

Orvostudomány I.
Transzlációs medicina
10.30-12.00
Szekciófelelős:
Ács Nóra Krisztina, +36 70 941 0023

Orvos- és Egészségtudomány

		Orvostudomány I. Transzlációs medicina	Orvostudomány Interdiszciplináris I.
	Szekcióelnök:	Dr. Jakus Zoltán Péter (SE)	Prof. Dr. Kellermayer Miklós (SE)
I. panel	10.30-10.45	Demján Virág	Biancovilli, Priscila
	10.45-11.00	Erdei Tamás Dániel	Baráth Barbara
	11.00-11.15	Gyenes Dominik	Szentpéteri Szófia
	11.15-11.30	Dr. Kolostyák Zsuzsanna	Kovács Petra
	11.30-11.45	Gurbi Bianka	Simon Botond
	11.45-12.00	Ágics beatrix	Zhe, Wang
		Orvostudomány Interdiszciplináris II.	
	Szekcióelnök:	Prof. Dr. Igaz Péter (SE)	
II. panel	13.00-13.15	Barth Anita	
	13.15-13.30	Sarkady Ferenc	
	13.30-13.45	Orbán-Kálmándi Rita	
	13.45-14.00	Varga Alexandra Edit	
	14.00-14.15	Szécsényi-Nagy Balázs	
	14.15-14.30	Pónusz Róbert	
	14.30-14.45	Anna Georgina Kopasz	
		Mikrobiológia és immunológia	
	Szekcióelnök:	Dr. Ostorházi Eszter (SE)	
III. panel	15.45-16.00	Bencze Dóra	
	16.00-16.15	Jeles Krisztina	
	16.15-16.30	Katona Melinda	
	16.30-16.45	Prépost Eszter	
	16.45-17.00	Macharia John	

Orvostudomány I.
Transzlációs medicina
10.30-12.00

Szekciófelelős:

Ács Nóra Krisztina, +36 70 941 0023

NMDA receptor moduláció vizsgálata szívizomsejtek iszkémia/reoxigenizációs károsodásában

DEMJÁN Virág

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola, Biokémiai Intézet
Orvos- és Egészségtudományok, Experimentális Kardiológia
demjan.virag@med.u-szeged.hu

Bevezetés: A kardiovaszkuláris megbetegedések közül az iszkémiás szívbetegségek vezetnek a haláloki statisztikákhoz, így az iszkémia/reoxigenizációs károsodás mérséklésének lehetőségei fontos és aktuális kutatási területet jelentenek. A központi idegrendszerben a nem szelektív ionotrop, N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor aktivációja súlyosbíthatja az I/R károsodást stroke-ban. A receptor kifejeződik a szívizomsejtekben is, azonban itt betöltött szerepéről még nem rendelkezünk megalapozott szakirodalmi ismeretekkel. Ezért célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk az NMDA receptor moduláció szerepét a szívizomsejtek I/R károsodásában.

Módszerek: *In vitro* kísérleteinket patkány szív mioblaszt H9c2 sejtvonalon végeztük. A sejteket stresszmentes körülmények között, valamint szimulált iszkémia/reoxigenizációs modellben kezeltük NMDA receptor aktivátorral (NMDA, 25-400 μ M) és gátlóval (MK-801, 7,5-120 μ M), valamint ezek kombinációival. Végpontként a sejtek életképességét calcein festéssel határoztuk meg.

Eredmények: Stresszmentes körülmények között az NMDA és MK-801 kezelések egyike sem befolyásolta a H9c2 sejtek életképességét. Szimulált iszkémia/reoxigenizációs kísérleteinkben az NMDA kezelés koncentrációfüggő módon fokozta a sejtelhalást, 200 és 400 μ M-os koncentrációk esetén szignifikáns mértékben. Az NMDA antagonistá MK-801 javította a sejtek életképességét 7,5 μ M-os koncentrációban alkalmazva (105 ± 2 vs. 100 ± 1 %, $p < 0,05$). Az NMDA kezelés (400 μ M) által indukált sejtelhalást az NMDA receptor antagonistá szignifikánsan mérsékelte.

Konklúzió: Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy az NMDA receptorok aktivációja szerepet játszhat a szív iszkémia/reoxigenizációs károsodásának kialakulásában.

Támogatók: UNKP-19-3-SZTE-47, GINOP-2.3.2-15-2016-00034, 20391-3/2018/FEKUSTRAT, EFOP-3.6.2-16-2017-00006

Orvostudomány I.
Transzlációs medicina
10.30-12.00

Szekciófelelős:

Ács Nóra Krisztina, +36 70 941 0023

Újonnan szintetizált adenozin analóg hatásának funkcionális karakterizálása *ex vivo* patkány jobb és bal pitvar preparátumon

ERDEI Tamás Dániel

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Orvos- és egészségtudományi szekció

erdeitomi9992@gmail.com

A myocardialis adenozinerg mechanizmusok aktivációja számos protektív és reparatív folyamatot indít be. Ennek megfelelően a szív adenozinerg rendszere a cardiovascularis megbetegedések (köztük az ischaemiás szívbetegség és egyes supraventricularis arrythmiák) terápiájára fejlesztett gyógyszerek egy lehetséges, jelenleg még jobbára kiaknázatlan célpontja. A hipoxantin-triciklánó egy a Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémia Tanszékén szintetizált adenozin analóg, melyben az adenint hipoxantin, a ribózt pedig egy morfolinóból kiinduló, kondenzált triciklikus molekularész helyettesíti. Munkánk során a hipoxantin-triciklánó lehetséges hatásait vizsgáltuk a myocardialis A₁ adenozinerg rendszerre, ami számos protektív folyamatot, köztük negatív trop-hatásokat mediál.

A vizsgálatokat hím Wistar patkányokból izolált bal pitvari fülcsén és teljes jobb pitvaron végeztük. A preparátumokat 95% O₂ és 5% CO₂ gázeleggyel szellőztetett, 36 °C-os Krebs oldatot tartalmazó szervkádakban függesztettük fel 10 mN alapfeszüléssel. A bal pitvarokat állandó frekvencián ingereltük (3 Hz; 1 ms; 1-1.5 V), míg a jobb pitvarok spontán húzódtak össze. A pitvarokon kumulatív koncentráció-hatás görbéket vettünk fel először adenzinnal, majd mosás után hipoxantin-triciklánóval, végül mosás nélkül újra adenzinnal. Hatásként a kontrakciós erő és a jobb pitvari frekvencia változását mértük. A bal pitvarokon 8-szulfofenil-teofillin (A₁ és A₂ receptor antagonist) jelenlétében is végrehajtottuk az előbbi protokollt.

Az erőteljesen negatív inotrop és chronotrop adenzinnal szemben a hipoxantin-triciklánó mind a bal, mind a jobb pitvaron mérsékelten pozitív inotropnak, a jobb pitvaron pedig enyhén pozitív chronotropnak mutatkozott. A 8-szulfofenil-teofillin gátolta mind az adenozin, mind a hipoxantin-triciklánó inotrop hatását a bal pitvaron. Az adenozin könnyen legyőzte a hipoxantin-triciklánó hatásait mindkét pitvaron. Eredményeink összegzéseként elmondhatjuk, hogy a hipoxantin-triciklánó a pitvari A₁ adenozin receptoron reverzibilis, ortoszterikus és inverz agonistaként viselkedik.

Témátámogatás: Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának szakmai támogatásával készült (Erdei Tamás egyedi pályázati azonosítója: ÚNKP-19-3-I-DE-308).

Orvostudomány I.
Transzlációs medicina
10.30-12.00

Szekciófelelős:

Ács Nóra Krisztina, +36 70 941 0023

Csökkent izomregeneráció Mer Tirozin Kináz hiányos egér modellben

GYENES Dominik

Debreceni Egyetem Általnos Orvostudományi Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
Orvos- és egészségtudományi szekció, élettan, sportélettan
karacingocska@gmail.com

BEVEZETÉS: Az extenzív mechanikai stressz, trauma gyakran okoz mikro-, és makrosérüléseket a vázizomban, melyet regenerációs folyamat követ. Ezen regeneráció helyi gyulladással veszi kezdetét, ami az elpusztult sejtek eltávolításával, az izomban nyugvó őssejtek aktivációjával, gyulladással sejtek infiltrációjával jár együtt. Munkánk során Mer Tirozin Kináz (MerTK) hiányos egér modellben vizsgáltuk az izomregeneráció folyamatát.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK: A kísérletben vad típusú és MerTK hiányos egerek tibialis anterior izmaiban sérülést váltottunk ki kardiotoxin injektálással, majd a regeneráció különböző szakaszaiban izoláltuk az izmokat és szövettani metszeteken meghatároztuk az izomrostok keresztmetszetét, valamint a nekrotikus terület és zsírszövet mennyiségét. Az izmok kollagenázos emésztését követően mágneses szeparációval CD45⁺ fehérvérsejteket izoláltunk, amelyekben kvantitatív PCR segítségével vizsgáltuk a génexpressziós mintázatot.

EREDMÉNYEK: MerTK hiányában szignifikánsan csökken a regenerálódó izomrostok átmérője és megnő a kisebb átmérőjű rostok gyakorisága. A nekrotikus izomrostok és az adipociták száma szignifikánsan nagyobb volt a MerTK hiányos izmokban a vad típusúhoz hasonlóan. A regenerálódó izomból izolált CD45⁺ fehérvérsejtek génexpressziójában nem találtunk jelentős eltérést a két egértörzs között. MerTK hiányos makrofágok szignifikánsan kevesebb nekrotikus sejtet voltak képesek felvenni a vad típusúhoz képest.

KÖVETKEZTETÉS: A MerTK hiányos egerek regenerálódó izomrostjaiban a csökkent keresztmetszeti átmérő és megnövekedett nekrotikus izomrost, adipocita szám az izomregeneráció zavarára utal, aminek hátterében a makrofágok csökkent fagocita képessége állhat. Eredményeink a továbbiak során hozzájárulhatnak a különböző izomdegenerációval járó betegségek kialakulásának mélyebb megértéséhez.

Támogató: EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009

Orvostudomány I.
Transzlációs medicina
10.30-12.00
Szekciófelelős:
Ács Nóra Krisztina, +36 70 941 0023

Az Egr2 transzkripciós faktor myeloid specifikus jelentőségének vizsgálata LPS-indukált ARDS modell alkalmazásával

DR. KOLOSTYÁK Zsuzsanna

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
Debreceni Egyetem, Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola
Immunológia

kolostyak.zsuzsanna@med.unideb.hu

Az akut respiratórikus distressz szindróma (ARDS) kifejezett tüdőkárosodást kiváltó megbetegedés. A folyamat során kialakuló gyulladással válasz következményeként hypoxaemia és hypercapnia alakul ki, mely az életet is veszélyezteti. Az ARDS gyakori szövődménye a Gram negatív baktériumok általi sepsisnek. A kialakulás hátterében a véráramba jutó bakteriális komponens, a lipopoliszacharid (LPS) jelentősége bizonyított. Az ARDS klinikai terápiája a fertőző patogén eliminálásán, ill. a mechanikus légzéstámogatáson alapul. A kórkép mortalitása jelenleg kb. 50% körüli, ezért a betegség kialakulásának és lezajlásának pontos molekuláris feltérképezése kiemelt fontosságú a potenciális új terápiás célpontok azonosítása szempontjából. Az ARDS-ben kialakuló gyulladásban az alveoláris makrofágok (AM) központi szerepet töltenek be. Az Early Growth Response 2 (Egr2) transzkripciós faktor, az elmúlt években leírásra került, mint az AM-okban magasan kifejeződő szignálfüggő transzkripciós faktor, azonban az LPS hatására kialakuló ARDS-ben betöltött szerepét még nem tanulmányozták.

Munkánk során célul tűztük ki az LPS-indukált ARDS egérmodelljének beállítását, valamint ennek alkalmazása segítségével az Egr2 szerepének vizsgálatát a folyamatban.

Az egerek LPS kezelését (40 µg/egér) nazális és intratracheális módon végeztük. Ezt követően a tüdő alveoláris terében jelen lévő sejteket bronchoalveoláris mosás segítségével izoláltuk. Az izolált sejtek analízise citospint követő May-Grünwald-Giemsa festéssel, RT-qPCR, ill. áramlási citometria alkalmazásával történt. Az Egr2 szerepének meghatározására C57BL6 háttérű LysMCre rendszerrel myeloid specifikusan géniütiált állatokat használtunk.

Munkánk során az LPS-indukált ARDS modell beállítása sikeres volt. A gyulladás lefolyását az ismert LPS célgének (pl. Il1a, Casp1, Tlr4) mRNS szint emelkedése alapján kvantifikáltuk. A folyamatban során az AM-ok Egr2 expressziója szignifikánsan indukálódik. Emellett igazoltuk, hogy az Egr2 hiányában az LPS hatására szabályozódó gének mRNS szinten különbségeket mutatnak. Eredményeink valószínűsítik, hogy az Egr2-nek jelentősége lehet az LPS-indukált ARDS kialakulásában és lezajlásában. További vizsgálatokkal érdemes a transzkripciós faktor terápiás alkalmazhatóságát tanulmányozni.

Orvostudomány I.
Transzlációs medicina
10.30-12.00
Szekciófelelős:
Ács Nóra Krisztina, +36 70 941 0023

Orvostudomány I.
Transzlációs medicina
10.30-12.00

Szekciófelelős:

Ács Nóra Krisztina, +36 70 941 0023

MEK, mint potenciális indirekt célpont vizsgálata fej-nyaki tumorok *in vitro* modelljében

GURBI Bianka

MTA-SE Patobiokémiai Kutatócsoport

Orvos- és Egészségtudomány

gurbi.bianka@gmail.com

A fej-nyaki laphámrák (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) egy gyűjtőfogalom, amely magába foglalja a szájüreg (oral cavity), a garat (pharynx) és a gége (larynx) ilyen típusú megbetegedéseit. Hazánkban a férfiak körében a negyedik leggyakoribb tumortípus, halálozást tekintve pedig a harmadik helyen szerepel. Fej-nyaki tumorok kezelésénél a leggyakrabban alkalmazott kezelések a cetuximab, a kemoradioterápia és az indukciós kemoterápia.

Az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) a tirozin-kináz receptorok családjába tartozik. A Ras/Raf/MEK/ERK és az Akt/mTOR jelátviteli útvonalak aktiválásán keresztül szerepe van a sejtek növekedésében, szaporodásában, túlélésében, migrációjában és differenciációjában. Az EGFR-t a fej-nyaki tumorok kb. 90%-a termeli túl. Az EGFR gátlása fej-nyaki tumorokban az egyetlen engedélyezett célzott terápia (cetuximab), azonban a kezelés sikerességének előrejelzése nehézkes, mivel a fehérje expressziója és az anti-EGFR terápia hatékonysága gyakran nem korrelál egymással.

A Ras/Raf/MEK/ERK jelátviteli útvonal a sejtek proliferációjának, túlélésének, migrációjának és differenciációjának szabályozásában vesz részt. Klinikai relevanciája fej-nyaki tumorokban a KRAS és a BRAF mutációknak lehet, bár egyik sem túl gyakori. Vizsgálatuk mégis fontos, mert jelenlétük EGFR inhibitorokkal szembeni rezisztenciát okoz. Habár a Ras/Raf/MEK/ERK útvonal tagjai közül az első kettő génjei gyakran mutálódnak, azonban eddig nem találtak ellenük kellően hatékony gátlószert. Ezért jelenleg ezt az útvonalat a Ras és Raf fehérjék által foszforilált kinázok - általában a MEK - gátlásával inaktíválják.

Munkánk során célul tűztük ki potenciális terápiás célpontok azonosítását és gátlásuk vizsgálatát fej-nyaki tumor sejtvonalakon, ezáltal modellezve a személyre szabott daganatterápia lehetőségeit. Kutatásunk során vizsgálatainkat HPV-negatív fej-nyaki tumor sejtvonalakon végeztük, amelyek a Detroit 562 (pharynx), a FaDu (hypopharynx) és az SCC25 (oropharynx) voltak. MTT módszer segítségével mértük a sejtproliferáció gátlását különböző jelátviteli útvonalakon, melyek közül behatóbban az EGFR- (afatinib, erlotinib) és a MEK-gátlókkal (selumetinib, trametinib) foglalkoztunk. A sejtvonalak fehérjeexpressziós profilját és a gátlószerek hatását a különböző jelátviteli útvonalakra Western-blot analízissel tanulmányoztuk.

Vizsgálatunk során jelentős eltérést tapasztaltunk a különféle daganatsejtvonalak fehérje foszforilációjában és MEK-gátlószerek iránti érzékenységében, de a fehérje expresszióban és EGFR-gátlókkal szembeni szenzibilitásban nem tapasztaltunk számottevő különbséget. A MEK-gátlószerek közül a trametinib fejtett ki nagyobb hatást, amelyre az SCC25 sejtvonalt bizonyult a legérzékenyebbnek. Ez vizsgálataink alapján azzal magyarázható, hogy ebben a sejtvonaltban az

Orvostudomány I.
Transzlációs medicina
10.30-12.00

Szekciófelelős:

Ács Nóra Krisztina, +36 70 941 0023

EGFR és az ERK aktivitása kiemelkedően magas a vizsgált fehérjék közül, valamint nem érvényesül a MEK gátlás hatására bekövetkező EGFR és Akt aktiváció.

Feltételezésünk szerint az ERK gátlásakor bekövetkező EGFR aktiváció és ezáltal az Akt fokozott aktivitásának megjelenése nem az EGFR fokozott mennyiségével, hanem az EGFR Y1068 oldalláncának aktivitásával van összefüggésben.

The mammalian target of rapamycin is essential to cytosolic receptor-mediated dendritic cell functions

ÁGICS Beatrix

¹Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen

²Doctoral School of Molecular Cellular and Immune Biology, University of Debrecen

Medical science (Immunology)

agics.beatrix@med.unideb.hu

Introduction: As professional antigen-presenting cells, dendritic cells (DC) provide an essential link between innate and adaptive immunity. The unique feature allows DCs to take up, process, present and deliver antigens into the lymphoid tissues where they interact with naive T cells and initiate their activation, expansion and differentiation. DC functions are tightly regulated by the mammalian target of rapamycin (mTOR) that controls numerous cellular processes of DCs including cellular metabolism, transcriptional responses, development, maturation, antigen processing, cytokine production, and T cell stimulatory activity. Previously mTOR was identified as a critical regulator of Toll-like receptor-dependent DC activation, however the role of mTOR in the regulation of RIG-I-like receptor (RLR)-mediated DC functions has not been explored yet.

Aim: Our goal is to study the possible modulatory effects of mTOR on the outcomes of RLR-mediated immune responses in human DCs.

Methods: Human monocyte-derived DCs were pre-treated with mTOR complex 1 inhibitor, rapamycin at therapeutically achievable concentrations then activated with specific RLR ligands. Changes in RLR-mediated responses of DCs were monitored by Q-PCR, flow cytometry analysis, ELISA, lactate-assay and western blotting, whereas their T-cell activating capacity was examined by CFSE assay and intracellular flow cytometry after co-culturing with naïve CD8⁺ T cells.

Results: We found that mTOR inhibition did not induce remarkable changes in RLR-mediated expression of cell surface molecules, however significantly decreased the RLR-induced pro-inflammatory and polarizing cytokine secretion of DCs. Furthermore, mTOR blockade impaired the activation-induced glycolytic transition in the cells and diminished the ability of RLR-stimulated DCs to promote the proliferation and generation of IFN-gamma producing CD8⁺ T cells.

Conclusion: Our results demonstrate that the regulatory function of mTOR is also essential to elicit RLR-induced activation, cytokine production and T cell stimulation of human DCs providing additional insight into the complexity of mTOR-mediated DC functions.

Funding: NKFIH FK 128294 and GINOP-2.3.2-15-2016-00050 projects, UNKP-19-4 New National Excellence Program of the Ministry for Innovation and Technology managed by the National Research, Development and Innovation Office and the János Bolyai Research Scholarship from the Hungarian Academy of Sciences.

Orvostudomány I.
Transzlációs medicina
10.30-12.00
Szekciófelelős:
Ács Nóra Krisztina, +36 70 941 0023