF antigén és az FVIII aktivitása minden csoportban megemelkedett az abláció után, ami az eljárással összefüggő hasonló mértékű endotél károsodásra utal.

**Konklúzió**

Krioballon abláció során a dabigatran hatásosabb gátlást biztosít a hemosztázis intrakardialis aktivációja ellen, mint a K-vitamin antagonisták

**17. Új diagnosztikus módszer a trombin-inhibitorok hatékonyságának mérésére**

<sup>1</sup>Hajnal Péter, <sup>1</sup>Kiss Hanka Sarolta, <sup>1,2</sup>Tóth Attila, <sup>1</sup>Azeem Jalil Umar Muhammad, <sup>1,3</sup>Fagyas Miklós, <sup>1,2</sup>Papp Zoltán, <sup>2</sup>Édes István

<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport

**Bevezetés:** A véralvadás gátlása számos fokozott koagulációval járó betegség esetén elengedhetetlen. Az „új típusú antikoagulánsok” (NOAC) preferált alternatívái a K vitamin antagonistáknak a pitvarfibrilláció következtében kialakuló stroke rizikó csökkentése esetén. Ezen gyógyszerek a véralvadási faktorokat gátolják specifikusan, jelenleg a X-es faktor gátlók és a trombin gátlók tartoznak ide.

**Cél:** A trombin aktivitás közvetlen mérésére alkalmas abszorpció mérésen alapuló, klinikai kémiai analízátorral kivitelezhető módszer beállítása.

**Módszer:** A trombin aktivitás mérésére kromogén és fluorogén thrombin szubsztrátot alkalmaztunk. Trombin forrásként humán szérumot, valamint Russell-vipera méreggel aktivált humán vérplazmát használtunk. A véralvadási faktorokat kevésbé specifikusan aktiváló viperaméreg kezelést követően a citrátos plazmából a fibrinszálakat centrifugálással távolítottuk el. A trombin aktivitást a felülúszóból mértük a szubsztrát átalakulást követő kinetikus mérési módszerrel.

**Eredmények:** A trombin aktivitása jól mérhetőnek bizonyult, a módszert sikerült a Roche COBAS INTEGRA 400 PLUS kémiai analízátorra applikálni. A rendszer szenzitivitása alkalmasnak bizonyult a trombin aktivitás széles hígítási tartományban történő mérésére. A kontroll minták sikeres aktivitásmérése után teszteltük a rendszer érzékenységét trombin inhibitor (argatroban) *in vitro* hozzáadását követően is, ahol a növekvő inhibitor koncentráció mellett egyre csökkenő trombin aktivitást sikerült detektálni. Ezt követően fluoreszcens trombin szubsztrát segítségével vizsgáltuk egészséges, valamint trombin gátlót (dabigatran) szedő betegek plazmáit, ahol lényeges különbség mutatkozott a két csoport között.

**Konklúzió:** Sikerült a trombin aktivitásának mérését egy széleskörűen alkalmazott klinikai kémiai automatára applikálni. Hosszabb távon tervezzük a trombin gátló kezelés biokémiai hatékonyságának mérésére alkalmas technika bevezetését és alkalmazását a klinikai gyakorlatban.

**18. Az agyvérzés kimenetelének vizsgálata a klinikai tünetek és a CT morfológia alapján**

Héja Máté<sup>1</sup>, Tóth Judit<sup>2</sup>, Fekete Klára<sup>1</sup>, Árokszállási Tamás<sup>1</sup>, Csiba László<sup>1</sup>, Fekete István<sup>1</sup>  
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, <sup>1</sup>Neurológiai Tanszék, <sup>2</sup>Orvosi Képző Intézet

**Bevezetés:** Vizsgáltuk, hogyan változik a kontroll vizsgálatok alapján a vérzés és az oedema térfogata. A klinikai vizsgálatok és a CT morfológiai elemzése alkalmasak-e a korai és távolabbi prognózis meghatározására, különös tekintettel a rehabilitációs kezelés elkezdésére? Hogyan befolyásolják a halálozást a demográfiai változások, mint életkor, nem?





**Módszerek:** 2017. szeptember 1. és 2020. október 28. között 110 egymást követően felvett betegnek diagnosztizáltunk koponya CT-vel agyvérzést. Mértük a vérzés és az agyoedema térfogatát, a vérzés kamrába, subarachnoidális térbe törését, valamint a pyramispálya érintettségét.

A klinikai tünetek és a kimenetel összefüggését stroke skálával (NIHSS), a mozgáskorlátozottság megítélését mRS-val határoztuk meg. A CT vizsgálatok és a klinikai tünetek értékelését a felvételkor, azt követően a túlélőknél 14 nap és 3 hónap múlva, NIHSS esetén 6 hónap múlva végeztük.

**Eredmények:** A vérzés lokalizációja: a betegek 56 %-ában a basalis ganglionokat és a thalamust is érintette, 11,8 %-ának csak thalamus vérzése volt, a lebenyvérzés ritkábban fordult elő. A bal agyféltekében 57%-kal gyakoribb volt a vérzés, mint a jobb oldalon. A férfiakban az agyvérzés gyakoribb volt (66 % vs. 34 %). A betegek átlagéletkora 70,2 év volt, azonban a férfiak 4,8 évvel fiatalabb korban kaptak agyvérzést (73,4 vs. 68,6 év). A halálozás aránya magas volt (45 %), kevesebb nő halt meg, mint férfi (14 vs 36). A halottak átlagéletkora 73,5 év volt, a túlélőké: 67,5 év. A halott férfiak átlagéletkora 4,4 évvel kevesebb (72,2 vs. 76,6 év) volt. A túlélés, a kimenetel jobb, ha a beteg NIHSS skála pontja a felvételkor 1-7 között volt, 15-25-pontnál nagyobb értéknél a prognózis már kedvezőtlen. A felvételi NIHSS pontok és a kimenetel között szignifikáns összefüggés volt ( $p < 0.05$ ): a median [1., 3. quartile] NIHSS pontszám a túlélőknél alacsonyabb volt (9 [5;18]), mint a meghaltak között (18 [16;21]). A felvételkor 4-5 mRS értékek rosszabb prognózist jelentenek, alacsonyabb értékek jó prognózist valószínűsítene (3 hónapnál a 0-1-2 pontok aránya 23%. A vérzés nagysága  $30 \text{ cm}^3$  felett, az agyoedema kiterjedése (utóbbi a 14 napos kontrollnál jelentős), a kamrába törő vérzés rossz prognózist valószínűsít. Javulás esetén a vértömeg átlaga:  $10,9 \text{ cm}^3$ , progresszió esetén  $46,2 \text{ cm}^3$  volt ( $p < 0.05$ ). A vérzés az agykamrákból és az állományból már a 14 naptól elkezdi felszívódni. A pyramispálya érintettsége magas még a 2. héten is.

**Következtetés:** Agyvérzésben a kimenetel meghatározásában az életkornak, a nemnek, a felvételi klinikai tüneteknek, a vérzés volumenének és az agyoedema nagyságának prognosztikai szerepe van.

#### 19. **Role of 3D Echocardiography Determined Left Atrial Volume in Distinction between Pre-capillary and Post-capillary Pulmonary Hypertension**

Csaba Jenei<sup>1</sup>, MD, Rebeka Kádár<sup>2</sup>, Laszlo Balogh<sup>1</sup> MD, Attila Borbély<sup>1</sup> MD, PhD, Ferenc Györy<sup>1</sup> MD, Andrea Péter<sup>1</sup> MD, Andrea Daragó<sup>1</sup> MD, PhD, Zoltán Csanádi MD, PhD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Cardiology and Cardiac Surgery, University of Debrecen, Debrecen, Hungary,

<sup>2</sup>Medical Faculty, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

**Objectives:** We aimed to compare the 3DE measured LA size data with right ventricular and atrial volumes data to assess the ability to differentiate left-sided heart disease related (post-capillary) and pre-capillary pulmonary hypertension.

**Background:** Left atrial (LA) size is a marker for left ventricular filling pressure. The differential diagnosis between pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension (PH) is important because of the different therapeutic strategy.

**Methods:** Seventy-five consecutive patients with PH were prospectively examined with 3D transthoracic echocardiography (3DE). Patients underwent right heart catheterization within 24 hours of 3DE and classified to pre- and post-capillary PH according to the recommendation of ESC guideline. Atrial and ventricular volumes were measured off-line with dedicated commercial software.

**Results:** 38 patients had pre- and 37 had post-capillary PH. Left atrial minimum (LAVi min) and maximum volumes, right ventricular end-systolic volume and right atrial minimum volume were significantly larger in post-capillary PH. Regression analysis proved the LAVi minimum was the independent predictor detecting post-capillary PH, and ROC analysis demonstrated a good performance of LAVi minimum for distinguishing pre- and post-capillary PH.

**Conclusion:** The BSA indexed left atrial minimum volume measured by 3D TTE is a useful parameter for differentiating pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension.



**20. A BGP-15 negatív inotróp hatása a humán jobb pitvari myocardiumra**

Juhász Béla<sup>1</sup>, Gesztelyi Rudolf<sup>1</sup>, Lampé Nóra<sup>1</sup>, Priksz Dániel<sup>1</sup>, Bombicz Mariann<sup>1</sup>, Kiss Rita<sup>1</sup>, Varga Balázs<sup>1</sup>, Erdei Tamás<sup>1</sup>, Szerafin Tamás<sup>2</sup>, Csanádi Zoltán<sup>2</sup>, Balla József<sup>3</sup>, Balla György<sup>4</sup>, Szilvássy Zoltán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézet, Debrecen, <sup>2</sup>DE KK Kardiológiai Intézet, Szívsebészeti Tanszék, Debrecen, <sup>3</sup>DE KK Belgyógyászati Intézet, Nephrológiai Tanszék, Debrecen, <sup>4</sup>DE KK, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

A szívbetegségekkel összefüggő mortalitás prevalenciája világszerte, így Magyarországon is magas. A szervezetet érő stressz és az egészségtelen életmód egyaránt hozzájárul a cardiovascularis rendszer károsodásához. Noha a hangsúly a prevención kell legyen, a már manifesztálódott szív- és érrendszeri betegségek kezelése komoly kihívás, ami új terápiás készítmények kifejlesztését teszi szükségessé.

Kutatásunk középpontjában a BGP-15, egy hazai fejlesztésű, II. klinikai fázisvizsgálaton túljutott gyógyszerjelölt állt. Munkánk során a BGP-15 és a hasonló szerkezetű propranolol pitvari kontraktilitásra gyakorolt hatását vizsgáltuk isoproterenollal prestimulált (indirekt), valamint prestimuláció nélküli (direkt), nyílt szívű betegekből származó szövetmintán.

Eredményeink szerint a BGP-15 kis koncentrációban (<10 µmol/l) nem befolyásolta érdemben a pitvari kontrakciós erőt, míg nagy koncentrációban (>1 mmol/l) erős negatív inotróp szernek bizonyult (mind direkt, mind indirekt vizsgálat esetén). Közepes koncentráció-tartományban a BGP-15 hatása nagymértékben függött a pitvari myocardium akut béta adrenerg aktivációjának szintjétől: az előzetes isoproterenol-stimulációra erőteljes választ adó mintákon negatív inotróp hatása számottevő volt, míg a gyengén stimulálható preparátumokon a negatív inotróp hatás is gyengének mutatkozott. Ugyanebben a kísérleti elrendezésben a propranolol negatív inotróp hatása alacsonyabb koncentrációnál fejlődött ki és hamarabb elérte maximumát, ugyanakkor ez a hatás csak kismértékben függött a preparátum isoproterenolra adott válaszána nagyságától. Összehasonlítva a két vegyület negatív inotróp hatását megállapíthatjuk, hogy maximumuk hasonló, ugyanakkor a BGP-15 kisebb potenciálú.

Megvizsgálva a minták funkcionálitása és a donor betegadatai közötti összefüggést, az isoproterenol válaszkészség fordított összefüggést mutatott a pitvari miokardium állapotával. Ez alapján az isoproterenolra adott válasz megbízhatóbb visszajelzést ad a miokardium állapotáról a nyugalmi kontrakciós erő értékeivel összehasonlítva. A betegek anamnézise alapján a hipertónia és a diabetes mellitus (főként 2-es típusú) mutatott szoros összefüggést az isoproterenol érzékenységgel, ugyanis a diabeteses betegek mintáin szignifikánsan nagyobb pozitív inotróp hatás fejtett ki a nem diabetesesekkel összehasonlítva, mely megerősíti, hogy az inzulin rezisztenciával során nő a szív β-adrenerg stimulációja.

Témátámogatás: GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (IRONHEART)

**21. A mezei zsurló (*Equisetum arvense* L.) extraktum SIRT1 enzim aktivitására és ezáltal az inzulinérzékenységre gyakorolt hatásának vizsgálata STZ indukálta diabetes patkánymodellen.**

Kiss Rita<sup>1</sup>, Hegedűs Csaba<sup>1</sup>, Badale Andrea<sup>1</sup>, Bombicz Mariann<sup>1</sup>, Varga Balázs<sup>1</sup>, Szilágyi Anna<sup>1</sup>, Wachal Zita<sup>1</sup>, Németh József<sup>1</sup>, Pallag Annamária<sup>2</sup>, Szilvássy Zoltán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézet, <sup>2</sup>Nagyváradai Egyetem, Orvostudományi és Gyógyszerészeti Kar

**Bevezetés és célkitűzések:** A mezei zsurló (*Equisetum arvense* L.), a legrégebb és legáltalánosabban használt gyógynövényeink egyike, melyet már az ókorban is használtak. A növény főzetét külsőleg és belsőleg sokféle vérzés csillapítására (orr-, tüdő- és gyomorvérzés), vizelethajtóként, fekélyek, reumás és köszvényes panaszok, illetve rosszul gyógyuló sebek kezelésére alkalmazták. A mezei zsurló az Európai és a Magyar Gyógyszerkönyvekben is szerepel hivatalos droggént. A növény polifenol és flavonoid tartalma kiemelkedő, melynek köszönhetőek többek között az antioxidáns, antikarcinogén és gyulladáscsökkentő hatásai. A SIRT1 (NAD-dependens hiszton deacetyláz) aktiválása, amelyről kimutatták, hogy szerepet



játszik a diabéteszes cardiomyopathia jól ismert szignáltranszdukciós jelátviteli útvonalaiiban védőhatással bír az oxidatív stressz, a gyulladásos folyamatok és az apoptózis ellen, amelyek olyan betegségek alapját képezik, mint az elhízás, a diabetes mellitus vagy a szív- és érrendszeri betegségek. Vizsgálatunk célja a zsurló kivonat antidiabetikus és kardioprotektív hatásainak és lehetséges hatásmechanizmusának vizsgálata volt streptozotocin indukálta diabéteszes patkánymodellben.

**Anyagok és módszerek:** Az STZ-indukálta diabetes állatmodellt egy 45mg/ttkg dózisú streptozotocin i.p.injekció beadásával hoztuk létre. A kísérletben csak azok az állatok lettek bevonva, melyeknél bizonyítottuk a diabetes mellitus kialakulását (vércukorszint > 25mmol/l 5 nappal az STZ kezelést követően). A kontroll csoport állatai vechikulumot, míg a kezelt csoportok állatai 50, 100, illetve 200 mg/ttkg zsurló kivonatot kaptak naponta 6 hétig. Az állatok vércukorszintjét naponta mértük, a kezelési periódus 4. hetében OGTT, az 5. hetében pedig ITT vizsgálatokat végeztünk. A kísérlet végpontján, az állatok exterminálását követően bal kamra szövetmintákat preparáltunk, melyekből SIRT1 enzim aktivitást határoztunk meg Western blot módszerrel.

**Eredmények:** A mezei zsurlóval kezelt állatoknál annak ellenére, hogy magas vércukor értékeket regisztráltunk, ezen adatok szignifikánsan kisebbek voltak a diabéteszes kontroll csoporthoz viszonyítva. A glükóz toleranciát, illetve az inzulin érzékenységet csak a zsurló kivonat 100mg/ttkg dózisa javította szignifikánsan. A SIRT1 enzimre gyakorolt hatások vizsgálata során azt állapítottuk meg, hogy az STZ kezelés jelentősen lecsökkentette az enzim aktivitását, melyet a 200mg/ttkg dózis tovább fokozott, míg a 100mg/ttkg dózis esetében egy aktivitás fokozódási tendencia jelentkezik, habár a szignifikancia határt nem érte el.

**Következtetés:** Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a zsurló kivonat kiegészítő és/vagy profilaktikus kezelésként ajánlható csökkentett glükóz tolerancia, diabetes mellitus vagy diabéteszes cardiomyopathia esetében az inzulinrezisztenciára, a vércukorszintre és a SIRT1 aktivitásra gyakorolt jótékony hatása miatt.

Jelen klinikai kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00043, „Szív-és érkutatási kiválóságközpont (IRONHEART)” és az EFOP-3.6.2-16-2017-00009 projektek keretében valósulhatott meg.

## 22. A profilaktikusan alkalmazott szívelégtelenség kezelés haszna a doxorubicin-indukált kardiomiopátia állatmodelljében

<sup>1</sup>Lódi Mária, <sup>2</sup>Priksz Dániel, <sup>1</sup>Fülöp Gábor Áron, <sup>1</sup>Bódi Beáta, <sup>3</sup>Gyöngyösi Alexandra, <sup>4</sup>Nagy Lilla, <sup>1</sup>Kovács Árpád, <sup>5</sup>Kertész Attila Béla, <sup>6,7</sup>Kocsis Judit, <sup>5</sup>Édes István, <sup>5</sup>Csanádi Zoltán, <sup>5</sup>Czuriga István, <sup>8</sup>Kisvárdy Zoltán, <sup>2</sup>Juhász Béla, <sup>2</sup>Lekli István, <sup>4</sup>Bai Péter, <sup>1</sup>Tóth Attila, <sup>1</sup>Papp Zoltán, <sup>5</sup>Czuriga Dániel

<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>Farmakológiai Intézet, Gyógyszerésztudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>4</sup>MTA-DE Lendület Sejtmetabolizmus Kutatócsoport, Debrecen, <sup>5</sup>Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, <sup>6</sup>III sz. Belgyógyászati Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>7</sup>Onkoradiológiai Központ, Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét, <sup>8</sup>Anatómiai Szövet- és Fejlesztési Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

**Célkitűzés:** A daganatos megbetegedések kezelésében alkalmazott antraciklin kemoterápia kardiovaszkuláris mellékhatásai a mai napig megoldatlan klinikai problémát jelentenek. A közelmúltban megfogalmazódott az igény olyan transzlációs állatmodellek létrehozására, amelyek jól reprezentálják a humán patológia klinikai aspektusait, lehetőséget teremtve az antraciklin kezelés okozta kardiomiopátia beható vizsgálatára. Kutatásaink során egy, a humán kemoterápiás protokollokból származtatott intravénás, ciklikus doxorubicin (DOX) kemoterápia miokardiális hatásait vizsgáltuk patkány modellben, kísérletet téve az előnytelen miokardiális eltérések megelőzésére különböző preventív gyógyszeres kezelésekkel.

**Módszerek:** Modellünkben tizenkét hetes him Wistar patkányokat 6 ciklus intravénás DOX kezelésben részesítettünk (6x1,5 mg/kg), és komparatív elrendezésben vizsgáltuk a profilaktikusan (DOX kezelés előtt 1 héttel), valamint későbbi fázisban (DOX kezelés után 1





hónappal) indított kombinált szívelégtelenség terápia lehetséges előnyeit (2,5 mg/kg bisoprolol, 2 mg/kg perindopril, 6,25 mg/kg eplerenon). Kísérleteink második felében a profilaktikusan alkalmazott egyedi gyógyszerkomponensek izolált hatásait tanulmányoztuk. *In vivo* echokardiográfiás vizsgálatokkal feltérképeztük az állatok bal kamra funkcióját, majd azok szívmán *in vitro* vizsgálatokat végeztünk a miokardiumban végbemenő szöveti (hisztológia), ultrastrukturális (elektronmikroszkópia), celluláris (mechanikai mérések, apoptózis) és biokémiai (Western immunoblot) változások nyomon követése céljából.

**Eredmények:** A profilaktikusan alkalmazott kombinált szívelégtelenség terápiában részesülő állatokban a DOX okozta magasabb halálozás, szisztolés bal kamra diszfunkció, valamint ultrastrukturális károsodás jelentős mértékben csökkenthető volt, szemben a késői kezelést kapó állatokkal. Ezen megfigyelés hátterében a szívizomsejtek csökkent apoptózisa játszhat szerepet. Az egyedi, profilaktikusan alkalmazott gyógyszer komponenseket külön vizsgálva a legnagyobb túlélési előnyt a bisoprolol és a perindopril biztosította, míg az ejekciós frakció megőrzésében a bisoprolol bizonyult a leghatékonyabbnak. Az ultrastrukturális károsodásokat mindhárom gyógyszer komponens képes volt kivédeni, ugyanakkor a szívizomsejtek megnövekedett apoptózis hajlamát csak a bisoprolol és a perindopril mérsékelte.

**Következtetés:** Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a DOX okozta kardiomiopátia megelőzésében kulcsfontosságú szerepe van a profilaktikusan alkalmazott bisoprololnak, perindoprilnek, vagy ezen szerek kombinációjának. A fenti eredmények humán mintán történő validálásához további vizsgálatok szükségesek.

### 23. Kognitív funkciók változásainak elemzése vérzéses stroke után

Majer Réka<sup>1</sup>, Fekete István<sup>1</sup>, Fekete Klára<sup>1</sup>, Bagoly Zsuzsa<sup>2</sup>, Héja Máté<sup>1</sup>, Tóth Judit<sup>3</sup>, Csiba László<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurológiai Tanszék, Általános Orvosi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, Laboratóriumi Medicina Intézet, Általános Orvosi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képző Intézet, Radiológiai nem önálló Tanszék

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Neurológiai Klinikáján a GINOP-2.3.2-15-2016-00043 - Szív- és érkeutatósi kiválóságközpont (IRONHEART) program részeként a spontán agyvérzés miatt felvett betegek klinikai paraméterei vizsgáljuk, melynek egyik fő tárgya a vérzéses stroke-ot követő kognitív funkcióváltozás elemzése.

A kutatási projektbe 2017 augusztus és 2020 október közötti időszakában összesen 111 beteget tudunk bevonni, melyből csupán 15 beteg került beválasztásra a kutatás neuropszichológiai részébe. A betegek vizsgálata két részből állt. Vizsgáltuk egyrészt a kognitív funkciókat, másrészt pedig pszichés paramétereket, mint a depresszió, életszemlélet, remény.

Eredményeink alapján kimutattuk, hogy vérzéses stroke-ot követően nagyon jelentős a kognitív funkciók károsodása. A betegeink 64%-ánál tapasztaltunk kognitív deficitet, amiből 77% major NCD. A legsúlyosabb károsodás a rövidtávú memória, a téri-vizuális készségek, végrehajtó-funkciók és figyelem/koncentráció területén volt megfigyelhető.

A kognitív funkciók változásait tekintve a legjelentősebb javulás a téri-vizuális készségek és végrehajtó-funkciók területén volt megfigyelhető, a két időpont közt szignifikáns javulást tapasztaltunk ( $p=0,05$ ). Ezt a figyelem és koncentráció javulása követte, ahol szintén szignifikáns különbség volt a két időpont között ( $p=0,03$ ). A többi vizsgált terület esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két tesztidőpont között.

A betegek munkamemória teljesítményében közel 40%-os javulás tapasztalható a 3 hónapos kontroll során, az emlékezeti funkciók 23%-kal javultak a 3. havi kontrollra.

A CANTAB szoftver által vizsgált kognitív funkciók változásaival kapcsolatban a legjelentősebb változást a téri munkamemória kapacitásának javulásában tapasztaltuk, melynél tendenciaszintű változás következett be a két időpont között ( $p=0,08$ ). Ezt a reakcióidő csökkenésének mértéke követte ( $p<0,05$ ).

A betegek többségénél az információk feldolgozása jelentős lassúságot mutat, mely hozzájárul a stroke utáni funkcionális kimenetelhez. Emellett a munkamemória javulása közvetlen hatással lehet a betegek beszéd előállítására való képességére.



**24. Endogenous regulation of neprilysin activity in the human blood**

<sup>1</sup>Muhammad Azeem Jalil Umar, <sup>1</sup>Dua'a Abdel Naser K.H. Dabbas, <sup>2</sup>Attila Borbély, <sup>1</sup>Miklós Fagyas, <sup>2</sup>István Édes, <sup>2</sup>Zoltán Csanádi, <sup>1,3</sup>Zoltán Papp, <sup>1,3</sup>Attila Tóth

<sup>1</sup>Division of Clinical Physiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>2</sup>Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>3</sup>HAS-UD Vascular Biology and Myocardial Pathophysiology Research Group, Hungarian Academy of Sciences

**Introduction:** Neprilysin is a protease involved in the transformation of various signalling molecules, including natriuretic peptides and angiotensin peptides. Natriuretic peptides are being synthesized and released by the heart in heart failure. The target organ for these peptides is the kidneys, where they increase water and salt excretion, thereby increasing the ejection fraction of the heart and reducing the blood pressure. Elevated levels of natriuretic peptides are advantageous in heart failure, but they are limited by their metabolism (inactivation) by neprilysin. Accordingly, neprilysin inhibitors were introduced to treat heart failure patients.

**Methods:** Neprilysin activity was measured by a fluorescent kinetic assay. Human blood was obtained from venous puncture, rat tissues were homogenized in the reaction buffer and the supernatants of the homogenates were used for the measurements.

**Results:** There was no neprilysin activity in the human blood. Among rat tissues the lung, kidneys testis had high level of activities. Supplementation of recombinant neprilysin to the human blood resulted a significant loss of activity: the human blood inhibited the recombinant neprilysin activity with high potency. We found a single blood sample, where high neprilysin concentration was found without measurable activity, suggesting high interpersonal variance.

**Conclusions:** We set up a method to measure neprilysin activity. It revealed that the neprilysin is endogenously regulated, this enzyme had a potent endogenous inhibitor in the human blood, but not in some rat tissues. These findings raise questions on the site of action of neprilysin inhibiting drugs.

**25. A cink protektív hatása a vaszkuláris simaizomsejtek foszfát-, és HIF proлил-hidroxiláz inhibitor indukálta kalcifikációjában.**

Nagy Annamária<sup>1</sup>, Pethő Dávid<sup>1</sup>, Gáll Tamás<sup>1,2</sup>, Zavacski Erzsébet<sup>1,2</sup>, Posta József<sup>3</sup>, Nyitrai Mónika<sup>1</sup>, Balla György<sup>2,4</sup>, Balla József<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>3</sup>Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, TEK, Debreceni Egyetem, <sup>4</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

**Bevezetés.** A krónikus veseelégtelenség (CKD) patomechanizmusában a vaszkuláris kalcifikáció és az anemia a leggyakoribb komplikációk közé tartoznak. A vérképződés szabályozásában kiemelkedő szerepet játszik az erythropoietin (EPO), melynek szintézisét a hipoxia indukálható faktorok (HIF) szabályozzák. Fiziológias körülmények között a HIF proлил- hidroxiláz enzimek működésének következtében a hipoxia indukálható faktorok gyorsan degradálódnak. A HIF proлил- hidroxiláz működését gátló inhibitorok (PHI) lehetővé teszik, hogy normoxiás körülmények között a HIF-ek és az általuk szabályozott gének – úgy, mint az EPO is – aktívak legyenek. Klinikai jelentősége, hogy a PHI-k alkalmazásával folyamatos EPO – szintézis érhető el, amely segíthet a CKD-s betegek anemiájának kezelésében. Szakirodalmi adatok alapján azonban a folyamatos HIF – aktiváció fokozza a vaszkuláris simaizomsejtek kalcifikációját. Ez azért fontos, mert krónikus veseelégtelenségben hiperfoszfátémia figyelhető meg, mely szintén aktív induktora a vaszkuláris kalcifikációnak, így a PHI-k alkalmazása potenciálisan még inkább fokozza a kalcifikáció folyamatát.

**Hipotézis és célkitűzés.** Hipotézisük, hogy proлил - hidroxiláz inhibitorok fokozzák a humán aorta simaizomsejtek kalcifikációját *in vitro*, és ez a folyamatot cink gátolja.

**Módszerek.** A vaszkuláris simaizomsejteket 3 mM foszfátot tartalmazó növekedési médiába tenyésztettünk, melyet különböző koncentrációjú (5 és 20 µM) PHI (FG4592) egészítettünk. A



sejtek mineralizációját Alizarin Red festéssel, és az intracelluláris Pi szintjének mérésével tanulmányoztuk. A simaizom (transgelin)- és oszteoblaszt (BMP2) markergének a piruvátdehidrogenáz kináz (PDK4) kvantitálása RT-qPCR-rel történt. A plazma cink koncentrációk mérése inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry (ICP-AES) - vel történt.

**Eredmények.** A kapott eredmények alapján elmondható, hogy az FG4592 szignifikánsan fokozza a vaszkuláris simaizomsejtek mineralizációját és oszteochondroblaszt irányba történő differenciálódását, mely folyamatot a cink gátol. A CKD-s betegek plazma cink koncentrációja alacsonyabb a kontroll populációhoz képest.

**Következtetés.** A prolil – hidroxiláz inhibitorok egyik mellékhatása lehet a vaszkuláris kalcifikáció fokozása a CKD-es betegekben, azonban ez cink szupplementációval gátolható. Így elmondható, hogy a cinknek fontos szerepe lehet az érbetegségek prevenciójában *in vivo*.

26. **Luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) alapú célzott daganatterápia lehetősége humán uveális melanómában.**

Oláh Gábor<sup>1</sup>, Dobos Nikoletta<sup>1</sup>, Vámosi György<sup>2</sup>, Sipos Éva<sup>1</sup>, Fodor Klára<sup>1</sup>, Schally V. Andrew<sup>3</sup>, Halmos Gábor<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai Intézet, <sup>3</sup>University of Miami, Department of Medicine, Department of Pathology, Divisions of Hematology/Oncology and Endocrinology and Veterans Affairs Medical Center Miami, FL, USA

Az elmúlt évtizedekben az uveális melanómás (UM) betegek átlagos túlélése az alkalmazott terápiák ellenére semmit sem változott. Metasztázis esetén a betegek átlagos túlélése nem éri el az egy évet sem, ráadásul a primer tumor kezelésétől függetlenül az esetek több mint felében kialakul áttét. A borzasztó statisztikák háttérében leginkább az UM sejtek szervezeten belüli gyors szóródása és a hagyományos kemoterápiára való érzéketlensége állhat. Az LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) citotoxikus peptid analógjai számos esetben hatékonynak bizonyultak nemi hormon függő daganatokban, mint az endometrium, petefészek és prosztata daganatok, de a nemi hormonoktól nem függő daganatok esetén (mint a humán UM) ismereteink meglehetősen korlátozottak. Vizsgálataink elsődleges célja az volt, hogy kiderítsük a célzott terápiára alkalmas LHRH receptor és ligand kifejeződését humán UM esetén, valamint egy olyan modell felállítása, amely alkalmas a DOX-nal konjugált citotoxikus LHRH analóg (AN-152, AEZS-108, zoptarelin doxorubicin) sejtszintű felvételének vizsgálatára doxorubicin (DOX) rezisztens esetben is. 39 humán uveális melanoma szövetminta esetén került meghatározásra a teljes hosszúságú LHRH receptor és az LHRH ligand expressziója RT-PCR segítségével. Radioligand kötési vizsgálattal határoztuk meg 10 minta esetében a specifikus ligandkötés tulajdonságait. Az LHRH receptor fehérje a szövetminták esetén immunhisztokémia segítségével is igazolásra került. A DOX rezisztens UM sejtes modell kialakításához lépésenként növekvő DOX koncentráció mellett növesztettünk OCM3 humán UM sejteket. A DOX érzékeny (OCM3) és rezisztens (OCM3DOX320) sejtek LHRH receptor expresszióját exononként RT-PCR segítségével, míg fehérje szinten immuncitokémiával vizsgáltuk. A sejtekben a DOX és AN-152 felvételét konfokális lézer pásztázó mikroszkóppal tettük láthatóvá. MTT vizsgálat segítségével hasonlítottuk össze a DOX és AN-152 sejtproliferációra gyakorolt hatását mindkét sejtvonalon. Az 1-es típusú LHRH receptor magas százalékban (46%) kifejeződik az általunk vizsgált szövetminták esetén, míg a LHRH ligand a minták 69%-ban mutatott expressziót. Tízből 7 esetben a minták erős ligand kötési affinitást mutattak a ligandkompetíciós vizsgálatokban. Az immunhisztokémia szintén megerősítette a LHRH receptor jelenlétét a szövetminták esetén. Sikeresen kialakítottunk egy stabilan osztódó DOX rezisztens humán UM sejtvonalat. A vizsgálataink alapján az OCM3 és az OCM3DOX320 sejtvonalak is kifejeznek LHRH receptor splice variánst és sikeresen igazoltuk az AN-152 LHRH receptor izoformáin keresztül felvételét a fluoreszcens mikroszkópos vizsgálatokkal. Az AN-152 hatékonyan képes volt dózisfüggő módon gátolni a sejtproliferációt mindkét sejtvonalban. Eredményeink alapján az LHRH receptor és annak izoformái alkalmas molekuláris célpontjai lehetnek egy modern, hatékony, célzott terápiának UM és annak metastázisai esetén. További

vizsgálatainkban pedig tanulmányozzuk az LHRH receptoron, mint molekuláris célpontok keresztüli terápia és a tumorvaszkularizáció és angiogenezis esetleges összefüggéseit.  
Kutatási támogatás: GINOP 2.3.2-15-2016-00043; NKFIH-1150-6/2019

27. **Új, in vitro alvadék-lízis módszer a nem traumás intracerebrális vérzéses stroke-ot elszenvedő betegek kimenetelének megítélésére**

Orbán-Kálmándi Rita<sup>1</sup>, Árokszállási Tamás<sup>2</sup>, Fekete István<sup>2</sup>, Fekete Klára<sup>2</sup>, Héja Máté<sup>2</sup>, Tóth Judit<sup>3</sup>, Sarkady Ferenc<sup>1</sup>, Csiba László<sup>2</sup>, Bagoly Zsuzsa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológia Tanszék, <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Tanszék

**Bevezetés:** A nem traumás intracerebrális vérzéses stroke (ICH) a cerebrovascularis események 10-15%-át teszi ki, azonban az ICH esetek halálozási aránya magasabb az akut ischaemiás stroke halálozásához viszonyítva. A GINOP IRONHEART vizsgálat keretében célül tűztük ki megvizsgálni, hogy egy újonnan kifejlesztett, módosított in vitro alvadék-lízis módszer, mely tartalmazza a neutrophil extracelluláris csapdák (NET) komponenseit, megjósolja-e az ICH klinikai kimenetelét.

**Betegek és módszerek:** A prospektív, obszervációs tanulmányba összesen 73 konsekutív nem traumás ICH beteget vontunk be. A betegek kizárási kritériumai a következők voltak: agyi aneurysma, AV malformatio, daganat, súlyos máj ill. veseelégtelenség, hemorrhagiás diathesis. A betegeken felvételkor számos klinikai és rutin laboratóriumi vizsgálatot végeztünk el. A vérzésvolumen értékeket a felvételkor, a 14.- és 90. napon végzett CT eredmények alapján határoztuk meg. A betegektől felvételkor vettünk vért. A módosított alvadék-lízis kísérletek során az in vivo alvadékokban jelenlévő neutrophil extracelluláris csapdák lízist befolyásoló hatásának modellezése érdekében szabad DNS-t és hisztont adtunk a betegek thrombocytá-szegény plazmamintáikhoz. A szöveti thromboplastin hatására képződő alvadékok kialakulásának és rekombináns szöveti plazminogén aktivátor hatására létrejött lízisének jellemzésére a turbidimetriás görbék alapján a következő paramétereket használtuk: maximális abszorbancia, a maximális abszorbancia eléréséhez szükséges idő, 10%-, 50%-, és 90%-os alvadék-lízis idő (CLT), görbe alatti terület (AUC). Az ICH hosszútávú kimenetelét 90 nappal az eseményt követően a modifikált Rankin Skála (mRS) alapján határoztuk meg.

**Eredmények:** A súlyosabb stroke-ot elszenvedő betegek (NIHSS>10) alvadék-lízis ideje DNS és hisztin jelenlétében szignifikánsan rövidebb volt az enyhébb stroke-kal rendelkező betegekhez eredményeihez viszonyítva (10%CLT: NIHSS 0-10: medián 34.5 [IQR:24.0-42.0] perc vs. NIHSS>10: 25.5 [19.5-34.0] perc, p=0.007). A rövidebb alvadék-lízis idő szignifikáns összefüggést mutatott a 14 napos halálzással, valamint a kedvezőtlen hosszútávú kimenetellel (mRS 0-1: 39.0 [33.0-55.5] perc; mRS 2-5: 25.0 [19.0-40.0] perc és mRS 6: 27.0 [20.0-33.0] perc, p=0.0004). Az intracerebrális vérzés becsült térfogata fordított korrelációt mutatott az alvadék-lízis vizsgálat paramétereivel, beleértve 10%CLT paramétert (r=-0.3554, p=0.002). ROC analízis segítségével kimutattuk a módosított alvadék-lízis módszer jó diagnosztikai értékét a kedvezőtlen hosszútávú kimenetel előrejelzésében (AUC: 0.80 [0.65-0.95]). Kaplan-Meier túlélési analízis alapján a betegek azon csoportja, akiknél a felvételtől 10%CLT paraméter 38.5 perc felett volt, szignifikánsan jobb túlélési adatokat mutattak.

**Konklúzió:** A módosított alvadék-lízis vizsgálatok eredményei jól korreláltak az ICH betegek vérzésvolumen értékeivel. Az új módszer hasznos lehet az ICH betegek klinikai kimenetelének megjósolására.

28. **The transtelephonic electrocardiogrambased triage is an independent predictor of decreased hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention**

<sup>1</sup>György Pápai, <sup>1</sup>Gábor Csató, <sup>2</sup>Ildikó Rácz, <sup>2</sup>Gábor Szabó, <sup>2</sup>Tamás Bárány, <sup>2</sup>Ágnes Rácz, <sup>2</sup>Miklós Szokol, <sup>3</sup>Balázs Sarman, <sup>4</sup>István F. Édes, <sup>2</sup>Dániel Czuriga, <sup>2</sup>Rudolf Kolozsvári, <sup>2</sup>István Édes





<sup>1</sup>Hungarian National Ambulance Service, Debrecen, <sup>2</sup>Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, <sup>3</sup>Uzsoki Hospital, Budapest, <sup>4</sup>Heart and Vascular Center, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Debrecen

**Background and Aims:** The transtelephonic electrocardiogram has been shown to have a great value in the management of out of-hospital chest pain emergencies. In our previous study it not only improved the pre-hospital medical therapy and time to intervention, but also the in-hospital mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. It was hypothesised that the higher in-hospital survival rate could be due to improved transtelephonic electrocardiogram-based pre-hospital management (electrocardiogram interpretation and teleconsultation) and consequently, better coronary perfusion of patients at the time of hospital admission. To test this hypothesis, our database of ST-segment elevation myocardial infarction patients was evaluated retrospectively for predictors (including transtelephonic electrocardiogram) that may influence in-hospital survival.

**Methods and Results:** The ST-segment elevation myocardial infarction patients were divided into two groups, namely (a) hospital death patients (n=49) and (b) hospital survivors (control, n=726). Regarding pre-hospital medical management, the transtelephonic electrocardiogram-based triage (odds ratio 0.48, confidence interval 0.25–0.92, p=0.0261) and the administration of optimal pre-hospital medical therapy (acetylsalicylic acid and/or clopidogrel and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor) were the most important independent predictors for a decreased risk in our model. At the same time, age, acute heart failure (Killip class >2), successful pre-hospital resuscitation and total occlusion of the infarct-related coronary artery before percutaneous coronary intervention were the most important independent predictors for an increased risk of in-hospital mortality.

**Discussion:** In ST-segment elevation myocardial infarction patients, (a) an early transtelephonic electrocardiogram-based teleconsultation and triage, (b) optimal pre-hospital antithrombotic medical therapy and (c) the patency and better perfusion of the infarct-related coronary artery on hospital admission are important predictors of a lower in-hospital mortality rate.

## 29. Initial mortality risk with vitamin K antagonist versus novel oral anticoagulant therapy of atrial fibrillation patients based on Hungarian real-world evidence

Tímea Bianka Papp MD<sup>1</sup>, Zoltán Kiss MD<sup>2</sup>, György Rokszin MD<sup>3</sup>, Ibolya Fábrián<sup>3,4</sup>, Zoltán Csanádi Prof. PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology Faculty of Medicine University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>2</sup>2<sup>nd</sup> Department of Medicine and Nephrological Center, Faculty of Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary, <sup>3</sup>RxTarget Ltd., Szolnok, Hungary, <sup>4</sup>University of Veterinary Medicine, Budapest, Hungary

**Background and purpose:** VKA (vitamin K antagonist) therapy in the early phase after atrial fibrillation (AF) diagnosis is associated with higher mortality risk due to inappropriate INR. Few real-world evidence was previously reported regarding the short term safety and efficacy of novel oral anticoagulants (NOACs). The purpose of this study was to analyze the initial mortality risk of patients diagnosed with nonvalvular atrial fibrillation in Hungary treated with either a VKA or a NOAC.

**Methods:** Based on the National Health Insurance Fund (NHIF) database patients diagnosed with AF between 2011 and 2016 were included in this nationwide, retrospective study. The early (0-3, 4-6, 7-12 months) and overall (3-year) mortality rate differences were compared between NOAC and VKA therapies, adjusting for age, sex, and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score.

**Results:** 144 394 AF patients were enrolled from whom 129 925 initiated stroke prophylaxis with VKA, and 14 469 with NOAC. Relative risk reduction (RRR) with NOAC was 39% in the first 3 months, 35% in the 4-6 months', and 29% in the 7-12 months' period. Overall patients had 28% better 3-year survival with NOAC treatment (HR=0.72; 95% CI: 0.69-0.75).

**Conclusions:** NOACs had lower mortality risk compared to VKA treatment in the early period after AF diagnosis. Significant mortality differences were also seen after 3-year follow-up.





30. **Az alfa-1-mikroglobulin (A1M) protektív szerepe az érlelmeszesedésben**

Pethő Dávid<sup>1</sup>, Gáll Tamás<sup>1,2</sup>, Hendrik Zoltán<sup>2,3</sup>, Nagy Annamária<sup>1</sup>, Bo Åkerström<sup>4</sup>, Balla György<sup>2,5</sup>, Balla József<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris, Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>3</sup>Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem,

<sup>4</sup>Section for Infection Medicine, Department of Clinical Sciences, Lund University, Sweden,

<sup>5</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

**Bevezetés:** Az érlelmeszesedés (*atherosclerosis*) pathomechanizmusának egyik kulcsfontosságú lépése az *atherosclerotikus* plakkok megjelenése az érfalban. Kialakulásuk hátterében az emelkedett vér koleszterin szint, azon belül is az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) megemelkedése és *subendotheliális* akkumulációja áll. Ha az LDL a vörösvértestek líziséből felszabaduló hemoglobinforrású hemmel reagál, oxidáción megy keresztül, mellyel számos gyökös folyamatot és oxidatív stresszt indukál az érfal sejteiben. Az alfa-1-mikroglobulin (A1M) egy kicsi globuláris fehérje melynek általános funkciója a szabadgyökök és a hem megkötése.

**Hipotézis és célkitűzés:** Hipotézisünk szerint az *atherosclerotikus* plakkban lévő rezidens sejtek úgy, mint az endotheliális-, simaizom- és makrofág típusú sejtek a szabadgyökök és a feldúsult hem eliminálása érdekében expresszálják az A1M-t. Ezen sejtek endogén expressziós mintázatának vizsgálatát tűztük ki célul.

**Módszerek:** Egészséges donorokból származó LDL oxidációja hemmel, illetve annak gátlása A1M-al. Lipidperoxidációs termékek mérése (konjugált-dién, lipidhidroperoxid, tiobarbitursav reaktív anyagok). Humán aorta simaizomsejtek (HAoSMC), humán aorta endothelisejtek és teljes vérből izolált mononukleáris sejtekből differenciálódott makrofágok hemoxigenáz-1 (HO-1) és A1M génextpressziós mintázatának vizsgálata *atherosclerotikus* körülményekben (RT qPCR). A1M immunhisztokémiai festése egészséges érszakaszból, *atheroma* és bevérzett komplikált léziókból.

**Eredmények:** Kísérleteink szerint az A1M hatékonyan gátolja a hem mediálta LDL oxidációt. Ilyen tekintetben az érfalat alkotó sejtek HO-1 expresszióját is képes csökkenteni. Vizsgálataink szerint az A1M bizonyos *atherosclerotikus* körülmények között emelkedett szinten termelődik. A rezidens sejtek eltérő arányban, de egyaránt expresszálják az A1M-t. Ezt szövettani festéseink is alátámasztották.

**Konklúzió:** Az A1M mint kis molekula tömegű, szöveti térben jól mozgó és rekombináns módszerrel könnyen előállítható fehérje lévén a profilaktikus és a már kialakulóban lévő szöveti elváltozások esetében is alkalmazható terápiás fehérje lehet. Reményeink szerint az A1M megismerése és vizsgálata kulcsfontosságú lehet az *atherosclerosis* leküzdésében.

A munkát támogatta: GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (IRONHEART), a Magyar Tudományos Akadémia (11003), OTKA-K112333, EFOP-3.6.2-16-2017-00006 (LIVE LONGER), EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009.

31. **Hemoglobin oxidációja során felszabaduló peptidek endotélsejtekre kifejtett hatásának vizsgálata**

Posta Niké<sup>1</sup>, Csősz Éva<sup>2</sup>, Oros Melinda<sup>1</sup>, Pethő Dávid<sup>1</sup>, Potor László<sup>1,3</sup>, Kalló Gergő<sup>2</sup>, Hendrik Zoltán<sup>4</sup>, Sikura Katalin Éva<sup>1,3</sup>, Méhes Gábor<sup>4</sup>, Tóth Csaba<sup>5</sup>, Posta József<sup>6</sup>, Balla György<sup>3,7</sup>, Balla József<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Biokémia és Molekuláris Biológia Intézet, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>4</sup>Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>5</sup>Sebészeti Intézet, Debreceni Egyetem, <sup>6</sup>Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék TEK DE, <sup>7</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem

A vörösvértestek szétesése számos vaszkuláris kórképben megfigyelhető. A vörösvértestek szétesésével a hemoglobin kiszabadul és oxidálódik, melynek következtében a felszabaduló hem egy oxidációs láncreakciót indít be, ezáltal károsító hatást fejt ki az érfalra. A hemoglobin

oxidációját ateroszklerotikus plakkokban és koraszülöttek intraventrális bevezetésénél is megfigyeltük. A projekt célja a hemoglobin oxidációja során képződő termékek gyulladáskeltő hatásának vizsgálata volt ezen körképekben.

A ferryl hemoglobin, mely a hemoglobin egy oxidatív módosulási formája, endotélsejtekre gyakorolt proinflammatorikus hatását már korábbi munkák során igazoltuk, azonban most először sikerült azonosítani a kisméretű peptideket, melyek szintén a hemoglobin oxidációja során keletkeznek. A ferryl hemoglobin mellett ezen peptidek jelenlétét sikerült kimutatni az érlemezésedéssel plakkban. Ezen túlmenően először sikerült bizonyítani a ferryl hemoglobin és a peptidek jelenlétét a koraszülöttek bevezetett agyfolyadékában, melyek jelenléte az agyvérzést követő gyulladási folyamatok legfőbb oka.

Munkánk során a hemoglobin oxidációja során felszabadult peptidek endotélsejtekre kifejtett hatását vizsgáltuk. A peptidek hatására intercelluláris „gap” formáció jön létre, a peptidek elősegítik a monocyták adhézióját az endotéliumhoz, az NF- $\kappa$ B nukleáris transzlokációját okozzák, valamint hozzájárulnak különböző proinflammatorikus gének (IL-1 $\beta$ , TNF, NLRP3, CASP1) expressziójához.

Ezen eredmények alátámasztják, hogy a hemoglobin oxidációja során keletkezett újonnan felfedezett peptidek proinflammatorikus hatást indukálnak, ezáltal jelentős szerepet játszanak a különböző gyulladási folyamatok patofiziológiájában.

### 32. **Gomba eredetű vaskeláló gátolja az érlemezésedést**

Potor László<sup>1,2</sup>, Sikura Katalin Éva<sup>1,2</sup>, Hegedűs Hajnalka<sup>2</sup>, Pethő Dávid<sup>2</sup>, Szabó Zsuzsa<sup>3</sup>, Szigeti Zsuzsa<sup>3</sup>, Pócsi István<sup>3</sup>, Trencsényi György<sup>4</sup>, Szikra Dezső<sup>4</sup>, Garai Ildikó<sup>4</sup>, Gáll Tamás<sup>2,5</sup>, Combi Zsolt<sup>1</sup>, Kappelmayer János<sup>6</sup>, Balla György<sup>2,5</sup>, Balla József<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>3</sup>Molekuláris Biotechnológia és Mikrobiológia Intézet, Debreceni Egyetem, <sup>4</sup>Scanomed Ltd., Debreceni Egyetem, <sup>5</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem, <sup>6</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

Az atheroszklerózis kiváltó okai között jelentős szerepe van a megemelkedett plazma koleszterin szintnek, illetve az alacsony-sűrűségű lipoprotein (LDL) oxidációjának. A jelen kutatás központi hipotézise az, hogy a gomba eredetű vaskeláló desferricoprogén (DFC), mely az LDL oxidációját hatékonyan gátolja *in vitro*, *in vivo* körülmények között is fontos patofiziológiai inhibitora az LDL oxidációjának és az atheroszklerotikus plakk kialakulásának.

*In vivo* kísérleteink során az állatokat magas koleszterin tartalmú diétán tartottuk (15,8% zsír, 1,25% koleszterin). A diétával párhuzamosan az állatokat DFC-vel (160 mg/kg; 2 naponta, intraperitoneálisan) és vagy PBS-el (Phosphate Saline Buffer) kezeltük. 8 hét elteltével az állatokat leöltük. *In vitro* kísérletekben HUVEC (Human Umbilical Vena Endothelial Cells) és RAW 264.7 (egér makrofág) sejteket használtunk. Kimutattuk, hogy a DFC gátolja az atheroszklerotikus plakk kialakulását egerekben. Ennek hátterében több mechanizmust is azonosítottunk. A DFC meggátolja mind az LDL, mind a humán léziókból izolált lipidek oxidációját. Megakadályozza a HUVEC sejtek aktivációját és a monocyták adhézióját. Kivédi az oxidált LDL okozta HUVEC és RAW sejtek toxicitását és az oxidatív stressz kialakulását. Akadályozza a habos sejtek aktivációját és lipid felvételét.

Az eredmények elősegíthetnek egy újfajta funkcionális élelmiszer (magas DFC tartalmú) család létrejöttét, melyek az atheroszklerózis kezelésében vehetnek részt.

### 33. **A BGP-15 gyógyszerjelölt javítja a diasztolés funkciót a Protein Kináz G útvonal befolyásolásával**

Priksz Dániel, Lampé Nóra, Bombicz Mariann, Varga Balázs, Kiss Rita, Szilvássy Zoltán, Juhász Béla

Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

**Bevezetés és célkitűzések:** A BGP-15 kismolekulás gyógyszerjelöltre bízató eredményeket közölték szívelégtelen, aritmias és izomdisztrófias állatmodelleken. Hipotézisünk szerint a BGP-



15 javíthatja a szívfunkciót ateroszklerózisos modellen, mind akut, mind krónikus adagolás során.

**Módszerek:** Az akut kezelések során egészséges, illetve hiperkoleszterinémias (HC) New Zealand nyulaknak i.v. BGP-15-öt adminisztráltunk echokardiográfias követés mellett. A krónikus vizsgálatokhoz 3 kezelési csoportot hoztunk létre (New Zealand nyúl.): (I) egészséges kontroll (Control): normál táp, vivőanyag-kezelés; (II) HC csoport: atherogén táp, vivőanyag-kezelés; (III) HC+BGP-15 csoport: atherogén táp, BGP-15-kezelés, naponta, 16 héten keresztül. A kísérlet végpontjában ketamin/xylazin (50/3 mg/ttkg) anesztézia alatt echokardiográfias vizsgálatokat végeztünk, vért vettünk, illetve ex vivo endothelfüggő vazorelaxációt vizsgáltunk. Exterminálás után ELISA kit használatával miokardiális cGMP szinteket határoztunk meg, valamint Western blot technikát alkalmaztunk a PKG útvonal fehérjéit vizsgálva, illetve izolált kardiomiociták passzív erejét mértük.

**Eredmények:** A gyógyszerjelölt nem okozott javulást a szérumban lévő lipid paraméterekben, illetve a vaszkuláris funkcióban. A HC csoportban szisztolés és diasztolés funkcióromlás egyaránt jelentkezett (ejekciós frakció, decelerációs idő, izovolumetriás relaxációs idő, E/e', Tei-index), míg a BGP-15-kezelés csoportban szignifikáns javulás volt tapasztalható a fenti paraméterekben, mind akut, mind krónikus kezelés során. A BGP-15 kezelt csoportban szignifikánsan nőtt a miokardiális cGMP szint, a VASP protein foszforilációja (PKG aktivitás), illetve a titin PKG-függő foszforilációja, melyet az izolált kardiomiociták passzív erejének csökkenése kísért (a HC csoport értékeihez viszonyítva). A BGP-15 kezelt csoportban a PDE5 expressziója csökkent.

**Következtetések:** A BGP-15 kezelés ellensúlyozza a kardiális diszfunkciót ateroszklerózisos modellen, feltehetően a cGMP-PKG kardioprotektív jelátviteli útvonal befolyásolásával.

Jelen klinikai kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00043, „Szív-és érkutatási kiválóságközpont (IRONHEART)” projekt keretében valósulhatott meg.

#### 34. Pozitív inotróp szerek hatásai bal kamrai izolált sejtek összehúzódására és Ca<sup>2+</sup> tranzienseire

<sup>1</sup>Ráduly Arnold Péter, <sup>1</sup>Ráczi Vivien, <sup>1,2</sup>Tóth Attila, <sup>1,2</sup>Papp Zoltán, <sup>3</sup>Horváth Balázs, <sup>3</sup>Szentandrassy Norbert, <sup>1</sup>Nánási Péter, <sup>4</sup>Édes István, <sup>4</sup>Borbély Attila

<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>2</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>3</sup>Élettani Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>4</sup>Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen

**Bevezetés:** A szívműködés kontraktilitásának javítása a szisztolés funkciózavar és szívelégtelenség kezelésének alapja lehet. Az eddig alkalmazott szerek esetében sajnos számos probléma jelentkezett, illetve a szerek hatékonysága elmaradt a kívánatostól. Az utóbbi időben azonban egy új támadáspontú gyógyszerjelölt jelent meg a klinikai tanulmányokban, az omecamtiv mecarbil nevű molekula. Fejlesztői szerint a miozin motor közvetlen aktiválása révén, ez a molekula képes a szívműködés kontraktilitását hátrányos hatások nélkül fokozni.

**Cél:** Az omecamtiv mecarbil izolált szívműködési sejtek kontraktilitására és Ca<sup>2+</sup> tranzienseire kifejtett hatásainak vizsgálata és összehasonlítása egyéb pozitív inotróp szerek hatásmechanizmusával.

**Módszer:** A pozitív inotróp szerek hatásainak vizsgálatát kutya izolált bal kamrai szívműködési sejtjein végeztük. Ezen sejtek ép membránrendszerrel rendelkeznek, és elektromosan ingerelve kontrakcióra képesek. A sejtek szarkomerhossz rövidülését és intracelluláris Ca<sup>2+</sup> koncentráció változásait párhuzamosan rögzíteni képes eszközt alkalmaztunk. A különböző kezelések hatására bekövetkező változásokat digitálisan rögzítettük.

**Eredmények:** Az omecamtiv mecarbil kezelésekre hatására az izolált szívműködési sejtek szarkomerhossza nyugalmi körülmények között is csökkent a 100 nM feletti koncentrációk esetében. A szer hatásait 3-6 percen belül fejtette ki, a teljes hatás kifejlődéséhez mintegy 10 percre volt szükség. A sejtek kontrakcióját téringlerléssel stimuláltuk. A sejtek összehúzódásának a mértéke nem nőtt jelentősen az omecamtiv mecarbil kezelésekre hatására, de a kiindulási szarkomerhossz jelentősen csökkent. A kezelés az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> koncentráció változásait nem befolyásolta jelentősen. Ezzel szemben a kontrakció időtartama





omecamtiv mecarbil jelenlétében jelentősen megnyúlt (3-5-szörösére), a relaxáció kinetikája jelentősen lelassult. A sejtek  $Ca^{2+}$  erő összefüggése jelentősen megváltozott. Ezzel szemben a referencia molekula, a levosimandan hatására a sejtek nyugalmi szarkomerhossza nem változott és jelentős pozitív inotrópia volt megfigyelhető a kinetikai paraméterek gyorsulása mellett.

**Következtetés:** Az omeamtiv mecarbil kezelése során a sejtek nyugalmi tónusa jelentősen növekedett, ami azt sugallja, hogy a szer mellékhatása lehet a disztolés funkció romlása. Ezzel összhangban van a relaxáció kinetikájának jelentős lassulása. Mindezen hatások arra utalnak, hogy az omeamtiv mecarbil klinikai hatásaiban a pozitív inotrópia mellett a disztolés funkció romlására is számítani lehet, mely befolyásolhatja a szer klinikai hatékonyságát.

### 35. A vashiány kezelése krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegekben

<sup>1</sup>Ráduly Arnold Péter, <sup>2</sup>Sárány Fruzsina, <sup>2</sup>Csanádi Zoltán, <sup>1,3</sup>Papp Zoltán, <sup>2</sup>Édes István, <sup>2</sup>Borbély Attila

<sup>1</sup>Klinikai Fiziológiai Tanszék, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>Kardiológiai Tanszék/Kardiológiai- és Szívsebészeti Klinika, Kardiológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológia és Miokardium Patofiziológiai Kutatócsoport

**Céltűzés:** A vashiány a szisztolés szívelégtelenségben (HFrEF) szenvedő betegekben az anémiától függetlenül rontja a fizikai terhelhetőséget, az életminőséget és az életkilátásokat. Az Európai Kardiológusok Társasága szakmai ajánlása szerint a panaszos HFrEF betegekben vashiány (szérum ferritin <100 µg/l, vagy ferritin 100-299 µg/l és transferrin szaturáció (TSAT) <20%) esetén intravénás vas(III)-karboximaltoz (FCM) adása javasolt. Célunk a DEKK Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikáján gondozott HFrEF betegekben a vashiány és az anémia előfordulásának vizsgálata, a vasanyagcsere paraméterek, valamint a szívelégtelenség (SzE) szempontjából releváns laboratóriumi és klinikai paraméterek összehasonlítása volt FCM kezelés előtt és után.

**Módszerek:** A vizsgálatba a 2016 és 2019 között kezelt azon előrehaladott stádiumú HFrEF betegeket vontuk be, akiknél vérkép, ferritin, TSAT, szolubilis transferrin receptor meghatározás történt. Az FCM kezelés után megvizsgáltuk a fenti vasanyagcsere paraméterekben, a bal kamrai ejekciós frakcióban (EF), az NT-proBNP szérum szintben és a NYHA funkcionális stádiumban bekövetkező változásokat (statisztika Wilcoxon-féle rangpróba,  $P < 0,05$ ).

**Eredmények:** A fenti időszakban 364 HFrEF beteg (130 nő, 234 férfi) esetében történt vérkép és vaspanel meghatározás klinikánkon. Vashiány a betegek közel 26%-ában, anémia pedig 13%-ban volt megfigyelhető. FCM-et 139 beteg kapott. FCM után a szérum ferritin szint szignifikánsan növekedett ( $191 \pm 30$  vs.  $125 \pm 15$ ,  $P < 0,05$ ), a többi vasanyagcsere jellemző paraméter jelentősen nem változott. Az bal kamrai EF, az NT-proBNP szérum szint, valamint a betegek NYHA stádiuma változatlan maradt az FCM kezelés után.

**Következtetés:** A vashiány és az anémia előfordulása a vizsgált HFrEF betegpopulációban gyakori. Az intravénás FCM kezelés szignifikánsan növeli a szérum ferritin szintet, ugyanakkor a klinikai paramétereket, valamint a betegek funkcionális stádiumát jelentősen nem befolyásolta.

### 36. A ferritin szerepe a valvuláris mineralizációban

Sikura Katalin Éva<sup>1,2</sup>, Potor László<sup>1,2</sup>, Szerafin Tamás<sup>3</sup>, Abolfazl Zarjou<sup>4</sup>, Anupam Agarwal<sup>4</sup>, Paolo Arosio<sup>5</sup>, Maura Poli<sup>5</sup>, Hendrik Zoltán<sup>6</sup>, Méhes Gábor<sup>6</sup>, Oros Melinda<sup>1,2</sup>, Posta Niké<sup>2</sup>, Beke Lívia<sup>6</sup>, Fürtös Ibolya<sup>2</sup>, Balla György<sup>1,7</sup>, Balla József<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>2</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>3</sup>Szívsebészeti Intézet, Debreceni Egyetem,

<sup>4</sup>Nephrology Research and Training Center, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, <sup>5</sup>Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia, Brescia, Italy, <sup>6</sup>Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>7</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem





**Célkitűzés:** A szívbillentyűk meszesedéses megbetegedése (CAVD) főként az idősebb korosztályt érintve az egyik leggyakoribb kórkép krónikus veseelégtelenségben (CKD). Kutatásunk célja a vasmetabolizmus folyamatának pontosabb feltárása, illetve annak szerepe a szívbillentyűk meszesedéses megbetegedéseiben.

**Kísérleti háttér:** A vas/ferritin, D3T hatásait és funkcióját szívbillentyűkből izolált interstitialis sejteken (VIC) vizsgáltuk. A VIC sejt kultúrákban az osteoblastos transzformációt (kalcifikációt) magas foszfát és hozzáadott kalciummal idéztük elő.

**Eredmények:** A magas foszfát és kalcium okozta mineralizációt a vas általi H-ferritin indukció csökkentette, melyet az ALP és az osteocalcin expressziójának csökkenése igazolt. H-ferritin indukcióra a sejtek foszfátfelvétele és a lizoszomális foszfát felhalmozódása csökkent. Ennek megfelelően csökkent a Pit1 és Pit2 foszfát transzporterek fehérje expressziója. A ferritin lizoszómába történő transzlokációja a ferritin foszfátkötő képessége által következett be. A ferritin mineralizáció gátló hatása a RUNX2 (Runt-kapcsolódó transzkripció faktor 2) sejt magi transzlokációjának csökkentése, illetve az antagonistaként működő Sox9 transzkripció faktor (SRY [nemi meghatározó Y régió-box 9] nukleáris lokalizációjának növekedésén keresztül valósult meg. Ferritin hatásra az ENPP2 általi pirofoszfát-termelés is növekedett. A 3H-1, 2-ditiol-3-tion szintén a H-ferritin indukciója által gátló hatást fejtett ki az interstitialis sejtek mineralizációjában. A fenti mechanizmusokat a H-ferritin ferroxidáz aktivitásával igazoltuk, melyet a ceruloplazminnal végzett kísérletek is alátámasztottak. A stenotikus aorta billentyűk szövettani metszeteiben vas felhalmozódás nélküli magas H-ferritin expressziót figyeltük meg, valamint annak relatív dominanciáját az ALP felett a nem kalcifikált régiókban. A H-ferritin fokozott expressziója a TNF- $\alpha$  (tumor nekrozis faktor- $\alpha$ ) és az IL-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ ) szintjének emelkedésével párhuzamosan igazolja a ferritin/ferroxidáz alapvető szerepét a szívbillentyű mineralizáció során kialakuló gyulladós folyamatok csökkentésében is.

**Összefoglalás:** Vizsgálatainkban bemutattuk, hogy a H-ferritin expressziója, ferroxidáz aktivitása a szívbillentyűk meszesedéses folyamataiban kulcsfontosságú szerepet tölt be. A 3H-1, 2-ditiol-3-tion alkalmazása a ferritin expressziójának megemlése által új terápiát szolgáltat a szívbillentyűk meszesedésének gyógyításában, megelőzésében.

### 37. Az endoplazmatikus retikulum stressz és az újszülöttkori cukorbetegség

Sümegei Andrea<sup>1,2</sup>, Hendrik Zoltán<sup>3</sup>, Gáll Tamás<sup>1,2</sup>, Felszeghy Enikő<sup>2</sup>, Szakszon Katalin<sup>2</sup>, Antal-Szalmás Péter<sup>4</sup>, Beke Lívia<sup>3</sup>, Papp Ágnes<sup>2</sup>, Méhes Gábor<sup>3</sup>, Balla József<sup>1,5</sup>, Balla György<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport,

<sup>2</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>4</sup>LMI, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>5</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

Különböző stresszhatások képesek az endoplazmatikus retikulum (ER) működését megváltoztatni, melynek következtében felhalmozódnak az éretlen, nem megfelelő konformációjú fehérjék. Ezt a jelenséget nevezzük ER stressznek. Az ER stressz hatására egy védekező mechanizmus indul el, az ún. „unfolded protein response” (UPR). Ez egyrészt visszahat a riboszómákra és lelassítja a fehérjeszintézist, másrészt molekuláris chaperonokat mobilizál az ER-ben, melyek elősegítik a fehérjék foldingját, harmadrészt fokozza a nem megfelelő konformációjú fehérjék eltávolítását az ER-ből, majd ezek degradációját. Amennyiben a védekező mechanizmusok nem hatásosak, a sejt apoptosissal elpusztul. Az ER stressz kialakulását 3 fehérje képes felismerni az ER-ben, melyek az IRE1 (inositol-requiring protein 1), PERK [PKR (double-stranded-RNA-dependent, protein kinase)-like ER kinase] és az ATF6 (activating transcription factor 6). Az általunk is vizsgált PERK az ER stressz hatására aktiválódik és foszforilálja az eIF2-t (eukaryotic translation initiation factor 2), ezzel csökkenti annak aktivitását, ami a fehérjetranszláció visszaszorítását eredményezi. Emellett ez az útvonal a CHOP transzkripció faktor expresszióját is képes fokozni, ami elősegíti az apoptosissal kapcsolatos folyamatát.

Egyre több adat szól amellett, hogy az ER stressz szerepet játszik egyes betegségek kialakulásában, úgy mint egyes neurodegeneratív betegségek (Alzheimer és Parkinson kór), daganatos kórképek, elhízás és a cukorbetegség. A diabetes egy különleges formája a Wolcott-



Rallison szindróma (WRS), melyben közvetlenül is tetten érhető az ER stressz szerepe. Ez egy ritka autoszóm recesszív módon öröklődő betegség, ami a rokonházasságok esetében az újszülöttkori cukorbetegség leggyakoribb oka. A WRS-es betegekben a PERK – vagy újabb nevén az Eukaryotic Translation Initiation Factor 2-Alpha Kinase 3 (EIF2AK3) – gén genetikai eltérései mutathatók ki. A PERK fehérje kiesése esetén az ER-stressz kivédésének egyik fontos útvonala gátlódik, így az érintett sejtek nem képesek túlélni a stressz szituációt és elpusztulnak. Ez játszódik le a WRS-es betegek hasnyálmirigyének  $\beta$  sejtjeiben is, ami ezek pusztulásához és a diabetes kialakulásához vezet.

Vizsgálataink során Magyarországon elsőként azonosítottunk Wolcott-Rallison szindrómás betegeket. Negyedfokú unokatestvérek házaságából született két gyermek a WRS jellegzetes klinikai tüneteit mutatta: újszülöttkori diabetes, elmaradás a növekedésben és fertőzés indukálta sokszervi elégtelenség. A betegség hátterében az PERK gén egy eddig még nem ismert eltérése állt, amely a 11. exon és az azt követő intron átmenetét (splice régió) érintette: g.53051\_53062delinsTG. Ez a variáns egy új splice hely kialakulását eredményezte, ami korai terminációs kodon létrejöttéhez vezetett (p.Pro627AspfsTer7). A csonkolt fehérje *in vitro* vizsgálatokban funkcionálisan inaktívnak bizonyult. Immunhisztokémiai vizsgálattal kimutattuk, hogy az inzulintermelő sejtek száma csökkent a pancreas szigetsejtjeiben és az intakt PERK fehérje egyáltalán nem volt detektálható ezekben a sejtekben. A PERK útvonal kiesésének másik jele a májszövetben a csökkent CHOP fehérje expresszió volt, míg az ER-stresszt kivédő UPR további útvonalainak aktiválódását a GRP78 chaperon fehérje fokozott expressziója igazolta. Az új genetikai eltérés tehát, a teljes, működőképes PERK fehérje hiányát eredményezte a betegekben, aminek következtében szöveteik az infekciók által indukált ER-stressz kezelésére nem voltak képesek, és ez végül májelégtelenséghez és a betegek elvesztéséhez vezetett.

38. **Az anti- $\beta_2$ -glycoprotein I autoantitestek különböző mechanizmusokkal befolyásolják a thrombin generációt**

Szabó Gábor<sup>1</sup>, Bekéné Debreceni Ildikó<sup>1</sup>, Tarr Tünde<sup>2</sup>, Soltész Pál<sup>2</sup>, Bjarne Osterud<sup>3</sup>, Kappelmayer János<sup>1</sup>

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, <sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Belgyógyászati Intézet, <sup>3</sup>Department of Medical Biology, The Arctic University of Norway, Tromsø

**Bevezetés:** Az antifoszfolipid szindróma (APS) egy szisztémás autoimmun betegség, melyet klinikailag thrombotikus események, ismétlődő vetélések valamint thrombocytopenia jellemez laboratóriumiilag pedig antifoszfolipid antitestek jelenléte. Az APS pontos pathomechanizmusa nem ismert, ezért vizsgálatainkban az anti- $\beta_2$ -glycoprotein I (anti- $\beta_2$ GPI) hatását vizsgáltuk thrombin képződésre különböző típusú humán plazmákban.

**Módszerek:** Az anti- $\beta_2$ GPI IgG autoantitesteket 12 APS-ben szenvedő betegből izoláltuk. A kritériumok a lupus anticoagulans megléte valamint az anti-kardiolipin és anti- $\beta_2$ GPI autoantitestek jelenléte volt, amennyiben ez utóbbi legalább 25x meghaladta a felső referencia határt. Az anti- $\beta_2$ GPI IgG antitesteket affinitás kromatográfiával tisztítottuk, majd normál plazmához valamint Leiden mutációra nézve heterozigóta és prothrombin 20210 polimorfizmussal rendelkező plazmákhoz adtuk. A biokémiai hatásmechanizmus tisztázásához faktorhiányos plazmákat is felhasználtunk, míg a mikropartikulák hatásának vizsgálatához high-speed centrifugálás előtti és utáni plazmamintákra kifejtett hatásokat vizsgáltunk.

**Eredmények:** Normál gyűjtött plazmában az anti- $\beta_2$ GPI szignifikánsan nyújtotta a Lag Time értékét, összhangban a lupus anticoagulans aktivitással és ugyanakkor szignifikánsan emelte a Peak Thrombin értéket mely prokoaguláns hatásra utal. Az autoantitest ezt a kétarcú hatást mind a Leiden heterozigóta, mind a prothrombin polimorfizmussal plazmában kifejtette, de az időparaméterre gyakorolt hatása jelentősebb volt az utóbbi típusú plazmamintákban. A faktorhiányos plazmákkal végzett vizsgálatok alapján a VII-es faktor elengedhetetlen az időparaméterek megnyújtásához míg az intrinsic útban szereplő alvadási faktorok a Peak Thrombin érték növeléséhez szükségesek. A  $\beta_2$ GPI ligand koncentrációjának emelésével a fenti



thrombin generációt fokozó hatások csökkenthetőek voltak. A thrombin generációt fokozó hatás a plazmából eltávolított mikroparitulák eltávolítása után már nem volt kimutatható.

**Következtetés:** Az anti- $\beta_2$ GPI autoantitestek mind normál, mind thrombophiliás humán plazmákban kifejtik hatásukat eltérő mechanizmusok által.

39. **A luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) és az I. típusú LHRH receptor, mint molekuláris célpont expressziója humán hólyag karcinómában.**

Szabó Zsuzsanna<sup>1</sup>, Dezső Balázs<sup>2</sup>, Szabó Erzsébet<sup>1</sup>, Fodor Klára<sup>1</sup>, Szegedi Krisztián<sup>3</sup>, Harda Kristóf<sup>1</sup>, Dobos Nikolett<sup>1</sup>, Halmos Gábor<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Urológiai Klinika

A hólyagrák a tizedik leggyakrabban észlelt rák típus mindkét nemnél. Világszerte a hólyagrák leggyakoribb típusa az átmeneti sejtés hólyag karcinóma. Napjainkban az onkológiai kutatások egyik kiemelt területe a célzott terápiában targetként használható receptorok vizsgálata. Ígéretes célpontnak tűnnek a peptidhormon-, többek között a luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) receptorok. Az I-es típusú LHRH receptor (LHRH-R-I) expresszióját normál és rosszindulatú szövetekben is igazolták. LHRH receptorok jelenlétét kimutatták emlő-, prosztatata, petefészek-, endometrium-, hasnyálmirigy- és vese karcinoma és uvealis melanoma tumor típusokban. Jelen tanulmánynak célja volt az LHRH és az LHRH-R-I expressziójának vizsgálat humán átmeneti sejtés típusú hólyagrákban.

24 humán hólyagdaganat mintából, valamint különböző szövettani grádusnak megfelelő 3 hólyag karcinóma sejtvonalból (RT-112, UMUC3 és TCCSUP) totál RNS-t izoláltunk. Az LHRH és az LHRH-R-I expresszióját mRNS szinten RT-PCR segítségével vizsgáltuk. Humán hólyag tumoros szövetekben az LHRH-R-I fehérje jelenlétének vizsgálata immunohisztokémiai (IHC), valamint ligand kompetíciós assay-vel történt. Az említett három humán hólyagrakos sejtvonalban az LHRH-R fehérje expresszióját Western blot-módszerrel is tanulmányoztuk.

Az LHRH expresszióját 24 mintából 19-ben (79%) igazoltuk, az LHRH-R-I jelenléte mRNS szinten pedig 24 mintából 20-ban (83%) mutatott pozitívítást. Valamennyi vizsgált minta a patológiai grádus fokozatától függetlenül, immunhisztokémiai vizsgálattal különböző intenzitású pozitívítást mutatott az LHRH-R expresszióját illetően. Az LHRH analógokkal végzett receptor kötési kísérletek pedig specifikus, nagy affinitású kötést mutattak a molekuláris célpontként vizsgált LHRH-R-I receptorhoz. Az LHRH-R fehérje expresszióját Western-blot segítségével mindhárom vizsgált humán hólyagrak sejtvonalban igazoltuk.

Az LHRH-R-I expressziójának előfordulása húgyhólyag tumorokban azt sugallja, hogy az LHRH receptorok jelenléte molekuláris célpontként szolgálhat a hólyagrak citotoxikus LHRH-analógokkal, vagy hatékony LHRH agonista vagy antagonistákkal történő terápiában. A fejlesztés alatt álló célzott daganat terápiás LHRH készítmények hatásmechanizmusa és a tumorok angiogenezise közötti összefüggések felderítése folyamatban lévő további kísérleti munkákkal folytatódik. Eredményeink új utat nyithat a húgyhólyagrak terápiás és diagnosztikai célú LHRH analógjainak továbbfejlesztésében is.

Kutatási támogatás: GINOP 2.3.2-15-2016-00043; NKFIH-1150-6/2019

40. **Az aktivált vérlemezke eredetű miR-223 a mikropartikulákon keresztül képes az endothelsejtek ICAM-1 expresszióját befolyásolni szepikus körülmények között**

Szilágyi Bernadett, Fejes Zsolt<sup>1</sup>, Rusznyák Ágnes<sup>2</sup>, Fenyvesi Ferenc<sup>2</sup>, Halmi Sándor<sup>3</sup>, Griger Zoltán<sup>3</sup>, Kappelmayer János<sup>1</sup>, Nagy Béla Jr<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, ÁOK, <sup>2</sup>Gyógyszertechológiai Tanszék, GYTK, <sup>3</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

**Bevezetés:** Szepszisben a vérlemezkék fokozott aktivációs állapotban keringenek, és nagyobb mennyiségben termelnek mikropartikulákat (MP), melyek számos biológiailag aktív fehérjét és mikroRNS-t szállítanak. A mikroRNS-eket a keringés különböző sejtípusai felvehetik, így ezek a





molekulák képesek befolyásolni bizonyos kórképekben a sejtek funkcióját. Jelen tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogy az aktivált trombocytákból kikerülő miR-223 a MP-on keresztül az endothelsejtekbe jutva képes-e a fokozott ICAM-1 expressziót csökkenteni *in vitro* körülmények között.

**Módszerek:** A trombocytá-eredetű MP-k miR-223 tartalmának endothelsejtekbe történő bejutását úgy vizsgáltuk, hogy humán koronária endothelsejt-kultúrákhoz adtunk szeepszises és egészséges plazma mintákból izolált MP-kat. Áramlási citometriával kvantitáltuk a plazma MP-k mennyiségét, míg immunfluoreszcens mikroszkóppal azok internalizációját detektáltuk az endothelsejtekben. A miR-223-3p és az *ICAM1* cél gén expresszióját RT-qPCR módszerrel, valamint ELISA kit segítségével határoztuk meg a TNF- $\alpha$  kezelt sejt-kultúrákban MP-k jelenlétében és hiányában.

**Eredmények:** A szeepszises betegek fehérvérsejt-depletált trombocytái több MP jelenlétében csökkent miR-223 szintet mutattak a kontrollokhoz képest, míg a szeepszises plazma és MP mintákban magasabb volt a mikroRNS expresszió. A trombin-receptor aktiválta vérelemek esetén szintén alacsonyabb trombocytá és magasabb MP miR-223 szintet mértünk *in vitro*. A szeepszises MP-k jóval nagyobb mértékben internalizálódtak az endothelsejtekbe, mint a kontroll MP-k. A TNF- $\alpha$  kezelés csökkent miR-223 és fokozott *ICAM1* endothelsejt expresszióval járt együtt, míg a MP-k által megemelt miR-223 szint alacsonyabb ICAM1 expressziót okozott mind mRNS, mind fehérje szinten a TNF- $\alpha$ -val előkezelt endothelsejtekben. Kiemelendő, hogy a MP kezelés miR-223 transzkripcióval nem járt együtt, ugyanakkor a miR-223 szint a Dicer1 siRNS kezelés ellenére is jelentősen tudott emelkedni.

**Következtetés:** A trombocytá miR-223 a MP-on keresztül képes modulálni az endothelsejtek ICAM-1 expresszióját, mely egyfajta védő szerepet tölthet be a szeepszis-indukálta gyulladásoz celluláris folyamatokban.

#### 41. Szívizomkárosodások mechanizmusai és gyógyszeres befolyásolhatóságai

Tósaki Árpád

Gyógyszerhatástani Tanszék, Gyógyszerésztudományi Kar, Debreceni Egyetem

A szívizom megbetegéseivel az-az a szívizomkárosodással és infarktussal, mint sejtelhalási típusok, a nekrotikus, az apoptotikus és az autofágia („necroapoptofagia”) elválaszthatatlan összefüggésben áll. A nekrotikus és apoptotikus sejtelhalás mellett, az autofágia mint a sejtelhalás egyik típusa, nemcsak hátrányos következményekkel járhat, hanem ellenőrzött körülmények között előnyök is származhatnak az autofágiás folyamatokból a szívizom számára. Az autofágia egyes útvonalai hasznosak lehetnek a nem-osztódóképes sejtek szöveteiben (pl., idegsejtek, szívizom), hiszen az autofágiás folyamatok segíthetik a sérült, de még nem irreverzibilisen károsodott sejtekben, a már elhalt sejtorganellumok eltávolítását (pl., sérült mitokondriumok: mitofágia). Az autofágia által eltávolított „nem-működő sejttermelékek”, mitokondriumok, fehérje és lipidkomponensek újra felhasználhatóak lesznek a sejtek és szövetek energiaellátásában, s így segítségre szolgálhatnak a reverzibilisen sérült szövetek felépülésében. Állatkísérletekben vizsgáljuk/vizsgáltuk a kamrafibrilláció (hirtelen szívhalál) következményeit az autofágiás, apoptotikus és nekrotikus sejtelhalás szemszögéből.

Tanulmányoztuk, az ATG, Beclin, mTPR, p62 szignáltranszdukciós útvonalakat összefüggésben a hirtelen halált okozó kamrafibrillációval. Vizsgáltuk és jelenleg is vizsgáljuk a szívizomban az infarktusz terület méretére és a szívfunkcióra gyakorolt előnyös hatását a Debreceni Egyetem, Kémiai Tanszéke által előállított aszpirin-molsidomin komplex esetében, amely molekulakomplex képes a nitrogén monoxid (NO) leadására, s így megvédeni (NO-hatás) az iszkémiás szívizom további károsodását a koronária erek tágítása révén. Folyamatosan tanulmányozzuk a H<sub>2</sub>S (kénhidrogén) leadó molekulák (ibuprophen- és acetilszalicilsav-komplex molekulák) esetleges előnyös hatásait is, mint saját egyetemi (GYTK, Gyógyszerészkémiai/Gyógyszerhatástani tanszék) innovatív fejlesztés, a hirtelen szívhalál (kamrafibrilláció) és azt károsító sejtelhalási folyamatokkal szemben. Támogatás: GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (IRONHEART).



**42. Szimpatikus idegaktivitás szívelégtelenség HFrEF és HFmrEF alcsoportjaiban: az alapbetegség szerepe**

Dr. Urbancsek Réka<sup>1</sup>, Forgács Ildikó Noémi<sup>1</sup>, Dr. Papp Tímea<sup>1</sup>, Dr. Boczán Judit<sup>2</sup>, Dr. Barta Judit<sup>1</sup>, Prof. Dr. Édes István<sup>1</sup>, Prof. Dr. Rudas László<sup>3</sup>, Prof. Dr. Csanádi Zoltán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kardiológiai Intézet, <sup>2</sup>Neurológiai Tanszék, Debreceni Egyetem ÁOK, <sup>3</sup>Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szegedi Tudományegyetem

Csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF) ismert a fokozott szimpatikus aktivitás, mely MSNA (muscle sympathetic nerve activity) méréssel vizsgálható. Vitatt, hogy szívelégtelenség iszkémiás (ISZB) és non-iszkémiás volta, azaz alapbetegség, miként befolyásolja az MSNA-t. Az etiológia szerepét a közepesen csökkent ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelenségekben (HFmrEF) eddig még nem vizsgálták.

Célunk volt a HFrEF és HFmrEF csoportokban az MSNA meghatározása, ezen eredményeink összevetése az egészséges önkéntesekben (HC) mért adatokkal ill. az etiológia szerepének vizsgálata.

23 HFrEF csoportú (5 nő; kor: 58±10), 33 HFmrEF csoportú beteget (2 nő; kor:61±10) és 12 egészséges kontrollt (3 nő; kor: 52±11) vontunk be. Mindkét betegcsoportban 11-11 betegnek volt non-iszkémiás eredetű szívelégtelensége. Az MSNA-t nyugalmi fekvő helyzetben a nervus peroneus superficialisban mikroneurográfias technikával mértük, folyamatosan rögzített EKG és folyamatosan, non-invazív módon mért vérnyomással mellet. Az aktivitást a percnként mért kiugrások (burst-ök) számával (burst-frekvencia vagy burst aktivitás), illetve a 100 szívciklusra jutó burst-aránnyal (burst-incidencia) jellemeztük.

Azt találtuk, hogy mindkét HF csoport szignifikánsan eltért a kontroll alanyoktól mind a burst aktivitás (HC: 27±8 burst/min; HFmrEF 41±11 burst/min; HFrEF 58±17 burst/min; HC vs. HFmrEF p<0,001, HC vs. HFrEF p<0,001, HFmrEF vs. HFrEF p<0,001), mind a burst incidencia tekintetében (HC: 38 ±13 burst/100 szívciklus; HFmrEF: 66±17 burst/100 szívciklus; HFrEF: 82±15 burst/100 szívciklus; HC vs. HFmrEF p<0,001, HC vs. HFrEF p<0,001, HFmrEF vs. HFrEF p<0,001).

A HFrEF csoportban ISZB-(12 beteg), illetve nem-ISZB (11 beteg) etiológiával a burst frekvencia (60±18 vs. 57±18 burst/perc), továbbá a burst incidencia (84±13 vs. 81±17 burst/100 ciklus) nem különbözött (p = nem szignifikáns). A HFmrEF csoportban ugyancsak hasonló volt a frekvencia (40±9 vs. 46±14 burst/perc) és az incidencia (64±16 vs. 70±20; p= nem szignifikáns).

A szimpatikus aktivitás a HFmrEF csoportban az egészségesekhez képest kórosan fokozott, de nem éri el a HFrEF csoportban mérhető szintet. Elsőként bizonyítottuk be, hogy a szimpatikus „túl-aktivitás” a HFmrEF csoportban független az alapbetegségtől.

**43. Hidrogén-szulfid (H<sub>2</sub>S) leadó ibuprofén származék H<sub>2</sub>S leadó képességének és hatásainak vizsgálata izolált patkányszívben**

Vass Virág<sup>1</sup>, Szabó Erzsébet<sup>1</sup>, Bereczki Ilona<sup>2</sup>, Debreczeni Nóra<sup>2</sup>, Borbás Anikó<sup>2</sup>, HerczeghPál<sup>2</sup>, Tósaki Árpád<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gyógyszerhatástani Tanszék, <sup>2</sup>Gyógyszerészi Kémia Tanszék, GYTK, Debreceni Egyetem

A hidrogén-szulfid (H<sub>2</sub>S) magas koncentrációban mérgező gáz, viszont alacsony mennyiségben a természetes fiziológiai szabályozási folyamatokban alapvető szerepet játszó molekula, melyet a szervezet maga is termel a sejteiben. Az elmúlt években a H<sub>2</sub>S-t felszabadító molekulák terápiás alkalmazása merült fel, egyes tanulmányok szerint a H<sub>2</sub>S védő hatást gyakorol a szívműködésre iszkémia/reperfúzió során. Az ilyen molekuladonorok H<sub>2</sub>S leadása a szív endotél sejteiben jelen lévő hidrolizáló enzimek által valósul meg. Az ibuprofén szintén hatékonyan csökkenti a gyulladási faktorokat a vérsérumban. Kutatásaink során egy új vízoldékony H<sub>2</sub>S leadó ibuprofén származék, mint molekuladonor hatásait vizsgáltuk iszkémia/reperfúzió során izolált patkányszívben. Kísérleteink folyamán az állatokat i.p. ketaminnal (50 mg/kg) és xylazinnal (10 mg/kg) altattuk. Az anesztézia ellenőrzését követően az állatoknak i.v. heparint (1000 IU/kg) adtunk, majd a mellkas feltárását követően a szívet kanuláltuk az aortán keresztül, s Langendorff módban perfundáltuk. A H<sub>2</sub>S leadó molekula hatását emelkedő



dózisban (0-20  $\mu\text{M}$ ) tanulmányoztuk. A kezelések az iszkémia indukálása előtt - valamint után (utókezelés) történtek 10 percen át. A  $\text{H}_2\text{S}$  koncentrációt a koronáriákon átáramló oldatból határoztuk meg,  $\text{H}_2\text{S}$  detektáló elektrokémiai szenzor segítségével. Az új  $\text{H}_2\text{S}$  leadó ibuprofén molekula kardioprotektív hatását az infarktusz terület kvantitatív meghatározásával erősítettük meg trifenil-tetrazólium-kloridos (TTC) festés segítségével. Eredményeink az általunk alkalmazott  $\text{H}_2\text{S}$  leadó ibuprofén származék iszkémiás szívizomra gyakorolt előnyös hatását jelzik. Az infarktusz területek csökkenését az utókezelt (iszkémiát követő alkalmazása a készítménynek) szívek esetében is kimutattuk. További célunk, hogy a károsodás során létrejövő apoptotikus és autofágias folyamatokat molekuláris markerek -LC3/II, p62, Beclin1 és caspase-3-változásának meghatározásával hozzuk összefüggésbe, amely Western blot és immunhisztokémiai módszerek segítségével történik. Vizsgálataink hozzájárulhatnak hatékonyabb és kevesebb mellékhatással rendelkező terápiás ágensek innovatív kifejlesztéséhez. Támogatás: GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (IRONHEART).

44. **A ferril-hemoglobin gátolja a makrofágok RANKL-indukálta oszteoklaszt-irányú differenciációját és csontreszorpciós aktivitását**

Zavaczki Erzsébet<sup>1,2</sup>, Gáll Tamás<sup>1,2</sup>, Abolfazl Zarjou<sup>3</sup>, Hendrik Zoltán<sup>1,4</sup>, Potor László<sup>1,2</sup>, Tóth Csaba Zsigmond<sup>5</sup>, Méhes Gábor<sup>4</sup>, Anupam Agarwal<sup>3</sup>, Balla György<sup>1,6</sup>, Balla József<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>MTA-DE Vaszkuláris Biológiai és Molekuláris Patofiziológiai Kutatócsoport, <sup>2</sup>Belgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>3</sup>Nephrology Research and Training Center, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, <sup>4</sup>Patológiai Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>5</sup>Sebészeti Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem, <sup>6</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, ÁOK, Debreceni Egyetem

Az atheroszklerotikus plakkok bevértése gyakori jelenség, melynek során a sejtekből kiszabaduló hemoglobin a plakkok oxidatív környezetében gyors oxidáció megy keresztül és ferril-hemoglobin (FHb) képződik. Kalcifikált atheroszklerotikus plakkokban makrofág eredetű oszteoklaszt-szerű sejtek (OLC) találhatóak, melyek jelenléte csontreszorpciós aktivitásuknak köszönhetően egyfajta kompenzációs mechanizmust jelezhetnek a kalcium depozícióval szemben. Munkánk során azt vizsgáltuk, hogy az oxidált hemoglobin milyen hatással van az oszteoklasztok kialakulására, és ezáltal hogyan befolyásolja a kalcium eltávolítását a mineralizált atheroszklerotikus plakkokból.

RAW264.7 makrofágok RANKL-indukálta (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) oszteoklaszt-irányú differenciációját és oszteoklaszt-aktivitását vizsgáltuk oxidált hemoglobin hatására. A hem-oxigenáz-1 (HO-1) szerepét HO-1 gén csendesítésével és HO-1 knockout egerek csontvelő eredetű makrofágjain vizsgáltuk. Az OLC-k jelenlétét a kóros human a. carotis plakkokban immunhisztokémiával vizsgáltuk.

A FHb gátolta a RAW264.7 makrofágok RANKL indukálta csontreszorpciós aktivitást és az oszteoklaszt-specifikus gének (tartrate-resistant acid phosphatase, calcitonin receptor, dendritic cell-specific transmembrane protein és nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1) expresszióját. HO-1 gén-csendesített és HO-1 knockout sejteken bemutattuk, hogy ezek a hatások HO-1-től független mechanizmus szerint működik. A FHb gátolta a közvetlen RANKL-RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B) kapcsolatot, és gátolta az oszteoklasztogenezisben szerepet játszó szignál útvonalak aktivációját. A kalcifikált atheroszklerotikus plakkokban a kalcium depozitumok környezetében nagy számban találhatóak OLC-k, melyek száma bevértett kalcifikált plakkokban jelentősen lecsökken.

Eredményeink azt bizonyítják, hogy a bevértett aterómákban jelenlévő FHb egy olyan különleges mikrokörnyezetet teremt, melyben az oszteoklaszt-szerű sejt mediálta kalcium depozíció eltávolítása akadályozott, ezáltal gátolt az érrendszer endogén kalcium reszorpciós képessége.

