



**A MAGYAR
ÉLETTANI TÁRSASÁG**

79. VÁNDORGYŰLÉSE

**ÉS A MAGYAR MIKROCIRKULÁCIÓS
ÉS VASZKULÁRIS BIOLÓGIAI TÁRSASÁG**

2015. ÉVI KONFERENCIÁJA

Szeged, 2015. május 27 – 30.

**Szent-Györgyi Albert Oktatási Központ
6720 Szeged, Dóm tér 13.**

A MÉT VÁNDORGYŰLÉSEI ÉS ELNÖKEI:

1.	1931.	Tihany	Verzár Frigyes	41.	1975.	Szeged	Szekeres László
2.	1932.	Pécs	Mansfeld Géza	42.	1976.	Budapest	Hársing László
3.	1933.	Szeged	id. Issekutz Béla	43.	1977.	Pécs	Tigyi József
4.	1934.	Budapest	Vámosy Zoltán	44.	1978.	Debrecen	Szilágyi Tibor
5.	1935.	Debrecen	Went István	45.	1979.	Szeged	Fehér Ottó
6.	1936.	Tihany	Entz Géza	46.	1981.	Budapest	Ádám György
7.	1937.	Szeged	Szent-Györgyi Albert	47.	1982.	Pécs	Grastyán Endre
8.	1938.	Budapest	Beznák Aladár	48.	1983.	Debrecen	Kövér András
9.	1939.	Keszthely	Gelei József	49.	1984.	Szeged	Telegdy Gyula
10.	1940.	Budapest	Belák Sándor	50.	1985.	Budapest	Kovách Arisztid
11.	1941.	Debrecen	Jeney Endre	51.	1986.	Keszthely	S. Rózsa Katalin
12.	1942.	Kolozsvár	Méhes Gyula	52.	1987.	Pécs	Kovács Sándor
13.	1943.	Szeged	Jancsó Miklós	53.	1988.	Szeged	Guba Ferenc
14.	1948.	Pécs	Lissák Kálmán	54.	1989.	Debrecen	Kertai Pál
15.	1949.	Budapest	Rusznák István	55.	1990.	Budapest	Pethes György
16.	1950.	Szeged	ifj. Issekutz Béla	56.	1991.	Szeged	Nagy Sándor
17.	1951.	Debrecen	Kesztyűs Lóránd	57.	1992.	Pécs	Szolcsányi János
18.	1952.	Budapest	Bálint Péter	58.	1993.	Debrecen	Kovács László
19.	1953.	Pécs	Donhoffer Szilárd	59.	1994.	Budapest	Fonyó Attila
20.	1954.	Budapest	Straub F. Brunó	60.	1995.	Budapest	Juhász-Nagy Sándor
21.	1955.	Szeged	Hetényi Géza	61.	1996.	Szeged	Benedek György
22.	1956.	Debrecen	Vályi-Nagy Tibor	62.	1997.	Pécs	Lénárd László
23.	1957.	Pécs	Kerpel-Fronius Ödön	63.	1998.	Debrecen	Fachet József
24.	1958.	Budapest	Sós József	64.	1999.	Budapest	Monos Emil
25.	1959.	Szeged	Huszák István	65.	2000.	Budapest	Vizi E. Szilveszter
26.	1960.	Debrecen	Tankó Béla	66.	2001.	Szeged	Jancsó Gábor
27.	1961.	Pécs	Cholnoky László	67.	2003.	Pécs	Szelényi Zoltán
28.	1962.	Budapest	Törő Imre	68.	2004.	Debrecen	Szűcs Géza
29.	1963.	Budapest	Törő Imre	69.	2005.	Budapest	Szollár Lajos
30.	1964.	Szeged	Obál Ferenc	70.	2006.	Szeged	Toldi József
31.	1965.	Szeged	Obál Ferenc	71.	2007.	Pécs	Karádi Zoltán
32.	1966.	Pécs	Flerkó Béla	72.	2008.	Debrecen	Tósaki Árpád
33.	1967.	Pécs	Flerkó Béla	73.	2009.	Budapest	Rosivall László
34.	1968.	Debrecen	Bot György	74.	2010.	Szeged	Boros Mihály
35.	1969.	Budapest	Kemény Armand	75.	2011.	Pécs	Koller Ákos
36.	1970.	Szeged	Karády István	76.	2012.	Debrecen	Csernoch László
37.	1971.	Tihany	Salánki János	77.	2013.	Budapest	Pavlik Gábor
38.	1972.	Budapest	Gömöri Pál	78.	2014.	Budapest	Hunyady László
39.	1973.	Pécs	Andik István	79.	2015.	Szeged	Bari Ferenc
40.	1974.	Debrecen	Varga Emil				

Köszöntő

A Szervező bizottság nevében tisztelettel és szeretettel köszöntöm, mint a Magyar Élettani Társaság LXXIX vándorgyűlésének résztvevőjét. Megtisztelő elismerés számunkra, hogy ismét városunkban kerülhet sor a MÉT hagyományos konferenciájára.

Társaságunk évenként tartott vándorgyűlése a legrégebbi és a legnemesebb hagyományokkal rendelkezik hazánkban az élettudományok területén. Az első, 1931-ben Tihanyban tartott találkozó óta, amelyet Verzár Frigyes professor szervezett, a négy egyetemi város (Budapest, Debrecen, Pécs és Szeged) felváltva ad otthont a tudományos rendezvénynek azzal, hogy alkalmanként a MÉT vissza-visszatér a Balaton partjára is. A MÉT vándorgyűlését több alkalommal társ tudományos társaságokkal együtt szervezi. Ebben az évben a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társasággal tartjuk együtt a Vándorgyűlést.

Konferenciánk célja, hogy seregszemlét biztosítson az élettudományoknak, essen szó a tudomány jelenéről és jövőjéről. Több nemzetközileg is elismert előadótól várjuk, hogy ismertesse meg a hallgatóságot új tudományos eredményeivel, kerüljön sor élénk vitákra és hatékony eszmecserékre. A vándorgyűlés résztvevői között szeretnénk üdvözölni mindazokat a kutatókat, egyetemi oktatókat, PhD hallgatókat, tudományos diákkörökben tevékenykedő hallgatókat, akik be szeretnék mutatni az élettan, a farmakológia, kórélettan terén elért legújabb eredményeiket. Természetesen szívesen látjuk a klinikai kutatásokban résztvevő kollégákat is.

A magas színvonalú tudományos program mellett szeretnénk olyan szabadidős tevékenységet is kínálni, amely emlékeztetéssé teszi a Szegeden töltött napokat.

Sok szeretettel üdvözöljük Szegeden, a MÉT-en!

Üdvözlettel a Szervező Bizottság nevében:

Bari Ferenc
a Vándorgyűlés elnöke

A TUDOMÁNYOS BIZOTTSÁG TAGJAI:

Bari Ferenc	Farkas Eszter	Sáry Gyula
Boros Mihály	Hegyi Péter	Siklós László
Csont Tamás	Peták Ferenc	Toldi József
Domoki Ferenc	Rakonczay Zoltán	Varró András

A SZERVEZŐ BIZOTTSÁG TAGJAI:

Bari Ferenc	Peták Ferenc
Domoki Ferenc	Koncz Istvánné Hartai Margit
Farkas Eszter	

TUDOMÁNYOS INFORMÁCIÓK:

Bari Ferenc	Peták Ferenc
Domoki Ferenc	Farkas Eszter

SZTE ÁOK, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet

E-mail: office@dmi.u-szeged.hu, Tel.: +36 62/545-077

ÁLTALÁNOS INFORMÁCIÓK:

Tülkös Anett
Régió-10 Kft.
6720 Szeged, Dugonics tér 12.
Tel: +36 20/469-6190
Email: info@regio10.hu

TÁMOGATÓK, KIÁLLÍTÓK:

Auro-Science Consulting Kereskedelmi Kft.

Biomedica Hungaria Kft.

Carl Zeiss Technika Kft.

REGISZTRÁCIÓ:

2015. május 27.	szerda	12 ⁰⁰ – 18 ³⁰
2015. május 28.	csütörtök	8 ⁰⁰ – 18 ³⁰
2015. május 29.	péntek	8 ⁰⁰ – 18 ³⁰
2015. május 30.	szombat	8 ⁰⁰ – 12 ³⁰

TOVÁBBKÉPZÉSI PONTOK:

A kongresszus akkreditációja orvosok részére folyamatban van. A részvétel igazolása a regisztráció alapján történik.

TECHNIKAI TUDNIVALÓK:

Az előadásokon a vetítés projektorral történik. A prezentációkat kérjük leadni az adott szekció előadótermében, legkésőbb az aktuális szekció megkezdése előtt 20 perccel.

A bejelentett előadások időtartama: 10 perc + 5 perc diskuszió. A szimpóziumi előadások időtartama 15 perc + 5 perc vita. A felkért előadások időtartama: 45 perc, vitával együtt.

A poszterek bemutatására a jelzett szekcióban 5 perc áll majd a szerzők rendelkezésre, melyet 2 perc vita követ. Posztertábla mérete: 90 × 120 cm (szélesség × magasság). A poszterek rögzítéséhez a megfelelő eszközöket a helyszínen biztosítjuk.

A posztereket kérjük a megjelölt napokon bemutatni:

P1–P3: május 27–28.

P4–P6: május 29–30.

a kijelölt poszter állványon.

A P1–P3 szekció posztereit kérjük május 28-án este 18³⁰ óráig eltávolítani.

PARKOLÁSI INFORMÁCIÓK:

A központ és környéke parkoló zónába esik, pénteken 8⁰⁰ – 18⁰⁰ között a közterületen történő parkolás fizetős.

SMS parkolójegy vásárlást javaslunk, melynek menete a következő:

küldjön SMS-t a 06-20/30/70-4444-660-as telefonszámra a gépjármű forgalmi rendszámának, illetve a megvásárolni kívánt parkoló szelvény (negyedes: „ne”, felező: „fe”, egész: „eg”, napi: „na”) első két betűjének megadásával. (pl.: ABC123,ne). A közterület mellett még a Tisza Lajos körút Honvéd tér sarkán található parkolóházat ajánljuk.

		'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)	'B' terem – Issekutz Béla terem	
Szerda Május 27.	13 ³⁰ –14 ⁰⁰	Acta Physiologica Hungarica Szerkesztőségi Ülés		
	14 ⁰⁰ –14 ⁴⁵	MÉT Elnökségi Ülés		
	14 ⁴⁵ –15 ⁴⁵	MÉT Vezetőségi Ülés		
	16 ⁰⁰ –16 ⁴⁵	PE1. Bari Ferenc		
	16 ⁴⁵ –17 ⁰⁰	Szünet		
	17 ⁰⁰ –18 ³⁰	S1. Neurodegeneration, neuroregeneration, neuroprotection	S2. Gyulladásos betegségek immunológiai és patogenetikai háttere	
Csütörtök Május 28.	8 ³⁰ –9 ¹⁵	PE2. Ungvári Zoltán		
	9 ¹⁵ –10 ³⁰	E1. Kardiovaszkuláris élettan I.	S3. A transzlációs kutatások perspektívája a neuropszichiátriai megbetegedésekben	
	10 ³⁰ –10 ⁴⁵	Szünet		
	10 ⁴⁵ –12 ³⁰	S4. A mikrokeringés szerkezetének és működésének szöveti specialitásai	S5. Légzésfiziológia: légzésfunkció és gázcseré összefüggései	
	12 ³⁰ –13 ³⁰	Ebédszünet		
	13 ³⁰ –14 ³⁰	P1. A bőr élettana, P2. Az idegrendszer élettana I., P3. Molekuláris fiziológia		
	14 ³⁰ –15 ¹⁵	PE3. Sahin-Tóth Miklós		
	15 ¹⁵ –15 ³⁰	Szünet		
	15 ³⁰ –17 ³⁰	S6. Látás: friss eredmények	S7. Mitochondria and Reactive Oxygen Species in Health and Disease	
	17 ³⁰ –18 ³⁰	MÉT Közgyűlés		
Péntek Május 29.	8 ³⁰ –9 ¹⁵	PE4. David Busija		
	9 ¹⁵ –11 ¹⁵	S8. Az agyi keringés rendellenességei	S9. Szív és kardioprotekció	
	11 ¹⁵ –11 ³⁰	Szünet		
	11 ³⁰ –12 ³⁰	E2. A 2015. évi XXXII. OTDK Orvos- és Egészségtudományi Szekció, Élettani és Kórélettan nyertes előadói	E3. Kardiovaszkuláris élettan II.	
	12 ³⁰ –13 ³⁰	Ebédszünet		
	12 ³⁰ –13 ⁰⁰	A Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Taggyűlése		
	13 ³⁰ –14 ³⁰	P4. A gasztrointesztinális rendszer élettana, P5. Az idegrendszer átkettana II., P6. Kardiovaszkuláris fiziológia		
	14 ³⁰ –15 ¹⁵	PE5. Hajós Mihály		
	15 ¹⁵ –16 ⁴⁵	S10. Újdonságok az epithelialis iont- ranszporterek szabályozásában	S11. Multidisciplinary approaches in endocrine research – from molecules to patients	
	16 ⁴⁵ –17 ⁰⁰	Szünet		
17 ⁰⁰ –18 ³⁰	E4. Légzés- és izomélettan	E5. Molekuláris fiziológia		
Szombat Május 30.	8 ³⁰ –9 ¹⁵	PE6. Mari Zoltán		
	9 ¹⁵ –10 ¹⁵	PE7. Annaházi Anita (9 ¹⁵ –10 ⁰⁰)	E6. Immunológia	
	10 ¹⁵ –10 ³⁰	Szünet		
	10 ³⁰ –12 ³⁰	S12. Fiatal Élettudományi Kutatók Fóruma: Vaszkuláris élettan, kórélettan, farmakológia	S13. Öregedés: szabályozási folyamatok	

2015. MÁJUS 27. SZERDA

13³⁰ – 14⁰⁰ **ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA SZERKESZTŐSÉGI ÜLÉS**
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)

14⁰⁰ – 14⁴⁵ **MÉT ELNÖKSÉGI ÜLÉS**
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)

14⁴⁵ – 15⁴⁵ **MÉT VEZETŐSÉGI ÜLÉS**
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)

16⁰⁰ – 16⁴⁵ **PEI.**
Bari Ferenc: Optikai módszerek az agyi vérkeringés szabályozás vizsgálatában
SZTE ÁOK ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET
Üléseelnök: *Csernoch László*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)

16⁴⁵ – 17⁰⁰ SZÜNET

17⁰⁰ – 18³⁰ **S1. NEURODEGENERATION, NEUROREGENERATION, NEUROPROTECTION**
Üléseelnök: *Toldi József*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)

S1.1 *Burda Jozef: Ischemic tolerance in the injection*
INSTITUTE OF NEUROBIOLOGY, SAS, KOSICE, SLOVAKIA

S1.2 *Nógrádi Antal: Cell-based repair of the injured spinal cord – what can we learn from stem cells?*
SZTE ÁOK ANATÓMIAI, SZÖVET- ÉS FEJLŐDÉSTANI INTÉZET

S1.3 *Siklós László: Chronic degeneration versus acute lesion models of motor neurons for protective trials*
MTA SZBK BIOFIZIKAI INTÉZET

S1.4 *Majláth Zsófia: Kynurenines and CNS disorders*
SZTE ÁOK NEUROLÓGIAI KLINIKA

S1.5 *Gellért Levente: Investigation of the endogenous kynurenine system in C57Bl/6j mice. Future perspectives of conditional kynurenine mutant lines*
SZTE TTIK ÉLETTANI, SZERVEZETANI ÉS IDEGTUDOMÁNYI TANSZÉK

17⁰⁰ – 18³⁰ **S2. GYULLADÁSOS BETEGSÉGEK IMMUNOLÓGIAI ÉS PATOGENETIKAI HÁTTERE**

Üléselnökök: *Rakonczay Zoltán, Hegyi Péter*

Helyszín: 'B' terem – Issekutz Béla terem

S2.1 *Kemény Lajos: Keratinociták szerepe gyulladásos bőrbetegségek patogenezisében*

SZTE ÁOK BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS ALLERGOLÓGIAI KLINIKA

S2.2 *Mócsai Attila: Jelátviteli folyamatok autoimmun gyulladásos betegségmodellekben*

SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET ÉS MTA-SE „LENDÜLET” GYULLADÁSÉLETTANI KUTATÓCSOPORT

S2.3 *Farkas Klaudia: A gyulladásos bélbetegségek ismeretlen pathogenesisise*

SZTE ÁOK I. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA

S2.4 *Rakonczay Zoltán: Terápiás célpontok akut pancreatitisben*

SZTE ÁOK I. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA

19⁰⁰ **FOGADÁS**

2015. MÁJUS 28. CSÜTÖRTÖK

- 8³⁰ – 9¹⁵ **PE2.**
Ungvári Zoltán: You are as old as your arteries – and microvessels
DEPARTMENT OF GERIATRIC MEDICINE, REYNOLDS OKLAHOMA CENTER ON AGING
Üléselnök: *Farkas Eszter*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- 9¹⁵ – 10³⁰ **E1. KARDIOVASZKULÁRIS ÉLETTANI.**
Üléselnök: *Pavlik Gábor*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- E1.1 *Pavlik Gábor: A bal és jobb kamra morfológiai és funkcionális edzettségi jelei különböző életkorokban*
TESTNEVELÉSI EGYETEM EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI ÉS SPORTORVOSI TANSZÉK
- E1.2 *Kui Péter: Szívizom-hipertrofia modell beállítása nyulakban*
SZTE ÁOK II. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA ÉS KARDIOLÓGIAI KÖZPONT
- E1.3 *Ines Drenjancevic: Cardiovascular health and gender differences in microvascular reactivity in young healthy adults: are men from Mars and women from Venus?*
UNIVERSITY JOSIP JURAJ STROSSMAYER OSIJEK, FACULTY OF MEDICINE
OSIJEK, DEPT OF PHYSIOLOGY AND IMMUNOLOGY
- E1.4 *Pósa Anikó: Az ösztrogén-hiány következményeként kialakuló keringési és gyulladásoz folyamatok vizsgálata patkány modellen*
SZTE TTIK ÉLETTANI, SZERVEZETTANI ÉS IDEGTUDOMÁNYI TANSZÉK,
FIZIOLÓGIAI ÉS GLP TOXIKOLÓGIA LABOR
- 9¹⁵ – 10³⁰ **S3.A TRANZSLÁCIÓS KUTATÁSOK PERSPEKTÍVÁJA
A NEUROPSZICHIÁTRIAI MEGBETEGEDÉSEKBE**
Üléselnök: *Horváth Gyöngyi*
Helyszín: 'B' terem – Issekutz Béla terem
- S3.1 *Büki Alexandra: Komplex viselkedési mintázat vizsgálata egy új szkizofrénia patkány modellen*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

- S3.2 *Kékesi Gabriella: Egy komplex szkizofrénia patkánymodell helye a translációs kutatásokban*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- S3.3 *Oláh Zita: Az adenzin kináz kettős szerepe a stresszhatásban*
SZTE ÁOK PSZICHIÁTRIAI KLINIKA
- S3.4 *Várhelyi Zoltán Pál: Modellezett stressz és "adipokínok"*
SZTE ÁOK PSZICHIÁTRIAI KLINIKA
- 10³⁰ – 10⁴⁵ SZÜNET
- 10⁴⁵ – 12³⁰ **S4. A MIKROKERINGÉS SZERKEZETÉNEK ÉS MŰKÖDÉSÉNEK SZÖVETI SPECIALITÁSAI – MAGYAR MIKROCIRKULÁCIÓS ÉS VASZKULÁRIS BIOLÓGIAI TÁRSASÁG (MMVBT) SZIMPÓZIUMA**
Üléselnökök: *Koller Ákos, Nádasy György*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- S4.1 *Somfai Gábor Márk: A retina mikrocirkulációjának funkcionális vizsgálata in vivo*
SE ÁOK SZEMÉSZETI KLINIKA
- S4.2 *Nádasy György: Koronária keringés és a Murray törvény*
SE KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET
- S4.3 *Koller Ákos: A hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) eltérő vasomotor választ hoz létre perifériás és agyi artériákban, melyek az életkorral differenciáltan károsodnak*
TESTNEVELÉSI EGYETEM, SEMMELWEIS EGYETEM KÓRÉLETTANI INTÉZET,
PTE ÁOK KÓRÉLETTANI ÉS GERONTOLÓGIAI INTÉZET
- S4.4 *Csiszár Anna: IGF-1 deficiency impairs neurovascular coupling in mice: implications for cerebrovascular aging*
DEPARTMENT OF GERIATRIC MEDICINE, REZNOLDS OKLAHOMA CENTER ON AGING
- S4.5 *Téglás Tímea: Hogyan hat egy passzív testedzési forma az időskori kognitív funkciókra: a pulzáló elektromágneses terápia (EMF) alkalmazásának eredményei idős patkányokban*
TESTNEVELÉSI EGYETEM

- 10⁴⁵ – 12³⁰ **S5. LÉGZÉSFIZIOLÓGIA: LÉGZÉSFUNKCIÓ ÉS GÁZCSERE ÖSSZEFÜGGÉSEI**
Üléselnök: *Peták Ferenc*
Helyszín: 'B' terem – Issekutz Béla terem
- S5.1 *Peták Ferenc: Az alveoláris CO₂ és a kapilláris váz szerepe a ventilációs-perfúziós egyenetlenség minimalizálásban*
SZTE ÁOK ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET
- S5.2 *Babik Barna: Kapnográfia: a klinikai megbízhatósági követés és az elemző élettani monitorozás egysége*
SZTE ÁOK ANESZTEZIOLÓGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS INTÉZET
- S5.3 *Albu Gergely: A gázcserében résztvevő effektív tüdőterefogat mint új, klinikai paraméter?*
HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENÈVE
- S5.4 *Horváth Ildikó: Kémiai légzésfunkciós tesztek: metabolomikai lehetőségek, fizikai korlátok*
ORSZÁGOS KORÁNYI TBC ÉS PULMONOLÓGIAI INTÉZET
- S5.5 *Vadász István: Role and regulation of megalin in resolving acute lung injury*
DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, JUSTUS LIEBIG UNIVERSITY
- 12³⁰ – 13³⁰ EBÉDSZÜNET
- 13³⁰ – 14³⁰ **POSZTER SZEKCIÓ 1–3.**
- POSZTER SZEKCIÓ 1.: A BŐR ÉLETTANA**
Üléselnök: *Sántha Péter*
Helyszín: Szent-Györgyi Albert Oktatási Központ földszinti és első emeleti foyer
- P1.1 *Kothalawala Eliza: Fakultatív patogén baktériumtörzsek hatása humán faggyúmirigy-eredetű sejtek biológiai folyamataira*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, DE-MTA „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT
- P1.2 *Verebi Enikő: Fakultatív pathogén baktériumtörzsek hatása humán keratinociták biológiai folyamataira*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, DE-MTA „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT

- P1.3 *Szabó Pálma Tímea: Növényi kannabinoidok hatása humán faggyúmirigysejtek biológiai folyamataira*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, DE-MTA „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT
- P1.4 *Mihály Johanna: Növényi kannabinoidok hatása humán keratinociták biológiai folyamataira*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, DE-MTA „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT
- P1.5 *Szabó Imre Lőrinc: A humán szőrtüszők komplex (endo)kannabinoid regulációja*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, DE-MTA „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT
- P1.6 *Angyal Ágnes: A humán szebociták endokannabinoid rendszerének vizsgálata*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, DE-MTA „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT
- P1.7 *Markovics Arnold: A kannabidiol lehetséges antitumor hatásainak vizsgálata humán szájüregi laphámcarcinoma eredetű sejteken*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, DE-MTA „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT
- P1.8 *Vasas Nikolett: A TRPV3 ioncsatorna szerepe humán epidermális keratinociták biológiai folyamatának szabályozásában*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, DE-MTA „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT
- P1.9 *Balogh Norbert: Az endocannabinoid rendszer expressziója polymyositisben*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, DE-MTA „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT

POSZTER SZEKCIÓ 2.: AZ IDEGRENSZER ÉLETTANA – I.

Üléselnökök: *Domoki Ferenc, Farkas Eszter*

Helyszín: Szent-Györgyi Albert Oktatási Központ földszinti és első emeleti foyer

- P2.1 *Hormay Edina: A cinguláris kéreg streptozotocin mikroinjekciójának metabolikus hatása laboratóriumi patkányban*
PTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P2.2 *Csetényi Bettina: Íz-percepció működésének cinguláris kérgi IL-1β mikroinjekció után laboratóriumi patkányban*
PTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P2.3 *Szabó István: A medialis orbitofrontalis kéregbe adott streptozotocin mikroinjekció metabolikus és magatartási hatásai patkányban*
PTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

- P2.4 *Garami András: Neuropeptidek testhőmérsékleti hatásának vizsgálata szisztémásan kapszaicin deszenzitizált patkányokban*
PTE ÁOK KÓRÉLETTANI ÉS GERONTOLÓGIAI INTÉZET
- P2.5 *Horváth Gyöngyi: A hőmérséklet variabilitás Poincaré analízise szabadon mozgó patkányban*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P2.6 *Puskás Tamás: Kísérletes képpalkotó eljárással rögzített optikai jelek feldolgozása*
SZTE ÁOK ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET
- P2.7 *Kata Diána: A rosuvastatin anti-inflammatorikus jellegeket serkentő és pro-inflammatorikus tulajdonságokat gátló hatása a bakteriális lipopoliszacharid által aktivált tiszta mikrogliá sejtben*
SZTE ÁOK TTIK SEJTBIOLOGIA ÉS MOLEKULÁRIS MEDICINA TANSZÉK
- P2.8 *Molnár Judit: Jeltovábbító mechanizmusok és proteázok vizsgálata a tumorsejtek vér-agy gáton való transzmigrációjában*
MTA SZBK BIOFIZIKA INTÉZET
- P2.9 *Horváth Gábor: Keresztezett küklipszi stimulusra mért reakcióidő a kontraszt és diszparitás függvényében*
PTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P2.10 *Kristina Krajcovicova: The effect of captopril and melatonin on rat behaviour in various types of experimental hypertension*
INSTITUTE OF PATHOPHYSIOLOGY, SCHOOL OF MEDICINE, COMENIUS UNIVERSITY, BRATISLAVA, SLOVAKIA
- P2.11 *Csabafi Krisztina: A kisspeptin az AVP és a GABA felszabadításával vált ki szorongást*
SZTE ÁOK KÓRÉLETTANI INTÉZET
- P2.12 *Csabafi Krisztina: A kisspeptin-13 hiperalgéziát okozó nőstény és hím egerekben*
SZTE ÁOK KÓRÉLETTANI INTÉZET
- P2.13 *Boczkó Zita Laura: Kisspeptin-13 hatása a patkány vérlemezkék aggregációjára*
SZTE ÁOK KÓRÉLETTANI INTÉZET

- P2.14 *Szakács Júlia: Az obestatin magatartási hatásainak vizsgálata*
SZTE ÁOK KÓRÉLETTANI INTÉZET
- P2.15 *Bagosi Zsolt: Az urokortinok szerepe a HPA tengely szabályozásában*
SZTE ÁOK KÓRÉLETTANI INTÉZET
- P2.16 *Kovács Anita: Effects of RFRP peptides on anxiety and passive avoidance learning in the amygdala*
PTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P2.17 *Büki Alexandra: A cukor preferencia vizsgálata szkizofrénia patkány modellben*
SZTE ÁOK KÓRÉLETTANI INTÉZET
- P2.18 *Reglődi Dóra: Prevenációs lehetőségek Parkinson-kórban: a korai inergazdag környezet hatásának vizsgálata 6-OHDA-indukálta lézióban*
PTE ÁOK ANATÓMIAI INTÉZET, MTA-PTE „LENDÜLET” PACAP
MUNKACSOPORT

POSZTER SZEKCIÓ 3.: MOLEKULÁRIS FIZIOLÓGIA

Üléselnök: *Csernoch László*

Helyszín: Szent-Györgyi Albert Oktatási Központ földszinti és első emeleti foyer

- P3.1 *Kolonics Ferenc: Neutrofil granulocita eredetű extracelluláris vezikulák antibakteriális hatásmechanizmusai*
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P3.2 *Ella Krisztina: A molekuláris óra működésének vizsgálata humán neutrofil granulocitákban*
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P3.3 *Ella Krisztina: A metabolikus változások molekuláris órára gyakorolt hatásainak vizsgálata Neurospora crassában*
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P3.4 *Donkó Ágnes: Nox4 génhányos egér létrehozása új molekuláris biológiai módszerrel*
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P3.5 *Tóth András: A β 2-adrenerg receptor β -arresztin2 kötését befolyásolja az AT1 receptorral történő heterodimerizációja*
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

- P3.6 *Szentandrásyné Gönczi Mónika*: TASK-3 géncsendesítés hatása melanoma sejtek tumorigenezisére
DE BIKÉMIAI ÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI INTÉZET
- P3.7 *Erdélyi László Sándor*: A V2 vazopresszin receptor öröklött I130N funkciónyerő mutációja NSIAD-hoz vezet
MTA-SE MOLEKULÁRIS ÉLETTAN KUTATÓCSOPORT
- P3.8 *Szabó Kamilla*: A plazmamembrán foszfoinozitidek szerepe a kapacitív kalcium beáramlás szabályozásában
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P3.9 *Tóth József*: Monitoring the dynamic change of inositol lipid pools upon EGFR and M3R activation in live cells
MTA-SE MOLEKULÁRIS ÉLETTANI KUTATÓCSOPORT
- P3.10 *Gulyás Gergő*: Plazmamembrán foszfatidil inozitol 4,5-biszfoszfát depléciós rendszert tartalmazó transzgén egér létrehozása
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P3.11 *Soltész-Katona Eszter*: Fehérje-fehérje interakciós partnerek keresésese egy új nagy áteresztőképességű szűrési módszerrel a CB2 receptor fókuszában
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P3.12 *Szakadáti Gyöngyi*: Az 1-es típusú angiotenzin receptor sorsának vizsgálata jelátvitel szelektív aktivációt követően
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P3.13 *Rácz Róbert*: HAT-7 sejtek pH szabályozásában részt vevő transzporterek vizsgálata
SE ORÁLBIOLÓGIAI TANSZÉK
- P3.14 *Sergiu D. Dumitrescu*: Regulation of nitrite reductases by oxygen and hematocrit
LUDWIG Boltzmann Institute for Experimental and Clinical Traumatology, Vienna, Austria
- P3.15 *Kovács Hajnal Anna*: Peroxidazin szerepe PFHR-9 sejtek kollagén IV kereszt kötésében
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

14³⁰ – 15¹⁵ **PE3.**

Sahin-Tóth Miklós: Genetic susceptibility in chronic pancreatitis.

Lessons from hereditary pancreatitis

DEPARTMENT OF MOLECULAR AND CELL BIOLOGY, BOSTON UNIVERSITY
MEDICAL CAMPUS

Üléselnök: *Hegyi Péter*

Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)

15¹⁵ – 15³⁰ SZÜNET

15³⁰ – 17¹⁵ **S6. LÁTÁS: FRISS EREDMÉNYEK**

Üléselnök: *Sáry Gyula*

Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)

S6.1 *Kisvárday Zoltán: Organization of horizontal neural networks in the visual cortex: new data, new challenges*

DE ÁOK ANATÓMIAI, SZÖVET- ÉS FEJLŐDÉSTANI INTÉZET

S6.2 *Buzás Péter: Processing of binocular correlation in the human visual system*
PTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

S6.3 *Nagy Attila: Responses to static and dynamic visual stimulation in the caudate nucleus of behaving cat*

DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, UNIVERSITY OF SZEGED

S6.4 *Rufin Vogels: Representation of bodies in the primate temporal cortex: from fMRI to single cell selectivity*

KU LEUVEN, BELGIUM

S6.5 *Wioletta Waleszczyk: Processing of visual information in the superficial layers of the superior colliculus*

NENCKI INSTITUTE, WARSZAWA, POLAND

- 15³⁰ – 17³⁰ **S7. MITOCHONDRIA AND REACTIVE OXYGEN SPECIES IN HEALTH AND DISEASE**
Üléselnökök: *Boros Mihály, Mészáros András*
Helyszín: 'B' terem – Issekutz Béla terem
- S7.1 *Tretter László: Brain on the rocks? Mitochondrial ROS and energy homeostasis in hypo- and hyperthermic conditions*
SE ÁOK ORVOSI BIOKÉMIAI INTÉZET
- S7.2 *Andrey V Kozlov: Mitochondrial response to systemic inflammation: pathological relevance of the drop in ATP levels*
LUDWIG Boltzmann Institute for Experimental and Clinical Traumatology
- S7.3 *Adelheid Weidinger: Vicious iNOS-mtROS cycle promotes hepatocyte injury in inflammation*
LUDWIG Boltzmann Institute for Experimental and Clinical Traumatology
- S7.4 *Mészáros András: Beneficial and deleterious effects of mitochondria targeted antioxidant treatment in systemic inflammation*
SZTE ÁOK Sebészeti Műtéttani Intézet
- S7.5 *Boros Mihály: Methane and mitochondria*
SZTE ÁOK Sebészeti Műtéttani Intézet
- S7.6 *Lars Gille: The interference of the antioxidants resveratrol and xanthohumol in the function of leishmanial and mammalian mitochondria*
University of Veterinary Medicine, Department of Biomedical Sciences, Institute of Pharmacology and Toxicology

17³⁰ – 18³⁰ **MÉT KÖZGYŰLÉS**

19³⁰ **HEGEDŰVARÁZS**

Szecsődi Ferenc Liszt-díjas, Érdemes művész hangversenye

Zongorán közreműködik: *Szokody Anikó*

Helyszín: Rektori Hivatal Díszterme, 6720 Szeged, Dugonics tér 13.

BORKÓSTOLÓ A HELYSZÍNEN – válogatás a szegedi Borfesztivál díjnyertes boraiból

2015. MÁJUS 29. PÉNTEK

- 8³⁰ – 9¹⁵ **PE4.**
David Busija: Resilient Mitochondrial Mechanisms in Endothelium Following Ischemia
TULANE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE
Üléselnök: *Domoki Ferenc*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- 9¹⁵ – 11¹⁵ **S8. AZ AGYI KERINGÉS RENDELLENESSÉGEI**
Üléselnök: *Farkas Eszter*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- S8.1 *Dénes Ádám: Centrális és perifériás gyulladáshoz vezető folyamatok szerepe az iszkémiás stroke után kialakuló agyi károsodásban*
MTA KOKI
- S8.2 *Mracskó Éva: Limfociták szerepe fokális agyi iszkémiában egérben*
F. HOFFMANN LA-ROCHE, PRED
- S8.3 *Farkas Eszter: Az agykéregi kúszó depolarizációval járó pH változások vizsgálata az iszkémiás patkányban*
SZTE ÁOK ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET
- S8.4 *Domoki Ferenc: A hipoxiás/iszkémiás enkefalopátia transzlációs modellje újszülött malacban*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- S8.5 *Tóth Péter: IGF-1 deficiency leads to autoregulatory dysfunction and exacerbates cerebrovascular damage in hypertension*
PTE KK IDEGSEBÉSZETI KLINIKA
- S8.6 *Benyó Zoltán: Endocannabinoidok szerepe az agyi vérkeringés szabályozásában*

- 9¹⁵ – 11¹⁵ **S9. SZÍV ÉS KARDIOPROTEKCIÓ**
Üléselnök: *Csont Tamás*
Helyszín: 'B' terem – Issekutz Béla terem
- S9.1 *Bock-Marquette Ildikó: Kismolekulák szerepe a szívregenerációban*
PTE ÁOK SZENTÁGOTHAJ JÁNOS KUTATÓKÖZPONT
- S9.2 *Giricz Zoltán: Extracelluláris vezikulák szerepe a kardioprotekcióban*
SE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIÁS INTÉZET
- S9.3 *Radovits Tamás: A cGMP-jelátvitel gyógyszeres modulációjának kardiális hatásai diabetes mellitusban*
SE VÁROSMAJORI Szív- és ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA
- S9.4 *Juhász Béla: Ozmotikus minipumpával sc. adagolt alfa-MSH hatásának vizsgálata Zucker Diabetic Fatty patkányokon*
DE GYTK GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK
- S9.5 *Batkai Sándor: Novel non-coding RNA-based therapeutic approaches to fight heart failure*
HANNOVER MEDICAL SCHOOL, IMTTS
- S9.6 *Csont Tamás: Kis leucinban gazdag proteoglikánok kardiocitoprotektív hatásai*
SZTE ÁOK BIOKÉMIAI INTÉZET
- 11¹⁵ – 11³⁰ SZÜNET
- 11³⁰ – 12³⁰ **E2.**
A 2015. ÉVI XXXII. OTDK ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI SZEKCIÓ, ÉLETTANI ÉS KÓRÉLETTAN NYERTES ELŐADÓI
Üléselnök: *Boros Mihály*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- E2.1 *Kozák Gábor: Az agykérgi kúszó depolarizáció vizsgálata kísérletes képpalkotó eljárással idős, iszkémiás patkányokban*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

- E2.2 *Lengyel Miklós: A TREK háttér K+-csatornák heteromerizációjának vizsgálata*
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- E2.3 *Marosi Gabriella: A kénhidrogén fokozott relaxációt okoz 2-es típusú diabéteszes egerek aortáiban*
SE KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET
- E2.4 *Vígh Edit: Intratracheális kapnogram a ventilációs heterogenitás becslésére: közelebb a tűzhöz?*
SZTE ÁOK ANESZTEZIOLÓGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS INTÉZET
- 11³⁰ – 12³⁰ **E3. KARDIOVASZKULÁRIS ÉLETTAN II.**
Üléselnök: *Horváth Balázs*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- E3.1 *Horváth Balázs: Az oxidatív stressz növeli a bal kamrai szívimomensejek akciós potenciál hosszának rövidtávú variabilitását*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- E3.2 *Horváth Eszter Mária: Az oxidatív-nitratív stressz és poli(adp-ribóz) polimeráz aktiváció krónikus szívelégtelenségben összefüggést mutat a szív diszfunkció mértékével*
SE KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET
- E3.3 *Ernesto Ruivo: Identification of stem cell-derived cardiomyocytes in vitro with specific cardiac markers: troponin I and vascular cell adhesion molecule type 1*
SZTE ÁOK BIOKÉMIAI INTÉZET
- E3.4 *Tomas Baka: The effect of ivabradine on the remodelling of rat aorta and kidney in L-NAME-induced hypertension*
INSTITUTE OF PATHOPHYSIOLOGY, SCHOOL OF MEDICINE, COMENIUS UNIVERSITY
- 12³⁰ – 13³⁰ EBÉDSZÜNET
- 12³⁰ – 13⁰⁰ **A MAGYAR MIKROCIRKULÁCIÓS ÉS VASZKULÁRIS BIOLÓGIAI TÁRSASÁG TAGGYŰLÉSE**

13³⁰ – 14³⁰ **POSZTER SZEKCIÓ 4–6.**

**POSZTER SZEKCIÓ 4.: A GASZTROINTESZTINÁLIS RENDSZER
ÉLETTANA**

Üléselnök: *Hegyvi Péter*

Helyszín: Szent-Györgyi Albert Oktatási Központ földszinti és első emeleti foyer

- P4.1 *Dobák Zita*: A makro- és mikrotápanyagok bevitelének alakulása labdarúgó játékosok körében
TESTNEVELÉSI EGYETEM
- P4.2 *Farkasdi Sándor*: Implantátumok összeintegrációjának funkcionális jellemzése patkány farokcsigolya modellben
SE ORÁLBIOLOGIAI TANSZÉK
- P4.3 *Tamás Andrea*: Bioaktív faktorok vizsgálata anyatejmintákban
PTE ANATÓMIAI INTÉZET, MTA-PTE „LENDÜLET” PACAP MUNKACSOPORT
- P4.4 *Rokonay Réka*: Az IL-24 a PDGF aktivációja révén fokozza az intesztinális kollagén szintézist
SE I. SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA
- P4.5 *Farkas Attila*: HNF4a szabályozza a claudin 7 fehérje expresszióját a bélhámsejtek érése során
MTA SZBK BIOFIZIKAI INTÉZET
- P4.6 *Kupai Krisztina*: A mikroRNS-ek gasotranszmitter regulációs szerepének vizsgálata kísérletes gyulladásos bélbetegség modellben
SZTE TTIK ÉLETTANI, SZERVEZETTANI ÉS IDEGTUDOMÁNYI TANSZÉK
- P4.7 *Lippai Rita*: A PARK7 szerepe gyulladással járó bélbetegségekben
SE I. SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

POSZTER SZEKCIÓ 5.: AZ IDEGRENDSZER ÉLETTANA – II.

Üléselnökök: *Siklós László, Domoki Ferenc*

Helyszín: Szent-Györgyi Albert Oktatási Központ földszinti és első emeleti foyer

- P5.1 *Eke András*: Kognitív stimuláció hatásának hálózatelméleti vizsgálata a prefrontális kéregben NIRS-képalkotással
SE KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET

- P5.2 *András Csaba: A folyadékkristályos kijelzők ingermegjelenítésének időbeli precizitása*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P5.3 *Sáry Gyula: Ahol a nyelv és percepció találkozik: dimenzionális jelzőpárok*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P5.4 *Németh Margit: A top down folyamatok szerepe a tárgyfelismerésben*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P5.5 *Bognár Anna: Az orbitofrontális kéreg szerepe a tárgyfelismerésben*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P5.6 *Szénási Annamária: Súlyosan látássérült és vak emberek életminőségének vizsgálata*
SEMMEIWEIS EGYETEM (SE) EGÉJSZÉGTUDOMÁNYI KAR (ETK)
MORFOLÓGIAI ÉS FIZIOLÓGIAI TANSZÉK
- P5.7 *Sághy Éva: A Tranziens Receptor Potenciál Ankyrin 1 (TRPA1) receptor szerepe cuprizon-indukált kísérletes demyelinizáció modellben*
PTE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET
- P5.8 *Szűcs Péter: Mu-opioid receptor aktiváció pre- és posztzinaptikus hatásai gerincvelői I-es lamina neuronokon*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P5.9 *Deák Éva: A doxorubicin kezelés károsítja a TRPV1 receptor által közvetített neurogén szenzoros vazodilatációt patkány trigeminovazskuláris rendszerében*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P5.10 *Lázár Bence: Neuronális inzulin receptorok szerepe az érző ganglionsejtek neuritogenezisében*
SZTE ÁOK PSZICHIÁTRIAI KLINIKA, ÉLETTANI INTÉZET
- P5.11 *Sántha Péter: Új módszer a denervált a bőr szenzoros reinnervációjának és annak szabályozásának longitudinális vizsgálatára*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

- P5.12 *Pozsgai Gábor: A poliszulfid dimetil-triszulfid analgetikus hatását hőtraumával kiváltott mechanikai hiperalgégiában TRPA1 és SST4 receptorok közvetítik*
PTE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET
- P5.13 *Pohóczky Krisztina: A Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid 1 és Ankyrin 1 (TRPV1 és TRPA1) ioncsatornák jelenléte és ösztrogén kezelés hatására bekövetkező expresszió-növekedése patkány és emberi endometriumban*
PTE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET
- P5.14 *Boros Krisztina: Cardiotoxic doses of adriamycin induce early impairment of cutaneous nociceptive function*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P5.15 *Humli Viktória: Szenzorineurális halláskárosodás egérmodellek beállítása*
MTA-KOKI GYÓGYSZERKUTATÁSI OSZTÁLY
- P5.16 *Csorba Gréta: Inner ear malformations – anatomical pitfalls in cochlear implant surgery*
SZTE ÁOK FÜL-ORR-GÉGÉSZETI ÉS FEJ-NYAKSEBÉSZETI KLINIKA
- P5.17 *Kékesi Gabriella: Hogyan változik a fájdalomérzékenység "szkizofrén" patkányban?*
SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P5.18 *Szőke Éva: A szfingomielináz alkalmazása Tranziens Receptor Potenciál ioncsatornák vizsgálatában*
PTE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET
- P5.19 *Varga Balázs: Retinafunkció elektroretinográfiás vizsgálata mREN-2 transzgenikus patkányokban*
DE GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK
- P5.20 *Payrits Maja: Egy új Tranziens Receptor Potenciál ioncsatorna antagonistá vegyület farmakológiai jellemzése szenzoros neuronokon*
PTE FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET, SZENTÁGOTHAÍ KUTATÓKÖZPONT, MTA-PTE NAP B KRÓNIKUS FÁJDALOM KUTATÓCSOPORT

P5.21 *Máté Zsuzsanna: MnO₂ nanorészecskék akut intratracheális toxicitásának vizsgálata patkányban*
SZTE ÁOK Népegészségtani Intézet

P5.22 *Bordás Csilla: Az M-áram szerepe a nucleus pedunculopontinus neurontípusainak funkcionális különbségeiben*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

P5.23 *Kovács Adrienn: A nucleus pedunculopontinus neuromodulációs mechanizmusaihoz az astrocyták aktivációja is hozzájárul*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

POSZTER SZEKCIÓ 6.: KARDIOVASZKULÁRIS FIZIOLÓGIA

Üléselnök: *Csont Tamás*

Helyszín: Szent-Györgyi Albert Oktatási Központ földszinti és első emeleti foyer

P6.1 *Monori-Kiss Anna: Krónikus quercetin táplálék kiegészítés hatása a coronaria kiserek hálózati tulajdonságaira*
SE KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET

P6.2 *Anita Cosic: Changes in baseline flow-induced dilation response and interdependence of gene expression caused by the high salt intake in sprague-dawley rats*
DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY AND IMMUNOLOGY, FACULTY OF MEDICINE
OSIJEK, UNIVERSITY JOSIP JURAJ STROSSMAYER

P6.3 *Szénási Annamária: Vázizom kisvénák vasomotor tónusának lokális szabályozó mechanizmusai*
SEMMELWEIS EGYETEM (SE) EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR (ETK)
MORFOLÓGIAI ÉS FIZIOLÓGIAI TANSZÉK, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI
KAR (ÁOK) KÓRÉLETTANI INTÉZET

P6.4 *Bombicz Mariann: Új fitofarmakoterápiás lehetőségek pulmonális hipertónia kezelésébe*
DE GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK

P6.5 *Miklós Zsuzsanna: A lizofoszfatidsav erős vazokonstriktor a koronáriaerekben*
SE KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET

- P6.6 *Dörnyei Gabriella*: A véna saphena oldalágainak morfológiai sajátosságai
patkány varikozitás modellben
SEMMEIWEIS EGYETEM (SE) EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR (ETK)
MORFOLÓGIAI ÉS FIZIOLÓGIAI TANSZÉK
- P6.7 *Szekeres Mária*: Endokannabinoid-mediált parakrín CB1 receptor
**transzaktiváció mérsékli a Gq/11 fehérje-kapcsolt receptorok jelátvitel-
függő vazokonstriktív és hipertenzív hatásait**
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- P6.8 *Acsai Károly*: A szelektív NCX gátlás elősegíti a defibrilláció sikerességét
izolált patkányszív elektromosan indukált kamrafibrillációjában
MTA-SZTE KERINGÉSFARMAKOLÓGIAI KUTATÓCSOPORT
- P6.9 *Szőke Kitti*: A kamrai tachikardia hatása az autofágiás folyamatokra
„in vivo”
DE GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK
- P6.10 *Gyöngyösi Alexandra*: A hemoxigenáz-1 rendszer és az autofágia
kapcsolatának vizsgálata szívizomsejteken
DE GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK
- P6.11 *Czompa Attila*: A fekete fokhagyma hatásainak vizsgálata iszkémia
reperfundált patkány szívizomban
DE GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK
- P6.12 *Csepányi Evelin*: Újonnan szintetizált kromén származékok antioxidáns
tulajdonságának és citotoxicitásának vizsgálata
DE GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR, GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK
BIOANALITIKAI NEM ÖNÁLLÓ TANSZÉK
- P6.13 *Takács Hedvig*: Repolarizációs instabilitás szerepének vizsgálata a
reperfúziós kamrafibrilláció kialakulásában
SZTE ÁOK II. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA ÉS KARDIOLÓGIAI KÖZPONT
- P6.14 *Váczi Krisztina*: A kalcium-függő kloridáramot az L-típusú kalcium
csatornán át belépő kalcium aktiválja kutya kamrai szívizom
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

- P6.15 *Nagy Norbert*: Új eredmények a humán szívelektrofiziológiában:
Purkinje-rost akciós potenciál mérések egészséges humán szívből
MTA-SZTE KERINGÉSFARMAKOLÓGIAI KUTATÓCSOPORT
- P6.16 *Priksz Dániel*: Statinok közvetlen kardiális hatásainak vizsgálata nyúl
modellen
DE GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK
- P6.17 *Hornyik Tibor*: A krónikus amiodaron és dezetilamiodaron adagolás
hatásainak vizsgálata pitvarfibrillációra éber kutyán
SZTE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET
- P6.18 *Varga Richárd Sándor*: Cardiac electrophysiological effects of chronic
**amiodarone and desethylamiodarone administration in dogs: *in vivo* and
in vitro studies**
SZTE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET
- P6.19 *Kohajda Zsófia*: Különféle szerek hERG és IKr áramokra gyakorolt
hatásainak összehasonlítása
SZTE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET
- 14³⁰ – 15¹⁵ **PE5.**
Hajós Mihály: **Applying neurophysiological signals in translational
medicine: Reverse translation of endophenotypes**
YALE SCHOOL OF MEDICINE
Üléselnök: *Sáry Gyula*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- 15¹⁵ – 16⁴⁵ **S.10 ÚJDONSÁGOK AZ EPITHELIALIS IONTRANSPORTEREK
SZABÁLYOZÁSÁBAN**
Üléselnök: Hegyi Péter, Rakonczay Zoltán
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- S10.1 *Varga Gábor*: Az ameloblasztok epitheliális szekréciós aktivitásának
funkcionális modellezése
SE ORÁLBIOLOGIAI TANSZÉK
- S10.2 *Zsembery Ákos*: A bikarbonát mukolitikus és antibakteriális hatása a
légutakban
SE KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET

- S10.3 *Maléth József: Translocation between PI(4,5)P2-poor and PI(4,5)P2-rich microdomains during store depletion determines STIM1 conformation and Orail gating*
SZTE ÁOK I. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA
- S10.4 *Hegyí Péter: Cystic-fibroses style changes in the early phase of pancreatitis*
SZTE ÁOK I. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA
- 15¹⁵ – 16⁴⁵ **S.11 MULTIDISCIPLINARY APPROACHES IN ENDOCRINE RESEARCH – FROM MOLECULES TO PATIENTS**
Üléselnök: *Stefan Zorad*
Helyszín: 'B' terem – Issekutz Béla terem
- S11.1 *Julius Brtko: The road to nuclear receptors and their cognate ligands: Insight into physiology and therapy of malignant diseases*
INSTITUTE OF EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY, SLOVAK ACADEMY OF SCIENCES
- S11.2 *Boris Mravec: The role of neuro-endocrine-immune interactions in cancer*
INSTITUTE OF EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY, SLOVAK ACADEMY OF SCIENCES
- S11.3 *Stefan Zorad: Is oxytocin a next-generation peptidyl drug target for obesity and diabetes?*
INSTITUTE OF EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY, SLOVAK ACADEMY OF SCIENCES
- S11.4 *Richard Imrich: Rheumatoid arthritis: translating genetics to clinical care*
INSTITUTE OF EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY, SLOVAK ACADEMY OF SCIENCES
- 16⁴⁵ – 17⁰⁰ SZÜNET
- 17⁰⁰ – 18³⁰ **E4. LÉGZÉS- ÉS IZOMÉLETTAN**
Üléselnök: *Helyes Zsuzsanna*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- E4.1 *Balogh Ádám László: A levoszimendán hatása a kolinerg bronchokonstriktóra nyulakban*
SZTE ÁOK ANESZTEZIOLOGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS INTÉZET

- E4.2 *Helyes Zsuzsanna: Patofiziológiai folyamatok és mechanizmusok komplex vizsgálata krónikus obstruktív tüdőbetegség dohányfüsttel kiváltott egérmmodelljében*
PTE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET
- E4.3 *Fodor H. Gergely: Különböző krisztalloid-vér aránnyal végzett folyadékpótlás légzőrendszeri hatásai patkányokban*
SZTE ÁOK ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET
- E4.4 *Szentesi Péter: A vázizom kalciumhomeosztázisának megváltozása miotóniás disztrófiában*
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- E4.5 *Móré Dorottya: A szfingozin-1-foszfát jelátviteli útvonalai a simaizom-
kontrakcióban*
SE KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET
- E4.6 *Tolnai József: Kapnográfias alaktényezők és holttér paraméterek meghatározása számítógépes módszerekkel*
SZTE ÁOK, ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET

17⁰⁰ – 18³⁰ **E5. MOLEKULÁRIS FIZIOLÓGIA**

Üléselnök: *Pintér Erika*

Helyszín: 'B' terem – Issekutz Béla terem

- E5.1 *Pintér Erika: A hidrogén szulfid és polisulfidok szenzoros neuronok által mediált hatásai*
PTE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET
- E5.2 *Tóth István Balázs: A transient receptor potential melastatin 3 (TRPM3) foszfoinozitol regulációja*
LABORATORY OF ION CHANNEL RESEARCH AND TRP RESEARCH PLATFORM
LEUVEN (TRPLE), KU LEUVEN
- E5.3 *Béres Nóra Judit: Emelkedett poli(adp-ribóz)polimeráz crohn-beteg
gyermekekben*
SE I. SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA
- E5.4 *Dézsai László: Patkány CARPA: Új kísérleti modell nanoszerek káros mellék-
hatásainak immuntoxikológiai és biztonságfarmakológiai vizsgálatára*
SE NANOMEDICINA OKTATÓ ÉS KUTATÓ KÖZPONT

- E5.5 Oláh Attila: A zsírsavamid-hidroláz (FAAH) – Új célpont a bőr gyulladásos betegségeinek kezelésében
DE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, DE-MTA „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓ-
CSOPORT
- 20⁰⁰ **GÁLAVACSORA A KASTÉLYKERT FOGADÓBAN**
(19³⁰ gyülekező a Szent-Györgyi Albert Oktatási Központ előtt,
busztranszfert biztosítunk)

2015. MÁJUS 30. SZOMBAT

- 8³⁰ – 9¹⁵ **PE6.**
Mari Zoltán: Altering motor costs in Parkinson's disease with non-invasive brain stimulation
LABORATORY FOR COMPUTATIONAL MOTOR CONTROL, DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING AND DEPARTMENT OF NEUROLOGY, JOHNS HOPKINS SCHOOL OF MEDICINE
Üléselnök: *Bari Ferenc*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- 9¹⁵ – 10¹⁵ **PE7.**
Annaházi Anita: Luminális proteázok szerepe a vastagbél megbetegedéseiben
SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika
Üléselnök: *Szabó Gyula*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- 9¹⁵ – 10¹⁵ **E6. IMMUNOLÓGIA**
Üléselnök: *Jakus Zoltán Péter*
Helyszín: 'B' terem – Issekutz Béla terem
- E6.1 *Wisniewski Éva: Az ARHGAP25 RacGAP szerepe a fehérvérsejtek migrációjának szabályozásában*
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- E6.2 *Bartos Balázs: Antibakteriális mikrovezikulák keletkezését kiváltó jelátviteli utak neutrofil granulocitákban*
SE ÁOK Élettani Intézet
- E6.3 *Jakus Zoltán Péter: Új távlatok a nyirokrendszer fejlődésének és funkciójának kutatásában*
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, MTA-SE „LENDÜLET” NYIROKÉLETTANI KUTATÓCSOPORT
- E6.4 *Tóth Mónika Tünde: mTOR és Notch jelátviteli út aktivitásának és a két útvonal kölcsönhatásának vizsgálata Hodgkin-limfómákban*
SE I. PATOLÓGIAI INTÉZET
- 10¹⁵ – 10³⁰ SZÜNET

- 10³⁰ – 12³⁰ **S.12 FIATAL ÉLETTUDOMÁNYI KUTATÓK FÓRUMA:
VASZKULÁRIS ÉLETTAN, KÓRÉLETTAN, FARMAKOLÓGIA**
Üléselnök: *Helyes Zsuzsanna*
Helyszín: 'A' terem – Ivánovics György terem (Nagyelőadó)
- S12.1 *Nyúl-Tóth Ádám: A nod-like receptorok szabályozása és az
inflammaszómák aktivációja agyi endotélsejtekben*
MTA SZBK
- S12.2 *Solymár Margit: A tranziens receptor potenciál vanilloid-1 (TRPV1)
csatorna limitáló szerepe savi és bázikus hatások indukálta vazomotor
válaszban*
PTE KÓRÉLETTANI ÉS GERONTOLÓGIAI INTÉZET
- S12.3 *Borbély Éva: A kapszaicin-érzékeny érzőideg-végződés és a
tachykininek szerepének vizsgálata hízósejt triptáz-indukált akut
arthritisz egérmódeljében*
PTE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET
- S12.4 *Szalai Bence: G-fehérvéhez kapcsolt receptorok heterodimerizációjának
vizsgálata koevolúció alapú módszerrel*
SE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET
- S12.5 *Bohár Zsuzsanna: Purinerg antagonistá moduláló hatása trigeminális
ingerlés után*
SZTE ÁOK NEUROLÓGIAI KLINIKA KUTATÓ LABORATÓRIUM
- 10³⁰ – 12³⁰ **S.13 ÖREGEDÉS: SZABÁLYOZÁSI FOLYAMATOK**
Üléselnök: *Balaskó Márta*
Helyszín: 'B' terem – Issekutz Béla terem
- S13.1 *Pongrácz Judit Erzsébet: Az angiogenezis szabályozása az öregedő tüdőben*
PTE GYÓGYSZERÉSZI BIOTECHNOLÓGIA TANSZÉK
- S13.2 *Kvell Krisztián: The missing link of thymic senescence*
PTE GYÓGYSZERÉSZI BIOTECHNOLÓGIA TANSZÉK
- S13.3 *Wilhelm Márta: Az egészség és a fittség kapcsolata idősök körében*
PTE TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR SPORTTUDOMÁNYI ÉS TESTNEVELÉSI
INTÉZET SZABADIDŐSPORT ÉS REKREÁCIÓS TANSZÉK

- S13.4 *Menyhárt Ákos: Káliummal kiváltott agykérgi kúszó depolarizációk jellemzése fiatal és idős patkányban, globális előagyi iszkémiában*
SZTE ÁOK ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET
- S13.5 *Balaskó Márta: A corticotropin rendszer szerepe az életkorfüggő energetikai eltérések kialakulásában*
PTE ÁOK KÓRÉLETTANI ÉS GERONTOLÓGIAI INTÉZET
- S13.6 *Pétevári Erika: Centrális leptin hatások szerepe az életkorfüggő energetikai eltérések kialakulásában*
PTE ÁOK KÓRÉLETTANI ÉS GERONTOLÓGIAI INTÉZET
- 12³⁰ A KONGRESSZUS ZÁRÁSA

PE1. Optikai módszerek az agyi vérkeringés szabályozás vizsgálatában

Bari Ferenc

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI
INTÉZET, SZEGED

Az agyi véráramlás elsődleges feladata az idegrendszer számára a folyamatos tápanyag- és oxigén-ellátás biztosítása, valamint az anyagcsere során keletkező metabolitok és hő elszállítása, ezért szorosan kapcsolódik az idegsejtek aktivitásához. Az elmúlt években munkatársaimmal – első sorban optikai módszerekkel – általános modelleken az agyi vérkeringés szabályozásának összefüggéseit kutattuk és számos aspektust vizsgáltunk. Érdeklődésünk kezdetben a szabályozás dinamika összefüggéseire irányult, később az újszülött kori hipoxiás károsodások pathomechanizmusait kutattuk, majd az elmúlt években leginkább az idősödő agy keringési összefüggéseit is tanulmányoztuk. Összefoglaló előadásomban a neurovaszkuláris csatolás több összefüggésére szeretném a figyelmet irányítani. Hipoxiás ill. idősödő agyban megváltozik a neurovaszkuláris egység működése, melynek következményeként kialakuló depolarizáció nem vérbőséget (mint az egészséges agyban), hanem hipoperfúziót indukál. Így a sérülések, infarctus és mikro embóliák kialakulása további neuronális károsodások forrása lehet. Megfigyeléseinket zárt agyi ablak mellett először intravitális mikroszkópiával, később lézer doppleres eljárással végeztük, majd nemzetközi kollaborációban kidolgoztunk egy több komponensű, többek között foltinterferencia analízisre is alkalmas mérési eljárást. Így több paraméter egyidejű regisztrálásával olyan összefüggések feltárása is lehetségessé vált, amelyek a neurovaszkuláris csatolás, az agyi mikrokeringés heterogenitásának eddig ismeretlen részleteire irányítja a figyelmet.

Támogatás : TÁMOP411C-12/1/KONV-2012-0005

S1.1 Ischemic tolerance in the injection

Burda Jozef¹, Danielisova Viera¹, Burda Rastislav²

¹INSTITUTE OF NEUROBIOLOGY, SAS, KOSICE, SLOVAKIA

²UNIVERSITY HOSPITAL OF L. PASTEUR, KOSICE, SLOVAKIA

The adaptation to the conditions is one of the key skills of a living matter. From the time when it was discovered a level of studying was extended from the species to the organs, cells, molecules and genes. One of the manifestations of adaptability is called ischemic tolerance because that increases the resistance against insufficient blood supply to the organs or its parts. It is a surprisingly robust endogenous defensive mechanism allowing to survive multiples of lethal doses of ischemia and some other apoptosis inducing pathology.

In contrast to the stagnant pharmacological therapy of ischemic and postischemic damage, the significant advances in knowledge of the ischemic tolerance and in particular use remote postconditioning, allows us to expect in the short time the development of effective therapeutic procedures based on short limb ischemia or injection of appropriate and safe medicaments.

Process of tolerance acquisition begins by application of stressor inducing activation of trigger and terminates, in optimal situation, by activation of the end effector(s). Our results show that remotely produced end effector is able to penetrate blood-brain barrier and moreover can be effective not only in ischemia or intoxication of brain but in skeletal muscle ischemia, too.

The remotely produced end effector is able, after injection to the blood of recipient, to avoid apoptosis like delayed neuronal death in hippocampal CA1 field after transient ischemia or intoxication as well as oedema and necrosis after ischemia of striated skeletal muscle. Surviving neurons keep majority of their function tested by Morris water test. The same is true for functionality of hind-limb documented by test in CatWalk apparatus. Presence of the end effector and its efficacy in such different tissues gives us hope that it will be efficient in other organs too. The use of this mode of protection of the organism is really in front of the doors of the clinical medicine. Before isolated end effector will be available, application of safe remote conditioning by atraumatic pneumatic tourniquet (e.g. 20 min ischemia of hind-limb over knee) can be advised already now.

S1.2 Cell-based repair of the injured spinal cord – what can we learn from stem cells?

Antal Nógrádi, Krisztián Pajer, Tamás Bellák

UNIVERSITY OF SZEGED, DEPARTMENT OF ANATOMY, HISTOLOGY AND EMBRYOLOGY, SZEGED, HUNGARY

Following an injury to their axons close to the cell body, adult moto-neurons generally die. We have provided evidence that, murine embryonic neuroectodermal stem cells (NE-GFP-4C) grafted into the rat spinal cord rescue the vast majority of the motoneurons and enable them to reinnervate peripheral targets. Stem cell grafts produced the modulatory cytokines IL-1-alpha, IL-6, IL-10, TNF-alpha and MIP-1-alpha. The neurons and astrocytes in the ventral horn of grafted animals also produced IL-6 and MIP-1-alpha, indicating a strong interaction between the graft and the host tissue. The infusion of function-blocking antibodies against all cytokines into the grafted cords completely abolished their motoneuron-rescuing effect, while neutralization of only IL-10 suggested its strong effectivity on motoneuron survival.

Transplantation of murine induced pluripotent stem cells (m-iPS) induced similar reinnervation pattern, but with a moderate effect. Detailed analysis of the secretome indicat-

ed a similar expression pattern of cytokines combined with the neurotrophic factors GDNF and NT-4. However, the differentiation of m-iPS cells was a much quicker process than that of NE-GFP-4C cells, suggesting that antigen exposure on the cell surface plays a very important role in cell recognition and elimination by macrophages.

We suggest here that the anti-inflammatory function of IL-10 combined with the action of pro-inflammatory cytokines produced by grafted stem cells, host neurons and glia exert a strong modulatory function in the CNS, promoting the prevention of neuronal cell death and axonal regeneration.

S1.3 Chronic degeneration versus acute lesion models of motor neurons for protective trials

*Patai Roland¹, Obál Izabella², Paizs Melinda³, Engelhardt I. József²,
Siklós László,¹*

INSTITUTE OF BIOPHYSICS, BIOLOGICAL RESEARCH CENTRE, HAS, SZEGED¹;
DEPARTMENT OF NEUROLOGY, UNIVERSITY OF SZEGED, SZEGED²; RESEARCH
GROUP OF CORTICAL MICROCIRCUITS, HAS, SZEGED³

Introduction: To halt disease progression and understand motoneuronal degeneration, transgenic models of amyotrophic lateral sclerosis have been developed. In such animals we showed that there is a time-window for therapy effective in both the perikarya and the motor axon terminals. To decide whether such trials could be executed faster and cheaper relative to the mutant model, acute lesions of motor neurons differently vulnerable in the disease have been made and parameters affecting the quantification of the grade of injury have been studied.

Material and Methods: Adult male Balb/c mice were devoted to unilateral target deprivation or axotomy experiments and the microglial reaction were studied in the nuclei of III., VII., and XII. cranial nerves to determine the conditions for reproducible quantification.

Results. Non-uniform reactions were noted both in the ipsi- and contralateral sides along the rostro-caudal axis of the affected brain regions, identified by combined motoneuronal and microglial immunostaining.

Conclusion: Suitably selected internal control regions are necessary for quantification in the acute lesion models.

S1.4 Kynurenines and CNS disorders

Zsófia Majláth¹, Ferenc Fülöp², József Toldi³, László Vécsei¹

DEPARTMENT OF NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE RESEARCH GROUP OF THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES, UNIVERSITY OF SZEGED¹, SZEGED, INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND STEREOCHEMISTRY RESEARCH GROUP OF THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES, UNIVERSITY OF SZEGED², SZEGED, DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, ANATOMY AND NEUROSCIENCE AND NEUROSCIENCE RESEARCH GROUP OF THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES, UNIVERSITY OF SZEGED³, SZEGED

Neurodegenerative disorders have a high socioeconomic impact and continuous research is under way with the aim of describing the exact pathomechanical background and attaining novel therapeutic options. The pathomechanism of these devastating diseases has not yet been fully clarified, but glutamate-induced excitotoxicity, mitochondrial disturbances and oxidative stress all seem to play crucial roles. Excessive activation of the NMDA-type glutamate receptors initiates a vicious cascade finally leading to excitotoxic neuronal damage. The kynurenine pathway of tryptophan metabolism produces several neuroactive metabolites including kynurenic acid, the only known endogenous N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, which proved to offer neuroprotection in several preclinical studies. However, this pathway yields also several neurotoxic compounds which in higher concentrations may contribute to the glutamate-mediated neurotoxicity. Alterations in the delicate balance of kynurenines have been described in a number of neurological diseases such as Huntington's disease, Alzheimer's disease or multiple sclerosis. Kynurenines have been implicated in the regulation of physiological neurotransmission and in immunological processes as well. Targeting the kynurenine pathway offers a promising strategic option for future drug development with the aim to achieve neuroprotection. Synthetic kynurenic acid derivatives and kynurenine pathway enzyme inhibitors have been already evaluated in the preclinical setting with promising results.

S1.5 Investigation of the endogenous kynurenine system in C57Bl/6j mice. Future perspectives of conditional kynurenine mutant lines

Levente Gellért¹, Judit Herédi¹, Dániel Varga¹, Etsuro Ono², Naoki Iwamori², Tokuko Iwamori², Hiroki Takakuwa³, László Vécsei⁴, József Toldi¹

DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, ANATOMY AND NEUROSCIENCE AND NEUROSCIENCE RESEARCH GROUP OF THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES, UNIVERSITY OF SZEGED¹, SZEGED; DEPARTMENT OF BIOMEDICINE, GRADUATE SCHOOL OF MEDICAL SCIENCES, KYUSHU UNIVERSITY, AND CENTER OF BIOMEDICAL RESEARCH, RESEARCH CENTER FOR HUMAN DISEASE MODELLING, GRADUATE SCHOOL OF MEDICAL SCIENCES, KYUSHU UNIVERSITY², FUKUOKA, JAPAN; FACULTY OF LIFE SCIENCES, KYOTO SANGYO UNIVERSITY, KAMIGAMO-MOTOYAMA, KITA³, KYOTO, JAPAN; DEPARTMENT OF NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE RESEARCH GROUP OF THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES, UNIVERSITY OF SZEGED⁴, SZEGED

Aim and scope: In the present study, our aim was to investigate whether the systemic administration of L-kynurenine sulfate (L-KYNs) would produce alterations in behavioral tasks in adult C57Bl/6j mice. To evaluate the changes in neuronal activity after L-KYNs treatment we estimated c-Fos protein expression levels in the corresponding brain areas. Furthermore, we investigated, whether kynurenine aminotransferase II enzyme (KATII), that is partly responsible for L-KYN-kynurenic acid (KYNA) conversion, is expressed in the adult mouse brain.

Methods: To assess the effects of systemic L-KYNs treatment (300 mg/bwkg; i. p.) on behavior, we performed open field (OF) and novel object recognition (NOR) tests. We evaluated ambulatory activity, anxiety-like behavior, and object recognition memory, respectively. To investigate effect of L-KYNs treatment on basal of c-Fos expression fluorescence immunohistochemistry and automated cell counting were performed. Expression pattern of KATII was investigated with the aid of fluorescence immunohistochemistry and in-situ hybridisation.

Results: The L-KYNs treatment did not affect the general ambulatory activity of C57Bl/6j mice, whereas it altered moving patterns, elevating the movement velocity and resting time. Additionally, it increased anxiety-like behavior. The treatment completely abolished the formation of object recognition memory and resulted in decreases in the number of c-Fos-immunopositive-cells in the dorsal part of the striatum and in the CA1 pyramidal cell layer of the hippocampus. Fluorescent labelling and the in-situ hybridisation revealed that KATII is expressed also in the adult mouse brain.

Conclude: We conclude that a single exposure to L-KYNs leads to behavioral disturbances, which might be related to the altered basal c-Fos protein expression in C57Bl/6j mice. We also conclude the KATII may be involved in KYN-KYNA conversion also in the adult mouse brain. We are planning the direct investigation of the role of the KYN system in conditional transgenic mice, which are under construction now.

S2.1 Keratinociták szerepe gyulladásoos bőrbetegségek patogenezisében

Kemény Lajos^{1,2}, Szabó Kornélia², Széll Márta³, Bata Zsuzsa²

SZTE BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS ALLERGOLÓGIAI KLINIKA¹;

MTA-SZTE DERMATOLÓGIAI KUTATÓCSOPORT²

Bőrünk jellegzetes mikrobiális flórával rendelkezik, mely a bőr felső rétegeiben, illetve a piloszebáceus egység területén helyezkedik el. A keratinociták és a mikrobák közötti komplex kölcsönhatás jelentős szerepet játszik a bőr egészséges immunfunkcióinak kialakításában. A bőr mikrobiom és a keratinociták közti interakció szabályozási zavara azonban bizonyos esetekben bőrbetegségek kialakulásához vezet. Eredményeink szerint a kommenzális flóra hatására a keratinocitákban a gyulladáskeltő mediátorok mellett antiinflammatorikus szabályozó folyamatok is aktiválódnak, melyek szerepet játszanak a kommenzális baktériumok tolerálásában. Bizonyos betegségekben, pl psoriasisban ugyanakkor a keratinociták kóros aktivációja, a hámsejtek hiperproliferációja tehető felelőssé gyulladásoos tünetek kialakulásáért. Keratinociták limfokin kezelésének hatására nagyskálájú cDNS microarray kísérletekben olyan transzkriptumokat azonosítottunk, melyek hálózatelemzés alapján fontos szerepet játszanak a sejthalak, fejlődés és sejthalál folyamatok szabályozásában, valamint kismolekulák és lipidek metabolizmusában. Ezen vizsgálatok alapján a psoriasis kezelésére új terápiás célpontok kerültek azonosításra.

S2.2 Jelátviteli folyamatok autoimmun gyulladásoos betegségmodellekben

Mócsai Attila

SEMMELWEIS EGYETEM ÁOK ÉLETTANI INTÉZET ÉS MTA-SE „LENDÜLET”

GYULLADÁSÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST

Bevezetés: Az autoimmun gyulladásoos betegségek a népesség nagy hányadát érintő súlyos krónikus megbetegedések, melyek hatékonyabb diagnózoisa és terápiája a patomechanizmus jobb megértését teszi szükségessé. Kísérleteink célja az autoimmun ízületi- és bőrgyulladásoos folyamatok megértése állatkísérletes modellek segítségével.

Anyag és módszer: Kísérleteinkhez vad típusú és különböző jelátviteli fehérjékre génihiányos (knockout) egereket, illetve sejtvonal-specifikus géntörést alkalmaztunk. Az autoimmun arthritis kialakulásának végső lépéseit a K/B×N szérumtranszfer-arthritis vizsgálatával, az autoimmun dermatitis kialakulását VII. típusú kollagén elleni antitestek injekciójával követtük.

Eredmények: A mileoid sejtekben expresszálódoó Src-típusú tirozin kinázok (a Hck, az Fgr és a Lyn), a Syk tirozin-kináz és a foszfolipáz C γ 2 (PLC γ 2) foszfolipáz hiányában nem jött létre a K/B×N szérum-transzfer arthritis. Az Src-kinázok és a Syk az autoantitest-indukált dermatitis kialakulásához is elengedhetetlenek voltak. Az Src-kinázok/Syk/PLC γ 2 jelpálya nem szükséges a mileoid sejtek (neutrofil granulociták, makrofágok) migrációjához, de szerepet játszik az immunkomplexek által kiváltott citokin-, kemokin- és LTB4-termelés-

hez. A Syk és a PLC γ 2 neutrofil granulocitákból való sejtvonalspecifikus törlése a gyulladási folyamatok felfüggesztéséhez vezetett, míg a hízósejtekből vagy vérlemezkékből való törlés nem befolyásolta a gyulladás létrejöttét.

Összefoglalás: Kísérleteink alapján az Src-kinázok/Syk/PLC γ 2 jelpálya elengedhetetlen az autoantitest-indukált gyulladási folyamatok kialakulásához. A jelpálya a neutrofil granulocitákon belül fejt ki fontos szerepet azért, hogy hiányában nem jön létre a gyulladási mikrokörnyezet.

S2.3 A gyulladásos bélbetegségek ismeretlen pathogenesis

Farkas Klaudia, Molnár Tamás

SZTE I. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA, SZEGED

A gyulladásos bélbetegségek (IBD-Crohn betegség (CD), colitis ulcerosa (UC)) ismeretlen etiológiájú, genetikailag fogékony egyénben bizonyos környezeti, elsősorban enterális, mikrobiális antigének hatására bekövetkező kórosan regulált immunfolyamatok révén kialakuló, intermittáló lefolyást mutató, krónikus gyulladásos kórképek. Az IBD patogenézisében számos tényező kóros szerepe merült fel. A mai elképzelés szerint a saját enterális mikroflórával szembeni tolerancia legalább részleges elvesztése kulcstényezője ennek a bonyolult és egyelőre nem teljesen tisztázott folyamatnak. A pro- és antiinflammatorikus citokinek gyulladás szabályozásában betöltött szerepe miatt néhányuk terápiás targetként a jelenleg alkalmazott legkorszerűbb kezelési eljárások alapját képezik. A gyulladásos bélbetegségekben kialakuló citokinprofil eltérések megismerése hozzájárulhat a betegség aktivitásának monitorozásához, valamint új típusú, célzott terápiák kifejlesztéséhez.

S2.4 Terápiás célpontok akut pancreatitisben

Rakonczay Zoltán, Hegyi Péter

SZTE ÁOK I. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Az akut pancreatitis a hasnyálmirigy hirtelen kialakuló gyulladása, melyet többnyire epekövesség vagy túlzott mértékű alkoholfogyasztás okozhat. Bár az esetek 80%-ban a betegség lefolyása enyhe, a súlyos lefolyású esetekben a halálozás akár 30-50%-ra is emelkedhet. Az akut pancreatitis pathomechanizmusa igen bonyolult, így nem véletlen, hogy az erre vonatkozó ismereteink sem teljesek. A betegség kezelése szupportív, melynek alapja a folyadékpótlás, a fájdalomcsillapítás, és az enterális táplálás. Célunk, hogy jobban megértsük az akut nekrotizáló pancreatitis kialakulásának lépéseit és új terápiás célpontokat azonosítsunk állatmodelleken. Ilyen célpont lehet pl. a mitokondriumok károsodásának kivédése, a nukleáris faktor- κ B transzkripció faktor gátlása, illetve a dajkafehérjék szintézisének és a pancreas ductalis szekréciójának növelése. Összességében eredményeink fontos információt nyújthatnak egy olyan súlyos betegség gyógyításában, aminek a halálozása a mai napig elfogadhatatlanul magas.

PE2. You are as old as your arteries – and microvessels

Zoltán Ungvári, Anna Csiszár

REYNOLDS OKLAHOMA CENTER ON AGING, DEPARTMENT OF GERIATRIC MEDICINE, UNIVERSITY OF OKLAHOMA HEALTH SCIENCES CENTER, OKLAHOMA CITY OK

Nearly four centuries ago the famous English physician Thomas Sydenham (1624-1689) commented that „a man is as old as his arteries.” Cardiovascular diseases are the indeed most common cause of death among the elderly patients in the Western world. It is becoming evident that aging results in well-defined phenotypic changes, which render the cardiovascular system prone to disease even in the absence of traditional risk factors. The consequences of vascular aging range from myocardial infarction through erectile dysfunction to stroke. In addition to its deleterious effects on large arteries aging also results in functional and phenotypic alterations at the level of the microcirculation. There is increasing evidence that age-related microvascular impairment plays a critical role in the pathogenesis of vascular cognitive impairment (VCI). The potential roles of microvascular mechanisms involved in VCI, including microvascular rarefaction and disruption of the blood-brain barrier will be discussed. Also, moment-to-moment adjustment of cerebral blood flow via neurovascular coupling is essential for the maintenance of normal neuronal function. Increased oxidative stress that occurs with aging was shown to impair neurovascular coupling, which likely contributes to a significant age-related decline in higher cortical function, increasing the risk for VCI. There are suggestions in the literature and new data will be presented that in aged laboratory rodents neurovascular coupling and endothelium-dependent cerebromicrovascular dilation can be rescued, which represents a potential therapeutic target for the promotion of healthy brain aging.

E1.1 A bal és jobb kamra morfológiai és funkcionális edzettségi jelei különböző életkorokban

Pavlik Gábor¹, Kováts Tímea², Kneffel Zsuzsanna³, Major Zsuzsanna⁴, Csajági Eszter⁴, Szauder Ipoly⁵, Sidó Zoltán⁶

TESTNEVELÉSI EGYETEM BUDAPEST¹; SEMMELWEIS EGYETEM KARDIOLÓGIAI KÖZPONT BUDAPEST²; SPORTS SCIENCE PROGRAM QATAR UNIVERSITY DOHA³; NYÍREGYHÁZI FŐISKOLA⁴; KARDIOLÓGIAI DIAGNOSZTIKAI KÖZPONT BUDAPEST⁵; POZITRON DIAGNOSZTIKA BUDAPEST⁶

Bevezetés: Korábbi vizsgálatainkban a szív edzettségi jeleit mutattuk ki: morfológiai jelként a bal kamra hipertrófiáját, funkcionális jelként a bal kamra jobb diasztolés funkcióját, a gazdaságosabb reguláció jele az alacsonyabb nyugalmi pulzusszám volt.

Anyag és módszer – Jelen vizsgálatunkban a szív edzettségi jeleit a fiataltól idős korig kísértük figyelemmel. A klasszikus módszerekkel (kétdimenzionálisan irányított M-mód és Doppler echokardiográfia) 226 nem-edzett és 1863 edzett férfit, 269 nem-edzett és 1036 edzett nőt vizsgáltunk. Egy szűkebb csoportban (43 nem-edzett, 584 edzett férfi, 36 nem-edzett, 258 edzett nő) vizsgálatainkat kiegészítettük szöveti Doppler-echokardiográfiával és a jobb kamra mérésével is.

Eredmények: Régebbi eredményeinkhez képest jelen vizsgálataink az alábbi új eredményeket tartalmazzák:

- a szöveti Doppler-vizsgálatok megerősítik az edzett csoportok áramlási sebességekből mért jobb diasztolés funkcióját, de nem mutatnak jobb szisztolés funkciót az edzett emberekben;
- fiatal életkorban a jobb kamra morfológiai alkalmazkodása hasonló vagy még kifejezettebb, mint a bal kamráé, funkcionális alkalmazkodása azonban szerényebb;
- idősebb korban a legnagyobb különbséget a bal kamra morfológiai alkalmazkodásában találtuk: amíg fiatalokban kifejezett bal kamra hipertrófia tapasztalható, idős korban a rendszeres edzés védeni látszik a kóros hipertrófiával szemben.

Következtetés – A szöveti Doppler mérések megerősítik a klasszikus mérésekkel szerzett információkat, de nem elengedhetetlen részei az edzett szív diagnosztikájának.

E1.2 Szívizom-hipertrófia modell beállítása nyulakban

*Kui Péter¹, Takács Hedvig¹, Morvay Nikolett², Leprán István²,
Tiszlavicz László³, Rázga Zsolt³, Farkas András¹, Forster Tamás¹,
Varró András², Farkas Attila¹*

¹ SZTE-ÁOK II. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA ÉS KARDIOLÓGIAI KÖZPONT
(SZEGEDI TUDOMÁNY-EGYETEM), SZEGED

² SZTE-ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET (SZEGEDI
TUDOMÁNYEGYETEM), SZEGED

³ SZTE-ÁOK PATHOLÓGIA INTÉZET (SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM), SZEGED

Bevezetés: A fiatal sportolók körében bekövetkező hirtelen szívhalál oka sok esetben nem ismert, továbbá a hipertrófiás sportszív sebezhetőségének szerepe a hirtelen halál kialakulásában sem teljesen tisztázott. Jelen munkánk célja egy tréning indukált kamra-hipertrofiás nyúl szív modell beállítása.

Anyag és módszer: Kísérleteinkhez Új-Zélandi fehér nyulakat használtunk. Az állatokat véletlenszerűen egy kontroll „pihenő” és egy „futó” csoportba válogattuk szét. A futó állatokat hozzászoktatás, több héten át tartó fokozatos terhelés-növelés után, heti 5 alkalommal 4–5 perc 2,5 km/h/nap terhelésnek tettük ki. A pihenő állatok a tréningben ez idő alatt nem vettek részt. A 0., 7., 12. és 16. héten ketamin szedáció mellett szívultrahang-vizsgálatot és EKG monitorozást végeztünk a szívek morfológiai és funkcionális jellemzése céljából.

Eredmények: A 0. héten elvégzett szívultrahang-vizsgálat szignifikáns különbséget nem mutatott a vizsgált csoportok között. A 16. hét végére a szívultrahanggal mért funkcionális paraméterek értékei növekedést mutattak a futó állatokban, míg a szívfrekvencia szignifikánsan kisebb volt ($176 \pm 7,9$ vs. $219,1 \pm 13,2$ ütés/perc, $p < 0,05$) a futó nyulakban. Az egyes EKG szakaszok hosszában nem mutatkozott különbség a csoportok között.

Következtetés: Adataink alapján az alkalmazott terhelési protokoll alkalmas egy tréning indukált kamra-hipertrófia nyúl modell beállításához. A csökkent szívfrekvencia és a megnövekedett funkcionális paraméterek a humán sportszív elektrofiziológiai, molekuláris biológiai, proaritmiás kísérleti állatmodelljének felelhet meg. Ezáltal lehetővé válik a hirtelen halál okainak vizsgálata sportszívekben.

Támogatók: OTKA (PD 105882), Bolyai ösztöndíj (Dr. Farkas Attila)

E1.3 Cardiovascular health and gender differences in microvascular reactivity in young healthy adults: are men from Mars and women from Venus?

Ines Drenjančević, Ana Čavka, Lidija Rašić, Marko Stupin

UNIVERSITY JOSIP JURAJ STROSSMAYER OSIJEK, FACULTY OF MEDICINE OSIJEK,
DEPT OF PHYSIOLOGY AND IMMUNOLOGY; OSIJEK, CROATIA

Objective: It is more and more recognized that there are differences in some features of the clinical presentations of cardio- and cerebro-vascular diseases in women (e.g. stroke), compared to men which may be related to microvascular reactivity (MR) and endothelial function. For example, in women presenting for evaluation of suspected ischemic cardiac symptoms, a diagnosis of normal coronary arteries is 5 times more common than it is in men and subset of them have microvascular angina caused by microvascular coronary dysfunction. In addition, there are epidemiological evidences in higher cardiovascular mortality of women than in men which may be attributed to either various co-morbidities or potential sex and hormonal differences between women and men. However, controlled, investigational studies are scarce and results are inconclusive. The aim of this presentation is to discuss the relevance of microvascular reactivity in healthy young individuals, as possible prospective determinant of future cardiovascular health in relation to gender, based on own experimental studies on microvascular blood flow in men and women.

Design and method: A Medline search containing keywords: microvascular reactivity, gender, women, cardiovascular morbidity, healthy was assessed, together with analysis of own data from experimental study on microvascular reactivity to reactive hyperaemia by LDF in healthy young people of both sexes.

Results: Existing published data in healthy subjects demonstrated increased arterial vasoconstrictor responses and arterial stiffness markers in male, compared to female subjects in adolescents, and negative correlation of male sex with arterial endothelial function in

middle-age men. However, the results of Medline search show a paucity of data related to differences in flow-dependant microvascular reactivity in young healthy adults. Our pilot results show increased microvascular reactivity in young healthy women, compared to men.

Conclusions and Significance: Having in mind important differences in clinical presentation of cardiovascular diseases in women compared in men it is necessary to study more thoroughly sex-differences in microvascular reactivity (MR), since MR is crucial in etio-pathogenesis of these diseases.

E1.4 Az ösztrogén-hiány következményeként kialakuló keringési és gyulladásos folyamatok vizsgálata patkány modellen

Szabó Renáta, Kupai Krisztina, Veszélka Médea, Csonka Anett, Török Szilvia, Ménesi Rudolf, Varga Csaba, Pávó Imre, Pósa Anikó

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, TERMÉSZETTUDOMÁNYI ÉS INFORMATIKAI KAR, ÉLETTANI, SZERVEZETANI ÉS IDEGTUDOMÁNYI TANSZÉK, FIZIOLÓGIAI ÉS GLP TOXIKOLÓGIA LABOR, SZEGED

Bevezetés: A menopauza utáni szexuáliszteroid-hiányállapot morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatásai az elmúlt évtizedekben kerültek a kutatás előterébe. Mivel a szív-érrendszeri megbetegedések incidenciájának növekedése szoros összefüggést mutat a menopauza után eltelt idővel, így feltételezhető volt, hogy a női szexuáliszteroidok szérumszintjének csökkenése növeli a kardiovaszkuláris rizikót.

Célkitűzés: Munkánk célja a természetes és mesterséges menopauzát követő keringési és gyulladásos paraméterek vizsgálata.

Anyag és módszerek: Kísérletünkben nőstény Wistar patkányokat használtunk, melyeket négy csoportra osztottunk: áloperált, farmakológiai ovariektómián átesett (750 µg/kg triptorelin, i.m.), sebészeti ovariektomizált, valamint 24 hónapos ovárium-intakt nőstények. Meghatároztuk a szívben mért hem-oxigenáz (HO) enzim aktivitását és a HO-1/HO-2 izoformák expresszióját, a mieloperoxidáz (MPO) enzim aktivitását és interleukin-6 (IL-6) koncentrációját, a szívizom iszkémiára való hajlamot (ST depresszió mérése), valamint a HO aktivitás gátlás (ón-protoporfirin IX., SnPP; 30,0 µmol/kg, s.c., pH 7,4) hatását. Eredmények: Menopauzát követően szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a HO enzim aktivitásában és a HO-1/HO-2 expressziójában egyaránt, emelkedett a MPO és IL-6 gyulladásos paraméterek koncentrációja, valamint súlyosbodott az ST depresszió nagysága. Az SnPP kezelés súlyosbította az ST depresszió mértékét a kezeletlen csoporthoz képest, valamint további csökkenést eredményezett az ösztrogénhiányos nőstényekben.

Következtetés: Eredményeinkkel igazoltuk, hogy az ösztrogénhiány következtében kialakuló kardiovaszkuláris rizikó szoros összefüggésbe hozható a gyulladásos folyamatok kialakulásával, valamint az antioxidáns rendszerek csökkent működésével.

S3.1 Komplex viselkedési mintázat vizsgálata egy új szkizofrénia patkány modellben

Büki Alexandra, Kékesi Gabriella, Horváth Gyöngyi

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ÉLETTANI INTÉZET, SZEGED

A szkizofréniaiban szenvedő betegeknél fellépő negatív tünetek megmutatkozhatnak szociális viselkedési zavarokban és motivációt érintő változásokban. Új komplex krónikus szkizofrénia patkány modellben a fájdalom szenzitivitást és kognitív funkciókat felmérő kísérleteket a motiváció tanulmányozására alkalmas cukor-preferencia, illetve a szociális viselkedést felmérő szociális teszttel egészítettük ki. Hím Wistar patkányok 21. és 23. generációját vizsgáltuk, amelyeket 3 hetesen elválasztottuk, 4 hétig szociálisan elkülönítettük és ketaminnal kezeltük. Az új törzs állatainál a cukor-oldat iránti fokozott preferencia volt megfigyelhető, ami arra utal, hogy a modellünk alkalmas lehet a szkizofrénias betegeken fellépő addikcióra illetve az édes íz iránti megnövekedett hajlam vizsgálatára. A szociális tesztben az új altörzs állatai csökkent explorációs magatartást és szociális érdeklődést, viszont megnövekedett agresszivitást és szorongásos viselkedést mutatattak.

Ezen eredményeink alapján feltételezzük, hogy az új szkizofrénia patkány modell a károsodott kognitív funkciók, fájdalom szenzitivitás és szenzoros kapuzás mellett alkalmas a szkizofréniaiban fellépő megváltozott szociális illetve motivációs magatartás vizsgálatára. OTKA (K83810), TAMOP 4.2.A-11/1/KONV-2012-0052 and RG-IPI-2013-TP7.

S3.2 Egy komplex szkizofrénia patkánymodell helye a translációs kutatásokban

Kékesi Gabriella, Büki Alexandra, Horváth Gyöngyi

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ÉLETTANI INTÉZET, SZEGED

A szkizofrénia hátterében genetikai és környezeti tényezők állnak; lefolyását tekintve jelentős nembeli különbségek mutathatók ki. A humán kutatások nehézségei miatt megfelelő állatmodellek hiányában a kezelés hatékonyságában jelentős előrelépés elképzelhetetlen. Egy bizonyos neurotranszmitter rendszer működését zavaró, vagy specifikus genetikai célpontot érintő beavatkozások nem alkalmasak a szkizofrénia, mint komplex spektrum-betegség modellezésére.

Szelektív szaporítás (genetikai), szubkrónikus ketamin kezelés (farmakológiai) és szociális izoláció (környezeti tényezők) együttes alkalmazásával egy új patkányvonalat hoztunk létre, mely a szkizofrénia számos, állatokon relevánsan mérhető tünetét hordozza magán. Vizsgálataink csökkent fájdalomérzékenységet és motoros aktivitást; a szenzoros kapuzás,

a visszahívó emlékezet és a térbeli memória jelentős romlását mutatták ki. A hímek érinthetősége kifejezettebb volt.

Modellünk a transzlációs kutatások részeként alkalmas lehet a betegség kialakulásának felderítésére, valamint új gyógyszermolekulák hatékonyságának előrejelzésére.

Támogatások: OTKA (K 83810), TÁMOP-4.2.2.A-11/1KONV-2012-0052, RG-IPI-2013-TP7.

S3.3 Az adenzin kináz kettős szerepe a stresszhatásban

Oláh Zita¹, Pákási Magdolna¹, Ivitz Eszter¹, Várhelyi Zoltán¹, Fodor Eszter¹, Sántha Petra³, Datki Zsolt¹, Sántha Miklós, Kálmán János¹

¹ SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, PSZICHIÁTRIAI KLINIKA KUTATÓCSOPORT, SZEGED;

² SZEGEDI BIOLÓGIAI KUTATÓINTEZET, BIOKÉMIAI INTÉZET, ÁLLATGENETIKAI ÉS MOLEKULÁRIS NEUROBIOLÓGIAI CSOPORT, SZEGED;

³ SZEGEDI BIOLÓGIAI KUTATÓINTEZET, BIOFIZIKAI INTÉZET, BIOLÓGIAI BARRIEREK KUTATÓCSOPORT, SZEGED

Bevezetés: Epidemiológiai tanulmányok szerint a depresszió rizikó faktora az Alzheimer-kórnak (AK). Az AK kialakulásában jelentősen szerepet játszhat a lipid háztartás felborulása és az ehhez köthető gyulladási folyamatok. A stressz szerepe bizonyított az AK patomechanizmusában és az epilepsziás rohamtevékenység indukciójában. Az AK és epilepszia közti kapcsolatot epidemiológiai adatok bizonyítják. Az elmúlt években epidemiológiai tanulmányok igazolták a kognitív zavarok magasabb incidenciáját familiáris hiperkoleszterinémiában. Az apolipoprotein B-100 (ApoB100) indukálta hiperlipidémia és ateroszklerózis nemcsak a kardiovaszkuláris betegségek patogenezisében, hanem a neurodegeneratív betegségek kialakításában is szerepet játszik. Az ApoB-100 emelkedett szintje a vérben előidézhetheti az amiloid- β (A β) felhalmozódását és lerakódását az agyban, mely AK kialakulásához vezethet. Mind az ApoB100 okozta ateroszklerózis, mind pedig ennek következtében felhalmozódó A β elősegíti a gyulladási folyamatok kialakulását, melyet feltehetően a stressz tovább súlyosbít. Kísérleteink során az immobilizációs stressz (IS) időtartalmának hatását vizsgáltuk az adenzin kináz (ADK) expressziójának szempontjából. Az ADK az adenzin molekula foszforilációjával mind a gyulladási folyamatokra, mind pedig a neuromodulációra is befolyással bír.

Anyagok és módszerek: Kísérleteink során vad típusú, ApoB100 transzgen és APP/PSEN transzgen egereket használtunk. Az IS időkinetika vizsgálatára 3, 7, 14 és 21 napos kezelést alkalmaztunk. Az ADK expressziót a hippocampus (HC) és a prefrontális kéreg (PFC) területén vizsgáltuk kvantitatív real-time PCR-rel. A szignifikáns változást mutató területeken az expresszió mértékét fehérje szinten is megvizsgáltuk ADK specifikus ELISA-val.

Eredmények: Az állatorzsek elterő expressziós mintázatot mutattak mind az időkinetika, mind pedig az agyi területek függvényében. A HC csupán az APP/PSEN állatoknál változott

3 napos IS hatására. A kísérletek során a PFC mutatott nagyobb érzékenységet, melyet aztan fehérje szinten is megerősítettünk az APP/PSEN és az ApoB100 transzgén törzsek esetében. Az APP/PSEN törzs esetében az összes időpontban szignifikáns emelkedést tapasztaltunk, míg az Apo B100 törzs esetében csupán a 14 es 21 napos IS-t követően. A vad típusú állatok ezzel szemben az IS kezelés hatására szignifikáns csökkenést mutattak 14 es 21 nap után. Következtetés: Az IS stressz transzgén és terület specifikus hatást mutatott, mely alapján elmondhatjuk, hogy a depresszióra jellemző változások befolyásolják az ADK expresszióját. Az ADK káros növekedését mind a koleszterin szállításban szerepet játszó ApoB100, mind pedig a koleszterin metabolizmusban szerepet kapó APP befolyásolja. Negatív hatásuk leírása hozzájárulhat a lipid anyagcsere szerepének további tisztázásában az AK patomechanizmusában.

S3.4 Modellezett stressz és „adipokínok”

Várhelyi Zoltán Pál, Pákáski Magdolna, Fodor Eszter, Oláh Zita, Ivitz Eszter, Kálmán János

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR,
PSZICHIÁTRIAI KLINIKA KUTATÓCSOPORT, SZEGED

Bevezetés: Az Alzheimer-kór (AK) kognitív deficit tüneteinek hátterében a megváltozott agyi adipokín szintek (leptin, adiponektin) szerepét már bizonyították, továbbá a stressz és az AK közötti oki kapcsolat szintén ismert. Bár a betegséggel kapcsolatban az adipokín szintek cerebrospinális folyadék- és szérumbeli változásait számos kutatócsoport tanulmányozta, szignalizációjukról és stressz indukált változásairól kevés információ áll rendelkezésünkre. Kísérleteink során célunk volt az adiponektin 1, -2 (adipoR1, adipoR2) illetve leptin receptorok (lepR) génextpressziós és fehérjeszint-változásainak vizsgálata stressz kezelés hatására.

Anyagok és Módszerek: Kísérletünkben vad típusú (VT) és az AK állatmodelljeként alkalmazható APP(swe)/Presen(e9d)1 transzgén (AK) egértörzseket alkalmaztunk. Az egereket akut (3 nap) és krónikus (7, 14, 21 nap) immobilizációs stresszkezelésnek tettük ki. Ezután az állatok hippokampuszában (HK) és prefrontális kérgében (PFK) az adipoR1, adipoR2 és lepR mRNS változásait qPCR technikával mértük, a HK-ból származó minták adipoR1 fehérje koncentrációját ELISA módszerrel is tanulmányoztuk.

Eredmények: Az AK állatok HK-ában az adipoR1 és adipoR2 mRNS expressziója szignifikánsan alacsonyabb szintet mutatott akut és krónikus stressz hatására is. A PFK-ben az AK modell egyedek adipoR1 expressziója akut stressz hatásra szignifikánsan csökkent, hosszú távú krónikus stressz hatására szignifikánsan nőtt. Ugyanezen a területen az adipoR2 mRNS expressziója szignifikánsan nőtt a VT-hoz képest mind akut, mind pedig krónikus stresszkezelés hatására. A lepR esetében az AK állatok szignifikáns eltérést csak a HK-ban 21 napos, míg a PFK-ben a 7 napos stressz kezelés hatására mutattak, így a lepR esetében

nem sikerült egyértelmű tendenciát megfigyelni. A HK minták fehérjevizsgálatánál az AK törzs kontrollcsoportjában szignifikánsan alacsonyabb adipoR1 koncentrációt tapasztaltunk a VT-hoz képest. Továbbá akut és krónikus stresszkezelés hatására a receptor koncentrációk változásának tendenciája lényegesen különbözött a két törzsben.

Következtetések: Eredményeink alapján feltételezzük, hogy az adiponektin fehérje koncentrációjának változása mellett a molekula receptorainak kifejeződése szintén szerepet játszhat az AK pathomechanizmusában. Ugyanakkor a lepR kifejeződése valószínűsíthetően nem vesz részt a leptin neurodegenerációban betöltött szerepében.

S4.1 A retina mikrocirkulációjának funkcionális vizsgálata in vivo

Somfai Gábor Márk^{1,2}, Tian Jing², Nagy Zoltán Zsolt¹, DeBuc Delia Cabrera²

¹ SEMMELWEIS EGYETEM, SZEMÉSZETI KLINIKA, ÁOK, BUDAPEST;

² UNIVERSITY OF MIAMI, MILLER SCHOOL OF MEDICINE BASCOM PALMER EYE INSTITUTE, MIAMI, USA

Az ideghártyában található az emberi szervezet legkisebb, szabad szemmel megfigyelhető erei. A retinális keringés minőségi vizsgálata régóta lehetséges a fluoreszcein angiográfia segítségével, azonban a keringés kvantitatív funkcionális leírása (a sebesség és a keringő volumen elemzése) speciális műszerezettséget igényel. Munkacsoportunk a Retinal Function Imager készülék (RFI, Optical Imaging Inc., Rehovot, Izrel) segítségével vizsgálja a retina szerkezet és a keringés összefüggéseit egészséges alanyokban, valamint diabeteses retinopáthiában és a retina venás keringészavaraiiban. Az előadásban az RFI berendezés működési elvét, valamint az azzal kapott eredményeket tekintjük át, kitérve annak gyakorlati jelentőségére a szemészet és a társszakmák szemszögéből is.

S4.2 Koronária keringés és a Murray törvény

Nádasy György L.

KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET, SEMMELWEIS EGYETEM BUDAPEST

Bevezetés: A Murray törvény azt mondja ki, hogy érelágazások esetén a leányágak átmérői köbének összege egyenlő az anyaaág átmérőjének a köbével. Ennek érvényességét vizsgáltuk kontrol, idős és hipertóniás patkányok bal koronária ramus ant. desc rezisztencia érhálózatán.

Anyag és módszer: A teljes hálózat mikropreparálását követően (80 mikrométerig) a hálózatokat az orificiumon keresztül in situ fiziológiás sóoldattal perfundáltuk, a hálózat képét videomikroszkóposan rögzítettük és képanalizáló technikákkal elemeztük.

Eredmények: A Murray törvény jól érvényesül nőstény és hím patkányok, fiatal és idős, valamint hipertóniás hálózatok esetében egyaránt. Egyedi eltérések viszont korántsem ritkák.

Következtetés: Jelentős korrallal illetve hipertenzióval járó hálózati átépülés során is megőrződik az endotélnek az a képessége, hogy a morfológiai lument az áramlási nyíróerőhöz igazítja. Az optimálistól esetenként eltérő átmérő feltehetőleg épp az átépülés folyamatában lévő elágazásokat jelzi. Figyelemre méltó, hogy így a hálózat egyes pontjaiban és időintervallumában átmenetileg igen előnytelen áramlási viszonyok alakulhatnak ki, melyek kóros folyamatok gócaiként szerepelhetnek.

Támogatás: OTKA 32019, Magyar Hipertónia Társaság, Magyar Vese Alapítvány

S4.3 A hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) eltérő vasomotor választ hoz létre perifériás és agyi artériákban, melyek az életkorral differenciáltan károsodnak.

Koller Ákos^{1,3}, Vámos Z², Ivic I³, Cséplő P³, Tóth G⁵, Tamás A⁴, Reglődi D⁴

¹TESTNEVELÉSI EGYETEM, BUDAPEST; PTE, ÁOK, ²ANESZTEZIOLÓGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS INTÉZET, ³KÓRÉLETTANI ÉS GERONTOLÓGIAI INTÉZET, ⁴ANATÓMIA INTÉZET, ⁵SZTE, ÁOK, KLINIKAI KÉMIAI INTÉZET

Bevezetés: A PACAP egy fontos neuropeptid, mely vasomotor aktivitással is rendelkezik. Azonban, kevésbé ismert a PACAP szerv-specifikus vasomotor hatásai és annak korfüggősége. Feltételeztük, hogy a PACAP vasomotor hatásait az erek szöveti eredete valamint az életkor befolyásolja.

Módszerek: Fiatal (2 hónapos: 2h), középkorú (12h), és az öreg (30h) patkányokból artéria carotis-t (CA) és basiláris-t (BA) izoláltunk. A PACAP1-38 (10-9-10-6 M)-indukálta vasomotor válaszokat izometriás miográffal (DMT-610) mértük.

Eredmények: Fiatal patkányokban a PACAP 1-38 által kiváltott (1) koncentráció-függő relaxáció szignifikánsan nagyobb volt CA-ban mint a BA-ban. A relaxációk a 12h és 24h patkányok CA-ban jelentősen csökkentek, míg BA-ban számottevően nem változtak. Nitroprusszid-nátrium (SNP) által kiváltott relaxáció nem különbözött PACAP1-38 beadás előtt és után. A PAC1 receptorok gátlása szelektív PAC1R-blokkolóval (PACAP 6-38) jelentősen csökkentette a PACAP-indukálta vasomotor válaszokat minden korcsoportban, mind BA-ban és CA-ban.

Következtetés: Eredményeink arra utalnak, hogy a PACAP1-38 vasomotor hatása nagyobb CA-ban mint BA-ban. Ugyanakkor, az öregedés kevésbé van hatással az agyi artériák PACAP-indukált relaxációjára, mint a perifériás artériákra, ami felveti annak lehetőségét, hogy a PACAP agyvédő hatással rendelkezik idősebb korban.

Támogatás: OTKA K71591, K67984, K108444; TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0024; TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001.

S4.4 IGF-1 deficiency impairs neurovascular coupling in mice: implications for cerebrovascular aging

Anna Csiszar¹, Peter Toth¹, Stefano Tarantini¹, Nicole M. Ashpole¹, Zsuzsanna Tucsek¹, Ginger L. Milne², M. Noa Valcarcel-Ares¹, Akos Menyhart³, Eszter Farkas³, William E. Sonntag¹, Zoltan Ungvari¹

¹REYNOLDS OKLAHOMA CENTER ON AGING, DEPARTMENT OF GERIATRIC MEDICINE, UNIVERSITY OF OKLAHOMA HEALTH SCIENCES CENTER, OKLAHOMA CITY, OK;

²VANDERBILT UNIVERSITY MEDICAL CENTER, DIVISION OF CLINICAL PHARMACOLOGY, NASHVILLE, TN;

³DEPARTMENT OF MEDICAL PHYSICS AND INFORMATICS, FACULTY OF MEDICINE AND FACULTY OF SCIENCE AND INFORMATICS, UNIVERSITY OF SZEGED

Introduction: Aging is associated with marked deficiency in circulating IGF-1, which has been shown to contribute to age-related cognitive decline. Impairment of moment-to-moment adjustment of cerebral blood flow (CBF) via neurovascular coupling is thought to play a critical role in the genesis of age-related cognitive impairment.

Methods: To establish the link between IGF-1 deficiency and cerebrovascular impairment, neurovascular coupling mechanisms were studied in a novel mouse model of IGF-1 deficiency (Igf1f/f-TBG-iCre-AAV8) and accelerated vascular aging.

Results: We found that IGF-1 deficient mice exhibit neurovascular uncoupling and show a deficit in hippocampal-dependent spatial memory test, mimicking the aging phenotype. IGF-1 deficiency significantly impaired cerebrovascular endothelial function decreasing NO mediation of neurovascular coupling. IGF-1 deficiency also impaired glutamate-mediated CBF responses, likely due to dysregulation of astrocytic expression of metabotropic glutamate receptors and impairing mediation of CBF responses by eicosanoid gliotransmitters.

Conclusion: Collectively, we demonstrate that IGF-1 deficiency promotes cerebrovascular dysfunction and neurovascular uncoupling mimicking the aging phenotype, which are likely to contribute to cognitive impairment.

S4.5 Hogyan hat egy passzív testedzési forma az időskori kognitív funkciókra: a pulzáló elektromágneses terápia (EMF) alkalmazásának eredményei idős patkányokban

Téglás Tímea¹, Bretz Károly², Nyakas Csaba¹

¹ SPORTTUDOMÁNYI KUTATÓ INTÉZET, TESTNEVELÉSI EGYETEM, BUDAPEST;

² BIOMECHANIKA, KINEZIOLÓGIA ÉS INFORMATIKA TANSZÉK, TESTNEVELÉSI EGYETEM, BUDAPEST

Bevezetés: A kóros agyi öregedés és az Alzheimer-kór prevenciójában jelenleg a rendszeres mozgás szerepel az első helyen, így kiemelt figyelmet kell fordítanunk a testedzés aktív és passzív egyaránt. Az általunk használt EMF a passzív testedzés kategóriájába soroljuk, amely már számos betegség terápiájában kapott alkalmazást, az eddigi molekuláris és celluláris szintű alapkutatások pedig szintén pozitív eredményeket mutatnak. Kutatásaink arra irányulnak, hogy megértsük az EMF stimuláció hatásmechanizmusait, valamint válaszokat kapjunk a kezelésekek kognitív funkciókra gyakorolt hatásaira.

Anyag és módszerek: Kísérleteink 28–30 hónapos Wistar patkányokkal folynak. A kontroll csoport állatai nem kapnak kezelést, két további csoport pedig különböző dózisban kap EMF terápiát (45 és 92 μT). Vizsgálataink során a térbeli mozgás és gyaloglás képességét, a tanulást, a figyelmet, az emócionálisit, valamint az izomanyagcserét (táp- és vízfogyasztás, izomtömeg) tanulmányozzuk.

Eredmények: Az állatok 45 μT dózisú EMF kezelést kapott csoportjában szignifikánsan csökkent a térbeli tanulás látencia-ideje a Morris maze teszt elvégzésekor a kontroll csoporthoz képest, valamint különbség mutatkozott a horizontális aktivitásban is. A figyelemre, valamint a táp- és vízfogyasztásra a 45 μT dózisú terápia nem volt hatással. Jelenleg még folynak a kísérletek a nagyobb, 92 μT dózisú EMF kezeléssel.

Következtetés: Azt feltételezzük, hogy az EMF kezelés hatással van a sejtekre, azok jelátviteli úvonalaira, intracelluláris molekuláris folyamataira, ezeken keresztül a harántcsíkolt izomzatra és az agyra, továbbá e szervek összehangolt szabályozási folyamataira. A fenti várható eredmények alapján közelebb kerülhetünk az agy-izomzat kölcsönös funkcionális együttműködésének megértéséhez.

S5.1 Az alveoláris CO₂ és a kapilláris vér szerepe a ventilációs-perfúziós egyenetlenség minimalizálásában

Peták Ferenc¹, Babik Barna²

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET, SZEGED¹; ANESZTEZIOLÓGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS INTÉZET²

Bevezetés: A tüdőben zajló optimális gázcserre fenntartásában a ventilációs-perfúziós egyenetlenség minimalizálását szabályozó folyamatok fontos szerepet játszanak. Vizsgálatainkban a légúti oldalon jelen levő mechanizmusok feltárását tűztük ki célul, különös tekintettel az alveoláris CO₂ koncentráció és a kapilláris hálózat telítettségének szerepére.

Anyag és módszer: Az alveoláris CO₂ parciális nyomás szélsőséges változtatására és pulmonális hipoperfúzió in vivo létrehozására a kardiopulmonális bypass nyújt lehetőséget. További mechanizmusok *ex vivo* jellemzésére izolált, perfundált kísérleti elrendezés alkalmas. A légúti is tüdőszöveti mechanika változásai az egyes állapotokban kényszerített oszcillációval határozhatók meg.

Eredmények: Hipoperfundált tüdőben a következményesen kialakuló alveoláris hypokapnia a légúti ellenállás markáns emelkedését okozza. Ezzel együtt pulmonális perfúzió hiányában a tüdőszöveti mechanikát jellemző rugalmasság és csillapítás tényező emelkednek szignifikánsan.

Következtetés: Lokális hipoperfúziót követő alveoláris hypokapnia és a kapilláris vér mechanikai támaszának hiánya együttesen növeli az érintett tüdőrés regionális mechanikai impedanciáját. Ez az adaptációs mechanizmus a hipoxia-indukált vazokonstriktiót kiegyensúlyozva szabályozza a ventiláció-perfúzió eloszlását.

S5.2 Kapnográfia: a klinikai megbíztsági követés és az elemző élettani monitorozás egysége

Babik Barna¹, Peták Ferenc²

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ANESZTEZIOLÓGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS INTÉZET¹; ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET, SZEGED²

Bevezetés: A kapnográfia a kilégzett CO₂ koncentrációjának nem-invazív, folyamatos, on-line, dinamikus, ágymelletti, egyszerű grafikus megjelenítése, segíti a lélegeztetés technikai szövődményeinek gyors felismerését. A kapnográfia másfelől a kilégzett alveoláris gázkeverék indikátor görbéje. Dinamikusan, kvalitatívan utal a légzőrendszer mechanikai jellemvonásaira, valamint statikus, kvantitatívan jellemezhető paramétereket ad. Ilyen lehet az arteriális-végkilégzési CO₂-koncentráció különbség, a kilégzett CO₂ mennyisége, az anatómiai holttér (Fowler-holttér), és a ventilációs-perfúziós illeszkedést jellemző élettani holttér (Bohr- és Enghoff-holttér). Célunk a kapnogram görbe és a

légzésmechanikai paraméterek összefüggésének vizsgálata volt kardiopulmonális bypass (CPB), mint komplex konstriktor hatás előtt és után.

Anyag és módszer: Elektív szívműtétre kerülő betegekben prospektív konzekutív vizsgálati elrendezésben a mellkas nyitása után, és CPB-t követően légzésmechanikai méréseket végeztünk kényszerített oszcillációval, valamint vérgáz-, és idő és térfogat alapú kapnográfias adatokat rögzítettünk.

Eredmények: A kapnogram második fázisának mereedsége (S_{II}) a legszorosabb korrelációt a légzőrendszer elasztikus jellemzőivel mutatta ($r=0,65$; $p<0,001$), míg a harmadik fázis mereksége (S_{III}) a leginkább a rezisztív mutatókat tükrözte ($r=0,63$; $p<0,001$).

Következtetés: A kilégzés kezdeti szakaszában, a tidal ventilációban részt vevő tüdőparenchyma rugalmasságának szerepe a meghatározó, ezért az S_{II} kialakításában az tüdő elaszticitása dominál. A kilégzés második felében a rezisztív jellemzők szerepe meghaladja az elasztikusét, így az S_{III} lefutása döntően ettől függ.

S5.3 A gázcserében résztvevő effektív tüdőterfogat mint új, klinikai paraméter?

Albu Gergely¹, Hallböck Magnus², Wallin Mats², Habre Walid³, Peták Ferenc⁴

UNIVERSITY HOSPITALS OF GENEVA, DEPARTMENT OF ANAESTHESIOLOGY, GENEVA, SWITZERLAND ¹; MAQUET CRITICAL CARE AB, SOLNA, SWEDEN ²; UNIVERSITY HOSPITALS OF GENEVA, PAEDIATRIC ANAESTHESIA UNIT, GENEVA, SWITZERLAND ³; SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET, SZEGED ⁴

Bevezetés: A légzési térfogatok meghatározása bizonyos kórfolyamatok során, vagy speciális esetekben (pl. altatott beteg műtétje közben) rendkívüli jelentőséggel bír. A jelenleg elérhető technikák ágy melletti vagy műtét közbeni használata azonban korlátozott, vagy egyáltalán nem lehetséges. Kutatásaink során a gázcserében résztvevő effektív tüdőterfogat (ELV) mérését és annak folyamatos monitorozását tűztük ki célul változó végkilégzési nyomás (PEEP) és akut tüdőkárosodás (ALI) jelenlétében.

Anyag és módszer: Az ELV-t altatott, lélegeztetett nyulakban a kilégzési CO_2 görbe változásai alapján a Fick módszer segítségével mértük. A kapott ELV értékeket kényszerített oszcillációval mért tüdőmechanikai adatokkal, hélium kimosással nyert végkilégzési tüdőterfogatokkal ($EELV_{He}$) és CT-vel mért térfogat értékekkel ($EELV_{CT}$) korreláltattuk változó PEEP-en (0, 3, 6 és 9 H_2Ocm) egészséges tüdőn és surfactant kimosást követő ALI után.

Eredmények: Bár az ELV értékek az $EELV_{He}$ -nél minden esetben magasabbak, ELV és $EELV_{He}$ értékei egyaránt szignifikánsan csökkennek ALI után ($p<0,05$), míg ezek a PEEP emelésével szignifikánsan nőnek ($p<0,001$). A két módszerrel mért térfogatok között szoros korreláció mutatható ki egészséges tüdőben ($r=0,84$; $p<0,005$) és ALI esetén ($r=0,86$;

$p < 0,003$) is. A tüdő elasztancia mind $EELV_{He}$ ($r = 0,81$; $p < 0,005$), mind ELV értékeivel szorosán korrelál ($r = 0,83$; $p < 0,00001$). Míg az $EELVCT$ és $EELV_{He}$ közötti korreláció rendkívül erős ($r = 0,93$; $p < 0,0001$) addig az ELV és $EELV_{CT}$ közötti összefüggés moderáltabb ($r = 0,58$; $p < 0,0001$).

Következtetés: Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy az ELV alkalmas a lélegeztetés során a statikus tüdőtérfogatok dinamikus lekövetésére és folyamatos monitorizálására különböző PEEP használata esetén, valamint ALI jelenlétében.

S5.5 Role and regulation of megalin in resolving acute lung injury

István Vadász

UNIVERSITIES OF GIESSEN AND MARBURG LUNG CENTER, JUSTUS LIEBIG
UNIVERSITY, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, GIESSEN, GERMANY

Introduction: A hallmark of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome ($ALI/ARDS$) is the accumulation of protein-rich edema fluid in the distal airspaces, removal of which is critical for patient survival. However, the mechanism by which albumin is cleared from the alveolar space are largely unknown. We have recently shown that removal of excess albumin from the alveolar space is mediated by megalin, a multi-ligand receptor located at the apical surface of the alveolar epithelium and that $TGF\beta$, a key mediator of ALI , leads to megalin dysfunction. In the present study, we aimed to elucidate the underlying molecular mechanisms and to promote resolution of ALI by interfering with key elements of the deleterious signaling cascade.

Materials and methods: Albumin clearance was determined by measuring FITC fluorescence. Fluorescence microscopy and cell surface biotinylation studies were performed to assess megalin surface distribution. Inhibition of $GSK3\beta$ in human alveolar epithelial A549 and primary rat alveolar type II cells was achieved by the use of a specific siRNA or the pharmacological inhibitors, valproate (VPA) or tideglusib. To inhibit $TGF\beta$ signaling, the $TGF\beta$ receptor inhibitor, SB431542 was applied. Experimental ALI was induced by intra-tracheal (i.t.) application of bleomycin in adult male C57BL/6J mice. Mice were treated with i.t. VPA, tideglusib or vehicle daily and indices of lung injury, including BAL protein content, ALI score and lung function, were analyzed 10 days after the bleomycin challenge. Bronchoalveolar lavage (BAL) fluids were obtained from patients diagnosed with severe $ARDS$ according to the Berlin definition and applied to A549 cells.

Results: $TGF\beta$ led to a rapid activation of $GSK3\beta$ with protein phosphatase 1 (PP1) and nuclear inhibitor of PP1 being involved in the signaling cascade. Inhibition of $GSK3\beta$ resulted in improved transepithelial protein clearance in primary alveolar epithelial cells, with a robust response even in the presence of $TGF\beta$ stimulation. Moreover, in bleomycin-induced ALI , mice treated with the clinically relevant $GSK3\beta$ inhibitors tideglusib and valproate, exhibited significantly decreased alveolar protein, leading to improved lung

function and histopathology. These findings were validated in a human ex-vivo model as incubation of human alveolar epithelial cells with bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS markedly impaired epithelial protein clearance, with restoration of clearance function by TGF β blockade and GSK3 β inhibition.

Conclusion: Together, we discovered that the TGF β /GSK3/megalin axis is centrally involved in disturbances of alveolar protein clearance in ARDS, and provide preclinical evidence for therapeutic efficacy of GSK3 β inhibition in this disease.

P1.1 Fakultatív patogén baktériumtörzsek hatása humán faggyúmirigy-eredetű sejtek biológiai folyamataira

Kothalawala Eliza¹, Verebi Enikő¹, Vasas Nikolett¹, Angyal Ágnes¹, Szöllősi Attila Gábor¹, Oláh Attila¹, Bíró Tamás^{1,2}

¹MTA-DE „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN;

²IMMUNOLÓGIAI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN

Bevezetés: Az acne vulgaris egy gyakori gyulladós bőrbetegség. Kialakulásában az egyik fontos lépés a pangó faggyú *Propionibacterium acnes* fajok által történő kolonizációja, melyek gyulladós mediátorok termelődését indukálják a szebocitákban.

Anyag és módszer: Kísérleteinkben humán, immortalizált SZ95 szebocita sejtvonalon vizsgáltuk 3 különböző filogenetikai csoportba tartozó *P. acnes* törzs (Ia: 6609; Ib: 889; II: ATCC11828) hatását. Az életképesség vizsgálatára MTT-assay-t, a génexpresszió nyomon követésére RT-qPCR-t és ELISA technikát alkalmaztunk.

Eredmények: A baktériumtörzsek széles csíraszám tartományban alkalmazva sem befolyásolták a szebociták életképességét, de törzsspecifikusan módosították egyes gyulladós mediátorok mRNS szintű expresszióját. A mintázatfelismerő Toll-like receptorok (TLR) közül a TLR2 expresszióját mindhárom törzs növelte, a TLR4 szintjét csökkentették, míg a virális fertőzés felismerésében fontos TLR3 receptor szintjét az ATCC11828-as és 6609-es törzs is megemelte. A tumornekrozis faktor- α kifejeződését a 6609-es és a 889-es törzs fehérje szinten igazolhatóan is fokozta.

Következtetés: Eredményeink alapján megállapítható, hogy a különböző *P. acnes* törzsek eltérő hatásokat váltanak ki a humán szebocitákon, ami magyarázhatja az egyes törzsek eltérő patogenitását.

Támogatók: „Lendület” LP2011-003/2014, TÁMOP-4.2.2./A-11/1/KONV-2012-0025, OTKA 105369, OTKA 101761

P1.2 Fakultatív patogén baktériumtörzsek hatása humán keratinociták biológiai folyamataira

*Verebi Enikő*¹, *Kothalwala Eliza*¹, *Vasas Nikolett*¹, *Angyal Ágnes*¹, *Szöllősi Attila Gábor*¹, *Bíró Tamás*^{1,2}

¹MTA-DE „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN;

²IMMUNOLÓGIAI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN

Bevezetés: Az egyik leggyakoribb humán bőrbetegség, az acné vulgaris patogenezisében fontos kóroki szereppel bír a pangó faggyú kolonizációja *Propionibacterium acnes* törzsek által, ugyanakkor nem ismert ezen baktériumok hatása a keratinocitákra.

Anyag és módszer: Kísérleteinkben 3 külön filogenetikai alcsoportba tartozó *P. acnes* törzs (Ia: 6609; Ib: 889; II: ATCC11828) hatását vizsgáltuk humán, immortalizált keratinociták biológiai folyamataira. Az életképesség vizsgálatára MTT-assay-t, a génexpresszió nyomon követésére RT-qPCR-t és Western blot vizsgálatot végeztünk.

Eredmények: A baktériumok magas csíraszámban (107/ml) sem voltak hatással a sejtek életképességére (72 h). A vizsgált gyulladáshoz köthető mediátorok mRNS szintű expresszióját a törzsek eltérően befolyásolták. A mintázatfelismerő Toll-like receptorok (TLR) közül a TLR2 és TLR3 szintjét mindhárom törzs növelte, míg a TLR4 expresszióját csökkentették. A bőr hatékony barrierfunkcióját létrehozó fehérjék közül az E-cadherin expresszióját a 6609 és 889-es törzsek csökkentették, míg az occludin szintjét egyik törzs sem befolyásolta.

Következtetés: Eredményeink alapján megállapítható, hogy a *P. acnes* törzsek (jelentős altípus-specifitást mutatva) keratinociták biológiájának módosítása révén képesek a bőr gyulladáshoz köthető folyamatait modulálni.

Támogatók: „Lendület” LP2011-003/2014, TÁMOP-4.2.2./A-11/1/KONV-2012-0025, OTKA 105369, OTKA 101761

P1.3 Növényi kannabinoidok hatása humán faggyúmirigysejtek biológiai folyamataira

*Szabó Pálma Tímea*¹, *Fazekas Eszter*¹, *Markovics Arnold*¹, *Mihály Johanna*¹, *Balogh Norbert*¹, *Szabó Imre Lőrinc*¹, *Kelemen Balázs*¹, *Oláh Attila*¹, *Bíró Tamás*^{1,2}

¹MTA-DE „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN;

²IMMUNOLÓGIAI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN

Bevezetés: A fitokannabinoid (FK) (-)-kannabidiol (CBD) jelentős, komplex anti-acné hatásokkal rendelkezik. Kísérleteink során egy újabb nem-pszichotróp, a szabadalmi védelem miatt „fCB”-nek jelölt FK szobocitákra gyakorolt hatásait vizsgáltuk.

Anyag és módszer: A humán immortalizált SZ95 szebociták életképességét és proliferációját MTT-assay, DiI₁(5)-SYTOX Green és CyQUANT jelölés segítségével mértük, a lipidtermelést Nile Red jelöléssel követtük nyomon. A Ca²⁺-homeosztázist Fluo-4 AM-mel vizsgáltuk.

Eredmények: A fCB 10 μM-os koncentrációig nem befolyásolta a szebociták életképességét, a bazális faggyúlipid-termelést azonban csökkentette, és normalizálta a lipogénnel indukált, acnéra jellemző, kórosan fokozott lipidtermelést, valamint jelentősen csökkentette a szebociták proliferációját, azaz komplex anti-acne hatásokat mutatott. Mivel a fCB jelentősen fokozta a sejtek [Ca²⁺]_i-jét, eredményeink szerint a látott anti-acne hatások hátterében vélhetőleg a CBD-hoz hasonlóan a fCB esetében is Ca²⁺-permeabilis tranziens receptor potenciál ioncsatornák aktivációja állhat.

Következtetés: A CBD mellett más nem-pszichotróp FK-ok is rendelkezhetnek jelentős anti-acne hatásokkal, ami felveti terápiás alkalmazásuk lehetőségét az acne vulgaris adjuváns kezelésében.

Támogatók: TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001, „Lendület” LP2011-003/2014, TÁMOP-4.2.2./A-11/1/KONV-2012-0025, OTKA 105369, OTKA 101761

P1.4 Növényi kannabinoidok hatása humán keratinociták biológiai folyamataira

Mihály Johanna¹, Ambrus Lídia¹, Angyal Ágnes¹, Vasas Nikolett¹, Balogh Norbert¹, Oláh Attila¹, Bíró Tamás^{1,2}

¹MTA-DE „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN;

²IMMUNOLÓGIAI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN

Bevezetés: Ahogy munkacsoportunk korábban kimutatta, a növényi kannabinoid kannabidiol (CBD) gyulladásgátló hatással rendelkezik humán szebocitákon. Jelen kísérleteink során vizsgáltuk a CBD esetleges hatását humán keratinocitákban létrehozott *in vitro* gyulladási modellekben.

Anyag és módszer: HaCaT és HPV-KER humán immortalizált, valamint primer humán epidermális keratinocitákon (NHEK) MTT assay-vel elemeztük a CBD (0,1-10 μM) életképességre gyakorolt hatását. RT-qPCR és ELISA segítségével vizsgáltuk a CBD kezelés (0,3; 3 μM) hatását a gyulladási citokinek expressziójára és felszabadulására, Toll-like receptor (TLR) aktivációval vagy UVB irradiációval kiváltott gyulladásban.

Eredmények: A CBD még hosszútávú (72 h) kezelése során is csak nagy (10 μM) koncentrációban csökkentette a sejtek életképességét. UVB irradiáció és TLR aktiváció okozta *in vitro* gyulladási modellekben ugyanakkor már kisebb koncentrációban is csökkentette az IL6 és IL8 gyulladási citokinek expresszióját (HaCaT), illetve a citokinek felszabadulását (HaCaT, HPV-KER) is.

Következtetés: A CBD *in vitro* humán keratinocita gyulladáshoz vezető modellekben jelentős gyulladásgátló hatással rendelkezik, így feltételezhető, hogy hatékony lehet a bőr gyulladáshoz vezető betegségek adjuváns kezelésében.

Támogatók: „Lendület” LP2011-003/2014, OTKA 105369, OTKA 101761, TÁMOP-4.2.2./A-11/1/KONV-2012-0025

P1.5 A humán szőrtüszők komplex (endo)kannabinoid regulációja

Szabó Imre Lőrinc¹, Mihály Johanna¹, Herczeg-Lisztes Erika¹, Zákány Nóra¹, Hollósi Erika¹, Furin Lilla¹, Oláh Attila¹, Bíró Tamás¹

¹ MTA-DE “LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN;

² IMMUNOLÓGIAI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN

Bevezetés: Mind endo- mind fitokannabinoidok képesek katagén regressziót indukálni a szőrtüszőkön (HF) az endokannabinoid rendszer aktiválásával. Jelen kísérleteinkben a még nem vizsgált fitokannabinoid kannabidiol (CBD) hatásait vizsgáltuk a HF eredetű külső gyökérhüvely keratinociták (ORSK), illetve HF-k biológiai folyamataira.

Anyag és módszer: ORSK-kon CyQUANT, ill. DilC1(5)-SYTOX assay-kkel elemeztük a CBD hatását a sejtszámra és apoptotikus/nekrotikus folyamatokra. RT-qPCR-ral mértük a HF életciklusára ható faktorok, illetve pro-inflammatorikus citokinek expresszióját. A HF elongációt mikroszkópos méréssel, a sejtek Ca^{2+} -homeosztázisát fluoreszcens Ca^{2+} -méréssel vizsgáltuk.

Eredmények: A CBD 5 μ M-os koncentrációig nem befolyásolja az ORSK-k életképességét és apoptotikus/nekrotikus folyamatait, emellett alacsony koncentrációban növeli egyes pro-anagén és csökkenti bizonyos pro-katagén faktorok expresszióját, serkenti a HF elongációt, és gyulladásgátló hatású. Magas koncentrációban csökkenti a HF elongációt, és az ORSK-kon Ca^{2+} -beáramlást okoz. A hatások feltehetően adenzin receptorok, ill. tranziens receptor potenciál vanilloid-4 ionszarnak aktiválásával alakulnak ki.

Következtetés: A CBD – koncentrációfüggő-módon – egyaránt képes serkentenit és gátolni is a HF elongációt, emellett erőteljes gyulladásgátló hatással is rendelkezik.

Támogatók: „Lendület” LP2011-003/2014, OTKA 105369, OTKA 101761, TÁMOP-4.2.2./A-11/1/KONV-2012-0025

P1.6 A humán szebociták endokannabinoid rendszerének vizsgálata

Angyal Ágnes¹, Aranyász Andrea¹, Markovics Arnold¹, Ambrus Lídia¹, Herczeg- Lisztes Erika¹, Oláh Attila¹, Bíró Tamás^{1,2}

¹MTA-DE “LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN;

²IMMUNOLÓGIAI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM. ÁOK, DEBRECEN

Bevezetés: Korábban kimutattuk, hogy az endokannabinoidok (eCB) lebontásában kulcsfontosságú zsírsavamid-hidroláz gátlószerei komplex anti-acne (liposztatikus, anti-proliferatív és gyulladásgátló) hatásokat mutatnak. Jelen kísérleteink során célunk az eCB rendszer további vizsgálata volt humán, immortalizált SZ95 szebocitákon.

Anyag és módszer: A génexpresszió vizsgálata QPCR-ral és Western blottal történt. Az életképességet és proliferációt MTT-assay, DilC₁(5)-SYTOX Green és CyQUANT jelölés segítségével vizsgáltuk. A lipidtermelést Nile Red jelöléssel követtük nyomon.

Eredmények: A szebociták kifejezik az eCB-metabolizmus főbb enzimeit. Az eCB-okat bontó monoacilglicerol-lipáz JZL184-gyel történő farmakológiai gátlása 48 órás kezelések során 10 µM-ig nem befolyásolta a sejtek életképességét és bazális lipidtermelését; 2-arachidonoil-glicerollal történő együttes alkalmazásakor viszont csökkentette annak lipogén hatását. A JZL184 lehetséges további anti-acne hatásait vizsgálva megállapítottuk, hogy nem befolyásolta a szebociták proliferációját, de csökkentette a lipopoliszachariddal indukált gyulladáscitokin-termelést.

Következtetés: Eredményeink azt sugallják, hogy az eCB-tónust befolyásoló szerek számottevő „anti-acne” hatásokat mutatnak, ami felveti terápiás alkalmazásuk lehetőségét az acne vulgaris kezelésében.

Támogatók: „Lendület” LP2011-003/2014, TÁMOP-4.2.2./A-11/1/KONV-2012-0025, OTKA 105369, OTKA 101761, TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001

P1.7 A kannabidiol lehetséges antitumor hatásainak vizsgálata humán szájüregi laphámcarcinoma eredetű sejteken

Markovics Arnold¹, Daubner Roland¹, Mihály Johanna¹, Szabó Imre Lőrinc¹, Szabó-Papp Judit^{1,2}, Kelemen Balázs¹, Oláh Attila¹, Bíró Tamás^{1,3}

¹MTA-DE „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN; ²BŐRGYÓGYÁSZATI KLINIKA, ÁOK, DEBRECENI EGYETEM, DEBRECEN; ³IMMUNOLÓGIAI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN

Bevezetés: Ismert, hogy egyes növényi kannabinoidok számos daganatfejlés esetén jelentős tumorelleses hatékonyságot mutatnak. Jelen kísérleteink során egy nem-pszichotróp fitokannabinoid, a kannabidiol (CBD) lehetséges antitumor hatásait vizsgáltuk meg humán szájüregi laphámcarcinoma (OSCC) eredetű CAL 27 sejteken.

Anyag és módszer: Az életképességet, sejthalált és proliferációt MTT-assay, DiI₁(5)-SYTOX Green kombinált jelölés és CyQUANT-assay segítségével vizsgáltuk. A génexpressziós változásokat RT-qPCR-ral és Western blottal követtük nyomon. A Ca²⁺-homeosztázis vizsgálatára Fluo-4 AM-alapú fluoreszcens Ca²⁺-mérést végeztünk.

Eredmények: A CBD 10–50 μM-os koncentrációban alkalmazva dóziszfüggő módon csökkentette a CAL 27 sejtek proliferációját, valamint apoptotikus sejthalált okozott. Az anti-tumor hatások sejtélettani hátterét kutatva megállapítottuk, hogy a CBD-kezelés hatására jelentősen fokozódott a CAL 27 sejtek [Ca²⁺]IC-ja, megnövekedett a komplex tumorelles hatások kialakítására képes tribbles homolog 3 expressziója, valamint csökkent a protoonkogen RasGRP3 kifejeződése.

Következtetés: A CBD ígéretes eszköz lehet az OSCC-k jövőbeli adjuváns terápiájában.

Támogatók: „Lendület” LP2011-003/2014, TÁMOP-4.2.2./A-11/1/KONV-2012-0025, OTKA 105369, OTKA 101761; TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001

P1.8 A TRPV3 ioncsatorna szerepe humán epidermális keratinociták biológiai folyamatainak szabályozásában

Vasas Nikolett^{1,2}, Ambrus Lídia^{1,2}, Zákány Nóra^{1,2}, Angyal Ágnes^{1,2}, Furin Lilla^{1,2}, Kistamás Kornél¹, Nánási Péter Pál¹, Szöllősi Attila Gábor^{1,2}, Bíró Tamás^{1,2,3}

¹ MTA-DE „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN; ² ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN; ³ IMMUNOLÓGIAI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN

Bevezetés: A humán bőrben a tranziens receptor potenciál vanilloid (TRPV) ioncsatorna szuperfamilia több tagja is kifejeződik, melyek fontos szerepet játszanak a bőr homeosztázisának fenntartásában. Kísérleteink során a TRPV3 ioncsatorna kifejeződését és normál humán epidermális keratinocitákon (NHEK) betöltött szerepét vizsgáltuk.

Anyag és módszer: A keratinocitákat egy TRPV3 specifikus agonistával (carvacrol) kezeltük. Az életképességet és proliferációt MTT-assay-vel és CyQuant-assay-vel vizsgáltuk. A génexpresszió nyomon követésére RT-qPCR-t, Western blotot és ELISA-t, míg az aktivitás igazolására patch-clamp technikát alkalmaztunk.

Eredmények: A TRPV3 receptor funkcionálisan aktív NHEK-kon; aktivációja csökkenti a keratinociták életképességét és proliferációját. Carvacrol kezelés hatására egyes pro-inflammatórikus citokinek mRNS szintű expressziója fokozódott. A fent említett hatások a TRPV3 ioncsatorna down-regulációjával (siRNS technika) kivédhetőek voltak.

Következtetés: Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a TRPV3 szerepet játszhat egyes keratinocitákat érintő bőrgyógyászati betegségek (pl. atópiás dermatitisz) kialakulásában, és terápiás célpont lehet azok gyógyításában.

Támogatók: „Lendület” LP2011-003/2014, TÁMOP-4.2.2./A-11/1/KONV-2012-0025, OTKA 105369, OTKA 101761

P1.9 Az endocannabinoid rendszer expressziója polymyositisben

Balogh Norbert¹, Gazdag Annamária¹, Andrásdi Zsanett¹, Griger Zoltán², Hortobágyi Tibor³, Bíró Tamás^{1,4}, Czifra Gabriella¹

(1) DEBRECENI EGYETEM ÁOK, ¹MTA-DE „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, ÉLETTANI INTÉZET; ²BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET; ³PATHOLÓGIAI INTÉZET; ⁴IMMUNOLÓGIA INTÉZET

Bevezetés: A polymyositis (PM) egy olyan szisztémás autoimmun kórkép, melynek pathomechanizmusában döntően sejtmediált citotoxikus reakciók játszanak szerepet, amely hatására az izomszövet krónikus gyulladása figyelhető meg, majd az izomszövet nekrotizál és helyét zsírszövet tölti ki. Az endocannabinoid rendszer (ECS) klasszikus hatásain kívül ismert, hogy immunszuppresszív, anti-inflammatorikus, valamint lipogén hatással bír.

Anyagok és módszerek: A klasszikus (CB1; CB2) és novel cannabinoid receptorok (GPR55; GPR119) mRNS expresszióját Q-PCR technikával és immunhisztokémiai festéssel vizsgáltuk. A ligandokat felépítő és lebontó enzimrendszer mRNS expressziójának vizsgálatához Q-PCR analízist végeztünk.

Eredmények: PM-es betegek vázizmaiból származó biopsziás mintákban kimutattuk, hogy a CB1, DAGLα; DAGLβ mRNS expressziója alacsonyabb, míg a GPR55 receptor szignifikánsan magasabb expressziót mutatott az egészséges mintákhoz képest. A GPR119 és az anandamid bioszintézisében, valamint lebontásában szerepet játszó enzimek expressziója nem különbözött az egészséges és a beteg mintákban. Eredményeinket immunhisztokémiai technikával, fehérjeszinten is megerősítettük.

Következtetés: Vizsgálataink arra utalnak, hogy a PM-es betegek mintáiban mind a receptorok, mind az enzimrendszer eltérő expressziót mutat az egészséges kontrollhoz képest, ami felveti az ECS potenciális szerepét a kórkép pathomechanizmusában.

Támogatók: „Lendület” LP2011-003/2014, OTKA 105369, OTKA 101761, TÁMOP-4.2.2./A-11/1/KONV-2012-0025

P2.1 A cinguláris kéreg streptozotocin mikroinjekciójának metabolikus hatása laboratóriumi patkányban

Hormay Edina¹, Csetényi Bettina¹, Nagy Bernadett¹, Szabó István¹, Karádi Zoltán^{1,2}

¹PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ÉLETTANI INTÉZET, PÉCS; ²PTE SZENTÁGOTHAJ JÁNOS KUTATÓKÖZPONT, MOLEKULÁRIS NEUROENDOKRINOLÓGIA ÉS NEUROFIZIOLÓGIA KUTATÓCSOPORT, PÉCS

Bevezetés: Korábbi kísérleteink során kutatócsoportunk már igazolta glukóz-monitorozó (GM) neuronok jelenlétét a cinguláris kéregben (cctx), továbbá tanulmányoztuk ezen a homeosztatisz működések központi szabályozása szempontjából alapvető fontosságú idegsejtek endogén és exogén kémiai ingerlésre adott válaszait.

Jelen kísérleteink célja a cctx GM neuronjainak szelektív pusztulása általi szénhidrát anyagcsere változások vizsgálata volt.

Anyag és módszer: Hím Wistar patkányokban streptozotocin (STZ) bilaterális cctx mikroinjekcióját követően

1) 20 perccel (akut), majd 4 héttel (szubakut) glukóz tolerancia tesztet (GTT) végeztünk.

2) 30 perccel, farokvénából vett vérmintából hidegkémiás fotométerrel az össz-koleszterin, HDL, LDH, triglicerid és húgysav plazmaszintjének változásait tanulmányoztuk.

Eredmények: A STZ kezelt állatcsoport vércukor szintje a kontrollokénál később és magasabb értéken tetőzött akut GTT során. Szubakut vizsgálataink esetén is szignifikáns csoporteltéréseket figyeltünk meg.

A vizsgált metabolitok szintjében is különbségeket tapasztaltunk a STZ kezelt és kontroll csoportok között.

Következtetés: Valószínűsíthető, hogy a cctx glukóz-monitorozó neuronjai az anyagcsere befolyásolásával is részt vesznek a homeosztázis adaptív regulációjában.

Támogatás: Ajinomoto 51064/2009, PTE AOK-KA 2013/34039/1.

P2.3 A medialis orbitofrontalis kéregbe adott streptozotocin mikroinjekció metabolikus és magatartási hatásai patkányban

Szabó István¹, Hormay Edina¹, Csetényi Bettina¹, Nagy Bernadett¹, Karádi Zoltán^{1,2}

¹PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ÉLETTANI INTÉZET, PÉCS;

²PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM SZENTÁGOTHAJ JÁNOS KUTATÓKÖZPONT, PÉCS

Bevezetés: A medialis orbitofrontalis kéreg (mOBF) jelentős szerepet játszik a táplálkozás központi szabályozásában, amiben a lokális glukóz-monitorozó (GM) neuronok sokrétűen érintettek. Jelen vizsgálatainkban a mOBF GM idegsejtjeinek elpusztítását követő metabolikus és magatartási hatásokat vizsgáltuk.

Anyag és módszer: Kísérleteink során hím Wistar patkányok mOBF-ébe a GM sejteket szelektíven elpusztító streptozotocint (STZ) injektáltunk. Ezután metabolit méréseket, továbbá glukóz tolerancia, kondicionált íz-averziós és íz-reaktivitási teszteket végeztünk.

Eredmények: A mOBF GM idegsejtjeinek elpusztítása után a kontroll csoporthoz viszonyítva a vér metabolit értékei között nem találtunk jelentős eltérést. Glukóz tolerancia tesztben a STZ kezelt állatok vércukor paramétereinek dinamikája eltérő, lassabb volt a vehikulumot kapott állatokénál. A kondicionált íz-averziós tesztekben nem volt különbség a két csoport tanulásában. Az íz-reaktivitási tesztekben a STZ kezelt állatok mind a kellemes, mind a kellemetlen ízek esetében több ingerstívs és kevesebb averzív mintázatot mutattak a kontroll csoporthoz viszonyítva.

Következtetés: Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a mOBF GM neuronjai fontos szerepet töltenek be a táplálkozás és a metabolizmus központi idegrendszeri szabályozásában.

Támogatás: Ajinomoto 51064/2009, PTE AOK KA 2013/34039/1.

P2.4 Neuropeptidok testhőmérsékleti hatásának vizsgálata szisztémásan kapszaicin deszenzitizált patkányokban

Solymár Margit, Pákai Eszter, Kiss Mihály, Zsiborás Csaba, Garami András

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR KÓRÉLETTANI ÉS GERONTOLÓGIAI INTÉZET, PÉCS

A tranziens receptor potenciál vanilloid-1 (TRPV1) ioncsatorna szerepe igazolt a testtömeg szabályozásában. Jelen tanulmányban azt vizsgáltuk, hogy életkorfüggő testtömeg változás kialakul-e kapszaicinnel szisztémásan deszenzitizált (TRPV1 hiányos) patkányokban. Két hónapos hím Wistar patkányokat nagy dózisú kapszaicinnel deszenzitizáltunk, majd hetente mértük az állatok testtömegét és tápfogyasztását. Fiatal és öregedő korcsoportokban megmértük az állatok nyugalmi maghőmérsékletét és anyagcseréjét, valamint katabolikus (alfa-melanocita-stimuláló hormon, MSH és leptin) és anabolikus neuropeptidok (neuropeptid Y, NPY és ghrelin) testhőmérsékleti hatását.

A deszenzitizált patkányok tömege a kor előrehaladtával elmaradt az azonos korú kontrollokétól. Nem találtunk elhízásra hajlamosító eltérést fiatal deszenzitizált patkányok nyugalmi anyagcsere és maghőmérséklet mérései során. Idősebb korban a deszenzitizált állatok nyugalmi maghőmérséklete magasabb volt a kontrollokénál ($38,2 \pm 0,0$ vs. $37,9 \pm 0,1^\circ\text{C}$), amit legalábbis részben, magasabb anyagcseréjük magyarázott. Míg alpha-MSH, leptin és ghrelin hőmérsékleti hatásában nem mutatkozott lényeges különbség deszenzitizált és kontroll állatok között, addig a NPY-indukálta hipotermia mértéke szignifikánsan kisebb volt fiatal deszenzitizált patkányokban a kontrollokhoz képest.

A TRPV1 károsítása deszenzitizációval protektívnek bizonyult a korfüggő elhízás kialakulásával szemben, amihez az idősebb deszenzitizált állatok magasabb anyagcseréje hozzájárulhatott, feltehetően a NPY hipometabolikus hatásának csökkenése révén.

Támogatás: OTKA PD 105532, MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00785/12/5).

P2.5 A hőmérséklet variabilitás Poincaré analízise szabadon mozgó patkányban.

Horváth Gyöngyi, Kékesi Gabriella, Petrovszki Zita, Benedek György

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ÉLETTANI INTÉZET, SZEGED

A Poincaré plot analízis (PPA) egy jól ismert módszer a rövid- és hosszú távú variabilitás és ezek aszimmetriájának meghatározására. Célunk volt, hogy kontroll és szkizofrénia-szerű tüneteket mutató patkányokban meghatározzuk ezen paramétereket a testhőmérséklet tekintetében. Telemetriás chip beültetése után folyamatosan regisztráltuk az állatok intra-abdominális hőmérsékletét.

A variabilitások értéke nagyobb volt az aktív periódusban mindkét csoportban. A “szkizofrén” patkányokban nagyobb jelentősen megemelkedtek ezek a paraméterek. Rövid- és hosszú távú aszimmetria is jelentkezett, mely kisebb volt az aktív fázisban a kontroll, de nem a “szkizofrén” csoportban.

Eredményeink rávilágítottak arra, hogy a PPA módszere alkalmas a testhőmérséklet variabilitásának vizsgálatára is, mellyel kimutattuk a hőszabályozás zavarát egy új szkizofrén patkány altörzsbén.

Támogatások: OTKA (K83810), TAMOP 4.2.1.A-11/1/KONV-2012-0052 és RG-IPI-2013-TP7.

P2.6 Kísérletes képpalkotó eljárással rögzített optikai jelek feldolgozása

Puskás Tamás, Zölei-Szénási Dániel, Menyhart Ákos, Bari Ferenc, Farkas Eszter

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET, SZEGED

Kutatócsoportunk kifejlesztett egy kísérletes multimodális képpalkotó rendszert, mely zárt koponyaablakon keresztül alkalmas a patkány agykéreg élettani jelenségeinek megfigyelésére. LED fényforrásokkal és lézer diódákkal történő megvilágítást követően, sztereo-mikroszkópra rögzített két CCD kamera segítségével, szinkron képsorokat rögzíthetünk az agyi vérátáramlás, a vérvolumen, illetve a hemoglobin oxigén-szaturációjának változásairól. Fluoreszcens festékek alkalmazása révén, ezekkel párhuzamosan láthatóvá tehetjük az agykéregi membránpotenciál- és szöveti pH változásokat.

A nyers optikai jelek feldolgozása központi jelentőségű feladat:

- a nyert képek feldolgozása előtt fontos a háttér (kamerák saját háttér zaja, környezeti fény beszűrődése) kivonása,
- lézer folt interferencián alapuló áramlásméréshez áramlási térképek számítása szükséges,
- a két kamera látóterének enyhe különbségeit korrigálni kell,
- a fluoreszcens festékek fakulása miatti intenzitáscsökkenést meg kell határozni
- a vér jelentős fényelnyelő tulajdonságát figyelembe kell venni a fluoreszcens festékek gerjesztő fényének vérvolumen-változásokkal összefüggő elnyelése miatt.

Ezen feladatok megoldására a Mathworks Matlab programcsomagját alkalmaztuk. Ezzel rendszerünk paramétereire illeszkedő eszköztárat hoztunk létre.

Az élettani jelenségek időbeli változásainak követésére egy-pont analízis technikát használunk: a képsorokon megjelenített kérgi felszínen kiválasztott pontokból ($d=20$ pixel) határozzuk meg az intenzitásváltozásokat, melynek nagy előnye, hogy a mintavételezés helye egy kísérlet elvégzése után szabadon meghatározható, változtatható.

A képfeldolgozáshoz szükséges eljárások maximálisan kivitelezhetők a választott programmal. Nagyon fontos az egyes algoritmusok megfelelő automatizálása és optimalizálása, ugyanis az óriási adatmennyiség feldolgozása jelentős időt vesz igénybe. A kifejlesztett eljárások kiválóan jelenítik meg a vizsgált modalitások változásait.

P2.7 A rosuvastatin gyulladásgátló hatása bakteriális lipopoliszacharid által aktivált tiszta mikroglia kultúrában

Kata Diána¹, Földesi Imre², Fehér Liliána³, Hackler László³, Puskás László³, Gulya Károly¹

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM ÁOK-TTIK, SEJTBIOLOGIA ÉS MOLEKULÁRIS MEDICINA TANSZÉK¹; SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM ÁOK, LABORATÓRIUMI MEDICINA INTÉZET²; AVIDIN KFT, SZEGED³

Bevezetés: A mikroglia az idegrendszer immunsejtjei, szerepük az idegszövet védelmének biztosítása. Aktivációjukat jelentős morfológiai és funkcionális változás kíséri. Bár fő feladatuk a védelem, sok kóros folyamatban ismert a mikroglia aktiváció szerepe. A statinokat a magas koleszterinszint kezelésére használják, de egyéb kedvező szerepük is ismert. Munkánk során a rosuvastatin hatását vizsgáltuk nyugalmi, illetve bakteriális lipopoliszachariddal (LPS) aktivált mikrogliaikon, amelynek során morfológiai és funkcionális változásokat figyeltünk.

Anyag és módszer: Kísérleteinkben 18 napos patkány embrionális előagyból származó mikroglia sejteken vizsgáltuk a rosuvastatin hatását. 24 órás kezeléseink során 20 ng/ml LPS-t, és 1 μ M rosuvastatint használtunk. Fagocitózis vizsgálatához a sejteket 2 μ m átmérőjű fluoreszcens gyöngyökkel kezeltük. A morfológiai változásokat Iba1 immuncitokémiával vizsgáltunk, majd transzformációs indexet (TI) számoltunk. Az Iba1 mennyiségét Western blotlal, az IL-1 β , IL-10, és a TNF- α citokineket ELISA módszerrel mértük. A gyulladási gének vizsgálatához LightCycler 1536 DNA Probe Master kitet használtunk.

Eredmények: Kísérleteink során a rosuvastatin gyulladásgátló hatását tapasztaltuk. Az enyhén ameboid (TI < 3) kontroll sejtekhez viszonyítva a rosuvastatin növelte a TI értéket (TI ~ 19), nyugalmi morfológiát előidézve. LPS kezelésre a sejtek aktivált formát mutatnak (TI > 2), együttes kezelés során a rosuvastatin gátolta az aktív morfológia kialakulását (TI > 7). Western blot analízisünk kimutatta, hogy a statin befolyásolja a sejtek alakváltozásában fontos Iba1 expresszióját. A rosuvastatin továbbá gátolta a fagocitózist is. A kontroll és statin kezelés esetén kis mennyiségű gyöngy volt a sejtekben (2,70). LPS hatására nőtt a fagocitált gyöngyök száma (25,39), a kombinált kezelés során azonban fagocitózis csökkent (4,67). Emellett a rosuvastatin csökkenti a gyulladáskeltő, és növeli a gyulladásgátló citokinek mennyiségét. Az LPS aktivációhoz viszonyítva a kombinált kezelés 45%-al csökkentette az IL-1, 40%-al a TNF- α mennyiségét, emellett a jelentősen nőtt a gyulladásgátló IL-10 mennyisége. Génexpressziós vizsgálatunk során 75 génben mértünk változást, 47 gén esetén szignifikáns különbséget kaptunk. Ezek között számos gén olyan fontos folyamatokhoz kapcsolódik, mint a proliferáció (Cxcl5), apoptózis (Jun), vagy a fagocitózis (CD47).

Következtetés: Igazoltuk, hogy a rosuvastatin kedvező hatást gyakorol a mikroglia sejtekre. Mivel az aktivált mikroglia gyulladáskeltő funkcióinak szerepe van a neurodegeneratív betegségekben, így eredményeink jelentősnek mutatkoznak. Elmondhatjuk, hogy a statinok gyulladásgátló hatásuk miatt a keringés mellett az idegrendszer megbetegedéseiben is jelentős szerepet tölthetnek be a jövőben.

P2.8 Jeltovábbító mechanizmusok és proteázok vizsgálata a tumorsejtek vér-agy gáton való transzmigrációjában

Molnár Judit, Wilhelm Imola, Fazakas Csilla, Volford Márta, Nyúl-Tóth Ádám, Haskó János, Krizbai István

MTA SZBK, BIOFIZIKAI INTÉZET, MOLEKULÁRIS NEUROBIOLÓGIA
KUTATÓEGYSÉG, SZEGED

Bevezetés: A leggyakrabban előforduló agyi metasztatizisok emlő-, illetve tüdőkarcinóma és melanóma eredetűek. A melanóma és az emlőkarcinóma az egyik legnagyobb százalékban agyi metasztatizist adó tumorok, melyeknek igen rossz a prognózisa. Mivel a központi idegrendszer nem rendelkezik nyirokkeringéssel, a metasztatikus sejtek csupán a vérkeringés útján, vagyis a vér-agy gáton keresztül juthatnak be az agyi parenchimába. Kutatásaink során azokat a szignalizációs folyamatokat vizsgáljuk, melyek szerepet játszhatnak a tumorsejtek vér-agy gáton való transzmigrációjában, valamint azon proteázokat, melyek fontos szerepet tölthetnek be az extracelluláris mátrix bontásában az átjutáskor. Anyag és módszer: Adhéziós és transzmigrációs kísérleteinket immortalizált humán agyi endotélsejt, valamint humán melanómasejt- és emlőkarcinóma tenyészetekkel végeztük, különböző inhibitorok mellett. Továbbá a mátrixdegradáló szerin proteázok szerepét vizsgáltuk a tumorsejtekben endotélsejtek hatására, zselatin zimográfia segítségével.

Eredmények: Eredményeink szerint a PI3K (foszfatidilinozitol-4,5-bifoszfát-3-kináz) gátlásakor csökken a kitapadt és az endotél rétegen átjutó humán melanóma- és mellráksejtek száma. A MAPK útvonal egyik elemének az ERK1/2 kináznak a gátlása nem befolyásolta a kitapadt sejtek számát. Megfigyeltük, hogy a melanómasejtek szepráz szerin proteázt termelnek, míg a mellráksejtekben a szepráz mRNS szint nagyon alacsony. A mellráksejtek ST14 szerin proteáz mRNS-t termelnek, míg a melanómasejtekben nem detektáltunk ST14 mRNS-t. A melanómasejtekben az endotélsejtek által kondicionált médium hatására megnő a szepráz mRNS expressziója. Zselatin zimográfiával kimutattuk, hogy aktív szepráz a melanómasejtekben expresszálódik, mellráksejtekben nem.

Következtetés: Ezen mechanizmusok megismerése fontos lépést jelenthet az agyi áttétek kialakulásának megelőzésére irányuló terápiás törekvésekben.

P2.9 Keresztezett küklopszi stimulusra mért reakcióidő a kontraszt és diszparitás függvényében

Horváth Gábor¹, Nemes Vanda¹, Mikó-Baráth Eszter¹, Török Béla², Jandó Gábor¹

PTE ÁOK, ÉLETTANI INTÉZET¹, PÉCS, MAGYARORSZÁG, KANTONSSPITAL ST. GALLEN, AUGENKLINIK², ST. GALLEN, SCHWEIZ

A Worth teória több mint száz éves létezésének ellenére a binokuláris fúzió és a sztereopsis feldolgozási folyamatainak időbeli különbségeit a mai napig nem ismerjük pontosan. Jelen vizsgálat célja egyszerű reakcióidő (sRT) mérése keresztezett küklopszi ingerre változó kontraszt és diszparitás függvényében fiatal felnőtteknél.

A vizsgálati személyek 1 méteres távolságból figyelték a polarizált 3D LED monitort, amelyen célingerként sakktábla mintát tartalmazó dinamikus véletlen pont sztereogramokat (DRDS) jelenítettünk meg. A sakktábla diszparitás értéke 8 szinten (3,65', 7,3', 10,95', 14,6', 18,25', 29,2', 58,4', 116,8'), a kontraszt értéke 2 szinten (90%, 10%) került meghatározásra, míg a mintájának mérete állandó 116,8 ívperc volt. Az vizsgálati személyeknek a célinger észlelésére a lehető leggyorsabban történő gombnyomással kellett reagálniuk. Minden célinger esetében 10 érvényes sRT-t rögzítettünk. A célinger megjelenítésekor a lehetséges diszparitás és kontraszt értékek kombinációjának sorrendjét random módon határoztuk meg. A méréseket 10 blokkban, blokkonként 16 feladattal végeztük.

Az adatokat kéttényezős ismételt mérések varianciaelemzéssel (rANOVA) vizsgáltuk, amely szignifikáns hatást mutatott a diszparitás ($p < 0,001$) és a kontraszt ($p < 0,001$) tekintetében. Az alkalmazott diszparitások és hozzájuk tartozó reakcióidők átlagának ábrája 10%-os és 90%-os kontraszt esetében is „U” alakot mutat. A legrövidebb reakcióidő átlagot a 14,6' diszparitással rendelkező ingerek esetén mértük.

Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a binokuláris információfeldolgozás sebessége függ a kontraszttól és a diszparitás mértékétől a DRDS ingerek esetében, továbbá vélhetően ezen feldolgozó folyamat a 15' környéki diszparitásokkal rendelkező ingerek esetén a leggyorsabb.

P2.10 The effect of captopril and melatonin on rat behaviour in various types of experimental hypertension

Kristina Krajcirovicova¹, Silvia Aziriova¹, Kristina Repova¹, Jaroslav Hrenak¹, Ludovit Paulis^{1,2}, Fedor Simko^{1,3,4}

¹INSTITUTE OF PATHOPHYSIOLOGY, SCHOOL OF MEDICINE, COMENIUS UNIVERSITY, BRATISLAVA, SLOVAK REPUBLIC

²INSTITUTE OF NORMAL AND PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY, SLOVAK ACADEMY OF SCIENCES, BRATISLAVA, SLOVAK REPUBLIC

³3RD CLINIC OF MEDICINE, SCHOOL OF MEDICINE, COMENIUS UNIVERSITY, BRATISLAVA, SLOVAK REPUBLIC

⁴INSTITUTE OF EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY, SLOVAK ACADEMY OF SCIENCES, BRATISLAVA, SLOVAK REPUBLIC

Introduction: The link between cardiovascular diseases and psychical disturbances in terms of depression or anxiety is under thorough consideration during last decades. The aim of this study was to show in three models of experimental hypertension, whether hypertension is associated with behavioural disturbances and whether these potential alterations could be modified by chronic treatment with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor captopril or melatonin.

Materials and methods: 12-week old male Wistar rats were divided into 6 groups by 14: control, L-NAME (40 mg/kg/day), continuous light exposure (24 h/day), lactacystin (1 µg/kg/day), lactacystin + captopril (100 mg/kg/day), lactacystin + melatonin (10 mg/kg/day). Drugs were administered in drinking water for 4 weeks. Systolic blood pressure was measured weekly by tail-cuff plethysmography. Open field test and elevated plus maze were used for investigation of the anxiety behaviour.

Results: L-NAME, continuous light exposure and lactacystin increased systolic blood pressure. In lactacystin-induced hypertension captopril completely prevented blood pressure increase, while melatonin had no effect. Only continuous light exposure stimulated exploratory behaviour and locomotion and decreased anxiety-like behaviour. In lactacystin-induced hypertension, captopril increased locomotion and exploration and exerted the anxiolytic effect.

Conclusion: Of the three investigated experimental models of hypertension, only continuous light exposure affected rat behaviour in terms of increased locomotion, exploration and anxiolysis. In lactacystin-induced hypertension, treatment with captopril stimulated locomotion, exploration and reduced anxiety.

This experiment was supported by grants VEGA 1/0227/12 and VEGA 2/0183/12.

P2.11 A kisszeptin az AVP és a GABA felszabadításával vált ki szorongást

Garay Dávid, Csabafi Krisztina, Loboda Éva, Engi Zsófia, Csapó Konrád, Bagosi Zsolt, Telegdy Gyula, Szabó Gyula

KÓRÉLETTANI INTÉZET, SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, SZEGED

A reprodukciós rendszer szabályozásában központi szerepet játszó kisszeptin korábbi kísérleteinkben szorongást váltott ki felnőtt hím Sprague Dawley patkányokban. Jelen kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy milyen neurotranszmitterek és neuromodulátorok vehetnek részt a kisszeptin-13 anxiogén hatásának kialakításában. Különböző receptor antagonistákat adtunk az állatoknak intracerebroventrikulárisan (CRH receptor, AVP1 receptor, kisszeptin receptor) 30 perccel a kisszeptin kezelés előtt, majd 30 perc várakozás után megfigyeltük az állatok viselkedését a megemelt keresztpalló (elevated plus maze) tesztben. Mértük a nyitott karokban eltöltött időt és belépések számát, valamint az összelépések számát. Továbbá, amygdalát izoláltunk az állatokból és szuperfúziós rendszer segítségével mértük a GABA neurotranszmitter felszabadulását.

Eredményeink azt mutatták, hogy a kisszeptin-13 által kiváltott csökkent időt és belépés számot a nyitott karba az AVP1 és a kisszeptin receptor blokkoló szignifikánsan növelte, míg a CRH receptor antagonistá csak mérsékelte a kisszeptin-13 által kiváltott szorongást. Ezenkívül, a kisszeptin-13 hatására jelentősen megnövekedett a GABA felszabadulás az amygdalából.

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a kisszeptin-13 szorongást vált ki a megemelt keresztpalló tesztben, mely feltehetően a kisszeptin receptor aktivációján, AVP felszabaduláson, ill. amygdalából fokozott GABA kibocsátás révén alakul ki.

P2.12 A kisszeptin-13 hiperalgéziát okoz nőstény és hím egerekben

Csabafi Krisztina, Kincses Bálint, Bene Katica, Bagosi Zsolt, Szakács Júlia, Telegdy Gyula, Szabó Gyula

KÓRÉLETTANI INTÉZET, SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, SZEGED

A reprodukciós rendszer és a nocicepció kialakulásáért felelős agyi struktúrák közötti kapcsolatra utal a fájdalomküszöb és tolerancia nemek közötti megoszlása, továbbá a különböző fájdalom szindrómák gyakoribb előfordulása nők körében. A kisszeptin egy hipotalamikus neuropeptid, melynek már ismert a szerepe a reprodukciós rendszer szabályozásában. Továbbá, tagja az anti-opioid RFamid családnak. Így jelen kísérleteinkben a kisszeptin-13 hatását vizsgáltuk a fájdalomérzetre hím és nőstény CFLP egérben.

A kisszeptin különböző dózist intracerebroventrikulárisan adagoltuk az állatoknak, melyet követően farokvisszahúzás vizsgálat (tail flick teszt) segítségével néztük a fájdalomküszöb változását. Továbbá, hogy megítéljük, hogyan befolyásolja a kisszeptin a fájdalom-

mérzet fenotípusát az oestrus ciklus változása nyomán nőtényekben, vaginális kenetet készítettünk. Ezenkívül, vizsgáltuk a kisszeptin hatását a morfin által kiváltott akut hatásokra: akut morfin kezelés kiváltotta analgéziára és akut morfin toleranciára.

Eredményeink azt mutatták, hogy kisszeptin-13 hatására a fájdalomküszöb jelentősen lecsökkent hím és nőtények állatokban egyaránt és ez a hatás nem függött nőtényekben az oestrus ciklustól. Továbbá, a kisszeptin-13 kezelés csökkentette az akut morfin kiváltotta analgéziát és kivédte az akut morfin tolerancia kialakulását.

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a kisszeptineknek szerepe lehet a nocicepció szabályozásában hasonlóan az RFamid család többi tagjához.

P2.13 Kisszeptin-13 hatása a patkány vérlemezkék aggregációjára

Ónodi Ádám¹, Boczkó Zita¹, Csabafi Krisztina¹, Szabó Gyula¹, Földesi Imre², Ónody Rita², Mezei Zsófia¹

SZTE ÁOK KÓRÉLETTANI INTÉZET¹; SZTE ÁOK LABORATÓRIUMI MEDICINA INTÉZET², SZEGED

Bevezetés: Az arginin-fenilalanin/RF-amid peptidcsalád tagjai szerepet játszanak, a fájdalom kontrollálásában, reprodukciós funkciók, vízháztartás valamint kardiovaszkuláris rendszer regulálásában. Az e családba tartozó kisszeptin hatását, az RF-9-cel antagonistálható neuropeptinFF-receptoron, és a kisszeptin-234-gyel gátolható, G-fehérjéhez kötött, KISS1R receptoron is kifejtheti. Szakirodalomból ismert a kisszeptin jelenléte atheroscleroticus erekben, vérzési időt nyújtó, és vérlemezke számot csökkentő hatása. Vizsgálatainkban arra kerestük a választ, a kisszeptin rendelkezik-e vérlemezke funkcióra kifejtett hatással is.

Módszerek: Wistar-Kyoto hím patkány vérlemezkék aggregációs készségét, impedancia elven alapuló Roche-aggregométerrel vizsgáltuk, hirudinos vérben. Thrombocyta-aggregációt mintánként 32 μ M trombinreceptor aktiváló proteinnel (TRAP-6), 0,5mM arachidonsavval, 2 μ g kollagénnel, 6,5 μ M ADP-vel indukáltunk, 0; 2,5 $\times 10^{-8}$; 5 $\times 10^{-8}$; 10 $\times 10^{-8}$ mol/L kisszeptin-13, és/vagy kisszeptin-234, illetve RF-9 antagonistá jelenlétében. Összehasonlítottuk az aggregációs görbe alatti területet/AUC, (mértékegysége U) és az aggregáció sebességét (mértékegysége AU/min). Statisztikai értékelést egyutas ANOVA-t követően, Tukey post hoc teszttel végeztük.

Eredmények: Patkány vérlemezke aggregációt TRAP-6-tal nem tudtunk előidézni sem a dózis, sem a sejtszám változtatásával. Kollagén (78U; 33AU/min) és ADP (78,67U, 30,72AU/min) hasonló mértékű, míg az arachidonsav (50U, 14,1AU/min) kisebb mértékű aggregációt idézett elő. Kisszeptin-13 nem befolyásolta a kollagén, míg dóziszfüggő módon gátolta az arachidonsav és ADP indukálta aggregációt. Az antagonisták mérsékeltek a kisszeptin-13 ADP indukálta aggregációra kifejtett hatását.

Megbeszélés: A TRAP hatástalanságát magyarázhatja a receptorális szekvencia fajok közötti különbözősége. A kisszeptin-13 képes a vérlemezke funkció modulálására, mely receptor antagonistáival mérsékelhető. Ezen felismerések pathogenetikai és terápiás relevanciával bírhatnak.

Támogatók: Nemzeti Agykutató Program-KTIA_13_NAP-A-III/8, Roche Kft.

P2.14 Az obestatin magatartási hatásainak vizsgálata

Szakács Júlia, Csabafi Krisztina, Ecséri Tamás, Szabó Gyula

KÓRÉLETTANI INTÉZET, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, SZEGED

Bevezetés: Az obestatin és a ghrelin számos szervben (tápcsatorna, központi idegrendszer, zsírszövet) kimutatható. A ghrelinnek bizonyítottan szerepe van a táplálékfelvételen, szorongásban, depresszióban és addikcióban. Az obestatin egy 23 aminosavból álló peptid és a táplálékfelvételen betöltött szerepétől eltekintve, hatásai kevésbé ismertek.

Célkütyzés: Hím CFLP egerekben vizsgáltuk a centrálisan, különböző dózisban adagolt obestatin (0,5 µg, 1 µg, 1,5 µg)/2 µl és aCSF) magatartási hatásait, emelt keresztzpalló (elevated plus maze – EPM), kompjuterizált nyílt tér (open field – OF) és erőltetett úzás teszt segítségével.

Eredmények: Az obestatin hatására nem változott az EPM tesztben mért összbelépések száma. A nyitott karban töltött idő aránya (nyitott idő/összidő) valamint a belépések aránya a nyitott karba (nyitott kari belépés/összbelépés) csökkent az obestatin kezelés hatására. A peptid nem befolyásolta a megtett utat és a mozgással töltött időt; a centrális zónában megtett út és idő aránya ugyanakkor csökkent. Erőltetett úzás tesztben csökkent az úzásal töltött idő, és nőtt az immobilitás ideje.

Következtetés: Eredményeink alapján az obestatin nem befolyásolta az általános mozgáskaktivitást OF és EPM tesztekben, de szorongásszerű tüneteket váltott ki. Az immobilitás fokozódása pedig depresszió-szerű tünetekre utalhat. A jelen munkánk az obestatin eddig nem vizsgált magatartási hatásait mutatja be, a peptid hatásmechanizmusának tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

Pályázati támogatás:TÁMOP 4.2.2-A-11/1/KONV-2012-0052; KTIA_NAP_13 – Nemzeti Agykutató Alap

P2.15 Az urokortinok szerepe a HPA tengely szabályozásában

Bagosi Zsolt, Balázs Dorina, Csabafi Krisztina, Jászberényi Miklós, Telegdy Gyula, Szabó Gyula

KÓRÉLETTANI INTÉZET, SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, SZEGED

Kísérleteinkben a corticotropin-releasing faktor (CRF) családjába tartozó peptidek, az urokortinok a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg (HPA) tengely szabályozásában betöltött szerepét vizsgáltuk. Ennek érdekében hím Wistar patkányokat és hím C57BL/6 egereket intracerebroventrikulárisan (ICV) különböző dózisu urokortinokkal (UCN I, UCN II, UCN III) kezeltünk, majd a hypothalamusban CRF és arginin-vazopresszin (AVP) koncentrációt, a plazmában pedig ACTH és kortikoszteron koncentrációt mértünk. UCN I hatására a hypothalamikus CRF és AVP, valamint a plazma ACTH és kortikoszteron szint dóziszfüggő módon megemelkedett patkányban és egérben egyaránt. UCN II és UCN III hatására a hypothalamikus hormon és a plazma hormon szintek dózistól függően és többnyire párhuzamosan csökkentek vagy emelkedtek. Kivételt képez ez alól az AVP koncentráció patkányban és a CRF koncentráció egérben, melyeket az UCN II és az UCN III nem befolyásoltak szignifikánsan. Eredményeink azt sugallják, hogy az urokortinok különböző módon szabályozzák a HPA tengelyt patkányban és egérben: a hypothalamikus CRF és/ vagy AVP koncentráció változásain keresztül gátolják vagy serkentik annak működését. Támogatók: TÁMOP 4.2.2-A-11/KONV-2012-0052 és KTIA_13_NAP-A-III/8

P2.16 Effects of RFRP peptides on anxiety and passive avoidance learning in the amygdala

*Anita Kovács¹, Kristóf László¹, Tamás Ollmann¹, László Péczely¹,
Olga Zagoracz¹, Rita Gálosi¹, László Lénárd^{1,2}*

PÉCS UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, INSTITUTE OF PHYSIOLOGY¹, PÉCS,
PÉCS UNIVERSITY, SZENTÁGOTHAÏ CENTER, MOLECULAR NEUROPHYSIOLOGY
RESEARCH GROUP², PÉCS

RFRP-1 and RFRP-3 (RFRPs) are members of the RFamide peptide family. RFRP positive nerve cells were detected in the rat hypothalamus and RFRP immunoreactive fibers were identified in the central amygdaloid nucleus (CeA) by immunohistochemical analyses. RFRP analogues bind with relatively high affinity to the NPFF1 and NPFF2 receptors. RFRPs have potent activity for NPFF-1 that is expressed in the CeA. The CeA, part of the limbic system, plays an important role in learning, memory, regulation of anxiety and emotional behavior. In the present experiments behavior related effects of RFRPs were studied in the CeA. In different paradigms two doses of RFRP-1 or RFRP-3 were examined (50 or 100 ng/side, RFRP-1 or RFRP-3 dissolved in 0.15 M sterile NaCl/0.4 µl, respectively). Control animals

received only vehicle. Other animals have received 20 ng NPFF-receptor antagonist RF9 alone, or antagonist 15 min before 50 ng RFRP-1 treatments.

Anxiety was evaluated in elevated plus maze (EPM) test. After drug administrations the animals were placed into the center of the maze (central platform), facing one of the enclosed arms. The trials lasted for 5 min while the number of entries into and time spent in the open arms and in the end of the open arms were measured. In the EPM test application of 50 ng RFRP-1 significantly increased time spent in the open arms and in the end of the open arms. The 100 ng dose of RFRP-1 had no effect. Pretreatment with the 20 ng RF9 antagonist blocked the effect of 50 ng RFRP-1. Antagonist applied in itself did not influence the EPM test. 50 ng or 100 ng doses of RFRP-3 had no effects in EPM test. Passive avoidance test was used to examine in the CeA the possible effects of RFRPs on memory and emotional learning. Results showed that 50 ng RFRP-1 significantly enhanced passive avoidance learning, while 100 ng RFRP-1 was ineffective. Prior treatment with RF9 could block the RFRP-1 effects on passive avoidance paradigm. 50 ng or 100 ng doses of RFRP-3 had no effects on negative reinforcement.

Our results are the first indicating that RFRP-1 injected into the CeA proved to be anxiolytic. This effect is specific because it can be blocked by pretreatment with the NPFF receptor antagonist. Our results suggest that intraamygdaloid RFRP-1 enhances learning processes and memory in aversive situations, and this effect can specifically be prevented by antagonist pretreatment.

Supported by SROP-4.2.2/B-10/1-2010-0029, SROP-4.2.1.B-10/2/KONV-2010-0002 and by the HAS.

P2.17 A cukor preferencia vizsgálata szkizofrénia patkány modellben

Büki Alexandra, Kékesi Gabriella, Horváth Gyöngyi

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ÉLETTANI INTÉZET, SZEGED

Számos tanulmányban kimutatták a szkizofrénias betegek motivációs rendszerében fellépő zavarokat, amely a jutalmazási- és megélési komponensekben történő deficitekben nyilvánulnak meg. Kísérletünk célja egy új komplex krónikus szkizofrénia patkány modellünkben a korábbi károsodott kognitív funkciókat, fájdalom szenzitivitást és szenzoros kapuzást vizsgáló kísérletek mellett a szkizofréniaiban megjelenő lehetséges motivációs változások kimutatása cukor preferencia teszt segítségével. Kísérletünkben hím Wistar patkányok 23. generációját vizsgáltuk, amelyeket 3 hetesen korukban elválasztottunk, 4 hétig szociálisan elköltöztettünk és ketaminnal kezeltük. A cukor oldat koncentrációjától (1 és 5%) függetlenül fokozta a teljes folyadékfogyasztást, emellett erős preferencia mutatkozott a cukor-oldat iránt az új altörzs állatainál az 1%-os, és az azt követő 5%-os cukor oldattal való találkozáskor is. Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy az új

patkány modellünk alkalmas lehet a szkizofréniában gyakran megjelenő addikciós magatartásra való hajlam és édes ízek iránti fokozott igény további tanulmányozására. OTKA (K83810), TAMOP 4.2.A-11/1/KONV-2012-0052 and RG-IPI-2013-TP7.

P2.18 Prevenációs lehetőségek Parkinson-kórban: a korai ingergazdag környezet hatásának vizsgálata 6-OHDA-indukálta lézióban

Tamás Andrea, Jüngling Adél, Horváth Gábor, Karádi Zsófia Nozomi, Fülöp Balázs Dániel, Kiss Péter, Gaszner Balázs, Reglódi Dóra

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, ANATÓMIAI INTÉZET, MTA-PTE „LENDÜLET”
PACAP MUNKACSOPORT

Munkacsoportunk mellett számos más kutatás is kimutatta az ingergazdag környezet neuroprotektív hatását traumás, ichtamiás és toxikus idegrendszeri károsodások esetén. Kísérletünk célja a korai, posztnatális ingergazdag környezet neuroprotektív hatásának vizsgálata felnőtt patkány Parkinson-kór modellben.

Kísérleteinket Wistar patkányokon (n=29) végeztük. Az állatok egy csoportját hagyományos körülmények között, normál ketreccben tartottuk (n=16). A korai ingergazdag környezetet úgy hoztuk létre, hogy az újszülött állatok az első 5 hétben nagyobb ketreccben nevelkedtek, melyekbe különböző játékokat helyeztünk (n=13). Ezt követően három hónapos korukig, az operációig, normál ketreccben éltek. A Parkinson-kór modellezése céljából az állatok egy részénél a bal oldali substantia nigrába 2 µl 6-OHDA-t (5µg/µl) injektáltunk, a kontroll csoportot pedig 2 µl fiziológiás sóoldattal kezeltük. A műtétek előtt és a műtét utáni 1. és 10. napon magatartás tesztekkel végeztünk különböző vizsgálati módszerek segítségével. Majd tirozin-hydroxiláz immunhisztokémia segítségével jelöltük a substantia nigra dopaminerg sejtjeit és vizsgáltuk a károsodott és az ép oldalon detektálható sejtek számának arányát.

A magatartás vizsgálat során kimutatható volt a műtét következtében kialakuló hypokinézia, de kiemelkedő aszimmetrikus tüneteket nem tapasztaltunk. Ezzel szemben a morfometriai vizsgálatok során eltéréseket találtunk a csoportok között. A normál ketreccben tartott állatokban a 6-OHDA szignifikáns sejtpusztulást okozott a substantia nigrában a fiziológiás sóoldattal kezelt csoporthoz képest, azonban az ingergazdag környezetben tartott állatok esetében ugyanez a lézió nem okozott szignifikáns sejtszám csökkenést.

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a korai posztnatális ingergazdag környezetnek protektív hatása lehet a felnőttkorban kialakuló neurodegeneratív folyamatokkal szemben. MTA-PTE „Lendület” Program, Arimura Foundation, OTKA K104984, Nemzeti Agykutatási Program – Grant No. KTIA_13_NAP-A-III/5.

P3.1 Neutrofil granulocita eredetű extracelluláris vezikulák antibakteriális hatásmechanizmusai

Timár Csaba, Lőrincz Ákos, Mák Ádám, Kolonics Ferenc, Ligeti Erzsébet

SEMMEIWEIS EGYETEM, ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST

Bevezetés: Régóta ismert, hogy a szervezet legtöbb sejtípusa képes különböző méretű ket-tős lipidmembránnal körülvett extracelluláris vezikulák (EV) leadására, melyek számtalan élettani és kóreltani folyamatban szerepet játszanak. Laboratóriumunk igazolta, hogy a neutrofil granulocita (PMN) eredetű opsonizált bakteriális stimulusra léterjött EV-k (bEV) antibakteriális hatással rendelkeznek szemben a spontán termelt EV-kkel (sEV), míg az aspecifikus aktivátorként használt forbolészter (PMA) hatására keletkező EV-k (pEV) antibakteriális hatása az sEV és bEV közötti tartományba esett. Kísérleteink során ennek az antibakteriális hatásnak a lehetséges mechanizmusait vizsgáltuk.

Anyag és módszer: Humán vérből izolált PMN-ek különböző hatásokra keletkezett EV-it fluoreszcens baktériumokkal különböző körülmények között inkubáltuk, mely során vizsgáltuk a MV-ok antibakteriális hatása valamint a fellépő morfológiai változások közötti összefüggést.

Eredmények: A nagy méretű aggregátumok kialakulása, az EV-baktérium közötti felszíni töltések, valamint a mieloperoxidáz jelenléte összefüggést mutatott az EV-k antibakteriális hatásával. A felszíni CD18 jelenléte szükséges, ám mennyisége és konformációja nem magyarázta a pEV és bEV hatása között tapasztalt különbségeket.

Következtetés: Feltételezéseink szerint a PMN eredetű bEV-k antibakteriális hatásában a felszíni töltések megoszlása révén létrejött nagy méretű EV-baktérium aggregátumok kialakulása, valamint az EV-k antibakteriális fehérjéinek felszabadulása kapcsolatban áll a megfigyelt antibakteriális hatásokkal.

P3.2 A molekuláris óra működésének vizsgálata humán neutrofil granulocitákban

Ella Krisztina, Simon Patrik, Soós Péter Tamás, Káldi Krisztina

SEMMEIWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST

Bevezetés: A cirkadián óraműködés az élőlények környezethez való sikeres alkalmazkodását teszi lehetővé. A perifériás molekuláris órákat egy központi óra hangolja össze, mely a nucleus suprachiasmaticusban található. Bár számos adat az immunrendszer cirkadián óra általi szabályozottságát támasztja alá, a különböző immunsejtek órájának működési mechanizmusáról keveset tudunk. Kísérleteink célja az volt, hogy humán neutrofil granulociták és mononukleáris sejt óráinak működését összehasonlítsuk.

Anyag és módszer: Az órát működtető gének (*Bmal1, Per1, Per2, Per3, Dbp, Revberba*) exp-

ressziójának oszcillációját RNS izolálást és cDNS szintézist követően valós idejű PCR-rel vizsgáltuk, majd az ugyanezen gének fehérjetermékeit is tanulmányoztuk Western blot módszerrel. PLB-985 sejteket DMSO indukcióval neutrofil irányba differenciáltatva megvizsgáltuk a molekuláris óra működését a sejtek differenciációja alatt is.

Eredmények: Neutrofil sejtekben alacsonyabb expressziót tapasztaltunk a *Per2*, *Per3*, *Dbp*, *Reverba* óragének esetében. Az óra fő komponensének (BMAL1) foszforiláltsága jelentősen különbözik a két sejtípusban: neutrofil granulocitákban nincs jelen a fehérje hiperfoszforilált formája, ez pedig arra utal, hogy a sejtekben a fehérje már nem képes a magban kifejtteni a transzkripciós faktor funkciót. A PLB-985 sejtek differenciáltatása után különböző időpontokban vett mintákon kimutatható volt az órakomponensek expressziójának csökkenése.

Következtetések: A neutrofil granulociták óraműködése nem olyan robosztus, mint a mononukleáris sejté, ennek oka lehet a BMAL1 fehérje csökkent aktivitása. Emellett eredményeink arra utalnak, hogy az óraműködés megváltozik a neutrofil irányú differenciáció alatt.

P3.3 A metabolikus változások molekuláris órára gyakorolt hatásainak vizsgálata *Neurospora crassában*

Szöke Anita, Gyöngyösi Norbert, Ella Krisztina, Káldi Krisztina

SEMMELEWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST

Bevezetés: Számos kísérletes és klinikai adat támasztja alá, hogy a metabolizmus és a cirkadián óra között szoros kölcsönhatás áll fenn. Ezen kölcsönhatás molekuláris folyamatainak alaposabb megismerésére munkánk során egy modellorganizmust, a *Neurospora crassa* fonalas gombát használtunk. E modellszervezet cirkadián oszcillátora molekuláris szinten a legjobban jellemzett. Neurosporában továbbá az aszexuális spóráképződés (ún. konidizáció) egy jól detektálható, ritmikus fenotípust mutat.

Anyag és módszer: A fehérjéket SDS-PAGE módszerrel szeparáltuk, majd Western-blotolást követően immundetektálást végeztünk. A cirkadián ritmus vizsgálatára egyrészt a spóráképzés ritmusát elemeztük, másrészt ritmikusan működő promóter által vezérelt luciferáz aktivitást mértünk *in vivo*. A génexpressziót valós idejű PCR segítségével követtük. Eredmények: Kísérleteink során azt találtuk, hogy a reaktív oxigén származékok (ROS) képződésében bekövetkező fiziológiás ingadozás is befolyásolja a konidizáció fázisát, a molekuláris oszcillátor átállításán keresztül. Eredményeink szerint számos ROS közül a szuperoxid-anion játszik meghatározó szerepet a folyamatban. Kimutattuk, hogy a ROS-szint emelésével megnő a sejtekben a protein-foszfataz 2A aktivitása, ami az óra pozitív faktorának szabályozásán keresztül hathat a fázisra. Emellett állandó körülmények között a konidizáció fázisa függ a hőmérséklettől, és e szabályozásban a ROS mediátorként szerepelhet. A *Neurospora crassa* cirkadián periódusa kompenzációt mutat a glükóz-koncentrá-

ciókban bekövetkező változásokkal szemben. Ugyanakkor állandó körülmények között a fázis függ a glükóz szintjétől.

Következtetések: Eredményeink arra utalnak, hogy az óra metabolikus szabályozásában alapvető szerepet játszik a RAS monomer G-fehérje által mediált útvonal.

P3.4 Nox4 génhíányos egér létrehozása új molekuláris biológiai módszerrel

Donkó Ágnes, Mihálffy Máté, Vinis Zoltán, Geiszt Miklós

SEMELWEIS EGYETEM, ÉLETTANI INTÉZET, SE-MTA LENDÜLET PEROXIDÁZ ENZIMEK KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST

A NADPH oxidázok családjába tartozó Nox4 enzim, egy reaktív oxigén származékokat termelő transzmembrán fehérje. Szervezetünkben legnagyobb mértékben a vese expresszálja, de megtalálható többek között simaizomsejtekben, osteoclastokban és endothel sejtekben is. Bár a NOX4 szerepét több betegségmodellben, például a kardiovaszkuláris rendszer ischaemiás folyamataiban, neurodegeneratív betegségekben és fibrotikus folyamatokban is vizsgálták, az enzim fiziológiás funkciója máig ismeretlen.

A Nox4 enzim *in vivo* funkciójának vizsgálatát nehezíti, hogy a rendelkezésünkre álló Nox4-génhiányos egér egy nagyobb, több gént is érintő deléciót tartalmaz, mely jelentősen nehezíti az egérrel kapott eredmények interpretálását. Célunk ezért az volt, hogy egy kizárólag Nox4-hiányos egeret készítsünk, melyhez egy új genom módosítási technikát, a TALEN (transcription activator-like effector nuclease) fehérjéket használtuk. A TALE enzimek növényi patogén baktériumokban előforduló, specifikus DNS szekvenciákhoz kötő fehérjék, melyekben minden monomer egy adott nukleotidot ismer fel. A TALE DNS-felismerő doménjéhez egy nem specifikus endonukleázt, a FokI-et kapcsolva egy mesterséges restriktív enzimet kapunk, melyet tetszőlegesen irányíthatunk a genomban. A dimerként funkcionáló FokI nukleázt/TALEN-t a Nox4-et kódoló régióhoz irányítva, az enzim duplaszálú kromoszómátörést hoz létre, melynek javításakor nagy valószínűséggel jön létre leolvasási keret eltolódás.

Az általunk tervezett és klónozott egér Nox4 genomiális DNS-t felismerő TALEN működését NIH3T3 fibroblasztokban teszteltük, majd reverz transzkripcióval cRNS-t készítettünk, amit egér embriókba injektáltunk. A megszületett 11 egérből a TALEN 8-ban működött, melyeket megszekvenálva 6 egérben azonosítottunk olyan génmódosulást, amely nagy valószínűséggel a kódolt fehérje hiányához vezet. A 6 darab F0 egérből egy 518 bp deléciót tartalmazót kiválasztottunk és tovább szaporítottunk, majd az F2 generációban kapott knockout egerekben validáltuk a Nox4 fehérje hiányát és az enzim aktivitásának megszűnését.

P3.5 A β_2 -adrenerg receptor β -arresztin2 kötését befolyásolja az AT1 receptorral történő heterodimerizációja

Tóth András¹, Gyombolai Pál^{1,2}, Szalai Bence^{1,2}, Várnai Péter¹, Turu Gábor¹, Hunyady László^{1,2}

¹ SEMMELWEIS EGYETEM, ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST

² MTA-SE MOLEKULÁRIS ÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST

Bevezetés: A G-fehérjéhez kapcsolt receptorok közötti heterodimerizáció számos módon befolyásolhatja a receptorokról induló jelátvitelt, így jelentős hatással bírhat élettani és kórélettani folyamatokban.

Anyag és módszer: A β_2 -adrenerg receptor (β_2 AR) β -arresztin2 (β -arr2) kötését és a receptorok közötti heterodimerizációt biolumineszcencia rezonancia energiatranszfer (BRET) módszerrel vizsgáltuk HEK293T sejtekben.

Eredmények: Megerősítettük a β_2 AR-AT1 angiotenzin receptor (AT_1R) heterodimer létezését. A β_2 AR β -arr2 kötését jelentősen befolyásolta az AT_1R expressziója és aktivációja; a két receptor kostimulációja isoproterenollal (ISO) és angiotenzin II-vel (AngII) nagymértékben emelte a β_2 AR és β -arr2 közötti asszociációt. Vizsgáltuk különböző AT_1R antagonisták β_2 AR- AT_1R heterodimerre kifejtett hatását is. ISO-val és hagyományos antagonistá candesartannal történő kezelés nem befolyásolta, míg a β -arresztinek felé elfogult antagonistá TRV120023-mal történő kostimuláció növelte a β_2 AR β -arr2 kötését.

Következtetés: Eredményeink a β_2 AR és AT_1R közötti új interakciós mechanizmust írnak le. Támogatás: OTKA NK 100883

P3.6 TASK-3 géncsendesítés hatása melanoma sejtek tumorgenezisére

Gönczi Mónika¹, Nagy Dénes², Nagy Zsuzsanna³, Kovács Ilona⁴, Tóvári József⁵, Csernoch László³

¹ FEHÉRJEDINAMIKAI MUNKACSOPORT, BIOKÉMIAI ÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, DEBRECEN, MAGYARORSZÁG

² ORVOSI VEGETANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, DEBRECEN, MAGYARORSZÁG

³ ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, DEBRECEN, MAGYARORSZÁG

⁴ PATOLÓGIAI INTÉZET, HBM KENÉZY GYULA KÓRHÁZ, DEBRECEN, MAGYARORSZÁG

⁵ KÍSÉRLETI FARMAKOLÓGIAI TANSZÉK, ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZET, BUDAPEST, MAGYARORSZÁG

A TASK-3 csatornákat kódoló KCNK gén amplifikációját és a fehérje overexpresszióját már számos tumor (mell- és tüdőrák) esetében leírták. Humán melanóma sejteken a TASK-3 géncsendesítése szignifikánsan csökkenti a sejtproliferációt és életképességet, csökkenti a mitokondriális-, de növeli az apoptotikus aktivitást.

Kísérleteink során célul tűztük ki két melanóma sejtvonalon a TASK-3 expresszió csökkentésének hatását megvizsgálni a tumorindukcióra immunhiányos egereken. SCID egereket kontroll, scrambled shRNS-el transzfektált és TASK-3 géncsendesített (KD) WM35 és A2058 melanóma sejtekkel oltottunk subcutan (2×10^6 sejt). A tumorok növekedését folyamatosan nyomon követtük, az állatok terminálását követően pedig a tumorokat további feldolgozás céljából eltávolítottuk.

Eredményeink szerint mindkét alkalmazott sejtvonal esetében mind a tumorok növekedési görbéje, mind azok végleges tömege szignifikánsan kisebb a TASK-3 KD sejtek esetében azok kontroll megfelelőivel összehasonlítva. Formalin-fixált tumorokon végzett hematoxin-eozin festés kiértékelése alapján a TASK-3 KD minták mitotikus indexe szignifikánsan alacsonyabb a kontroll és scrambled mintákhoz képest. Fagyasztott tumormintákból készített metszeteken vizsgáltuk a minták vaszkularizációjának mértékét CD31 specifikus immunfestéssel. A különböző mintákból származó metszeteken véletlenszerűen kiválasztott 20–20 látótér elemzése során kapott eredmények azt mutatják, hogy a TASK-3 géncsendesített melanóma sejtekkel indukált tumorokban a CD31 pozitív területek aránya szignifikánsan kisebb a kontroll mintákhoz viszonyítva. A tumorok melanóma eredetét MelanA, HMB45 és Vimentin specifikus immunhisztokémiával igazoltuk.

Eredményeinket összegezve elmondhatjuk, hogy a TASK-3 csatornák expressziójának csökkentése jelentős mértékben csökkenti különböző melanóma sejtvonalak tumorigenitását és a képződött tumorok érképződését. Ezen eredmények arra utalnak, hogy az ioncsatornák sikeres terápiás célpontok lehetnek a jövőben a melanóma malignum kezelése során.

Jelen munkát a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0025 program finanszírozta. GM munkáját a Bólyai János Kutatói Ösztöndíj is támogatta.

P3.7 A V2 vazopresszin receptor öröklött I130N funkcionyerő mutációja NSIAD-hoz vezet

Erdélyi László¹, Alexander Mann², Balla András¹, Hunyady László¹

¹MTA-SE MOLEKULÁRIS ÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST

²ENDOKRINOLOGIKUM, FRANKFURT A. MAIN

A közelmúltban felfedezett NSIAD (nephrogenic syndrome of inappropriate diuresis) betegséget a V2 vazopresszin receptor (V2R) funkcionyerő mutációja okozza. Az öröklődő hiponatrémia okaként a vizsgált betegben a V2R I130N mutációját azonosítottuk. A konstitutívan aktív receptor sejten belüli elhelyezkedését konfokális mikroszkópiával és áramlási citometriával vizsgáltunk. A funkcionális vizsgálatokban a sejtek cAMP szintjének monitorozását és az internalizációs tulajdonságok meghatározását biolumineszcencia rezonancia energia-transzfer (BRET) módszerrel HEK293 sejtekben végeztük. A cAMP mérés során jelentősen emelkedett konstitutív aktivitást mértünk, amely tolvaptannal gátolható,

arginin-vazopresszinnel fokozható volt. A receptor kisebb sejt felszíni kifejeződésének hátterében a konstitutív internalizációt azonosítottuk, amely folyamat β -arresztin függetlennek bizonyult. Az internalizáció tolvaptannal és domináns negatív dynamin kifejezésével gátolható volt. Az eredmények alapján a hiponatrémia oka a V2R I130N funkciónyerő mutációja. A mutáció olyan aktív konformációt hoz létre, amely tulajdonságaiban különbözik az eddig leírtaktól. Eredményeink alapján a beteg terápiájának alapja tolvaptan adása lehet.

P3.8 A plazmamembrán foszfoinozitidek szerepe a kapacitív kalcium beáramlás szabályozásában

Szabó Kamilla, Tóth József, Hunyady László, Várnai Péter

SEMMELEWEIS EGYETEM, ÁOK, ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST

Az endoplazmatikus retikulum (ER) Ca^{2+} raktár ürítése citoplazmatikus Ca^{2+} jelet eredményez. Ennek fontos része az ER Ca^{2+} szint csökkenés következtében nyíló kapacitív Ca^{2+} csatornán keresztüli Ca^{2+} beáramlás, mely a citoplazmában fenntartott Ca^{2+} szintet hoz létre. Vizsgálataink során arra kerestük a választ, hogy a plazmamembránban jelen lévő lipidek, különös tekintettel az inozitol lipidekre, miként vesznek részt a Ca^{2+} beáramlás szabályozásában. Korábbi eredmények szerint, míg a foszfatidilinozitol 4-foszfát (PI4P) szint csökkenése gátolta a Ca^{2+} beáramlást, ez nem volt jellemző a foszfatidilinozitol 4,5-biszfoszfát (PIP2) szintre.

A vizsgálatokat COS-7 és az 1-es típusú angiotenzin receptort stabilan expresszáló HEK 293 sejteken végeztük. A citoplazmatikus Ca^{2+} méréshez Fura 2-vel töltöttük a sejteket. Az ER Ca^{2+} raktárakat vagy Gq-kapcsolt receptorok ingerlésével, vagy a Ca^{2+} pumpa gátló thapsigargin (Tg) alkalmazásával ürítettük. A plazmamembrán PI4P szintjét egy, a közelmúltban leírt PI4-kináz gátlószerrel (A1) értük el, illetve megfelelő enzimek plazmamembránhoz irányításával a PI4P és/vagy PIP2 szint akut deplécióját is létre tudtuk hozni.

Míg az A1 előkezelés a Ca^{2+} beáramlás gátlásán keresztül megakadályozta a Ca^{2+} jel fenntartott fázisának kialakulását a hormonális inger követően, ez a hatás Tg alkalmazásakor elmaradt. Ezzel összefüggésben, míg a hormonális inger esetében a fenntartott fázis akár a PI4P, akár a PIP2 akut depléciójával gátolható volt, a Tg esetében mindkét lipid depléciója szükséges volt a gátló hatáshoz.

Eredményeink arra utalnak, hogy a Ca^{2+} beáramlásért felelős mechanizmusok nem képesek megkülönböztetni a kétféle lipidet. Ennek tükrében a korábban látott, és a hormonális ingerlés esetében most is kimutatott PI4P érzékenység a lokális PIP2 jelenlét hiányára utalhat.

Támogatás: OTKA 105006

P3.9 Monitoring the dynamic change of inositol lipid pools upon EGFR and M3R activation in live cells

József T. Tóth², Gergő Gulyás¹, Dániel J. Tóth¹, László Hunyady², Tamás Balla³, Péter Várnai¹

¹ DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, SEMMELWEIS UNIVERSITY, BUDAPEST, HUNGARY

² MTA-SE LABORATORY OF MOLECULAR PHYSIOLOGY, BUDAPEST, HUNGARY

³ NICHD, NIH, BETHESDA, USA

Phosphoinositides (PI) in the plasma membrane (PM) can dynamically change upon hormonal stimulation which can influence several cellular processes thus measuring the level of PIs can help us to better understand their distinct functions. We developed a highly sensitive method which enables us to follow the dynamic change of these lipids in living cells. We performed BRET measurements between various luciferase-labeled PI-binding domains and a PM-targeted Venus in HEK 293T cells. To monitor the inositol lipid pools the followings were used: the 2×P4M domain of SidM for PI(4)P, the PH domain of PLCδ1 for PI(4,5)P₂, the PH domain of BTK for PI(3,4,5)P₃ and an intramolecular IP₃ BRET sensor based on the ligand binding domain of the type-1 IP₃ receptor.

Stimulation of cells with 100 ng/ml EGF resulted in a sustained increase of PI(3,4,5)P₃, a slowly developing IP₃ signal a transiently decreased PI(4,5)P₂ level and an unexpected increase of PI(4)P. We also tested the lipid changes in case of M₃R activation and we found that 100 μM carbachol causes more robust increase in the IP₃, and decrease in the PI(4,5)P₂ and PI(4)P levels however decreasing the carbachol concentration to 100 nM resulted in a very similar lipid changes as were seen in case of the EGF stimulation. Using different PI4K inhibitors we found that the increase in the PI(4)P level was caused by the activation of PI4KIIIa, and could be prevented by PKC inhibitors.

With the help of our highly sensitive approach we were able to follow the dynamic inositol lipid changes upon stimulation of the cells with various compounds, and we could identify a possible signaling route how the cells can resynthesize PIs.

P3.10 Plazmamembrán foszfatidil inozitol 4,5-biszfoszfát depléciós rendszert tartalmazó transzgén egér létrehozása

Gulyás Gergő, Geiszt Miklós, Hunyady László, Várnai Péter

SEMMELWEIS EGYETEM, ÁOK, ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST

A plazmamembrán (PM) foszfatidil inozitol 4,5-biszfoszfát (PIP2) szerepének vizsgálatában jól használható a korábban leírt rapamicin függő heterodimerizációs rendszer, amely lehetővé teszi egy citoplazmatikus 5-foszfatáz enzim PM-hoz irányítását, így a PIP2 szintjének akut csökkentését. Célunk a rendszert tartalmazó egér létrehozása volt, mellyel a lipid

fiziológiai jelentőségének feltérképezése primer sejtek, szövetek szintjén is megvalósulhat. A transzgén állat létrehozásához használt plazmid CMV promotert és a depléciós rendszer mindkét tagját tartalmazta, melyeket egy virális T2A szekvenciával kapcsolunk össze a fehérjék 1:1 arányú kifejeződésének érdekében. A transzgén későbbi detektálásához a rendszer egyik tagját fluoreszcensen jelöltük. A transzgén bejuttatása Sleeping Beauty transzpozáz enzimmel történt FVB/Ant egerekbe. A génbevitelt genotipizálással, illetve az újszülöttek fluoreszcens vizsgálatával ellenőriztük. A transzgén kifejeződésének helyét az utódok fluoreszcens szkennelésével, továbbá újszülöttek szövettani metszeteinek mikroszkópos analízisével végeztük.

A vizsgálatok során a transzgént a pankréaszban és az elszarusodó többrétegű laphámban sikerült detektálni. Annak eldöntésére, hogy a fehérjék expressziója kielégítő-e a megfelelő mértékű lipiddepléció kialakításához további funkcionális vizsgálatok elvégzése szükséges.

P3.11 Fehérje-fehérje interakciós partnerek keresésese egy új nagy áteresztőképességű szűrési módszerrel a CB2 receptor fókuszában

Soltész-Katona Eszter, Juhász Cintia, Turu Gábor, Hunyady László

SEMMELEWEIS EGYETEM, ÉLETTANI INTÉZET

Az közelmúltban leírt promiszkuus *E. Coli* biotin ligáz segítségével feltérképezhető fehérje-fehérje interakciók, azáltal, hogy a biotin ligáz biotinilálja a proximális fehérjéket. Laborunkban egy olyan módszer kidolgozását tűztük ki célul, amivel költséghatékonyan és nagy áteresztőképességgel tudunk fehérje-fehérje interakciókat feltérképezni ezen módszer segítségével.

Kísérleteinkben promiszkuus biotin ligázal jelölt célfehérjét koexpresszálunk fluoreszcensen jelölést tartalmazó fehérjékkel HEK293-T sejtekben. Interakció esetén a fluoreszcens fehérje biotinilálódik és neutravidint tartalmazó gyöngy felszínéhez köthető, majd a fluoreszcencia mérésével következtethetünk az interakció mértékére. Kísérleteinkben CB2 kannabinoid receptort stimuláltunk JWH133 agonistával, majd mértük annak interakcióját G-fehérje kapcsolt receptorok szabályozásában szereplő ismert fehérjékkel (beta-arresztin, Rab5, GRK, stb.). Méréseink során nem csak CB2 receptor – beta-arresztin interakciót tudtuk kimutatni, hanem a különböző CB2 receptor mutánsok közötti arresztin kötésben meglévő különbségek is detektálhatóak voltak. Eredményeink arra utalnak, hogy a módszer alkalmas lehet arra, hogy nagy áteresztőképességgel és érzékenyen detektáljunk fehérje-fehérje interakciókat.

P3.12 Az 1-es típusú angiotenzin receptor sorsának vizsgálata jelátvitel szelektív aktivációt követően

Szakadáti Gyöngyi¹, Balla András^{1,2}, Hunyady László^{1,2}

¹ SEMMELWEIS EGYETEM, ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST

² MTA-SE MOLEKULÁRIS ÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST

Az 1-es típusú angiotenzin receptor (AT1-R) agonista stimulációja különböző jelátviteli útvonalak aktiválódását eredményezi, melyek G-fehérje függő, illetve G-fehérjétől független módon indulhatnak el. A jelátviteli útvonalak szelektív aktivációja nemcsak eltérő biológiai válaszhoz vezethet, hanem befolyásolhatja a receptor további sejten belüli sorsát is. A mérése során *Renilla* luciferázzal jelölt AT1-R-t, valamint sárga fluoreszcens fehérjével jelölt β -arresztint, Rab4, Rab5, Rab7 és Rab11 molekulákat alkalmaztunk biolumineszcencia rezonancia energiáttranszfer (BRET) méréseinkben. Az AT1-R β -arresztin kötését és endocitózist, valamint az ezt követő korai és késői reciklizációját vizsgáltuk agonista stimulust követően HEK293 sejtekben.

Az AT1-R β -arresztin kötése, valamint az internalizációs kinetikája is különböző angiotenzin II (AngII), valamint elfogult (bias) ligandok stimulációja esetén. Eredményeink alapján feltételezzük, hogy az elfogult ligandoknál tapasztalt eltérő internalizációs kinetika a receptor stimulációt követő különböző mértékű plazmamembrán foszfatidilinozitol-4,5-biszfoszfát (PIP₂) hasítás következménye. További eredményeink arra utalnak, hogy a receptor hosszú távú sorsának egyik fontos meghatározója a receptor β -arresztin kötésének erőssége a különböző agonista stimulusokat követően. Eredményeink alapján a receptor stimulációja elfogult ligandokkal nem csak eltérő jelátvitelhez vezet, de a receptor sejten belüli sorsát is jelentősen befolyásolja.

OTKA: 100883

P3.13 HAT-7 sejtek pH szabályozásában részt vevő transzporterek vizsgálata

Róbert Rácz¹, Erzsébet Bori¹, Pamela DenBesten², Antonius LJJ Bronckers³, Martin C Steward⁴, Gábor Varga¹

ORÁLBIOLÓGIAI TANSZÉK, SEMMELWEIS EGYETEM, BUDAPEST¹; DEPARTMENT OF OROFACIAL SCIENCES, UCSF, SAN FRANCISCO, USA²; DEPARTMENT OF ORAL CELL BIOLOGY, ACTA, AMSTERDAM, THE NETHERLANDS³; FACULTY OF LIFE SCIENCES, THE UNIVERSITY OF MANCHESTER, UK⁴

Bevezetés: HAT-7 preameloblast sejtvonalat felhasználva létrehoztunk egy, a transzport folyamatok tanulmányozására alkalmas új, 2D funkcionális modellt. Célunk, hogy funkcionális bizonyítékokkal szolgáljunk az elektrolit-transzporterek lokalizált aktivitására.

Anyag és módszer: HAT-7 sejteket Transwell membránon tenyésztettünk, és mértük a transzepitél rezisztencia (TEER) változását. Az intracelluláris pH változását mikrofluorometriával, a BCECF fluorokróm segítségével detektáltuk. Az anion-cserélők aktivitását klorid-ion megvonás és DIDS inhibitor segítségével vizsgáltuk. Az ún. ammónium-pulzus technikával, egy hirtelen intracelluláris acidifikáció és Na⁺ megvonás után a Na-visszaadásra történő pH kompenzációt tudjuk vizsgálni. Az NHE aktivitást gátlószerével, az amiloriddal bikarbonát/CO₂-mentes oldatban, míg az NKCC-t bumetaniddal teszteltük. Eredmények: A sejteken bazolaterálisan NHE aktivitást (0,326±0,026 vs 0,047±0,005 ΔpH/perc; kontroll vs gátlószer), anion-cserélő aktivitást (0,141±0,024 vs 0,051±0,012 ΔpH/perc), és NKCC aktivitást (-0,084±0,014 vs -0,057±0,008 ΔpH/perc) tudtunk kimutatni. Következtetés: Modellünk alkalmas az amelogenesis molekuláris mechanizmusainak funkcionális vizsgálatára. Számos eddig nem vizsgált, a pH regulációban szereplő transzporter aktivitását tudtuk kimutatni ameloblaszt eredetű sejtekben. Valószínűsíthetően az intracelluláris klorid akkumulációs mechanizmusokban az NKCC-nek is szerepe lehet ameloblasztokban. (Támogatás: NIH NIDCR 5R01DE013508 subaward:7743sc)

P3.14 Regulation of nitrite reductases by oxygen and hematocrit

Sergiu D. Dumitrescu, Carina Penzenstadler, Adelheid Weidinger, Heinz Redl, Soheyl Bahrami, Andrey V. Kozlov

LUDWIG BOLTZMANN INSTITUTE FOR EXPERIMENTAL AND CLINICAL
TRAUMATOLOGY IN THE AUVA CENTER, VIENNA, AUSTRIA

Introduction: Nitric oxide (NO) is a potent signaling and effector molecule which plays a central role in the regulation of fundamental physiological functions. Under normoxic conditions, NO is synthesized primarily by oxygen-dependent nitric oxide synthases (NOSs). However, at low oxygen levels nitrite reductase (NRs) are more efficient to synthesize NO from nitrite. NRs are located either in red blood cells (RBCs; Hb and XOR) or in parenchymal cells (mitochondria and Mb). Here, we aimed to determine the regulation of various NRs by oxygen concentration and hematocrit.

Methods: To determine the influence of oxygen (O₂) concentration on the activity of NRs, blood and tissue homogenates were equilibrated with 0, 3.1, and 42 μM O₂ and stimulated with 15 mM of NaNO₂. Subsequently, the reduction of nitrite to NO was determined by chemiluminescence, using a nitric oxide analyser (Sievers 280i, General Electrics, USA). In addition, the influence of oxygen and hematocrit on the activity of NRs was determined in rats inhaling a gas mixture containing 10% O₂ and 90% nitrogen and injected with 15 μmol nitrite/kg. Blood gases and pulse waves were analysed. Hct was changed by substitution of blood with Ringer's solution.

Results: In RBCs an increase in oxygen concentration resulted in a gradual decrease in the rate of nitrite reduction. Compared to that, the synthesis of NO from nitrite in heart

homogenates showed three different peaks. The first peak was similar to the peak observed in RBCs and is likely to originate from the RBCs present in heart homogenate. The second peak which appeared after 12 min at 0 and 3.1 $\mu\text{M O}_2$, was attributed to Mb. The third peak of NO appearing at 42 $\mu\text{M O}_2$ was sensitive to myxothiazol (a specific mitochondrial inhibitor) indicating that it is generated by mitochondria. In addition, the infusion of nitrite in rats under hypoxic conditions decreased both the heart rate and blood pressure, whereas the decrease of hematocrit resulted in an increase in heart rate and further decrease of peripheral resistance.

Conclusion: Our data shows that all the NRs listed above are able to synthesize NO from nitrite in an oxygen-, and hematocrit-dependent manner. The lowest synthesis rate determined in RBCs was consistent with the data obtained in vivo, showing effects of nitrite in heart. In contrast, peripheral resistance was regulated by mitochondria (under normoxic conditions) and Mb (under hypoxic conditions) rather than by RBCs.

P3.15 Peroxidazin szerepe PFHR-9 sejtek kollagén IV keresztkötésében

Kovács Hajnal Anna, Sirokmány Gábor, Lázár Enikő, Tóth Eleonóra, Geiszt Miklós

SEMMEIWEIS EGYETEM, ÉLETTANI INTÉZET, SE-MTA LENDÜLET PEROXIDÁZ ENZIMEK KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST

Az emlős hem-peroxidázok, egyik legújabban felismert tagja a peroxidazin (PXDN). A PXDN az aktív peroxidáz domén mellett extracelluláris mátrix (ECM) fehérjékre jellemző doméneket is tartalmaz. Az utóbbi évtizedben azonosították, hogy a bazális membránok szerkezetének alapját képező kollagén IV háló keresztkötése szulfilimin kötéssel történik. A kötés a kollagén IV molekulák meghatározott helyzetű hidroxilizin és metionin aminosavai között jön létre. A reakciót, amelynek további résztvevői a hidrogénperoxid és a bromid, a peroxidazin katalizálja. Munkánk során a PXDN kollagén IV keresztkötésben betöltött szerepét vizsgáltuk.

A kísérleteket egy egér embrionális carcinoma eredetű sejtvonalon, a PFHR-9-en végeztük. A PFHR-9 nagy mennyiségben termel kollagén IV-et, és más ECM fehérjéket. Az ismert hat kollagén IV izoforma közül az alfa 1,2 és 5 volt kimutatható. A PXDN farmakológiai gátlásával, és PXDN-re specifikus siRNS kezeléssel csökkenteni lehetett a keresztkötött kollagén IV mennyiségét. Az ECM-ot immunfluoreszcens festéssel vizsgáltuk. Az alfa 1,2 és 5 kollagén IV izoformákra specifikus, illetve egy kollagén IV-re érzékeny antitesttel végzett festések megváltozott morfológiát mutattak, ha gátoltuk a PXDN-t. Szulfilimin kötés hiányában a kollagén háló feltöredezett. További ECM fehérjék jelenlétét is vizsgáltuk, detektálható mennyiségben volt jelen laminin, perlecan, fibronectin, és thrombospondin a sejtkultúrában.

Kísérleteink alapján, a PFHR-9 által termelt kollagén IV keresztkötéséért a PXDN felelős, a kötés létrejötte csökkenthető az enzim csendesítésével, illetve farmakológiai gátlásával.

PE3. Genetic susceptibility in chronic pancreatitis. Lessons from hereditary pancreatitis.

Miklós Sahin-Tóth

DEPARTMENT OF MOLECULAR AND CELL BIOLOGY, HENRY M. GOLDMAN
SCHOOL OF DENTAL MEDICINE, BOSTON UNIVERSITY, BOSTON, MA 02118, USA

Development of recurrent acute pancreatitis and chronic pancreatitis, with or without a family history, is often determined by genetic susceptibility factors. Mutations in the serine protease 1 (*PRSSI*) gene encoding human cationic trypsinogen have been convincingly associated with autosomal dominant hereditary pancreatitis and other, sporadic forms of chronic pancreatitis. There are at least two pathological pathways mediating increased pancreatitis risk linked to *PRSSI* variants: the trypsin-dependent pathway and the misfolding dependent pathway. In the trypsin-dependent pathway *PRSSI* mutations increase autoactivation of cationic trypsinogen via at least four independent mechanisms: (1) increased trypsinogen expression or secretion, as suggested for copy number mutations; (2) inhibition of chymotrypsin C (CTRC)-dependent trypsinogen degradation, exemplified by mutations p.R122C and p.R122H; (3) stimulation of trypsinogen activation through increased N-terminal processing of the trypsinogen activation peptide by CTRC, as seen with mutation p.A16V; and (4) direct stimulation of autoactivation, as observed with rare activation peptide mutations p.D22G and p.K23R. Alternatively, *PRSSI* mutations can cause misfolding, intracellular retention and degradation with consequent endoplasmic reticulum stress, demonstrated for mutations p.R116C, p.C139S and p.G208A. The downstream mechanisms by which the two pathological pathways increase risk for chronic pancreatitis remain poorly defined. Importantly, not all *PRSSI* variants are pathogenic and clinical relevance of rare variants is often difficult to ascertain. To track the increasing number of *PRSSI* variants in the literature and to help with classification of their clinical relevance, we have created an online database of *PRSSI* variants with comprehensive citations to genetic and functional studies and clinical significance. The database can be accessed at www.pancreasgenetics.org.

S6.1 Organization of horizontal neural networks in the visual cortex: new data, new challenges

Zoltán Kisvárday

MTA - DEBRECENI EGYETEM, NEUROSCIENCE RESEARCH GROUP, 4032
DEBRECEN, NAGYERDEI KRT. 98.

A general feature of long-range cortico-cortical connections is that they often form clustered architectures. In the primary visual cortex clustered connections are assumed to form the basis of linking similar features such as iso-orientation preference columns and thereby implicated in carrying out Gestalt-like interactions for contour integration and feature saliency. Here we used intrinsic signal optical imaging and anatomical labelling of single neurons in all three main tiers of the visual cortex (layer 2/3, layer 4, layer 5/6) and investigated the functional topography of long-range lateral connections established by excitatory cell types. The orientation topography of layer 3 pyramidal showed an overall iso-orientation preference, however, other orientations were also contacted. Surprisingly, layer 4 spiny stellate cells showed the largest amount of cross-orientation connections and layer 6 spiny neurons were engaged with a broad range of orientations.

These results cast doubt on the currently prevailing organizational concept of the cerebral cortex, i.e. like connects to like, and provide evidence for the diversity of the long-range lateral network at the cellular level.

Supported by KTIA-13NAP-AI/7 and FP7-IST-FETPI to Z.K.

S6.2 Processing of binocular correlation in the human visual system

Buzás Péter¹, Horváth Gábor¹, Nemes Vanda¹, Czizler András¹, Budai Anna¹, Radó János¹, Béla Török², Ilona Kovács³, Jandó Gábor¹

¹INSTITUTE OF PHYSIOLOGY, MEDICAL SCHOOL, UNIVERSITY OF PÉCS, PÉCS, HUNGARY. ²DEPARTMENT OF OPHTHALMOLOGY, KANTONSSPITAL ST. GALLEN, ST. GALLEN, SWITZERLAND. ³DEPARTMENT OF GENERAL PSYCHOLOGY, PÉTER PÁZMÁNY CATHOLIC UNIVERSITY, BUDAPEST, HUNGARY.

Introduction: Stereopsis is one of the primary senses that humans use to perceive the spatial layout of their environment. Recent research in primates has suggested two distinct mechanisms for the cortical processing of binocular input. The “correlation” mechanism measures global correlation between the left and right retinal images whereas the “matching” mechanism responds to features defined by binocular disparity. We have hypothesized that the two mechanisms can be differentiated based on their processing speed.

Materials and Methods: To test, we measured simple reaction times (RT) to target stimuli defined either by binocular correlation or disparity. Stimuli were dichoptic dynamic random dot patterns. Target stimuli were checkerboards or stripes that consisted of regions

where binocular correlation (dynamic random dot correlograms, DRDC) or disparity (dynamic random dot stereograms, DRDS) was different from the background. To measure RT, subjects had to press a button as fast as possible when the target stimulus appeared.

Results: In one set of experiments, we found that changes in binocular correlation are detected significantly slower than changes in disparity at the same contrast (difference = 24 ms, $p < 0.001$, $n = 13$). In another study, targets for RT measurement were defined by either the increase or decrease in binocular correlation. The detection of changes toward the maximally correlated state was faster by about 40 ms ($p < 10^{-5}$, $n = 26$) than detection away from the correlated state (hysteresis effect).

Conclusion: Our results suggest that binocular correlation and disparity are perceived by distinct mechanisms. Furthermore, we argue that increasing binocular correlation invokes increasingly persistent states in the visual cortical network.

S6.3 Responses to static and dynamic visual stimulation in the caudate nucleus of behaving cat

Attila Nagy, Balázs Barkóczy, Tamás Nagypál, György Benedek

DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, UNIVERSITY OF SZEGED,
DÓM TÉR 10, SZEGED H-6720, SZEGED, HUNGARY

Introduction: Beside its motor functions, the caudate nucleus (CN), the main input structure of the basal ganglia, is also sensitive to various sensory modalities. The goal of the present study was to investigate the effects of visual stimulation on the CN by using a behaving, head-restrained, eye movement-controlled feline model developed recently for this purpose.

Materials and Methods: Extracellular multielectrode recordings were made from the CN of the feline brain in a visual fixation paradigm applying static and dynamic visual stimuli.

Results: The recorded neurons were classified in three groups according to their electrophysiological properties: phasically active (PAN), tonically active (TAN) and high-firing (HFN) neurons. The visual response characteristics were investigated according to this classification. The PAN and TAN neurons were sensitive primarily to static stimuli, while the HFN neurons responded primarily to changes in the visual environment i.e. to optic flow and the offset of the stimuli. The HFNs were the most sensitive to visual stimulation; their responses were stronger than those of the PANs and TANs. The majority of the recorded units were insensitive to the direction of the optic flow, regardless of group, but a small number of direction-sensitive neurons were also found.

Conclusion: Our results demonstrate that both the static and the dynamic components of the visual information are represented in the CN. Furthermore, these results provide the first piece of evidence on optic flow processing in the CN, which, in more general terms, indicates the possible role of this structure in dynamic visual information processing.

S7.1 Brain on the rocks?

Mitochondrial ROS and energy homeostasis in hypo- and hyperthermic conditions

Laszlo Tretter, Kata Kovacs and Vera Adam-Vizi

SEMMELWEIS UNIVERSITY, DEPARTMENT OF MEDICAL BIOCHEMISTRY;
MTA-SE LABORATORY FOR NEUROBIOCHEMISTRY, BUDAPEST, HUNGARY

Acute ischemia-reperfusion injury of the brain affects millions of people. Currently there is no really efficient neuroprotective therapy, however, certain physical procedures, like therapeutic hypothermia can have beneficial effect. Although, there is an agreement that in this group of diseases oxidative stress is an important factor, however, the effects of temperature changes on the reactive oxygen species (ROS) formation and on the ROS elimination have not been clarified yet. A few publications in high profile journals claimed that mitochondrial ROS formation was decreased by increasing temperature. In the present work the effects of temperature changes were investigated on the H_2O_2 formation and elimination in isolated guinea pig brain mitochondria in association with oxygen consumption. Mitochondrial ROS production was measured using Amplex UltraRed fluorescence, the rate of H_2O_2 elimination was measured using hydrogen peroxide-sensitive electrode (WPI). Oxygen consumption of mitochondria was measured by Oroboros high resolution oxygen-graph. In order to energize mitochondria glutamate plus malate, succinate and alpha-glycerophosphate substrates were used. The bioenergetical and ROS parameters of mitochondria were investigated at 33-37-41 °C, respectively.

The rate of substrate oxidation showed a strong dependence on temperature. The higher the temperature was the faster rate of oxygen consumption was detected, however, the efficiency of oxidation was decreased.

Considering the ROS homeostasis both the formation of H_2O_2 and the elimination of H_2O_2 became faster with the increasing temperature. With complex I substrates at resting respiration H_2O_2 production was increased by 31.1 % as a consequence of elevating the temperature from 33 °C to 41 °C. Using succinate or alpha-glycerophosphate results were similar. The highest difference (58.6% between 33 °C and 41 °C) was detected when H_2O_2 production was measured in the presence of respiratory chain inhibitor rotenone.

The rate of H_2O_2 elimination was also elevated with the increased temperature (from 33 °C to 41 °C), in glutamate plus malate supported mitochondria with 24.2%.

Elevating the temperature from hypothermic to hyperthermic conditions, there was an increase in the mitochondrial oxygen consumption, H_2O_2 production and elimination. The increase of ROS production was higher than that of H_2O_2 elimination, thus according to our results the elevation of temperature created oxidative stress condition.

We conclude that the neuroprotective effects of therapeutic hypothermia are also based upon the decreased rate of mitochondrial H_2O_2 production.

Supported by: OTKA (K 112230), and Hungarian Academy of Sciences MTA TKI 02001, and Hungarian Brain Research Program - Grant No. KTIA_13_NAP-A-III/6.

S7.2 Mitochondrial response to systemic inflammation: pathological relevance of the drop in ATP levels

Andrey V. Kozlov

LUDWIG BOLTZMANN INSTITUTE FOR EXPERIMENTAL AND CLINICAL
TRAUMATOLOGY, VIENNA, AUSTRIA

Acute systemic inflammatory response (SIR) induced by trauma, bacterial infection, endotoxin causes MOF and often death in a variety of species. The aim of this review was critical analysis of the literature to address the question “Do mitochondria predominantly contribute to the lethal fate of SIR?” This analysis revealed that there is no obvious coincidence between SIR outcome and mitochondrial ultrastructure changes in mitochondria. Also there is no clear coincidence between SIR and respiratory dysfunction of mitochondria. In contrast there is a clear coincidence between SIR and approx. 2-fold decrease in ATP levels in organs of septic patients and animal models. Further analysis of literature revealed, however, that such decrease in ATP levels constantly observed under SIR conditions is not likely the basis for organ failure and lethal outcome, in contrast such decrease can even be beneficial. In conclusion, respiratory dysfunction of mitochondria linked to ATP synthesis is not likely the basis for organ failure, other mitochondrial activities such as ROS generation or Ca^{++} uptake may have greater pathological impact.

S7.3 Vicious iNOS-mtROS cycle promotes hepatocyte injury in inflammation

*Adelheid Weidinger¹, Andrea Müllebner², Jamile Paier-Pourani¹,
Asmita Banerjee¹, Ingrid Miller², Lothar Lauterböck², Johanna Catharina
Duvigneau², Vladimir P. Skulachev³, Heinz Redl¹, Andrey V. Kozlov¹*

LUDWIG BOLTZMANN INSTITUTE FOR EXPERIMENTAL AND CLINICAL
TRAUMATOLOGY, VIENNA, AUSTRIA¹; UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE,
INSTITUTE FOR MEDICAL BIOCHEMISTRY, VIENNA, AUSTRIA², M.V. LOMONOSOV
MOSCOW STATE UNIVERSITY, A.N. BELOZERSKY INSTITUTE OF PHYSICO-
CHEMICAL BIOLOGY, MOSCOW, RUSSIA³

Introduction: Recent evidence suggests that intracellular nitric oxide (NO) signaling is associated with the interaction between NO and reactive oxygen species (ROS). However, the mechanisms underlying this process remain to be determined. The aim of this study was to investigate a possible signaling network of mitochondrial ROS (mtROS) and NO in hepatocytes on systemic inflammation.

Materials and methods: Male Sprague-Dawley rats (300–350 g) were treated with LPS (*i.v.* 8 mg/kg) to induce systemic inflammatory response. Mitochondria targeted antioxidants

(mtAOX) SkQ1 (5 nmol/kg) and mitoTEMPO (50 nmol/kg) were injected *i.p.* 24 h and 1 h prior to LPS application. Gene expression of IL-6 and iNOS, NO generation and markers of organ damage (LDH, ALT) were detected with RT PCR, electron paramagnetic resonance and standard kits, respectively. BRL3A (buffalo rat liver cell line-3A) cells were treated with inflammatory mediators (IM, generated by *ex vivo* incubation of white blood cells with LPS) to induce *in vitro* inflammation, followed by incubation with mitoTEMPO (500 nM) or the NOS inhibitor L-NMMA (10 nM). Mitochondrial ROS (mtROS; 100 nM CM-H₂XROS), cytoplasmic ROS (cytROS; 20 μM DCF-DA) and NO (10 μM DAF-FM diacetate) were detected by laser scanning microscopy.

Results: *In vivo*, treatment with SkQ1 and mitoTEMPO reduced iNOS expression in liver, NO levels in blood, and plasma levels of LDH and ALT. Of note, the NOS-inhibitor L-NMMA decreased both NO and mtROS levels, *in vitro*. Moreover, mtAOX treatment reduced mtROS and cytROS levels, and gene expression of iNOS and IL-6. These data suggest that inflammatory mediators induce up-regulation of iNOS resulting in elevated NO levels with subsequent increase of mtROS production. In turn, mtROS diffuse into the cytoplasm up-regulating iNOS and IL-6. Our data suggest that iNOS and mtROS form a vicious feed-forward loop, facilitating liver damage.

Conclusion: We provide a mechanistic explanation of the interplay between NO and mtROS to conduct inflammatory intracellular signals. Our results may present a novel linkage between acute systemic inflammation and liver failure.

S7.4 Beneficial and deleterious effects of mitochondria targeted antioxidant treatment in systemic inflammation

András Mészáros^{1,2}, *Adelheid Weidinger*², *Sergiu Dumitrescu*²,
*Andrea Müllbner*³, *Cathartina Duvigneau*³, *Heinz Redl*², *Mihály Boros*¹,
*Andrey V. Kozlov*²

INSTITUTE OF SURGICAL RESEARCH, UNIVERSITY OF SZEGED, HUNGARY¹;
LUDWIG BOLTZMANN INSTITUTE FOR EXPERIMENTAL AND CLINICAL
TRAUMATOLOGY, VIENNA, AUSTRIA²; INSTITUTE OF MEDICAL BIOCHEMISTRY,
UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE, VIENNA, AUSTRIA³

Introduction: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is a highly complex cascade of pro- and anti-inflammatory mechanisms, which results in a generalized activation of the immune system. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in this process. Mitochondria, abundantly present in the body, are one of the major sources of ROS. Considering the deleterious effects of ROS, targeting antioxidant molecules to the mitochondria can have therapeutic potential.

Our aim was to test the effects of mitochondria targeted antioxidant (mtAOX) treatment in an animal model of SIRS under different conditions.

Materials and methods: We tested the effectiveness of two types of mtAOX molecules (mitoTEMPO and SkQ1) in a rat LPS model. Using two different doses of LPS we established a “milder” and a “severe” SIRS model.

Results: Contrary to our expectations we observed a striking difference between the two LPS groups. In a milder SIRS, mtAOX improved clinical parameters and cytokine profiles. However, in the severe SIRS group the application of mtAOX had fatal consequences.

Conclusion: Depending on the severity and/or exact conditions of experimental SIRS, the effect of mtAOX was either beneficial or detrimental in our *in vivo* model. According to the literature mtROS are also molecules of intracellular signaling pathways. We hypothesize that mitochondrial ROS activate deleterious and beneficial signaling upon “milder” and upon “severe” SIRS, respectively. Therefore, mitochondria targeted antioxidants are protective upon “milder” and damaging upon “severe” SIRS. We are working currently to identify these pathways.

S7.5 Methane and mitochondria

*Mihály Boros*¹, *Eszter Tuboly*¹, *Petra Hartmann*¹, *Gerda Striffler*¹,
András Mészáros^{1,2}

¹UNIVERSITY OF SZEGED, INSTITUTE OF SURGICAL RESEARCH, SZEGED, HUNGARY;

²LUDWIG BOLTZMANN INSTITUTE FOR EXPERIMENTAL AND CLINICAL
TRAUMATOLOGY, VIENNA, AUSTRIA (2)

Methane was earlier commonly thought to be produced in the gastrointestinal tract exclusively by methanogenic bacterial fermentation, under strictly anaerobic conditions. This notion was challenged when various *in vitro* and *in vivo* studies revealed the possibility of non-microbial methane formation in mitochondria (Ghyczy, FASEB J 2003), in plants (Keppler, Nature 2006) and animal eukaryote cells (Ghyczy, Cell Physiol Biochem 2008). More importantly, the inhibition of mitochondrial cytochrome c oxidase induces a significant level of methane generation both in plants (Wishkerman, Plant Cell Environ 2011) and in rodents (Tuboly, Am J Physiol 2013) independently of the methanogenic flora. It was therefore proposed that the formation and emission of methane in mammals may be connected with hypoxic events leading to, or associated with oxido-reductive imbalance or mitochondrial dysfunction.

The biological role of this process in the physiology is largely unmapped, but the overall evidence from these findings suggests that the excretion of methane in the breath in mammals reflects not only intestinal bacterial fermentation, but also unidentified non-bacterial generation induced from target cells. This also points to a possible role of methane as an alarm signal for the development of mitochondrial responses under hypoxic conditions, and accordingly it may be a biomarker for the diagnosis of such events.

S7.6 The interference of the antioxidants resveratrol and xanthohumol in the function of leishmanial and mammalian mitochondria

*Lars Gille*¹, *Alexandra Lackova*¹, *Katrin Staniek*¹, *Silvia Steinbauer*¹,
*Walter Jäger*², *Lianet Monzote*³

UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE, DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES, INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, VIENNA, AUSTRIA¹, UNIVERSITY OF VIENNA, DIVISION OF CLINICAL PHARMACY AND DIAGNOSTICS, VIENNA, AUSTRIA², INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE “PEDRO KOURI”, PARASITOLOGY DEPARTMENT, HAVANA, CUBA³

Introduction: Leishmaniasis is a neglected tropical disease caused by eukaryotic protozoal organisms *Leishmania*, which infect humans and other mammals. This disease is transmitted by sandflies of the genus *Phlebotomus*. Due to global warming the endemic region of these vectors expands further to north and threatens South European countries as well. The treatment of the various clinical forms of leishmaniasis is difficult since these parasites share features of other eukaryotic cells and reside in their amastigote form in the phagolysosome of mammalian macrophages. Therefore, we started several studies to explore the differential influence of antioxidants and pro-oxidants on the function of leishmanial and mammalian mitochondria.

Materials and methods: Anti-leishmanial activity of xenobiotics was studied in cell culture of *Leishmania tarentolae* using viability assays. Promising compounds were studied in mouse peritoneal macrophages (MPM) infected with *Leishmania amazonensis*. Mechanistic studies regarding mitochondrial functions were conducted in *L. tarentolae* promastigotes, mitochondrial fractions isolated from *L. tarentolae* and bovine heart using oxygen consumption measurements, assays of individual mitochondrial complexes, fluorimetry and EPR spectroscopy. For the current study the natural antioxidant polyphenols xanthohumol (Xan) and resveratrol (Res) were selected.

Results: The polyphenols Xan and Res demonstrated both anti-leishmanial activity in the *L. amazonensis* amastigotes (IC₅₀: Xan 7 µM, Res 14 µM) vs. MPM (IC₅₀: Xan 68 µM, Res > 438 µM). In the *L. tarentolae* promastigotes likewise Xan was more effective than Res (IC₅₀: Xan 23 µM, Res 161 µM). In contrast to Res, Xan strongly inhibited oxygen consumption in *Leishmania*. Further studies demonstrated that this is based on the rather selective inhibition of the mitochondrial electron transfer complex II/III by Xan which was less pronounced with Res. However, Xan also demonstrated inhibitory activity on mammalian mitochondrial complex III. In addition, Xan caused a transient hyperpolarization of leishmanial mitochondria while Res resulted in mitochondrial uncoupling. In spite of partial inhibition neither Xan nor Res increased mitochondrial O₂⁻ release.

Conclusions: These data show that Res, a major polyphenol from red wine, and Xan, an ingredient of hop-containing beer, may have selective anti-leishmanial activity. However, only for Xan mitochondrial inhibition is the major mechanism of action for its activity in this context. In summary these results show that antioxidants such as polyphenols, have important non-antioxidant functions, which strongly depend on their individual structure.

PE4. Resilient Mitochondrial Mechanisms in Endothelium Following Ischemia

David W. Busija

TULANE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY
NEW ORLEANS, LOUISIANA, USA

Introduction: Mitochondria have multiple roles in cellular function in addition to ATP production. Recent evidence indicates that mitochondrial activation in normal cerebral and regional arteries leads to production of vasoactive agents and causes changes in vascular tone, but more investigations related to precise signaling mechanisms are needed. In addition, little information on mitochondrial mediated vascular mechanisms in disease states is available except for research conducted on insulin resistance, where reduced vascular responsiveness has been reported. It is generally thought that mitochondria are largely non-functional after severe ischemic stress, but this view has never been tested in cerebral arteries. Therefore, we investigated mitochondrial mediated changes in vascular tone following experimental strokes. **Materials and Methods:** Experiments were conducted in large cerebral arteries from normal rats and from rats after experimental strokes. Strokes were induced by transient occlusion of the middle cerebral artery (tMCAO; 90 min of ischemia) and isolated, pressurized arteries were studied at 4 and 48 h after reperfusion. Activation of the adenosine triphosphate (ATP)-dependent potassium channels on the inner mitochondrial membrane (mitoK_{ATP} channels) was accomplished with diazoxide or BMS-191095 and changes in vascular tone were determined. Additional data were derived from cultured endothelium and neurons, confocal microscopy, and Western blots.

Results: MitoK_{ATP} channel opening leads to mitochondrial depolarization and subsequent activation of cell-specific signaling mechanisms in endothelium, vascular smooth muscle (VSM), and neurons along with an integrated dilator response of cerebral arteries. VSM relaxation is due to generation of calcium sparks and subsequent activation of calcium activated potassium channels, and is augmented by nitric oxide from endothelium and neurons. Surprisingly, total mitochondrial protein mass and mitoK_{ATP} channel function are retained in cerebral arteries both at 4 and 48 h reperfusion despite reduced responsiveness to agents such as acetylcholine and bradykinin. However, the retention of the normal dilator response to mitochondrial activation after tMCAO was largely due to an augmented contribution from endothelium and a reduced role of VSM. Also unexpected, mitoK_{ATP} channel function of the MCAs on the side contralateral to ischemia was seriously impaired at 48 h.

Conclusion: Individual and overlapping contributions from endothelium, VSM, and neurons resulted in appropriate changes in vascular tone during alterations in brain activity and physiological status under normal conditions. Thus, mitochondrial mechanisms may represent the elusive link between metabolic demand and cerebral blood flow. Additionally, mitochondrial mechanisms, at least in the endothelium of larger cerebral arteries, are largely intact following ischemic stress. The implication is that targeting endothelial mitochondria following stroke might minimize vascular damage, restore the blood-brain barrier, and facilitate neuronal survival and recovery.

S8.1 Centrális és perifériás gyulladós folyamatok szerepe az iszkémiás stroke után kialakuló agyi károsodásban

Dénes Ádám

MTA KOKI 1083 BUDAPEST SZIGONY U. 43.

A stroke a maradandó rokkantság leggyakoribb okozója világszerte. Kockázati faktorai az érelmeszesedés, diabétesz, magas vérnyomás illetve a különféle infekciók nemcsak népbetegségeknek számítanak, de más idegrendszeri betegségek kialakulásában is részt vesznek, fokozott terhet róva az idősödő társadalmakra. A stroke kockázati tényezőinek számító betegségek közös eleme a szervezetben kialakuló szisztémás gyulladás, amelynek fontos szerepe van a stroke kialakulásában és patofiziológiájában. Nem ismert ugyanakkor, hogy pontosan milyen molekuláris útvonalakon keresztül befolyásolja a szisztémás gyulladás a stroke után fellépő centrális gyulladós és neuronális károsodást előidéző folyamatokat. Kutatásaink azonosították azokat a molekuláris szenzorokat az ún. inflammaszómakat – melyek segítségével a sejtek felismerik a szöveti sérülés vagy fertőzés korai hatásait – és igazolták, hogy ezek több típusa aktívan közreműködik a stroke után kialakuló agyi károsodásban. A folyamat egyik fő mediátora az interleukin-1, mely mind centrális, mind perifériás gyulladós folyamatok káros hatásait közvetíti cerebrális iszkémia során. A szisztémás gyulladás súlyosbítja az akut agyi sérülés következtében kialakuló agyi ödémát, a vér-agy-gát sérülést és rontja az agyi perfúziót, melyek összességében megnövekedett neuronális károsodáshoz és rosszabb neurológiai állapot kialakulásához vezetnek. A kísérletes eredmények megfelelő translációja segítheti a betegség megelőzését és új terápiás eljárások kifejlesztését a stroke hatásainak enyhítésére.

S8.2 Limfociták szerepe fokális agyi iszkémiában egérben

Éva Mracskó^{1,2}, Arthur Liesz¹, Roland Veltkamp¹

¹DEPARTMENT OF NEUROLOGY, UNIVERSITY HOSPITAL HEIDELBERG, HEIDELBERG, GERMANY;

²PHARMACEUTICAL RESEARCH AND EARLY DEVELOPMENT, F.HOFFMANN LA-ROCHE, BASEL, SWITZERLAND

Bevezetés: A stroke-ot követő limfocita-mediált idegi gyulladás nagyban hozzájárul a másodlagos neuronális károsodás kialakulásához. Kísérleteink célja ezen folyamatok hatásmechanizmusának és antigén-specifitásának vizsgálata volt.

Anyagok és módszerek: A citotoxikus CD8+ T limfociták (CTL) és NK sejtek szerepét antitest-mediálta deplécióval igazoltuk permanens és tranziens fokális agyi iszkémiában. Adoptív sejttranszfert használtunk a CTL-mediált neurotoxicitás hatásmechanizmusának és antigén-specifitásának vizsgálatára.

Eredmények: Bár mind a CTL, mind az NK sejtek infiltrálják az iszkémiás agyat, csak az előbbieknél a depléciónak csökkenti az infarktusz méretét és javítja az állatok szenzomotoros funkcióit. Ennek megfelelően, adoptív CTL-transzfer Rag1-knockout egerekbe növeli az agyi lézió területét. Azonban perforin hiányos CTL nem befolyásolja az infarktusz méretét *in vivo* és nem indukálnak idegsejt-pusztulást *in vitro*. Ovalbumin-specifikus CTL nem aktiválódnak, nem infiltrálják az iszkémiás agyat és nem növelik az infarktusz térfogatát. Konklúzió: Eredményeink igazolják az antigén-függő perforin-mediált direkt citotoxicitás szerepét a CTL-indukált neuronális károsodásban.

S8.3 Az agykérgi kúszó depolarizációval járó pH változások vizsgálata az ischémiás patkányokban

Farkas Eszter, Menyhárt Ákos, Zölei-Szénási Dániel, Puskás Tamás, Bari Ferenc

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET, SZEGED

Ischémiás stroke-ban a másodlagos károsodások kialakulásában központi szerepet játszik az agykérgi kúszó depolarizáció (spreading depolarization, SD), mely spontán jelentkezik, és hozzájárul az ischémiás sérülés súlyosbodásához. Ischémia során metabolikus acidózis lép fel, viszont nem ismert, hogy az SD-vel járó szöveti pH változások ezt miként módosíthatják.

Kísérleteink során az SD-vel járó szöveti pH változásokat követtük ép és ischémiás patkány agykéregben egy új képalkotó eljárás kidolgozásával.

Izofluránnal altatott hím Sprague-Dawley patkányokon (n=12) kétoldali a. carotis communis okklúzióval ischémiát indukáltunk; az okklúzió feloldásával reperfüziót hoztunk létre. Az ischémia előtt 3 SD-t, az ischémia alatt további 3 SD-t váltottunk ki 1M-os KCl oldat topikális alkalmazásával. A szöveti pH-változásokat zárt koponyaablakon keresztül pH-függő fluoreszcens festék (Neutral red) segítségével, egy kutatócsoportunkban kidolgozott, multimodális képalkotó eljárással tettük láthatóvá. A pH-változásokkal párhuzamosan agyi vérátáramlást (CBF) mértünk, az SD-k megjelenését DC-potenciál elvezetésével igazoltuk. Az agykérgi pH-val összefüggő, fluoreszcens jelintenzitás-változást külön állatcsoportban pH-szenzitív elektróda beültetésével validáltuk.

A CBF az alapáramlás $77 \pm 7,7\%$ -ra csökkent az első 3 SD tovaterjedését követően, majd az ischémia kialakítása után $34 \pm 4,3\%$ -ra esett. Minden SD-t hiperémiás CBF válasz követett, melynek ischémia alatt csökkent az amplitúdója (48 ± 10 vs. $155 \pm 23\%$), és nőtt az időtartama (279 ± 55 vs. 163 ± 21 s). Az SD-hez csatolt pH változások ép agykéregben bifázisusak voltak (kezdeti acidózist tranzienst alkalózis követett), ischémia során monofázisusnak (domináns acidózis) bizonyultak. Az SD-vel járó acidózis amplitúdója ischémia alatt az alapérték háromszorosára nőtt ($\Delta F/F$ $0,37 \pm 0,04$ vs. $0,13 \pm 0,02$), mely jelentősen meghaladta

az iszkémia-okozta savasodást ($\Delta F/F$ $0,25 \pm 0,05$). Az SD-hez tartozó szöveti pH csökkenés időtartama iszkémia során jelentősen megnyúlt (155 ± 33 vs. $45 \pm 3,5$ s).

Az agyszöveti acidózis az iszkémiás sérülés mértékével arányos, melynek hagyományosan meghatározó szerepet tulajdonítottak az iszkémiás sérülés kialakításában. Ugyanakkor egy kevésbé drasztikus pH csökkenés neuroprotektív lehet pl. az SD-k késleltetése révén. Eredményeink alapján azt feltételezzük, hogy az iszkémia alatti SD-k károsak az agyszövetre nézve, mert az iszkémia során kialakuló pH csökkenést jelentősen mélyítik, míg az ép agyszövetben kiváltott SD-ekkel járó enyhébb acidózis nem okoz szövetkárosodást.

S8.4 A hipoxiás/iszkémiás enkefalopátia (HIE) transzlációs modellje újszülött malacban

Domoki Ferenc, Varga Viktória, Tóth-Szúki Valéria, Németh János

SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, SZEGED

Bevezetés: Érett újszülöttekben a perinatális aszfixia (PA) a túlélők jelentős részében HIE-t hoz létre. Célunk a laboratóriumunkban korábban alkalmazott PA/HIE állatmodell fejlesztése volt, hogy az klinikailag releváns információt nyújthasson mind a HIE kóreléttani folyamatainak megismerésében, mind neuroprotektív stratégiák tesztelésében.

Anyag és módszer: Altatott, lélegeztetett újszülött (≤ 1 nap) malacokban monitoroztuk az artériás vérgáz, glükóz, laktát szinteket, az artériás középnyomást, és az agyi elektromos aktivitást (EEG) szoros maghőmérséklet-kontroll mellett ($38,5 \pm 0,2$ °C). Nyitott ill. zárt koponyaablakon keresztül meghatároztuk az agykérgi pH-t ill. az agykérgi perfúziót laser-speckle képalkotó eljárással. A PA-t 6% O_2 -t 20% CO_2 -t tartalmazó gáz 20 perces lélegeztetésével hoztuk létre. A reoxigenizációt követően 24 órával az állatok agyát perfundáltuk és az agyakat szövettani vizsgálatnak vetettük alá. Az EEG-t hétfokozatú, az idegsejtkárosodást kilencfokozatú skálán értékeltük, a magasabb pontszámok súlyosabb károsodást tükröznek.

Eredmények: Súlyos aszfixia alakult ki (átlag \pm SEM): $pCO_2=114 \pm 11$ Hgmm, $pO_2=27 \pm 4$ Hgmm, $pH=6,76 \pm 0,04$, laktát= $9,1 \pm 2,6$ mmol/L. Az agykérgi pH $7,09 \pm 0,01$ -ről $5,84 \pm 0,12$ -re esett és kérgi hipoperfúzió do-minált. Korábban alkalmazott modellünkhöz képest a károsodás jóval súlyosabb volt: az EEG pontszámok (20h, medián (25th; 75th percentilis)): 7 (4,5;7) vs 1 (1;3), a parietális kéreg neuropatológiai ponszámok 8 (5,5;9) vs 5,5 (2,5;7) voltak. Következtetések: Új modellünkben a PA könnyen detektálható neuronális károsodást hozott létre, mely alkalmassá teszi a HIE átfogó vizsgálatára.

Támogatás: OTKA K100851, KTIA_13_NAP-A-I/13

S8.5 IGF-1 deficiency leads to autoregulatory dysfunction and exacerbates cerebromicrovascular damage in hypertension

Peter Toth^{1,2}, Zsuzsanna Tucsek², Stefano Tarantini², Danuta Sosnowska², Tripti Gautam², Matthew Mitschelen², Akos Koller^{1,3}, William E. Sonntag², Anna Csiszar², Zoltan Ungvari²

¹ DEPARTMENT OF NEUROSURGERY AND SZENTÁGOTHAJ RESEARCH CENTER, UNIVERSITY OF PECS, PECS, HUNGARY;

² REYNOLDS OKLAHOMA CENTER ON AGING, DONALD W. REYNOLDS DEPARTMENT OF GERIATRIC MEDICINE, UNIVERSITY OF OKLAHOMA HEALTH SCIENCES CENTER, OKLAHOMA CITY OK USA;

³ DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, NEW YORK MEDICAL COLLEGE, VALHALLA, NY USA

Introduction: Aging impairs autoregulatory protection in the brain, exacerbating hypertension-induced cerebromicrovascular injury, neuroinflammation and development of vascular cognitive impairment. Despite the importance of the age-related decline in circulating insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in cerebrovascular aging, it is not known how IGF-1 deficiency affects functional adaptation of cerebral arteries to high blood pressure. We tested the hypothesis that IGF-1 deficiency impairs cerebral autoregulatory protection exacerbating cerebromicrovascular injury and cognitive decline.

Methods: Hypertension was induced in control and IGF-1 deficient mice (AAV knock-down of hepatic IGF-1 [Igf1^{fl/fl} + TBG-iCre-AAV8]) by chronic infusion of angiotensin II and changes in autoregulation of cerebral blood flow and myogenic constriction of middle cerebral arteries (MCA) were assessed.

Results: In hypertensive control mice, the range of cerebral blood flow autoregulation was extended to higher pressure values and the pressure-induced tone of MCA was increased. In hypertensive IGF-1 deficient mice autoregulation was disrupted and MCAs did not show adaptively increased myogenic tone. In control mice the mechanism of adaptation to hypertension involved up-regulation of a TRPC channel-dependent pathway and this mechanism was impaired in hypertensive IGF-1 deficient mice. Downstream consequences of cerebrovascular autoregulatory dysfunction in hypertensive IGF-1 deficient mice included exacerbated disruption of the blood-brain barrier and neuroinflammation (microglia activation, up-regulation of pro-inflammatory cytokines and chemokines) and impaired hippocampal cognitive function.

In conclusion, IGF-1 deficiency impairs autoregulatory protection in the brain of mice with angiotensin II-induced hypertension, potentially exacerbating cerebromicrovascular injury and neuroinflammation mimicking the aging phenotype.

S8.6 Endocannabinoidok szerepe az agyi vérkeringés szabályozásában

Benyó Zoltán¹, Ruisanchez Éva¹, Iring András¹, Leszl-Ishiguro Miriam¹, Sándor Péter¹, Pacher Pál²

¹ SEMMELWEIS EGYETEM, KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST; ² NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, NIAAA, BETHESDA, MARYLAND, USA

Bevezetés: Az endocannabinoid (EC) mediátorok számos élettani és kórélettani funkciót töltenek be a központi idegrendszerben és a vérkeringési rendszerben. Mégis, az agyi vérkeringés szabályozásában betöltött szerepük kevésbé ismert, noha már az 1970-es években jeleket meg tanulmányok a cannabis származékok cerebrovaszkuláris hatásairól. A szerteágazó és gyakran ellentmondásos irodalmi adatok egyik feltételezhető oka, hogy a cannabinoid receptorok valamennyi, az agyi vérkeringés szabályozásában közvetve vagy közvetlenül szerepet játszó sejttípuson megtalálhatóak, így a kísérletekben általában használt receptor agonista vegyületek igen komplex hatásokat válthatnak ki *in vivo*.

Anyag és módszer: Az élettani szabályozási folyamatok jobb megismerése céljából a cannabinoid-1 receptoron (CB1) antagonistá / inverz agonista hatású AM-251, valamint az EC mediátorok visszavételét gátló AM-404 hatásait vizsgáltuk altatott him Wistar patkányok agykérgi véráramlására (CoBF).

Eredmények: Az AM-251 önmagában hatástalan volt a nyugalmi szisztémás és agykérgi vérkeringésre, és nem befolyásolta az AM-404 hatására kialakuló akut hipertenziót sem, gátolta viszont a késői hipotenziót. Meglepő módon az AM-404 utáni korai hipertenziót kísérő CoBF-növekedés csökkent, míg a késői hipotenziót kísérő CoBF-csökkenés nem változott AM-251 hatására. Az AM-251 gátolta az AM-404 hatására kialakuló légzésdepressziót, és az artériás vérgáz és sav-bázis paraméterek következményes változásait, viszont fokozta a hipoxia és hiperkapnia során kialakuló CoBF-fokozódást.

Következtetés: Eredményeink szerint az EC mediátorok hatással vannak mind a CoBF autoregulációs tartományára, mind pedig a hipoxiára és hiperkapniára adott cerebrovaszkuláris válaszokra.

Kutatási támogatás: OTKA K-101775, K-112964

S9.1 Kismolekulák szerepe a szívregenerációban

Bock-Marquette Ildikó¹, Rabea Hinke², Fáskert Gábor¹, Christian Kupatt²

¹ PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁOK, SZENTÁGOTHAI JÁNOS KUTATÓKÖZPONT, PÉCS; ² INTERNAL MEDICINE I, UNIVERSITY CLINIC GROSSHADERN, MUNICH

Bevezetés: A hipoxiás szívmegetedéseket a világ vezető halálozási okai között tartjuk számon. Mivel a felnőtt emlős szív képtelen megfelelő regenerációra, az új hatékony terápiás módszerek kidolgozása kritikus a jövőre nézve. Bízató megoldásnak ígérkezik az autholog, vagy idegen eredetű őssejtek alkalmazása. Sajnálatos módon a módszer hatékonysága a felmerülő technikai akadályok következtében mindezideig kérdéses. A probléma alternatív megközelítéseként feltételeztük, hogy a szervezetben természetesen is előforduló progenitor, vagy egyéb, más sejtek által szekretált, illetve kifejezett kismolekulák önállóan, vagy őssejtekkel kombinálva képesek a károsodott szívfunkció növelésére és ezáltal a klinikai kimenetel javítására.

Módszer/Eredmények: Az embrionális fejlődésben jelentőséggel bíró fehérjék szűrésére irányuló kutatásaink során felfedeztük, hogy a Thymosin beta-4 (TB4), egy szekretált 43 aminosav hosszúságú peptid, valamint annak N-terminális variabilis doménje szívregeneráló hatású. Infarktus után, intravénás alkalmazás mellett, mindkét molekula gátolta az szívizomsejtek akut elhalását, csökkentette az inflamációt, serkentette a koronária erek növekedését és aktiválta az epikardiális progenitor sejtek transzformációját felnőtt emlősökben. Következtetés: Kísérleteink eredményeként megállapíthatjuk, hogy a bemutatott peptidek közvetlen klinikai alkalmazásán túlmenően azok élettani és molekuláris hatásainak mélyebb elemzése szignifikáns jelentőségű lehet eddig ismeretlen terápiás módszerek kifejlesztésében.

A kutatás az Európai Unió és Magyarország támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program” című kiemelt projekt keretei között valósult meg.

S9.2 Extracelluláris vezikulák szerepe a kardioprotekcióban

Giricz Zoltán¹, Varga Zoltán¹, Baranyai Tamás¹, Péter Sipos², Pálóczi Krisztina³, Kittel Ágnes⁴, Buzás Edit³, Ferdinandy Péter¹

¹ SEMMELWEIS EGYETEM, FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIÁS INTÉZET;

² SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, GYÓGYSZERTECHNOLÓGAI INTÉZET;

³ SEMMELWEIS EGYETEM, GENETIKAI, SEJT- ÉS IMMUNBIOLÓGIAI INTÉZET;

⁴ MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA, KÍSÉRLETI ORVOSTUDOMÁNYI KUTATÓINTÉZET, FARMAKOLÓGIAI INTÉZET

Az extracelluláris vezikulák (EV-k) plazmamembránnal határolt részecskék, melyeket a legtöbb emlős sejtípus termel és változatos mechanizmusokkal bocsát ki. Az EV-k funkcióit egyre több kutatásban vizsgálják, melyekben az EV-k szerepét számos biológiai folyamatban feltárták. Mivel az EV-k jelentős mennyiségű miRNS-t, mRNS-t és specifikus

fehérjéket tartalmaznak, és mivel az EV-kat sejtek specifikusan képesek felvenni, az EV-k sejt-sejt kommunikációra ideális struktúrák. Ezért nem meglepő, hogy számos alapvető sejtfunkcióban, többek között a túlélési mechanizmusokban is kimutatták már az EV-k szerepét. Funkciójuk a kardiovaszkuláris rendszer fiziológiájában és patofiziológiájában viszont kevésbé ismert. A modern társadalmakban magas számban jelentkező iszkémiás szívbetegségek elleni hatékony kardioprotektív eljárások fejlesztése napjainkban is kiemelkedő fontosságú. Az egyik legkecsegtetőbb eljárás a távoli iszkémiás kondicionálás (RIC), mely során a szív egy nem iszkémiás részét vagy egy másik szervet ismételt, rövid iszkémia-reperfüziós behatásnak tesznek ki. Ezzel az eljárással a klasszikus iszkémiás pre-kondicionálással összehasonlítható mértékben csökkenthetők egy potenciálisan letális iszkémia szívre gyakorolt káros hatásai. Habár a RIC hatásáért felelős mechanizmusokat már többnyire azonosították, az, hogy a kardioprotekcióért felelős szignál hogyan terjed a különböző szervek közt, nem teljesen ismert. A humorális és neuronális faktorok szerepét már vizsgálták, azonban a vezikuláris transzport-mechanizmusok szerepe még nem tisztázott a RIC hatásának szerven belüli és szervek közötti terjedésében. Az előadásban összefoglaljuk az EV-k szerepét a kardioprotektív eljárásokban és mechanizmusokban, továbbá szót ejtünk az EV-k jövőbeni terápiás rendszerekként való felhasználási lehetőségéről és a vezikula kutatás aktuális kihívásairól.

S9.3 A cGMP-jelátvitel gyógyszeres modulációjának kardiális hatásai diabetes mellitusban

Radovits Tamás, Máttyás Csaba, Németh Balázs Tamás, Oláh Attila, Török Marianna, Kellermayer Dalma, Ruppert Mihály, Merkely Béla

SEMMELEWEIS EGYETEM, VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA,
BUDAPEST

Bevezetés: Cukorbetegségben romló szív működés és generalizált endoteliális diszfunkció figyelhető meg, amit az érfali nitrogén-monoxid- (NO) termelés csökkenése kísér. A NO érfali hatásait közvetítő cGMP intracelluláris szintjének emelkedése újabb kutatási eredmények szerint jelentős kardioprotektív hatással rendelkezik több kór állapotban. Kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy a szolubilis guanilat-cikláz (sGC) aktivátor cinacigat a NO-cGMP jelátviteli út krónikus aktiválásával képes-e javítani a diabéteszes kardiális diszfunkciót patkánymodellben.

Anyag és módszer: Sprague-Dawley patkányainkban egyszeri ip. sztreptozotocin-injekcióval 1-es típusú cukorbetegséget váltottunk ki. A diabéteszes állatok 8 héten át cinacigatot (10mg/ttkg/nap po. gyomorszondán át; kezelt csoport) ill. placebót (kontrollcsoport) kaptak. Millar konduktancia mikrokatéter segítségével bal kamrai nyomás-tér fogat analízist végeztünk és érzékeny kontraktilitás-indexeket (pl. a vérómunka-végdiasztolés térfogat összefüggés egyenesének meredekségét (PRSW)) számítottunk a szív funkció megítélésé-

re. Funkcionális kísérleteinket immunhisztokémiai és molekuláris biológiai mérésekkel egészítettük ki.

Eredmények: Az egészséges kontroll állatokhoz viszonyítva cukorbeteg patkányainkban a pitvari natriuretikus faktor (ANF), az endotheliális NO-szintáz (eNOS) és a mátrix metalloproteinázok megváltozott miokardiális génextpresszióját, valamint emelkedett miokardiális transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) immunreaktivitást észleltünk. Funkcionális méréseinkkel csökkent balkamrai kontraktilitást (PRSW: $49,5 \pm 3,3$ vs. $83,0 \pm 5,5$ Hgmm; $p < 0,05$) és diasztolés működést (relaxációs időkonstans, τ : $17,3 \pm 0,8$ vs. $10,3 \pm 0,3$ ms, $p < 0,05$) detektáltunk. A cinaciguattal kezelt cukorbeteg állatokban, normalizálódó MMP-9-, ANF- és TGF- β 1-expresszió, jelentősen javult szisztolés (PRSW: $66,8 \pm 3,6$ vs. $49,5 \pm 3,3$ Hgmm; $p < 0,05$) és diasztolés (τ : $14,9 \pm 0,6$ vs. $17,3 \pm 0,8$ ms, $p < 0,05$) funkció igazolódott. Következtetés: Eredményeink arra utalnak, hogy a csökkent cGMP-jelátvitel szerepet játszhat a diabéteszes kardiovaszkuláris diszfunkció kialakulásában, mely hatékonyan javítható krónikus sGC aktiváló kezeléssel. (OTKA PD100245)

S9.4 Ozmotikus minipumpával sc. adagolt alfa-MSH hatásának vizsgálata Zucker Diabetic Fatty patkányokon

Juhász Béla¹, Priksz Dániel¹, Bombicz Mariann¹, Kiss Márk¹, Varga Balázs¹, Gesztelyi Rudolf², Kertész Attila², Kovács Árpád³, Tótsaki Árpád¹

¹DEBRECENI EGYETEM, GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR, GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK; ²DEBRECENI EGYETEM, KARDIOLÓGIAI KLINIKA; ³DEBRECENI EGYETEM, KLINIKAI FIZIOLÓGIAI TANSZÉK

Bevezetés és célkitűzés: A komplex anyagcserezavarok mint az obezitás és a II-es típusú diabetes mellitus, valamint ezek szövődményei hatalmas egészségügyi és gazdasági terhet rónak a fejlett társadalmakra. A szénhidrát-, zsír- és fehérje anyagcsere több ponton összekapcsolódó, bonyolult regulációs mechanizmusok, melyeket számos neurális és hormonális hatás, endogén hírvivő befolyásol. Az alfa-MSH mint lehetséges protektív mediátor szerepének felderítése a szénhidrát anyagcsere zavaraiiban, II-es típusú diabetes mellitus modellen.

Anyagok és módszerek: Zucker Diabetic Fatty (ZDF-*Lepr^{fa}*) patkányokat két csoportra osztottunk: I.: Beteg kontroll csoport, saline tartalmú mini ozmotikus pumpa implantációja; II.: Kezelt csoport, alfa-MSH tartalmú pumpa beültetése. A pumpa konstans alfa-MSH plazmaszintet biztosít 6 héten keresztül. A kezelés 0. és 6. hetén echocardiográfiás vizsgálatot végeztünk (EF, bal kamra-és aorta paraméterek, szöveti mozgási sebességek, DecT). A kísérleti állatokon orális glükóz tolerancia tesztet is végeztünk, valamint nyomon követtük a vérnyomás és a lipid paraméterek változását is. A 6. hét elteltével a microcirculatio romlásának követésére ERG vizsgálatot végeztünk, majd thoracotomiát követően a szíveket izolált-dolgozó szív perfúziós készülékkel vizsgáltuk (30 perc ischemia, 120 perc reperfúzió), mértük az aortanyomást és kiáramlást.

Eredmények: Az echocardiográfiás vizsgálat során megállapítottuk, hogy a beteg csoportban a bal kamra tömege és a septum átmérője szignifikánsan nőtt, míg a kezelt csoportban nem változott. Az aortanyomás maximális és átlagos értékei romlottak a beteg csoportban, míg a kezelt állatok értékei a normál tartományban maradtak. A decelerációs idő a beteg csoportban csökkent, a kezeltben normális maradt. A kísérleti állatokban a koleszterin szint és a vérnyomás a normál tartományban mozgott. Az izolált dolgozó szív módszer során mért aortakiáramlás- és nyomás értékek jól korreláltak az echocardiográfiás vizsgálat eredményeivel. A microcirkulációt a kezelés nem javította.

Következtetés: Vizsgálataink alapján az alfa-MSH lehetséges szereppel bírhat II-es típusú diabetes cardiovascularis szövődményeinek kivédésében.

Témátámogatás: OTKA 104017, OTKA 78223, TÁMOP 4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007, TÁMOP-4.2.4.A/2-11-1-2012-0001, TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0024, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0045, KUTEGY

S9.5 Novel non-coding RNA-based therapeutic approaches to fight heart failure

Sandor Batkai

INSTITUT OF MOLECULAR AND TRANSLATIONAL THERAPEUTIC STRATEGIES,
HANNOVER MEDICAL SCHOOL, HANNOVER GERMANY

The vast field of non-coding RNA transcripts and their biological importance has only been recently recognized. These RNAs represent a novel class of molecules with gene regulating function. Gene expression reprogramming is the base of disease pathogenesis. Mechanisms similar to those that govern gene expression in developmental biology are at the root of those that occur in chronic diseases. The pathophysiological relevance of the non-coding RNA in particular in the development of cardiac hypertrophy and heart failure have become a major area of interest. Dysregulated non-coding RNAs may serve as new treatment targets through readily available pharmacological inhibitors. In addition, the use of non-coding RNAs as diagnostic markers is intriguing and has opened a new avenue for cardiovascular biomarker research. In this presentation we will give a summary of recent developments of non-coding RNAs in the cardiovascular field and report novel findings from our lab, in particular miR-212/132 therapeutics in adverse cardiac remodeling.

S9.6 Kis leucinban gazdag proteoglikánok kardiocitoprotektív hatásai

Csont Tamás¹, Gáspár Renáta¹, Görbe Anikó¹, Bereczki Erika², Varga Zoltán¹, Ferdinandy Péter², Csonka Csaba¹, Sántha Miklós²

¹SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁOK BIOKÉMIAI INTÉZET;

²SZBK, BIOKÉMIAI INTÉZET; ³PHARMAHUNGARY KFT.

Bevezetés: A magfehérjéből és glükózaminoglikán (GAG) oldalláncokból felépülő proteoglikánok nem csak az extracelluláris mátrix strukturális alkotói, hanem különféle fiziológiás és patológiás folyamatokban alapvető szerepet játszó szignál molekulák is. A kis leucinban gazdag proteoglikánok (pl. biglikán, dekorin) szerepe a kardiovaszkuláris rendszerben ellentmondásos. Célunk volt megvizsgálni, hogy vajon ezek a proteoglikánok rendelkeznek-e kardiocitoprotektív hatással.

Módszerek és eredmények: Biglikán transzgen egerek szívében számos kardioprotekcióval összefüggésbe hozható fehérje expresszója fokozódott. ApoB100 transzgen egerekből izolált szívekben a koleszterin etetés következtében romló szívfunkciót a megnövekedett biglikán expresszió szignifikáns mértékben javította. Primer kardiomiocita tenyészetekben a biglikán és a dekorin egyaránt dóziszfüggő citoprotektív hatást fejtett ki szimulált iszkémia/reoxigenizáció során. A biglikán magfehérje ugyancsak védő hatást mutatott, azonban a GAG láncok nem. A biglikán magfehérje kardiocitoprotektív hatását mind a toll like receptor 4 gátló TAK-242, mind pedig a nitrogén oxid szintáz gátló L-NAME szignifikánsan mérsékelte.

Következtetés: A kis leucinban gazdag proteoglikán biglikán és dekorin kardiocitoprotektív hatással rendelkezik. A biglikán védő hatásában a magfehérje által kiváltott TLR4 aktiváció és fokozott nitrogén-monoxid termelés fontos szerepet játszhat.

E2.1 Az agykérgi kúszó depolarizáció vizsgálata kísérletes képalkotó eljárással idő, iszkémiás patkánygyanban

Kozák Gábor^{1,2}, Darren Clark^{1,3}, Institoris Ádám², Bere Zsófia², Ursula Tuor^{3,4,5}, Farkas Eszter¹, Bari Ferenc¹

¹SZTE ÁOK ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET, SZEGED; ²SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, SZEGED; ³DEPARTMENT OF CLINICAL NEUROSCIENCES, UNIVERSITY OF CALGARY, CALGARY; ⁴DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY, UNIVERSITY OF CALGARY, CALGARY; ⁵DEPARTMENT OF RADIOLOGY, UNIVERSITY OF CALGARY, CALGARY

Bevezetés: A kúszó agykérgi depolarizáció (spreading depolarization=SD) jelentősen hozzájárul az iszkémiás agyszövet károsodásához stroke-os betegeknél. A stroke leggyakrabban az időseket érinti, viszont az SD-k megjelenésének és karakterisztikájának korfüggése agyi iszkémia alatt nem ismert.

Anyag és módszer: Kísérleteinkben halotánál altatott, fiatal (6 hetes; n=7), középidős (9 hónapos; n=6) és öreg (2 éves; n=7) hím Wistar patkányokon rövid, 30 perces disztális artéria cerebri media és bilaterális carotis communis okklúzióval hoztunk létre tranziens, fokális agyi iszkiámiát. A parietális kéreg felett zárt koponyaablakon keresztül multimodális képalkotó eljárással vizsgáltuk az agyfelszín membránpotenciál-változását (feszültségérzékeny festékkel), agyi térfogatváltozását (zöld fény reflektancia alapján) és az agyi vérátáramlást (lézer folt interferencia kontraszt analízissel) iszkiémia alatt. Az adatok elemzéséhez egy általam fejlesztett értékelő programot alkalmaztunk.

Eredmények: A kezdeti véráramlás-csökkenés hasonló volt mindegyik csoportban, viszont az öreg állatokban tovább csökkent iszkiémia alatt ($P < 0,01$). Az idős kor csökkentette a spontán megjelenő SD-k számát ($P < 0,05$), ugyanakkor jelentősen növelte az SD által tartósan depolarizált szövet méretét ($P < 0,01$). A tartósan depolarizált szövet mérete és a súlyosan iszkiémiás szövet növekedése pozitívan korrelált az öreg csoportban ($P < 0,01$).

Következtetés: A tartós SDk és a társuló súlyos hipoperfúzió jelentősen hozzájárulhat az iszkiémiás agyszövet korai károsodásához idős korban, még rövid fokális iszkiémia alatt is. Támogatók: NNF-78902, OTKA K81266, ETT375-04, HURO/0901/137/2.2.2.HU-RO-TRANS-MED, HURO/0901/069 HURO-DOCS, TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 "Nemzeti Kiválósági Program."

E2.2 TREK háttér K^+ -csatornák heteromerizációjának vizsgálata

Lengyel Miklós, Braun Gabriella, Czirják Gábor, Enyedi Péter

SEMMELEWEIS EGYETEM, ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST

Bevezetés: A TREK-1 (TWIK-related K^+ channel) és TREK-2 háttér káliumcsatornák Expressziós profiluk több szövetben is átfed (pl. tüdőerek simaizomsejtjei). A lehetőség így adott, hogy heterodimert képezzenek.

Anyag és módszer: A mutáns és konkatamer csatornákat molekuláris biológiai módszerekkel hoztuk létre. A csatornákat *Xenopus laevis* petesejtjeiben fejeztük ki. A csatornák áramát elektrofiziológiai módszerekkel mértük.

Eredmények: A TREK-1, a TREK-2, valamint a heterodimert modellező konkatamer csatorna pH- és ruténium vörös (RR) érzékenységek alapján elkülöníthetők egymástól. TREK-1 és TREK-2 koexpresszió esetén az áram pH- és RR-érzékenysége alapján heteromer csatorna is kialakul. A TREK-1 és TREK-2 több konduktancia szinttel rendelkeznek az alternatív translációs iniciáció jelensége miatt. A mutáns csatornák esetén erre nincs lehetőség. A mutáns TREK-1, TREK-2 és konkatamer csatornák vezetőképességük alapján elkülöníthetők egymástól. Koexpresszió esetén a foltok egy részében heterodimer csatornát is találtunk.

Megbeszélés: Az acidózis által gátolt nagy vezető-képességű TREK-1/TREK-2 heterodimer natív szövetekben keletkezve hozzájárulhat az acidózis hatására létrejövő depolarizációhoz.

E2.3 A kénhidrogén fokozott relaxációt okoz 2-es típusú diabéteszes erek aortáiban

Marosi Gabriella, Dybvig Ane Stenones, Ruisanchez Éva, Benyó Zoltán, Kiss Levente

SEMMEIWEIS EGYETEM, KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST

Bevezetés: A kénhidrogén (H₂S) egy gázhalmazállapotú transzmitter, mely szerteágazó hatásokat fejt ki az élő szervezetekben. Ezek egyike az értónus befolyásolása. Korábbi kísérleteink során az endogén H₂S termelésének gátlása jelentősen csökkentette a diabéteszes erek NO-függő relaxációját. Jelen vizsgálatainkban direkt kénhidrogén-kezelés egészséges és diabéteszes erekre gyakorolt hatását tanulmányoztuk.

Anyagok és módszerek: Felnőtt, hím 2-es típusú diabéteszes (db/db) és kontroll egerekből izolált thoracalis aorta érgyűrűkön, izometriás körülmények között miográffal végeztük kísérleteinket (n=4). A kénhidrogén-donor nátrium-hidroszulfid (NaHS, 10⁻⁵ – 10⁻³ M) értónusra kifejtett hatásait 10⁻⁶ M fenilefrinnel (PE) kiváltott prekontrakciót követően vizsgáltuk. A foszfodiészteráz (PDE) aktivitás vizsgálatához nátrium-nitroprusszidot (SNP) használtunk (10⁻¹⁰ – 10⁻⁵ M), szintén PE indukálta prekontrakció után. Az eredményeket a prekontrakció %-ában fejeztük ki.

Eredmények: A 10⁻⁵ M, 3×10⁻⁵ M NaHS alkalmazása során kismértékű kontrakciós érválasz alakult ki, ami nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között. Nagyobb koncentrációk esetén relaxáció jött létre, ami kifejezettebb volt a diabéteszes eredetű erekben (12,2±8,7% vs. 47,6±26,6; 3×10⁻⁴ M; p<0,05). SNP hatására kisebb dózisok esetén a kontroll erek mutattak nagyobb relaxációt (66,2±17,6% vs. 52,2±14,2; 10⁻⁸ M; p<0,05), míg nagyobb dózisoknál nem mutatkozott különbség.

Következtetések: A kénhidrogén kifejezettebb relaxációt hozott létre a db/db egerekben, ami a PDE nagyobb aktivitására utalhat 2-es típusú diabéteszben. Ezt támasztja alá a db/db erek esetében az SNP hatására tapasztalt csökkent relaxáció is. Eredményeink felvetik, hogy a diabéteszes érdiszfunkció befolyásolható kénhidrogénnel a PDE gátlása útján.

E2.4 Intratracheális kapnogram a ventilációs heterogenitás becslésére: közelebb a tűzhöz?

Vigh Edit¹, Peták Ferenc², Fodor H. Gergely², Babik Barna¹

¹ SZTE ÁOK ANESZTEZIOLOGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS INTÉZET, SZEGED

² SZTE ÁOK ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET, SZEGED

Bevezetés: A kapnogram harmadik fázisának meredeksége ventilációs heterogenitást és ventilációs-perfúziós aránytalanságokat tükröz. Az eltérő CO₂-tartalmú virtuális gázkompartmentek ürlési dinamikájának heterogenitása alkalmas lehetne ezen inhomogenitás jelzésére lélegeztetett betegeken, azonban az endotracheális tubusban (ET) fennálló axi-

ális gázkeveredés az áramlási heterogenitást elfedi. Vizsgálatunk arra irányult, hogy a kapnográfia mintavételi pontjának közelítése az alveolo-capillaris felszínhez a keveredés csökkentésével lehetővé teszi-e új információ nyerését a tüdő ventilációjának egyenetlenségéről.

Anyag és módszer: Elektív szívsebészeti műtetre kerülő betegekben (n=20) oldaláramú kapnográfiával szimultán rögzítettük a hagyományos, ET kimenetében (AO), valamint az ET intratracheális szájadékában mérhető CO₂-szintet (IT). A felvételekből a harmadik fázist identifikáltuk, és frekvenciatartománybeli analízissel jellemeztük. Az AO és IT módszerrel nyert spektrumok 0,4 Hz-nél kapott magnitúdóját (S_{0,4}) hasonlítottuk össze különböző beavatkozások során.

Eredmények: Az IT kapnográfiával rögzített görbék harmadik fázisa változékonnyabb az AO mérhetőeknél, amit az S_{0,4} 2,8±0,2-szer magasabb értékei jeleztek (p<0,05). A PEEP emelésére a görbék simulnak, ezt jelzi mind az IT, mind pedig az AO módon nyert S_{0,4} értékek csökkenése (37±7%; 4±18%, p<0,05). A mellkas megnyitása hasonló következménnyel jár; a simulást jelentő S_{0,4} csökkenések itt is megfigyelhetők (58±9%; 35±20%, p<0,01). Következtetés: A spektrális elemzés megmutatja, hogy a tubusban végbemenő axiális gázkeveredés torzítja a kapnogram harmadik fázisának alakját. Az intratracheális módszer ezt a hátrányt jelentősen csökkenti, ezáltal ez az új, egyszerű technika lehetőséget nyújt a kilégzési heterogenitások pontosabb, agymelletti detektálására.

E3.1 Az oxidatív stressz növeli a bal kamrai szívizomsejtek akciós potenciál hosszának rövidtávú variabilitását

Horváth Balázs^{1,2}, Kistamás Kornél¹, Hegyi Bence¹, Váczi Krisztina¹, Szentandrásy Norbert^{1,3}, Bányász Tamás¹, Magyar János^{1,4}, Nánási Péter Pál¹

(1) DEBRECENI EGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ÉLETTANI INTÉZET; DEBRECEN

(2) DEBRECENI EGYETEM GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR; DEBRECEN

(3) DEBRECENI EGYETEM FOGORVOSTUDOMÁNYI KAR, FOGÁSZATI ÉLETTANI ÉS GYÓGYSZERTANI NEM ÖNÁLLÓ TANSZÉK; DEBRECEN

(4) DEBRECENI EGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ÉLETTANI INTÉZET, SPORTÉLETTANI NEM ÖNÁLLÓ TANSZÉK; DEBRECEN

A szív ischaemia-reperfúzióját jelentős oxidatív stressz, és a szívritmuszavarok gyakoribb előfordulása kísérik. Mivel az akciós potenciál [AP] hosszának rövidtávú (ún. „beat-to-beat”) variabilitása [SV] a ritmuszavarok előfordulásának jó prediktora, jelen munkánk célja az oxidáló, illetve redukáló környezet SV-re kifejtett hatásának vizsgálata volt.

Kísérleteinket kutyák bal kamrájából enzimatikus módszerrel izolált szívizomsejteken végeztük. A sejtekről mikroelektróda technikával AP sorozatokat vezettünk el. A redukáló környezetet rendre 1 mM ditioneitreil, glutation és aszkorbinsav együttes alkalmazásával

hoztuk létre (redukáló koktéll), míg az oxidatív stressz szimulálására 10 μM hidrogén-peroxid szolgált. Korábbi eredményeink alapján tudjuk, hogy az SV függ az AP hosszától [APD]. Ezért a környezet oxido-reduktív tulajdonságainak SV-re gyakorolt hatását *relatív SV változásokként*, tehát az SV változásokat az APD függvényében ábrázolva, értékeltük. Ezeket a relatív SV változásokat összevetettük azzal az exponenciális SV(APD) függvénnyel, melyet akkor kaptunk, ha az AP hosszúságát áraminjekciók segítségével változtattuk meg. A szívizomsejteket a redukáló koktéllal perfundálva az APD nem változott szignifikáns mértékben, ám az SV jelentősen csökkent. A hidrogén-peroxid alkalmazása APD nyúlást és SV növekedést okozott. Az SV növekedése kifejezettebb volt, mint ami az áraminjekciós kísérleteink alapján a hidrogén-peroxid APD nyúlást okozó hatásától várható lenne, tehát a hidrogén-peroxid növelte a relatív SV-t. A 10 percnél hosszabb ideig alkalmazott hidrogén-peroxid a sejteken utódepolarizációkat keltett, és nagymértékben megnövelte az SV-t. Amennyiben a hidrogén-peroxidot a redukáló koktéllal jelenlétében alkalmaztuk, elmaradt a hidrogén-peroxid APD és SV növelő hatása, és nem jelentek meg utódepolarizációk sem. Eredményeink azt mutatják, hogy az oxidatív stressz növeli az APD rövidtávú variabilitását, és ezáltal hozzájárulhat szívritmuszavarok előidézéséhez.

E3.2 Az oxidatív-nitratív stressz és poli(adp-ribóz)polimeráz aktiváció krónikus szívelégtelenségben összefüggést mutat a szív diszfunkció mértékével

Horvath Eszter M.¹, Bárány Tamás^{1,2}, Simon Andrea^{1,2}, Benkő Rita¹, Szabó Gergő¹, Farkas Bence¹, Oláh Attila², Nagy Klaudia Vivien², Máttyás Csaba², Németh Balázs Tamás², Perge Péter², Kosztin Annamária², Pólos Miklós², Hartyánszky István², Tiago Grohmann Pereira¹, Victoria Postincóva¹, Zima Endre², Radovits Tamás², Merkely Béla²

¹ KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET; ² VÁROSMAJORI SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZATI KLINIKA, SEMMELWEIS EGYETEM, BUDAPEST

Számos korábbi vizsgálat utal arra, hogy a szívelégtelenség számos formájában oxidatív-nitratív (ON) stressz és poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) aktiváció alakul ki, mely szerepet játszik a betegség patogenezisében. Jelen vizsgálatunk célja a véralkotókban és a szív szöveteiben mérhető oxidatív-nitratív stressz és PARP aktiváció meghatározása volt krónikus szívelégtelenségben (CHF) szenvedő betegekben.

Explantált végstádiumú elégtelen szívek bal kamrájának elülső falából szövettani metszeteket készítettünk. NYHAI-III-as stádiumú CHF betegek és kontroll alanyok véréből plazmát és keringő leukocitákat izoláltunk. A plazma teljes peroxid szintjét Oxystat assay-vel mértük, a nitratív stressz és PARP aktiváció vizsgálatához immunhisztokémiát használtunk.

A plazma teljes peroxid szintje, a keringő leukociták nitro tirozin (NT) és poli(ADP-ribóz) (PAR) immunpozitivitása szignifikánsan magasabb volt a kontrollokhoz képest. A mért

paraméterek a csoportba tartozástól függetlenül korreláltak az ejekciós frakcióval (EF) és/vagy a proBNP szinttel. A NT és PAR festődés szignifikánsan magasabb volt az elégtelen szívek endokardiális oldalán az epikardiális oldalhoz képest. Az epikardiális nitratív stressz és PARP aktiváció fordítottan korrelált az EF-val.

Eredményeik alapján CHF-ben emelkedett ON stressz és PARP aktiváció mérhető. Vizsgálatunk elsőként mutatta ki, hogy az edokardiális oldalon kifejezettebb nitratív stressz és PARP aktiváció figyelhető meg. Mind a lokális, mind a szisztémás ON stressz és PARP aktiváció összefüggést mutat a betegség súlyosságával. További vizsgálatok tisztázhatják a PARP aktiváció pontos szerepét a betegség lefolyásában, valamint felvethetik potenciális terápiás célpontként való azonosítását.

OTKA-PD113022, -K105555, H.E.M. Bolyai János Ösztöndíj

E3.3 Identification of stem cell-derived cardiomyocytes in vitro with specific cardiac markers: troponin I and vascular cell adhesion molecule type 1.

Ernesto Ruivo, János Pálóczi, Renáta Gáspár, Anikó Görbe

UNIVERSITY OF SZEGED, FACULTY OF MEDICINE, SZEGED, HUNGARY

Introduction: Embryonic stem cell (ESC) – derived cardiomyocytes are suitable cell source for the study of cardiac cellular physiology, pathophysiology, as well as for pharmaceutical investigations. However, the precise identification of these cells is mandatory in order to acquire a high purity and number of cardiomyocytes. In this project, we aimed to identify cardiomyocytes derived from ESCs via detection of the cell surface antigen vascular cell adhesion molecule type 1 (VCAM-1) and intracellular specific marker cardiac Troponin I (cTnI).

Materials and Methods: Mouse embryonic bodies (EBs) were seeded onto gelatin coated surface and were kept in growth medium under normoxic conditions (at 37 °C, 5% CO₂) for 8–16 days. EBs were dissociated and cells were labeled with intracellular cTnI and temporally expressed surface VCAM-1 antibodies. Concomitantly, the isolation of premature hearts from 12.5 days old mouse embryos was performed in order to validate the co-expression of the same cardiac markers.

Results: All dissociation procedures were greatly effective as detectable single cell ratio ranged between 84–98% by flow cytometry analysis. The intracellular antigen cTnI was remarkably expressed in both 8th and 16th day, being the highest expression registered on the 8th day (75.31%). However, the highest expression of VCAM-1 antigen was seen rather on the 16th day (41.76%).

As for the *in vivo* validation of VCAM-1 expression in embryonic mouse heart, 52.20% of cells showed VCAM-1 positivity by flow cytometry analysis.

Conclusions: We successfully identified mouse ESC-derived cardiomyocytes in a mixed culture. Identification of ESC-derived cardiomyocytes by the cell surface antigen VCAM-1

gives us the possibility to test the hypoxic tolerance of these cells and to develop a drug screening platform using induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes.

E3.4 The effect of ivabradine on the remodelling of rat aorta and kidney in L-NAME-induced hypertension

Tomas Baka¹, Kristina Repova¹, Kristina Krajcirovicova¹, Silvia Aziriova¹, Ludovit Paulis¹, Fedor Simko^{1,2,3}

¹ INSTITUTE OF PATHOPHYSIOLOGY, SCHOOL OF MEDICINE, COMENIUS UNIVERSITY, BRATISLAVA, SLOVAK REPUBLIC

² 3RD CLINIC OF MEDICINE, SCHOOL OF MEDICINE, COMENIUS UNIVERSITY, BRATISLAVA, SLOVAK REPUBLIC

³ INSTITUTE OF EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY, SLOVAK ACADEMY OF SCIENCES, BRATISLAVA, SLOVAK REPUBLIC

Introduction: Ivabradine was recently proven to reduce morbidity and mortality in patients with heart failure. It is supposed that its benefit is achieved through the reduction of heart rate via blockade of the If-channel in sinoatrial node. Besides the heart rate reduction, ivabradine seems to reduce afterload potentially through its antiproliferative effect on the aorta. The aim of our experiment was to show the effect of ivabradine on morphometry of the aorta and kidney and to compare ivabradine with well established protectives – angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor captopril and melatonin.

Materials and methods: 72 male Wistar rats were divided into 6 groups: control (C), ivabradine (10 mg/kg/day) (Iv), N ω -Nitro-L-arginine methyl ester (40 mg/kg/day) (L-NAME), L-NAME+ivabradine (L-NAME+Iv), L-NAME+captopril (100 mg/kg/day) (L-NAME+Cap), L-NAME+melatonin (10 mg/kg/day) (L-NAME+Mel). Drugs were administered in drinking water for 4 weeks. Systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) were measured (by tail-cuff method) once a week. After 4 weeks of the therapy rats were killed and organs (heart, aorta, kidney) were removed and processed for morphometric and biochemical investigation.

Results: Ivabradine significantly ($p < 0,05$) reduced SBP in Iv (by 21%) and in L-NAME (by 19%) and markedly reduced HR in both Iv and L-NAME (by 26% and 21%, respectively). Ivabradine did not affect the wall thickness (WT) and cross-sectional area (CSA) of the aorta in neither controls nor in L-NAME. Captopril reduced SBP and WT in L-NAME but HR and CSA remained unchanged. Melatonin reduced both SBP (by 14%) and HR (by 10%) without any effects on WT or CSA. Enhancement of glomerular tuft area (AG) in L-NAME was decreased by ivabradine (by 8%) and captopril (by 7%). Density of glomeruli was decreased by ivabradine (16%), captopril (19%) and melatonin (14%).

Conclusion: Ivabradine reduced HR, SBP and modified kidney remodelling in L-NAME-induced hypertension, without influencing the remodelling of the aorta.

This experiment was supported by grants VEGA No 1/0227/12 and 2/0183/12.

P4.1 A makro- és mikrotápanyagok bevitelének alakulása labdarúgó játékosok körében

Dobák Zita¹, Kovács Péter², Nyakas Csaba¹

¹ TESTNEVELÉSI EGYETEM DOKTORI ISKOLA, SPORTTUDOMÁNYI KUTATÓINTÉZET, BUDAPEST

² GENERAL PERSONAL TRAINING KFT., BUDAPEST

Bevezetés: Számos tudományos vizsgálat egybehangzóan igazolja, hogy a negatív energia-mérleg, testösszetétel, nem megfelelő makro- és mikrotápanyag bevitel csökkenti a sportteljesítményt, ezért szükséges dietetikus által összeállított egyéni mintaétrend alkalmazása.

Anyag és módszer: A vizsgálatban összesen 27 fő, 18 év feletti labdarúgó játékos három napos, edzési ciklusok szerinti étrendi naplóját *NutriComp*[®] szoftver segítségével rögzítettük, valamint testösszetétel (*InBody 230*[®] készülék) vizsgálatot végeztünk. Az adatelemzést SPSS programcsomag segítségével végeztük.

Eredmények: Az edzésnapon átlagosan bevitt energia 38,5–40 kcal/ttkg/nap, míg egy meccsnapon 40–42 kcal/ttkg/nap volt. A háromnapos étrendi naplóból kiderült, hogy az átlagos energia-bevitelek szignifikánsan ($p < 0,05$) kisebb a javasolt 50 kcal/ttkg/nap energia-beviteli ajánlástól. A D-vitamin, vas, kalcium bevitel a felnőtt lakosság számára ajánlott értéket (RDA) sem érte el (kalcium 741 mg/nap, vas 13,7 mg/nap, D-vitamin 3,5 µg/nap).

Következtetés: A makro- és mikrotápanyagok bevitelével kapcsolatos eltérések kiküszöbölése nem csupán az egyéni és célzott étrend-kiegészítés fontosságára hívják fel a szakemberek figyelmet, hanem a teljesítményrontó életmódbeli tényezők szerepére is. Megfelelő energia bevitel csak kiegyensúlyozott makro-táplálkozással lehetséges.

P4.2 Implantátumok összeintegrációjának funkcionális jellemzése patkány farokcsigolya modellben

Farkasdi Sándor¹, Hriczó-Koperdák Gergely¹, Rácz Róbert¹, Harangozó Tamás¹, Koncz Szilvia¹, Kerémi Beáta¹, Pammer Dávid², Szabó Bence³, Dobó-Nagy Csaba⁵, Frederic Cuisinier³, Wu Gang⁴, Varga Gábor¹

¹ORÁLBIOLÓGIAI ÉS ⁵ORÁLIS DIAGNOSZTIKAI TANSZÉK, SEMMELWEIS EGYETEM; ²ANYAGTUDOMÁNY ÉS TECHNOLÓGIA TANSZÉK, BME; ³LABORATOIRE DE BIOLOGIE SANTÉ ET NANOSCIENCE, UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER 1; ⁴DEPARTMENT OF ORAL CELL BIOLOGY, ACTA, AMSTERDAM

Bevezetés: Csontregenerációs vizsgálatokra kifejlesztett (Blazsek és mtsai, 2009) patkány farokcsigolya modellünk segítségével a nem-invazív Rezonancia Frekvencia Analízis (RFA) alkalmazhatóságát vetettük össze a kitépéshez szükséges erő mérésével titán implantátum stabilitás és az összeintegráció követésére.

Célkitűzés: A csontintegráció élettani folyamatainak tanulmányozása preklinikai modellben. Anyag és módszer: Wistar patkányokat (Crl (Wi)Br, Charles River; 380–450 g) alkalmaztunk. A farok C4–C5 szintjén a csigolyákba egyedi mini-implantátumokat helyeztünk. Az állatokból nyert mintákat 4, 8, 12 és 16. hetet követően először RFA-val, majd a majd tangenciális rögzülési erőméréssel (pull-out) elemeztük.

Eredmények: A különböző időpontokban kinyert mintákon végzett pull-out teszt szignifikáns különbséget (Wilcoxon teszt, $p < 0,05$) mutatott a 4. és 12., 4. és 16., 8. és 12., valamint a 8. és 16. hetek stabilitása között. Az RFA mérési módszerrel csak a 4. és 16., 8. és 16., valamint a 12. és 16. hetekben mért stabilitási értékek voltak szignifikánsan különbözőek ($p < 0,05$). A kísérlet során végzett két mérési módszer eredményei között ($n=38$) enyhe pozitív korrelációt találtunk (Spearman, $r=0,4863$).

Következtetések: Az RFA csak csekély mértékben ad lehetőséget az összeintegráció dinamikus követésére, az invazív mérési módszerrel ellentétben. Utóbbi jó reprodukálhatósága lehetőséget nyújt az összeintegráció vizsgálatára.

P4.3 Bioaktív faktorok vizsgálata anyatejmintákban

*Réka Vass¹, Ágnes Kemény² Dora Reglodi¹ Janos Garai³ Zsuzsanna Helyes²,
Ibolya Tarcai⁴, Andrea Tamas¹*

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, ANATÓMIAI INTÉZET, MTA-PTE „LENDÜLET”
PACAP MUNKACSOPORT¹; FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET,
SZENTÁGOTHAJ JÁNOS KUTATÓKÖZPONT²; KÓRÉLETTANI ÉS GERONTOLÓGIAI
INTÉZET³; EGYESÍTETT EGÉSZSÉGÜGYI INTÉZMÉNYEK⁴, PÉCS

Munkacsoportunk több éve foglalkozik a hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) laktációban betöltött szerepének vizsgálatával. Az anyatejben számos más bioaktív vegyület is megtalálható, amelyek szintén fontosak lehetnek az újszülött immunkompetenciájának kialakulásában, mint a makrofág migráció inhibitor faktor (MIF) és egyéb kemokinek, proteinek (Fractalkine, MIP-1B, Eotaxin, MDC, RANTES, EGF, MCP-1, GRO, Flt-3L, CD40). Jelen kísérletünkben 6 hónapon keresztül követtük a faktorok változását az anyatej vizes és zsíros fázisában.

Az jól ismert, hogy az anyatej összetételét számos külső tényező befolyásolja, így az újszülött neme is, ezért kísérleteink második felében azt vizsgáltuk, hogy van-e különbség a lány és fiú újszülöttek anyatej mintái között.

Vizsgálataink során a szoptatás első hat hónapjában 5 ml anyatejet gyűjtöttünk havi egy alkalommal. A mintákat centrifugálással vizes és lipid fázisra bontottuk. A lipid fázist szonikáltuk, majd ultracentrifugálással abból egy zsíros és egy újabb vizes frakciót nyertünk. A minták MIF tartalmát ELISA kit segítségével, a többi bioaktív faktort Luminex módszerrel mértük. A zsírtalanított tejminták PACAP mennyiségét radioimmunoassay módszerrel vizsgáltuk.

A rendelkezésünkre álló irodalmi adatok alapján, méréseink során elsőként tudtuk kimutatni ezen bioaktív faktorokat a tejminták mindhárom fázisában, ahol mindegyik faktor esetében szignifikánsan magasabb koncentrációt mértünk a vizes fázisban. Szintén elsőként végeztünk hosszú távú 6 hónapos követést, amely során elsődleges méréseink nem találtak szignifikáns változást az egyes faktorok szintjében a vizsgált periódus alatt, azonban egyes kemokinek esetén szignifikáns eltérések voltak a zsíros fázis két frakciójában mért mennyisége között. Az újszülöttek neme alapján szignifikáns eltérést eddig nem tudtunk detektálni.

Jövőbeni célunk ezen bioaktív faktorok laktációban kifejtett hatásának pontos feltérképezése további klinikai és molekuláris biológiai vizsgálatok segítségével.

MTA-PTE “Lendület” Program, Arimura Foundation, OTKA K104984

P4.4 Az IL-24 a PDGF aktivációja révén fokozza az intesztinális kollagén szintézist

Rokonay Réka¹, Sziksz Erna^{1,2}, Ónody Anna¹, Lippai Rita¹, Pap Domonkos^{1,2}, Veres-Székely Apor^{1,2}, Fekete Andrea³, Tulassay Tivadar^{1,2}, Szabó J. Attila^{1,2}, Vannay Ádám^{1,2}

¹ I. SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA, SEMMELWEIS EGYETEM, BUDAPEST;

² MTA-SE, GYERMEKGYÓGYÁSZATI ÉS NEPHROLÓGIAI KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST; ³ MTA-SE LENDÜLET DIABÉTESZ KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST

Bevezetés: A krónikus gyulladással járó megbetegedések gyakori kísérő jelensége az extracelluláris mátrix (ECM) remodelling. Az immunmoduláns hatású interleukin-24 (IL-24) fokozott expresszióját leírták gyulladással járó bélbetegségekben, azonban a szöveti átépülésben betöltött szerepe nem ismert. Mivel a vérlemezke eredetű növekedési faktor (PDGF) az ECM-et alkotó kollagének termeléséért felelős fibroblasztok ismert aktivátora, célul tűztük ki az IL-24 PDGF-re valamint intesztinális kollagén szintézisre gyakorolt hatásának vizsgálatát.

Anyag és módszer: Az IL-24 receptor jelenlétét HT-29 colon epitél sejtek membránjában immunfluoreszcens festéssel, az IL-24 PDGF fehérje termelésére kifejtett hatását áramlási citometria segítségével határoztuk meg. CCD18Co colon fibroblaszt sejtvonalon vizsgáltuk a PDGF sejtprolifерációt és kollagén-1,-3 expressziót befolyásoló hatását MTT, illetve valós idejű RT-PCR alkalmazásával. Az IL-24 és a PDGF hatását *in vivo* C57Bl/6J egerek vastagbél nyálkahártyájában vizsgáltuk.

Eredmények: Kimutattuk az IL-24 receptor jelenlétét a colon epitél sejtek membránjában. Az IL-24 fokozta az epitél sejtek PDGF termelését, egerek vastagbél nyálkahártyájában pedig a PDGF, valamint a kollagén-1, és -3 mRNS expresszióját. A PDGF indukálta a colon fibroblasztok proliferációját valamint azok kollagén-1 és -3 termelését. Ezzel összhangban egér vastagbélben is fokozta a kollagének expresszióját.

Következtetés: Eredményeink arra utalnak, hogy az IL-24 a PDGF aktivációja révén fokozza az intesztinális kollagén szintézisét, így közvetett módon szerepet játszhat a szöveti remodelling folyamatában.

Forrás: OTKA-PD105361, -K108688, LP2011-008, KMR_12-1-2012-0074

P4.5 HNF4a szabályozza a claudin 7 fehérje expresszióját a bélhámsejtek érése során

Farkas E. Attila^{1,2}, *Hilgarth Roland S.*¹, *Capaldo Christopher T.*¹, *Gerner-Smidt Christian*¹, *Powell Doris R.*⁴, *Vertino Paula M.*⁴, *Koval Michael*³, *Parkos Charles A.*^{1,5}, *Nusrat Asma*^{1,5}

¹ EMORY UNIVERSITY, DEPARTMENT OF PATHOLOGY AND LABORATORY MEDICINE, ATLANTA, GEORGIA, USA; ² MTA SZBK, BIOFIZIKAI INTÉZET, SZEGED; ³ EMORY UNIVERSITY, DEPARTMENT OF CELL BIOLOGY;

⁴ DEPARTMENT OF RADIATION ONCOLOGY AND THE WINSHIP CANCER INSTITUTE, ATLANTA, GA 30307, USA; ⁵ DEPARTMENT OF PATHOLOGY, UNIVERSITY OF MICHIGAN, ANN ARBOR, MICHIGAN, USA

Bevezetés: A bélhámsejtek dinamikus gátat képezve elhatárolják a bélszövetet a béltartalomtól. A gát funkciót elsősorban a claudin fehérjék biztosítják. Ezen fehérjecsalád egyes tagjainak mennyisége eltérő a különböző differenciáltságú bélhámsejtekben. A claudin 7 fehérje kifejeződése magas az emberi és egér tápcsatornában, valamint a *Cldn7* gén kiütése egerekben a bélhám gátfunkciójának sérüléséhez vezet. Vizsgálataink a claudin 7 kifejeződést szabályozó molekuláris mechanizmusok felderítése irányultak a bélhámsejtek differenciálódása során.

Anyag és módszer: A fehérjék mennyiségét és lokalizációját immunodetekciós módszerekkel követtük szövetmintákon illetve Caco-2 sejtlízátumokban. A claudin 7 mRNS és pre-mRNS mennyiségét qPCR segítségével határoztuk meg. A *CLDN7* gén regulátorainak felderítésére transzkripció faktor (TF)/DNS mátrix, deléciós mutáns claudin 7-luciferáz riporterek és a claudin 7 promóter *in silico* vizsgálatát használtuk. TF-ok DNS kötő képességét kromatin immunoprecipitációval (ChIP) vizsgáltuk. Végül TF-DNS funkcionális kölcsönhatás vizsgálatára pontmutáns claudin 7-luciferáz riportereket készítettünk.

Eredmények: A claudin 7 fehérje mennyisége növekedett a bélhámsejtek érése során *in vivo*. Mivel *in vitro* bélhám differenciációs kísérletekben a claudin 7 fehérje és mRNS mellett a pre-mRNS mennyisége is emelkedett, TF/DNS mátrix segítségével meghatároztuk a bélhámsejtek érése során változó aktivitást mutató TF-okat. Az így kapott 108 TF közül *in silico* analízisünk alapján 15 képes kötni a claudin 7 promótert. A claudin 7-luciferáz reporter deléciós analízisével meghatároztuk a differenciációra érzékeny minimális promótert. Ennek ismeretében a potenciális regulátorok: HNF4a, PU.1 és Oct-2. ChIP-el bizonyítottuk, hogy a HNF4a kötődik a claudin 7 promóterhez, majd claudin 7-luciferáz riportereken a kötőhelyek mutációjával igazoltuk, hogy a kölcsönhatás funkcionális.

Következtetés: Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a HNF4a fontos regulátora a *CLDN7* génnek és így a claudin 7 fehérje kifejeződésének a bélhámsejtek differenciációja során.

P4.6 A mikroRNS-ek gasotranszmitter regulációs szerepének vizsgálata kísérletes gyulladásoos bélbetegség modellben

Kupai Krisztina¹, Veszelka Médea¹, Török Szilvia¹, Nagy Lajos², Puskás László², Pósa Anikó¹, Csaba Varga¹

¹ SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, TERMÉSZETTUDOMÁNYI ÉS INFORMATIKAI KAR, ÉLETTANI, SZERVEZETTANI ÉS IDEGTUDOMÁNYI TANSZÉK, SZEGED

² AVIDIN KFT, SZEGED

Bevezetés: A gyulladásoos bélbetegségek (colitis, Crohn) patogenezisében egyre elfogadotabb a micro RNS-ek (miRNS), mint epigenetikai faktorok és gasotranszmitterek jelentősége.

Anyag és módszer: Kísérleti elrendezésünkben trinitro benzo szulfonsav (TNBS) indukálta 72 óras colitis modellt használtunk. Hím Wistar patkányokat három csoportba osztottuk: abszolút kontroll (K), etanol (EtOH) (250 µl 50%-os etanol/állat, i.c.), és TNBS csoport (10mg/250 µl 50% etanol/állat, i.c.).

Célkitűzés: 1) miRNS expressziós változások detektálása, 2) a három fő gasotranszmitter (NO, CO, H₂S) termelődésében résztvevő enzimek (nitrogén-monoxid szintáz - NOS, hem-oxigenáz -HO; cistathionin-beta-szintáz -CBS ill. cistathionin liáz - CSE) aktivitásbeli változásának meghatározása, 3) valamint a miRNS-ek és enzimek közötti kölcsönhatások vizsgálata.

Eredmények: Eredményeink alapján:1) 228 miRNA-t vizsgáltunk, amelyek közül 94 upregulálódott, és 63 downregulálódott szignifikánsan. A fennmaradó miRNA-k a 0,64 és 2,0 értékek közötti expressziós eredményt mutatták. Az upregulálódó miRNA-kat 8, a downregulálódottakat 7 klaszterbe soroltuk, az általuk szabályozott folyamataik, célpontjaik alapján. 2) TNBS indukálta colitisben HO és iNOS enzimek esetében fokozott enzimaktivitást, míg a cNOS aktivitásában szignifikáns csökkenést detektáltunk. A CBS és CSE enzimek esetében szignifikáns aktivitásbeli különbség nem volt kimutatható. 3) Az általunk vizsgált miRNS-ek közül a következők regulálják a gasotranszmitter termelő enzimeket: miRNS26-NOS; miRNS122-HO; miRNS21-CBS.

Következtetés

Eredményeink segíthetnek az IBD pathomechanizmusának felderítésében, új gyógyszeres terápia/célpontok kidolgozásában, valamint a miRNS változások feltérképezése új diagnosztikus tesztek és terápiaos célpontok alapját képezhetik.

P4.7 A PARK7 szerepe gyulladással járó bélbetegségekben

*Lippai Rita*¹, *Sziksz Erna*^{1,2}, *Pap Domonkos*^{1,2}, *Rokonay Réka*¹, *Veres-Székely Apor*^{1,2}, *Ónody Anna*¹, *Fekete Andrea*³, *Veres Gábor*¹, *Arató András*¹, *Tulassay Tivadar*^{1,2}, *Szabó J. Attila*^{1,2}, *Vannay Ádám*^{1,2}

¹ I. SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA, SEMMELWEIS EGYETEM, BUDAPEST;

² MTA-SE, GYERMEKGYÓGYÁSZATI ÉS NEPHROLÓGIAI KUTATÓCSOPORT,

BUDAPEST; ³ MTA-SE LENDÜLET DIABÉTESZ KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST

Bevezetés: A gyulladással járó bélbetegségek (IBD) krónikus, leggyakrabban gyermekkorban kezdődő kórképek, melyek terápiája máig sem megoldott. A legújabb kutatások arra utalnak, hogy az interleukin (IL)-17 az IBD kezelésében potenciális terápiás célpont lehet. A Parkinson's disease 7 (PARK7) egy antioxidáns, anti-apoptotikus hatású molekula, mely részt vehet az immunregulációban is. Mivel funkciója a gastrointestinalis traktusban ismeretlen, valamint az IL-17-tel való kapcsolatát sem tanulmányozták, célul tűztük ki a PARK7 IBD patomechanizmusában betöltött szerepének vizsgálatát.

Anyag és módszer: Colon biopszia mintákat gyűjtöttünk IBD-s és kontroll gyermektől. Létrehoztuk az IBD dextran sodium sulphat (DSS)-indukálta colitis egérmodelljét vad típusú (WT) és IL-17 génkiütött (KO) állatokban, valamint HT-29 colon epithel sejteket kezeltünk IL-17-tel. A PARK7 mRNS expresszióját valós idejű PCR-rel, fehérje mennyiségét western blotol és áramlási citometriával, szöveti lokalizációját immunfluoreszcens festéssel mutattuk ki.

Eredmények: A PARK7 mRNS expressziója szignifikánsan magasabb volt az IBD-s gyermekek colonjában a kontrollhoz képest. A PARK7 jelenlétét epithel sejtekben és a lamina propria immunsejtjeiben egyaránt kimutattuk. A DSS kezelés fokozta a WT egerek colonjában a PARK7 expresszióját, azonban az IL-17 KO egerekben nem tapasztaltunk változást. Az IL-17 *in vitro* növelte a PARK7 pozitív epithel sejtek számát és indukálta azok PARK7 fehérje termelését.

Következtetés: Eredményeink arra utalnak, hogy a PARK7 szerepet játszhat az IBD patomechanizmusában. Az IL-17 indukálhatja a PARK7 expresszióját a colonban, ami protektív hatásának köszönhetően a jövőben terápiás célpont is lehet.

Forrás: OTKA-PD105361, -K108688, LP2011-008, KMR_12-1-2012-0074

P5.1 Kognitív stimuláció hatásának hálózatelméleti vizsgálata a prefrontális kéregben NIRS-képalkotással

Rácz Frigyes Sámuel, Mukli Péter, Nagy Zoltán, Eke András

SEMMEIWEIS EGYETEM, KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST.

Bevezetés: Az agy működése százmilliárdnyi idegsejt axonális kapcsolatainak anatómiai rendszerében kialakuló funkcionális hálózatok dinamikájára épül. Az agykérgi régiók neuronális aktivitása a neurovaszkuláris csatoláson keresztül lokális hemodinamikai választ indukál, mely közeli infravörös spektroszkópiával (NIRS) detektálható. A folyamat a vizsgált agyi régiók hálózatát leíró gráf paraméterein keresztül kvantitatív módon jellemezhető. Célunk a hálózati dinamika kognitív kihívás hatására bekövetkező változásainak vizsgálata volt.

Módszerek: A prefrontális kéregben 16 csatornán, 3 Hz-es NIRS-mérést végeztünk 6-6 önkéntes alanyon (átlagéletkor= 23 ± 2 év) nyugalomban (kontroll), valamint kognitív feladat megoldása alatt (teszt). A nyers NIRS-jelből meghatároztuk a regionális teljes hemoglobintartalom időbeli fluktuációjának (HbT(t)) neurális aktivitáshoz kapcsolt komponensét. A régiók funkcionális konnektivitását a keresztkorrelációval meghatározott HbT(t)-korrelációs mátrixok csoporterősségi együtthatójával (C), temporális dinamikáját C spektrális indexével (β) jellemeztük. A csoportokat normalitásvizsgálat után kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze.

Eredmények: A kontrollcsoport átlagos C értékeihez képest ($0,76\pm 0,05$) a tesztcsoport átlagos C értékei ($0,85\pm 0,06$) magasabbnak bizonyultak ($p<0,01$). A funkcionális hálózat nyugalomban és kognitív stimulus alatt is $1/f^\beta$ -jellegű (fraktálisan autokorrelált) fluktuációt mutatott mindkét csoportban.

Következtetések: NIRS-alapú képalkotó módszerünk és hálózatelméleti elemzésünk alkalmas a kognitív funkció számszerű jellemzésére, így lehetőségünk nyílik az azt befolyásoló folyamatok, kórállapotok – mint pl. az öregedés, neurodegeneratív betegségek vagy a szívműtétet gyakran követő posztoperatív kognitív diszfunkció – hatásainak vizsgálatára, követésére.

P5.2 A folyadékkristályos kijelzők ingermegjelenítésének időbeli precizitása

András Csaba, Bognár Anna, Csibri Péter, Sáros Gyula

SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

Bevezetés: A vizuális kutatásban gyakran van szükség precíz időzítésére és pontos ingermegjelenítésre, a legnagyobb korlátokat mégis gyakran az inger bemutatására használt eszközök jelentik. A leginkább elterjedt megoldást PC-ken keresztül vezérelt monitorok használata jelenti. Az esetek jelentős részében katódsugárcsőes (CRT) monitort, ritkábban

folyadékkristályos (LCD) kijelzőt használnak. A két eszköznek alapvetően más a technikai háttere, az ingerek megjelenítése más-más korlátok között valósítható meg velük. Vizsgálatunkban a két monitortípus ingermegjelenítésének időbeli precizítására fókuszáltunk. Megvizsgáltuk, hogy a gyors és precíz egymást követő inger megjelenítésre kevésbé alkalmasnak tartott LCD monitorok milyen alternatívát jelenthetnek a CRT monitorok mellett. Anyag és módszer: A monitorok összehasonlítására a *double flash* és *flicker* paradigmákat alkalmaztuk. Ezen az elrendezések nem csak a célingerek precíz időzítését és rövid expozíciós idejét igénylik, hanem a „célingerek” között eltelt idő pontos betartását is. A vizsgálati alanyoknak a bemutatott kondícióknak megfelelően dönteniük kellett, hogy egy vagy több felvillanást észleltek-e.

Eredmények: A pszichofizikai eredményeket szignáldetektációs teória segítségével értékeltük, majd statisztikai elemzésnek vetettük alá (ANOVA). Az alkalmazott metodika mellett a monitorok ingermegjelenítésének különbözősége nem okozott különbséget az illúziók észlelhetőségében.

Következtetés: Ezen eredmények alapján úgy gondoljuk, hogy az LCD monitorok alkalmasak rövid expozíciós időket igénylő kísérletekre is. Ez véleményünk szerint alkalmasra teszi az LCD típusú kijelzővel szerelt eszközöket vizuális kísérletekben való felhasználásra és vizuális szűrővizsgálatok elvégzésére is, ahol a kis méret és a mobilitás jelentős tényező lehet.

P5.3 Ahol a nyelv és percepció találkozik: dimenzionális jelzőpárok

*Sáry Gyula*¹, *Balázs Csaba*¹, *Navracsics Judit*²

¹ SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET; ² PANNON EGYETEM, MODERN FILOLÓGIAI ÉS TÁRSADALOMTUDOMÁNYI KAR, MAGYAR ÉS ALKALMAZOTT NYELVTUDOMÁNYI INTÉZET, VESZPRÉM

Bevezetés: A dimenzionális jelzőpárok egymással ellentétes jelentésű jelzőpárok, és a dolgok térbeli kiterjedését írják le: *alacsony-magas, keskeny-széles, rövid-hosszú* és *kicsi-nagy*. A pár egyik tagja az ún. jelöletlen. Ebből lehet más szófajt képezni (pl. magasság, hosszúság), kísérletekben könnyebben visszaidézhető, és nem fogalmaznak értékítéletet a leírt tulajdonságra. Pl. „A házak egyforma magasak.” nem mond semmit a valódi magasságról. A jelölt párból nem képezünk másik szófajt, továbbá „A házak egyformán alacsonyak.” a szokásosnál alacsonyabb épületekre utal. A jelölt taggal nehezebben bánunk, tesztekben nehezebb értelmezni őket, több feldolgozást és hosszabb időt igényelnek (Clark and Card, 1969). Mivel a méret fontos kategória, kísérletünk célja az volt, hogy megvizsgáljuk, vajon ez szemantikai különbség megjelenik-e a percepció folyamatokban, van-e különbség a döntések sebességében és pontosságában, ha a dolgok térbeli nagyságáról kell döntenünk. Anyag és módszer: A résztvevőknek standardizált, szürkeárnyalatos képekről komputer billentyűk lenyomásával kellett eldönteniük, hogy a való életben a látott dolog befér-e

egy cipősdobozba. A bal nyíl a *kisebbet*, a jobb nyíl a *nagyobbat* jelentette. A program regisztrálta a korrekst válaszokat és a válaszíg eltelt időt. A kezdeti feldolgozáson túl azokra a tárgyakra szeretnénk szűkíteni analízisünket, melyek a dimenzionális jelzőpárokka egyértelműen leírhatók.

Eredmények: A kísérlet még folyamatban van, végső eredményeket a konferencián közlünk.

P5.4 A top down folyamatok szerepe a tárgyfelismerésben

Németh Margit, Bognár Anna, Csibri Péter, Sáry Gyula

SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

Bevezetés: A vizuális tárgyfelismerést hagyományosan egy, a ventrális pályarendszeren át megvalósuló folyamatként ismerjük, melyben a környezet tárgyainak információi az apró részletekből az egyre magasabb kérgi területeket elérve válnak felismerhető egésszé. Néhány, a közelmúltban publikált közlemény egy olyan top-down folyamatra mutat rá, amely a dorzális pályarendszer gyors feldolgozóképeségét kihasználva az orbitofrontális kérgen keresztül előzetes, gyors, de részletszegény információval látja el az inferotemporális kérgét. A magnocelluláris pályarendszeren való feldolgozást mind pszichofizikai mind fMRI eredmények igazolják. Ezen eredmények azonban a top-down feldolgozás indirekt bizonyítékai, és az alkalmazott képpalkotó eljárás korlátozott időbeli felbontása miatt az elmélet pszichofizikai és elektrofiziológiai alátámasztása is szükséges.

Anyag és módszer: Vizsgálatainkban 28 ép, vagy korrigált látással rendelkező alany vett részt. Vizuális ingerként 200 hétköznapi tárgyról készített képet használtunk, amelyeket a két pályarendszer tulajdonságainak megfelelően alacsony és magas téri frekvenciára szűrtünk. A vizsgálati személyeknek dönteniük kellett, hogy az adott tárgy kisebb vagy nagyobb, mint egy átlagos cipősdoboz.

Eredmények: Összehasonlítva a magnocelluláris és a parvocelluláris pályarendszer számára optimalizált képekre kapott reakcióidőket (ANOVA), fő eredményünk szerint a magnocelluláris pályarendszerre optimalizált képekről az alanyok szignifikánsan rövidebb idő alatt döntöttek.

Következtetés: Eredményeink szerint valóban működik egy gyors, durva felismerést biztosító rendszer. Olyan elrendezést, és a két pályarendszerre optimalizált stimuluskészletet állítottunk össze, amelynek segítségével az elektrofiziológiai vizsgálatok irányába léphetünk tovább. Terveink között szerepel humán alanyok elektroencefalográfiai vizsgálata, valamint majomban az orbitofrontális és inferotemporális kéregből történő párhuzamos regisztrációval szeretnénk direkt módon bizonyítani a fent leírt jelenséget.

P5.5 Az orbitofrontális kéreg szerepe a tárgyfelismerésben

Bognár Anna¹, Csete Gergő², Kincses Tamás Zsigmond², Sály Gyula¹

¹ SZTE ÁOK ÉLETTANI INTÉZET; ² SZTE ÁOK NEUROLÓGIAI KLINIKA

Bevezetés: A tárgyfelismerésre hagyományosan egy bottom-up folyamatként tekintünk, melyben a ventrális pályarendszer nélkülözhetetlen szerepet tölt be. Általánosan elfogadott tény, hogy a környezetünkben fellelhető tárgyakról beérkező információk az egészen finom részletekből az egyre magasabb kérgi területeket elérve válnak felismerhető egészé. Néhány, a közelmúltban megjelent közlemény azonban egy olyan top-down folyamatra utal, amely a dorzális pályarendszer gyors feldolgozóképeségét kihasználva az orbitofrontális kérgen keresztül előzetes, gyors, de részletszegény információval látja el az inferotemporális kérget. Ez a folyamat, csökkentve a lehetséges interpretációk számát, hatékonyabbá teheti a tárgyfelismerést. Jelenlegi vizsgálatunkban az orbitofrontális kéreg érzékenysége transzkraniális egyenáram-ingerléssel történő modulálása mellett vizsgáltuk a fent leírt top-down folyamatra való hatását.

Anyag és módszer: Vizsgálatunkban 200 hétköznapi tárgyról készített szürkeárnyalatos képet használtunk, amelyeket a két pályarendszer tulajdonságainak megfelelően alacsony és magas téri frekvenciára szűrtünk. A képek bemutatása random sorrendben két részre bontva történt. A két mérési szakasz között alanyainkon, a kontroll csoport kivételével 20 percen át 1 mA-es anodális vagy katodális transzkraniális egyenáram-ingerlést alkalmaztunk. A vizsgálati személyeknek minkét szakaszban arról kellett dönteni, hogy az adott tárgy kisebb vagy nagyobb, mint egy átlagos cipősdoboz. A továbbiakban az ingerlés előtt és az ingerlést követően mérhető, valamint a különböző csoportok által nyújtott reakcióidőket és a feladatban mutatott teljesítményt kívánjuk összehasonlítani.

Eredmények: A vizsgálat jelenleg még nem zárult le, végső eredményeket a konferencián közlünk.

P5.6 Súlyosan látássérült és vak emberek életminőségének vizsgálata

Szénási Annamária^{1,3}, Hoyer Mária², Lenti Katalin³

¹ SEMMELWEIS EGYETEM, ÁOK KÓRÉLETTANI INTÉZET; ² SEMMELWEIS EGYETEM, ETK ALKALMAZOTT PSZICHOLÓGIA TANSZÉK; ³ SEMMELWEIS EGYETEM, ETK MORFOLÓGIAI ÉS FIZIOLÓGIAI TANSZÉK, BUDAPEST

Bevezetés: Magyarországon 82 000 látássérült él (KSH, 2011). Mivel kevésbé ismerjük a látási fogyatékkal élők igényeit, sokszor nem a szükségleteiknek megfelelő támogatáshoz jutnak. Ezért célul tűztük ki a látássérültek életminőségének felmérését.

Anyag és módszer: 282 főt (vak/alig látó/gyengénlátó n=89 fő, látó n=193 fő) vizsgáltunk önkitöltős, anonim kérdőív, a World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-

BREF), Általános Jól-lét Skála (WBI) és Stressz és megküzdés Élet értelmességét mérő skála (BSCI-LM) segítségével.

Eredmények: A látók (n=193 fő) jobbnak ítélték a látássérültekhez (n=89 fő) képest többek között az általános életminőségüket és egészségüket, az élet élvezetét, az anyagi és környezeti biztonságukat, a mozgási és közlekedési lehetőségeiket, az információkhoz való hozzáférés lehetőségét (p<0,05).

A súlyosan látássérültek (n=89 fő) közül a rosszabb látásúak (vakok/alig látók n=70 fő) ítélték jobbnak pl. a fizikai fájdalom tűrését, az élet élvezetét, az erőnlétet, az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférést, sőt a jövőbeli kilátásokat is a gyengénlátókhoz képest (p<0,05).

A látássérült férfiak (n=53 fő) jobbnak élték meg a napi élettevékenységeiket, míg a nők (n=36 fő) a fizikai fájdalommal és a negatív érzésekkel tudtak könnyebben megbirkózni.

Lakhely szerint a fő/nagyvárosban élők (n=41 fő) mutattak jobb eredményeket számos életminőség-paraméterben, pl. az általános életminőség és egészség, az élet élvezete, az élet értelme, az anyagi biztonság, a napi élettevékenység, a társas tevékenységben való részvétel terén (p<0,05). Falu/kisvárosban élők (n=48 fő) a hátrányos megkülönböztetés, a fogyatékosság hatása és a jövőbeli kilátások megítélésében mutattak jobb eredményeket (p<0,05).

Következtetés: A látássérültek életminősége, így rehabilitációja is rendkívül komplex. A rehabilitáció eredményességéhez ismerni kell az egyéni befolyásoló tényezőket, amelyek célzottabb terápia alkalmazását, ezáltal az életminőség javulását teszik lehetővé.

P5.7 A Tranziens Receptor Potenciál Ankyrin 1 (TRPA1) receptor szerepe cuprizon-indukált kísérletes demyelinizáció modellben

Sághy Éva¹, Bölcskei Kata¹, Perkecz Anikó¹, Sándor Zoltán¹, Kemény Ágnes¹, Szőke Éva¹, Ács Péter², Sipos Éva², Gaszner Balázs³, Komoly Sámuel², Helyes Zsuzsanna¹, Pintér Erika¹

¹ PTE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET;

² PTE ÁOK NEUROLÓGIAI KLINIKA; ³ PTE ÁOK ANATÓMIAI INTÉZET, PÉCS

A szklerózis multiplex (SM) a központi idegrendszer krónikus neurodegeneratív betegsége, autoimmun gyulladás, demyelinizáció, axondegeneráció jellemzi. A cuprizon-indukált kísérletes demyelinizáció modell elsődleges oligodendrogliasejt pusztulást idéz elő következményes demyelinizációval, elsősorban a corpus callosumban, ezt makrofág invázió és asztrocita reakció kíséri. Mivel funkcióképes TRPA1 receptor jelenléte kimutatható asztrocitákon, célul tűztük ki a receptor szerepének vizsgálatát a cuprizon-indukált kísérletes demyelinizáció modellben.

Az SM modell beállításához 8 hetes hím vad típusú (WT) és TRPA1 génhiányos (TRPA1 KO) egereket 6 hétig 0,2%-os cuprizon diétán tartottunk. Vizsgáltuk az egerek motoros funkcióját, nociceptív hőküszöbét, meghatároztuk a lokomóciót. A demyelinizáció mértékének megítélésére Luxol Fast Blue festést és MBP jelölést alkalmaztunk. A TRPA1 receptor

mRNS mennyiségét kvantitatív polimeráz láncreakcióval, a receptorok lokalizációját immunhisztokémiai jelöléssel határoztuk meg.

Az SM pathomechanizmusában kiemelkedő szereppel rendelkező területeken az asztrocita nyúlványok expresszálják a TRPA1 receptort, ezekben a régiókban jól detektálható mRNS mennyiséget mutattunk ki. A cuprizonnal kezelt állatok spontán viselkedése az open field teszt alapján megváltozott, fokozott lokomóciót mutattak. A WT és TRPA1 KO csoportok között nem volt szignifikáns különbség egyik paraméterben sem. A cuprizon a WT egerekben erőteljes demyelinizációt, asztrocitózist és makrofág infiltrációt idézett elő, mely folyamatok a TRPA1 KO állatok esetében mérsékeltebben jelentkeztek. A kezelés a WT és a TRPA1 KO egerekben is jelentős oligodendroglia-szám csökkenést okozott, a TRPA1 KO egerek corpus callosumában szignifikánsan több érett oligodendroglia sejt volt. Feltételezzük, hogy a TRPA1 receptor hozzájárul a cuprizon okozta oligodendroglia károsodáshoz, míg a TRPA1 hiánya esetén a cuprizon hatása kevésbé érvényesül.

Támogatás: KTIA_NAP_13-1-2013-0001, Richter Gedeon Talentum Alapítvány

P5.8 Mu-opioid receptor aktiváció pre- és posztzinaptikus hatásai gerincvelői I-es lamina neuronokon

Luz Liliana^{1,2}, Safronov Boris¹, Kozsurek Márk³, Puskár Zita³, Szücs Péter^{4,5}

¹ NEURONAL NETWORKS, IBMC, PORTO, PORTUGAL

² DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, FMUP, PORTO, PORTUGAL

³ SZENTÁGOTHAJ JÁNOS LABORATÓRIUM, SEMMELWEIS EGYETEM, BUDAPEST

⁴ MTA-DE-NAP B-FÁJDALOM KONTROLL KUTATÓCSOPORT, DEBRECEN

⁵ ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, DEBRECEN

Mu-opioid receptor (MOR) antagonisták gerincvelői alkalmazása analgéziát eredményez. Elektrofiziológiai és immunhisztokémiai adatok arra utalnak, hogy posztzinaptikus pozícióban elsősorban a substantia gelatinosa sejtjein található MOR, preszinaptikus lokalizációjú receptorok pedig primer afferens terminálisokon és ismeretlen eredetű gerincvelői axonokon fordulnak elő.

A II-es lamina összességében nem túl nagy számú MOR pozitív neuronja döntően serkentő, tónusos tüzelési mintázattal bíró sejt. A hatékony MOR antagonisták [D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly⁵-ol]-enkephalin (DAMGO) ezeken a sejteken, a G-protein aktivált befelé egyenirányító kálium csatornán keresztül hyperpolarizációt eredményez, és tónusos tüzelésüket adaptívá alakítja.

Nincsenek ugyanakkor kísérletes adatok arra vonatkozóan, hogy milyen módon hatnak az opioidok a hátsó szarv I-es laminájának neuronjaira, miközben ezek alapvető szerepet töltenek be a feldolgozott fájdalominformáció szupraspinalisközpontokba juttatásában. Bemutattott kísérleteinkben teljes-sejt patch-clamp méréseket és immunhisztokémiát kombináltunk in vitro gerincvelői preparátumban a fenti kérdés megválaszolására.

Kísérleteinkben az I-es lamina neuronjainak egy szubpopulációja, mely egyaránt tartalmazott projekciós és interneuronokat, DAMGO applikáció során komplex opioid hatásra utaló csökkent primer afferens stimulációt és/vagy hyperpolarizációt mutatott. A hatást valószínűleg kiegészíti a II-es lamina serkentő- és gátló sejtjeiből származó lokális bemenetek arányának eltolódása. Eredményeink hozzájárulhatnak a gerincvelői opiát hatások pontosabb megértéséhez.

A munka anyagi támogatását a Nemzeti Agykutatási Program (KTIA_NAP_13-2-2014-0005) az OTKA (PD 101248), a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja valamint a Portugál Tudományos és Kutatási alap COMPETE és FEDER alapó kutatási programja biztosította.

P5.9 Doxorubicin-induced dysfunction of TRPV1-dependent neurogenic sensory vasodilatation in the rat trigeminovascular system

Deák É.¹, Boros K.¹, Katona M.², Jancsó G.¹, Dux M.¹

¹ DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, UNIVERSITY OF SZEGED, SZEGED, HUNGARY

² DEPARTMENT OF PEDIATRICS, UNIVERSITY OF SZEGED, SZEGED, HUNGARY

Doxorubicin is a chemotherapeutic drug with cardiotoxic side effects. Recent findings in our laboratory indicated impairments in the function of cutaneous chemosensitive afferent nerves following doxorubicin treatment. Since cutaneous and meningeal chemosensitive afferents share common functional traits, the present study was aimed at the examination of the efferent function of trigeminovascular afferent nerves after treatment with this antiraclycline compound.

Adult male Wistar rats were treated with doxorubicin (15 mg/kg). Changes in meningeal blood flow by local applications of capsaicin and calcitonin gene related peptide (CGRP) were measured in an *in vivo* open cranial window preparation utilizing laser Doppler flowmetry. Release of CGRP was measured in an *ex vivo* dura mater preparation with ELISA. The innervation of the dura mater was examined by using immunohistochemistry. In control rats, capsaicin (10^{-7} M) and CGRP (10^{-5} M) elicited significant and reproducible increases in dural blood flow. In doxorubicin-treated animals, these vasodilatory effects were significantly reduced. In doxorubicin-treated rats, capsaicin-induced release of CGRP was diminished as compared to the controls. Immunohistochemical double staining of whole mount preparations of the dura mater failed to reveal differences in the distribution or density of transient receptor potential vanilloid type 1 receptor- and CGRP-immunoreactive nerve fibers between samples of control and doxorubicin treated rats.

The present findings indicate impairments of vasomotor and nociceptive functions of meningeal chemosensitive afferents following doxorubicin treatment which may contribute to pathologies associated with chemotherapy.

Supported by OTKA K-101873.

P5.10 Neuronális inzulin receptorok szerepe az érző ganglionsejtek neuritogenezisében

Lázár Bence András^{1,2}, *Jancsó Gábor*¹, *Sántha Péter*¹

¹ SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
ÉLETTANI INTÉZET; ² PSZICHIÁTRIAI KLINIKA, SZEGED

Bevezetés: Korábbi *in vitro* kísérletek arra utaltak, hogy az elsődleges érző neuronok által expresszált inzulin receptor (InsR) aktivációja fokozza a nociceptorok kémiai érzékenységet. Ismert továbbá, hogy egyes neuron típusokon az inzulin és az inzulin-szerű növekedési faktor neurotrófikus hatást fejt ki. Jelen kísérleteinkben az inzulin neurit növekedést befolyásoló hatását vizsgáltuk elsődleges érző neuron kultúrákon és összehasonlítottuk a növekedési választ az InsR-t expresszáló és az InsR-negatív neuronok esetében.

Anyag és módszer: Kísérleteinket Wistar patkányok hátsógyöki ganglionjaiból készített elsődleges érző neuron kultúrákon végeztük. A neuronokat 48 óráig szérum mentes tápoldatban tenyésztettük inzulin (10 nM–10 μM) jelenlétében. A kultúrákat formalinnal rögzítettük, majd az InsR-t és a neuron specifikus βIII-tubulin alegységet indirekt immunfluoreszcenciás módszerrel mutattuk ki. A kultúrákról készített felvételeken az InsR-immunreaktív neuronok arányát és a fejlődő neuritek hosszát ImagePro képanalizáló program segítségével határoztuk meg.

Eredmények: A kontroll kultúrában a neuronok $47,1 \pm 14,1\%$ -a mutatott InsR immunreaktivitást, amit az inzulin kezelés nem befolyásolt. Az inzulin kezelés dózis-függő módon fokozta a neuritek hossznövekedését. 1 μM-os inzulin koncentráció mellett a neuronok $43,7 \pm 10,6\%$ -kal hosszabb neuriteket növesztettek a kontrollhoz viszonyítva ($p < 0,05$, $n=116$). Kvantitatív morфомetriai adataink alapján az InsR pozitív neuronok neurit arborizációja szignifikánsan komplexebbnek bizonyult, mint az InsR negatív neuronoké ($p < 0,05$; $n_1=66$, $n_2=50$).

Következtetés: Eredményeink alátámasztják azon elképzeléseket, miszerint az inzulin neurit növekedést befolyásoló hatást fejt ki érző neuron populációkon és arra utalnak, hogy az inzulin receptorokat kifejező elsődleges érző idegsejtek kitüntetett szerepet játszanak a regeneratív folyamatokban.

P5.11 New method for longitudinal examination of the cutaneous sensory reinnervation and its regulation in the denervated rat skin

*Péter Sántha*¹, *Szandra Lakatos*¹, *Ágnes Horváth*¹, *Dániel Segesdi*², *Gábor Jancsó*¹

¹ UNIVERSITY OF SZEGED, FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, SZEGED; ² BUDAPEST UNIVERSITY OF TECHNOLOGY AND ECONOMICS, BUDAPEST

Sensory functions of denervated skin areas can be restored by collateral sprouting of the neighbouring intact chemosensitive afferent nerves. This phenomenon was studied following neurotomy or selective sensory chemodenervation by capsaicin with longitudinal

measurement of the topographical changes in the spatial distribution of cutaneous sensory neurogenic vasodilatory response (CuVR).

The right saphenus nerve of adult male Wistar rats were either surgically transected or chemodenervated by perineurally applied capsaicin. Three to sixty days later CuVRs were measured by capturing consecutive perfusion images with a laser Doppler imager before and after the epicutaneous application of mustard oil.

Both the transection and selective chemodenervation of the saphenus nerve resulted in a rapid substantial decrease of CuVR in the medial part of the dorsal hindpaw skin already 3 days postoperatively. In case of neurotomy the CuVR showed a marked progressive recovery towards control values in the saphenus skin area 12–20 days after surgery. After perineural capsaicin treatment similar tendency for recovery of the CuVR was not observed. However, 12–30 days after transection of the previously capsaicin treated saphenus nerve a substantial restitution of the CuVR was observed in the previously chemodenervated area. Our findings confirm the partial reinnervation of surgically denervated skin areas via collateral sprouting. In the chemodenervated skin, collateral reinnervation developed only after prior transection of the capsaicin-treated nerve which suggests a hitherto unrecognized inhibitory effect of capsaicin-insensitive nerves on the collateral sprouting of nociceptive afferent fibres.

P5.12 A poliszulfid dimetil-triszulfid analgetikus hatását hőtraumával kiváltott mechanikai hiperalgégiában TRPA1 és sst4 receptorok közvetítik

Pozsgai Gábor, Sebestyén-Bátai Réka, Elise Steen, Helyes Zsuzsanna, Pintér Erika

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR,
FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET, PÉCS

Poliszulfid vegyületek aktiválják asztrociták TRPA1 receptorait. A TRPA1 receptor fájdalomérző neuronokban is kifejeződik és részt vesz a mechanikai hiperalgémia kialakulásában. Ebben a folyamatban a CaV 3.2 Ca²⁺ csatornák is érintettek lehetnek. A fenti idegsejtek aktiválódása szomatosztatin (SOM) felszabadulást okozhat. A SOM fájdalomcsillapító hatását, sst4 receptorok közvetítik. Munkahipótezésünk, hogy a poliszulfid dimetil-triszulfid (DMTS) a TRPA1 receptor izgatásával SOM felszabadulást okozva sst4 receptoron keresztül fájdalomcsillapító hatást fejthet ki.

TRPA1 vagy sst4 vad típusú (WT) és knockout (KO) egerekben hőtraumát idéztünk elő az egyik hátsó láb 51 °C-os vízbe merítésével 15 s-ra. A hátsó lábak mechanikai fájdalomküszöbét dinamikus plantáris eszteziometriával mértük. A DMTS vagy vehikulum kezelést i.p. végeztük 30 perccel a hőtrauma előtt.

A DMTS 100, 250 és 500 $\mu\text{mol/kg}$ -os dózisa analgetikus hatású volt TRPA1 WT egerekben, ami hiányzott TRPA1 KO állatokban. Hasonlót tapasztaltunk sst₄ WT és KO egerekben, kivéve hogy 500 $\mu\text{mol/kg}$ DMTS sst₄ KO állatokban is csillapította a fájdalmat. A CaV 3.2 csatornákat gátló NNC-55-0396 (10 nmol, i.pl.) felfüggesztette 250 $\mu\text{mol/kg}$ DMTS analgetikus hatását. A DMTS dóziszfüggő „hibernáló” hatást mutatott a TRPA1 KO egerek kivételével a vizsgált törzsekben.

Vizsgálatunk igazolja a poliszulfid DMTS TRPA1 és sst₄ receptor közvetítette analgetikus hatását. *In vivo* adatokkal cáfoljuk a CaV 3.2 Ca²⁺ csatornák fájdalomkeltő hatását. Elsőként mutatjuk be a DMTS dózis és TRPA1 receptor függő „hibernáló” hatását.

Munkánkat támogatták: OTKA PD-112171, KTIA NAP 13-1-2013-0001, Szentágotthai János Tapasztalt Kutatói Ösztöndíj és Richter Gedeon Talentum Alapítvány.

P5.13 A Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid 1 és Ankyrin 1 (TRPV1 és TRPA1) ioncsatornák jelenléte és ösztrogén kezelés hatására bekövetkező expresszió-növekedése patkány és emberi endometriumban

Pohóczky Krisztina¹, Szalontai Bálint⁴, Kun József^{1,4} Bohonyi Noémi^{1,5}, Kercsmár Anita⁵, Szőke Éva^{1,4,7}, Ságghy Éva¹, Payrits Maja¹, Perkecz Anikó¹, Garai János², Garami András², Kovács Krisztina³, Kajtár Béla³ Környei József⁶, Koppán Miklós⁵, Helyes Zsuzsanna^{1,4,7}

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR;
FARMAKOLÓGIAI FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET¹; KÓRÉLETTANI ÉS
GERONTOLÓGIAI INTÉZET²; PATOLÓGIAI INTÉZET³; SZENTÁGOTTHAI JÁNOS
KUTATÓ KÖZPONT⁴; KLINIKAI KÖZPONT SZÜLÉSZETI ÉS NŐGYÓGYÁSZATI
KLINIKA⁵; ÉLETTANI INTÉZET⁶; MTA-PTE NAP B KRÓNIKUS FÁJDALOM
KUTATÓCSOPORT⁷, PÉCS

A Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid 1 és Ankyrin 1 (TRPV1, TRPA1) nem-szelektív kation csatornákat az utóbbi években a központi idegrendszer mellett számos nem neurális sejten is leírták. Célunk a TRPV1 és TRPA1 expressziójának és ösztrogén-függő változásainak vizsgálata volt patkány és emberi endometriumban.

Állatkísérleteinkben 4 hónapos felnőtt és 4 hetes fiatal patkányokat vizsgáltunk, amelyek egy-egy csoportja diethylstilböstrol (DES), és progeszteronkezelést, illetve ezek kombinációját kapta 10 napig. A felnőttek egy csoportjában ovariektómiát végeztünk. Klinikai vizsgálatunkban nem hormonkezelt, mélyen infiltráló endometriózisos, benignus méhdaganat miatti vérzészavarral jelentkező és primér infertilitás miatti műtéten áteső nőbeteg vett részt. A TRPV1 és TRPA1 mRNS mennyiségét kvantitatív polimeráz láncreakcióval, a receptorok lokalizációját immunhisztokémiai jelöléssel határoztuk meg. Az ioncsatornák

működését patkányméhből származó kevert sejtes primér kultúrákban fluoreszcens kalcium-beáramlás mérésével vizsgáltuk.

Szintetikus ösztrogénkezelés kezelés hatására mindkét korcsoportban az ioncsatornák jelentős expresszió fokozódását tapasztaltuk. Ivaréretlen patkányok esetében elsősorban az epitélben, ivarérettekben a sztrómában detektáltunk jelentős TRPA1 és TRPV1 immunpozitivitást. Primér endometrium sejt-tenyészeteken kapszaicin és formalin hatására is kalcium-beáramlást tapasztaltunk. Emberi MIE mintákban mindkét receptor szignifikáns mRNS szintű emelkedését tapasztaltuk az egészséges endometriumhoz viszonyítva. Mivel klinikai mintákban a TRPV1 és TRPA1 expresszió-növekedésének mértékével arányosan nagyobb intenzitású fájdalom alakult ki, szerepük a fájdalom- és gyulladás-mechanizmusok közvetítésében feltételezhető.

KTIA_NAP_13-2014-0022

P5.14 Cardiotoxic doses of adriamycin induce early impairment of cutaneous nociceptive function

Krisztina Boros¹, Márta Katona², Orsolya Oszlács¹, Mária Dux¹, Péter Sántha¹, Gábor Jancsó¹

UNIVERSITY OF SZEGED, FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY¹
AND DEPARTMENT OF PEDIATRICS²

Introduction: Our previous studies suggested an interaction between cardiac chemosensitive afferent nerves and adriamycin cardiotoxicity. The present study examined the effects of cardiotoxic doses of adriamycin on cutaneous nociceptive afferents which express the transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) and transient receptor potential cation channel A1 (TRPA1) receptors.

Methods: Adult male Wistar rats were given adriamycin (cumulative dose: 15 mg/kg) or its vehicle. Capsaicin- and allyl-isothiocyanate (AITC)-evoked cutaneous neurogenic sensory vasodilatation and plasma protein extravasation were measured with laser Doppler flowmetry and the Evans blue technique within one week after cessation of treatment. Hyperalgesia was assessed with Hargreaves' method and dynamic plantar aesthesiometry in a carrageenan model. Release of calcitonin gene-related peptide (CGRP) was measured in an ex vivo sciatic nerve preparation with ELISA. Cutaneous innervation density and epidermal thickness were assessed by using immunohistochemistry and stereological methods.

Results: Epicutaneous applications of capsaicin and AITC increased skin perfusion by 224.2 and 121.8%, respectively, and induced significant dye leakage in control rats. In rats treated with adriamycin, these reactions were markedly inhibited. Inflammatory heat and mechanical hyperalgesia were diminished following adriamycin treatment. The axonal release of CGRP was reduced by 51% in adriamycin-treated rats. Immunohistochemistry revealed a substantial loss of epidermal TRPV1-immunoreactive axons (1.075 ± 0.04 vs.

0.503±0.03 µm total fiber length/µm³ epidermal volume), and thinning of the epidermis by about 30%.

Conclusions: These findings suggest, that the effects of adriamycin on nociceptive functions may be, at least in part, accounted for by a neurotoxic action on chemosensitive afferent nerves.

Supported: OTKA-K-101873, TAMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0052.

P5.15 Szenzorineurális halláskárosodás egérmodellek beállítása

Humli Viktória^{1,2}, Szepesy Judit^{2,1}, Polony Gábor^{1,3}, Andó Réka^{1,3}, Aller Máté², Horváth Tamás^{2,4}, Dienes Tamás², Szabó Szilárd¹, Harnos Andrea⁵, Tamás László³, Lendvai Balázs⁶, Vizi E. Szilveszter^{1,2}, Zelles Tibor^{2,1}

¹MTA, KOKI, BP.; ²SE, FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIÁS INT., BP.;

³SE, FÜL-ORR-GÉGÉSZETI- ÉS FEJ-NYAKSEBÉSZETI KL., BP.;

⁴BAJCSY-ZSILINSZKY KÓRHÁZ, FÜL-ORR-GÉGÉSZETI OSZTÁLY, BP.;

⁵SZIE, BIOMATEMATIKAI ÉS SZÁMÍTÁSTECHNIKAI TANSZÉK, BP.;

⁶RICHTER GEDEON NYRT., BP.

Annak ellenére, hogy a halláskárosodás a leggyakoribb emberi szenzoros deficit, szenzorineurális formái ellen (SNHL; pl. időskori halláskárosodás, zaj- vagy ototoxikus gyógyszerek okozta hallásvesztés) nem rendelkezünk specifikus, hatékony gyógyszeres terápiával. Bár a SNHL-ek patomechanizmusában számos hasonlóság van, a gyógyszerjelölt vegyületek elemzése szükségessé teszi, hogy otoprotektív hatásukat különböző SNHL formákban is megvizsgáljuk.

Az egere hallásküszöb eltolódását objektív audiometriával, auditoros agytörzsi kiváltott válasz (ABR) módszerrel határoztuk meg, öt különböző frekvencián.

Az aminoglikozid antibiotikum okozta hallásvesztést kanamycin (800 mg/kg, sc.) két hétig tartó adagolásával váltottuk ki, mely károsítás ellen a rasagilin és a kísérleti vegyületünk is, dózisfüggő módon, védő hatásának bizonyult a magasabb frekvenciákon.

A zajkárosodás elleni védő hatás vizsgálatára, egy homogén hangtérrel rendelkező „zajdobozt” alkalmaztunk. BALB/c egereket tettünk ki 98 dB-es, 8–16 kHz-es fehér zajnak 30 perc időtartamra. Vizsgált vegyületünk kismértékű, de szignifikáns védő hatást mutatott az átmeneti, valamint a tartós halláskárosodásban is.

A vegyület időskori halláskárosodás elleni védő hatását két beltenyészett, időskori halláskárosodásra hajlamos egértörzsön (DBA/2J és BALB/c) kezdtük el vizsgálni. Az eredmények igazolták a korfüggő progresszív hallásromlást ill. a vegyület kezdeti védő hatást mutatott a DBA/2J egértörzsben.

A SNHL-ek hatékony terápiája, a komplex és multifaktoriális patomechanizmus miatt, valószínűleg többszörös támadáspontú gyógyszerek alkalmazásától remélhető. Másoldalról, a többszörös támadáspontú vegyületek hatékonynak bizonyulhatnak különböző SNHL-ekben is, de ezt a megfelelő in vivo modellekben kell tesztelni.

P5.16 Inner ear malformations – anatomical pitfalls in cochlear implant surgery

Csorba Gréta, Tóth Ferenc, Perényi Ádám, Kiss József Géza, Rovó László

SZTE FÜL-ORR-GÉGÉSZETI ÉS FEJ-NYAKSEBÉSZETI KLINIKA, SZEGED

Several inner ear abnormalities result in severe sensorineural hearing impairment therefore require surgical procedure to improve hearing. Cochlear implantation is the most beneficial treatment option for these patients. The inner part of the cochlear implant contains of an electrode array which is surgically placed into the scala tympani and stimulates the spiral ganglion cells. Recent technological advancements in the design of implant electrode array enable to aid the electrode insertion in these cases. These special anatomical situations due to the high risk for complications have a great influence on the postoperative rehabilitation, the hearing and speech development. Prior to the surgery, determined preoperative investigations, including a high resolution computed tomography, are needed in order to measure the cochlear morphology.

The authors demonstrate two cases of inner ear malformations and the outcome results of each cases following the ear surgery. Both patients underwent cochlear implantation. One patient was diagnosed with a variant of Mondini dysplasia, and the other one had multiple middle and inner ear malformation.

Comparative analysis of the results presenting the postoperative hearing development was performed. The possible peri- and postoperative complications were also considered and compared to the benefits of the implantation.

The authors support the idea to perform cochlear implantation in patients with certain inner ear abnormalities. However, careful preoperative investigation, consideration of the cost-benefit ratio and the surgeon's experience are significant factors concerning the postoperative outcome.

P5.17 Hogyan változik a fájdalomérzékenység „szkizofrén” patkányban?

Kékesi Gabriella, Petrovszki Zita, Benedek György, Horváth Gyöngyi

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ÉLETTANI INTÉZET, SZEGED

A transzlációs kutatásokban fontos lenne egy olyan állatmodell létrehozása, mely a szkizofréniában szenvedő betegeknél kimutatott fájdalomérzékenység-csökkenést is mutatja. Kísérleteinkben a szkizofréniás-szerű tünetek kiváltására komplex kezelést alkalmaztunk. Célul tűztük ki, hogy összehasonlítsuk az egymást követő generációk fájdalomérzékenységét.

Hím Wistar patkányok 23 generációját vizsgáltuk. Az állatokat 3 hetes korban elválasztottuk, 4 hétig szociálisan elkülönítettük és ketaminnal kezeltük. A kontroll állatok nem

kaptak kezelést. Az akut fájdalomérzékenységet a farok-elrántási (TF, 48 °C) teszttel vizsgáltuk 3 és 9 hetes korban. A mért latenciákat a testsúly függvényében értékeltük (relatívTF latencia).

A relatív TF latencia értéke 3 hetes korban a XXI., 9 hetes korban a X. generációtól kezdődően megbízhatóan és szignifikánsan magasabb értéket mutatott.

Eredményeink a hipoalgézia létrejöttét igazolják. Mivel ez a XXI. generációtól már 3 hetes korban is megfigyelhető, a fenotípus szelektív szaporítással tovább vihető.

Támogatások: OTKA (K 83810), TÁMOP-4.2.2.A-11/1KONV-2012-0052, RG-IPI-2013-TP7.

P5.18 A szfingomielináz alkalmazása Transziens Receptor Potenciál ioncsatornák vizsgálatában

Szőke Éva, Sághy Éva, Payrits Maja, Helyes Zsuzsanna, Börzsei Rita, Szolcsányi János

FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET, SZENTÁGOTHAJ JÁNOS
KUTATÓKÖZPONT, MTA-PTE KRÓNIKUS FÁJDALOM KUTATÓCSOPORT, PÉCSI
TUDOMÁNYEGYETEM

A Transziens Receptor Potenciál ioncsatornák mint a TRP Vanilloid 1 és Ankyrin 1 (TRPV1 és TRPA1) valamint a TRP melastatin ioncsatornák (TRPM3, TRPM8) a nociceptív primer érzőneuronokon expresszálódnak. A lipid raftok a plazmamembránok koleszterolban, szfingomielinokban és gangliozidokban gazdag mikrodoménjei. Már bizonyítottuk, hogy a koleszterol depléciója a membránokból, gátolja a TRPV1 receptorok működését érzőneuronokon és TRPV1 receptort expresszáló CHO sejteken. A szfingomielináz hidrolizálja a membránok szfingomielintartalmát foszfokolinná és ceramiddá, így csökkenti azok szfingomielin tartalmát. Ezen ioncsatornák kémiai anyagokkal történő aktivációját vizsgáltuk szfingomielináz kezelést követően érzőneuronokon, érzőideg-végződéseken és TRPV1 receptort expresszáló sejteken.

Trigeminális érzőneuronokon intracelluláris szabad kalciumszintet mértünk fluoreszcens módszerrel fura-2-AM fluoreszcens festékkel, radioaktív ⁴⁵Ca-beáramlást mértünk TRPV1-expresszáló CHO sejteken. Patkány trachea preparátumon az érzőideg-végződésekből Calcitonin Gén Rokon Peptid (CGRP) felszabadulást mértünk radioimmunoassay módszerrel.

Érzőneuronokon a szfingomielináz szignifikánsan csökkentette a kapszaicin és reziniferatoxin által kiváltott TRPV1 ioncsatornák aktivációját. A mustárolaj és a formaldehid által kiváltott TRPA1 receptor aktivációt és az icilin által kiváltott TRPM8 receptor aktivációt szintén gátolta, míg a pregnenolon-szulfát által kiváltott TRPM3 receptor aktivációra nem volt hatással a szfingomielináz kezelés. TRPV1 receptorokat expresszáló CHO sejteken a kapszaicin által kiváltott receptor aktivációt jelentősen csökkentette a szfingomielináz kezelés. Érzőideg-végződéseken a TRPV1 és TRPA1 receptorok aktivációját a szfingomielináz

kezelés szintén csökkentette.

Bizonyítottuk, hogy a szfingomielináz előkezelés csökkenti a TRPV1, TRPA1 és TRPM8 ioncsatornák aktivációját érző neuronokon, és a TRPV1 és TRPA1 aktivációt érző ideg-végződéseken. Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy a hidrofób interakciókra a TRP ioncsatorna/lipid raft határfelületen sokkal több figyelmet kell fordítani, mint gondoltuk volna.

Támogatók: Richter Gedeon Táler Alapítvány, Nemzeti Agykutatási Program KTIA_NAP_13-1-2013-0001 és KTIA_NAP_13-2-2014-0022 MTA-PTE NAP B Krónikus Fájdalom Kutatócsoport

P5.19 Retinafunkció elektoretinográfiás vizsgálata mREN-2 transzgenikus patkányokban

Varga Balázs¹, Bombicz Mariann¹, Priksz Dániel¹, Kemény-Beke Ádám², Fülöp Gábor Áron³, Tóth Attila³, Gesztelyi Rudolf¹, Juhász Béla¹, Tósaki Árpád¹

¹ DEBRECENI EGYETEM, GYTK, GYÓGSZERHATÁSTANI TANSZÉK;

² DEBRECENI EGYETEM KLINIKAI KÖZPONT, SZEMÉSZETI KLINIKA;

³ DEBRECENI EGYETEM KLINIKAI KÖZPONT, KARDIOLÓGIAI INTÉZET

A primer hypertónia a kardiovaszkuláris megbetegedések gyakori oka, melyek szívelégtelenséghez, stroke-hoz, krónikus vese-elégtelenséghez és végül halálhoz vezethetnek. Jóllehet a primer magas vérnyomás poligénes rendellenesség, az egyes gének szerepének tisztázásához ismert genetikai hátterű modelleket célszerű alkalmazni. Egy ilyen monogénes magas vérnyomásos modell a transzgenikus mREN-2 patkány, mely a DBA/2J egértörzsből klónozott Ren-2 gént hordozza. Ezek a patkányok már 8 hetes korukra súlyos, akár több mint 200 Hgmm-es vérnyomást mutatnak.

Kutatócsoportunk a fent említett mREN-2 patkányokat tenyésztett és genotipizálás alapján csoportosította őket. Kísérletünkben elektoretinográfiás méréssel kívántuk megvizsgálni az mREN-2 patkányok retinafunkcióját.

Elektoretinográfiás méréseink eredményei alapján az mREN-2 állatok között mind a hetero-, mind a homozigóta csoportban csökkent amplitúdójú b-hullámokat mértünk a vad csoporthoz képest. A b-hullám, amely a fotoreceptoroktól poszt-szinaptikusan elhelyezkedő sejtek elektromos tevékenységének eredő potenciálja, kiválóan tükrözi a retina státuszát.

Eredményeink alapján az egér Ren-2 transzgént hordozó mREN-2 patkányokban a súlyos magas vérnyomás mellett olyan érkárosodás is kialakul, mely a retina vérellátását így a látásfunkciót is károsítja. További előzetes eredményeink alapján ez a károsodás a kor előrehaladtával romolhat, így a továbbiakban meg kívánjuk vizsgálni a b-hullámok amplitúdójának esetleges időfüggését is. További vizsgálatokat igényel a háttérmechanizmusok pontos feltárása, hogy miként alakul ki retinopathia az mREN-2 patkányokban.

Támogatás: OTKA 104017, OTKA 78223, TÁMOP 4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007, TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0024, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0045, TÁMOP-4.2.4.A/2-11-1-2012-0001, KUTEGY

P5.20 Egy új Tranziens Receptor Potenciál ioncsatorna antagonistá vegyület farmakológiai jellemzése szenzoros neuronokon

M. Payrits¹, É. Sághy¹, P. Mátyus², A. Czompa², R. Ludmerczki², R. Deme², Zs. Helyes¹, É. Szőke¹

¹FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET, SZENTÁGOTHAÍ KUTATÓKÖZPONT, PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, MTA-PTE NAP B KRÓNIKUS FÁJDALOM KUTATÓCSOPORT, PÉCS; MAGYARORSZÁG; ²SZERVES VEGYTANI INTÉZET, SEMMELWEIS EGYETEM; BUDAPEST; MAGYARORSZÁG

A Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid 1 és Ankyrin 1 ioncsatornák (TRPV1 és TRPA1) elsősorban a szenzoros neuronokon expresszálódnak, és részt vesznek a fájdalom- és gyulladásos folyamatok szabályozásában. A szemikarbazid-szenzitív aminoxidáz (SSAO) a vaszkuláris simaizom- és endotélsejteken a primér aminok dezaminációját katalizálja. Egy új SSAO-inhibitorról, az SzV-1287-ről *in vivo* modellekben már leírták, hogy gátolja az akut és krónikus gyulladásos folyamatokat. Szerkezete hasonló más oxim származékokéhoz, melyek a TRPA1 ioncsatornák antagonistái. Kísérleteinkben érző neuronok sejttestjein és perifériás végződéseiben vizsgáltuk az SzV-1287 hatásait a TRPA1 és TRPV1 ioncsatornák aktivációjára.

Az SzV-1287 hatását vizsgáltuk TRPA1 (mustárolaj, 200 μ M) és TRPV1 (kapszaicin, 330 nM) ioncsatornák aktivációjára patkány trigeminális ganglionsejt-tenyészeteken, fura-2-AM fluoreszcens indikátorral történő intracelluláris kalciumszint-méréssel. E csatornák aktivációját vizsgáltuk izolált patkány tracheák érzőideg-végződéseiben egy szenzoros neuropeptid, a kalcitonin gén-rokon peptid (CGRP) felszabadulásának mérésével, radioimmunoassay módszerrel. Az SzV-1287-et 100 nM, 500 nM és 1 μ M koncentrációkban alkalmaztuk. Referenciaként egy eltérő szerkezetű SSAO gátló vegyületet, az LJP-1207-et (azonos koncentrációkban), valamint egy szelektív TRPA1 antagonistát (HC-030031, 10 μ M) használtunk.

Az SzV-1287 koncentrációfüggő módon, szignifikánsan csökkentette mind a TRPA1, mind a TRPV1 aktivációjával kiváltott Ca^{2+} -beáramlást a szenzoros neuronokba. A perifériás érzőideg-végződéseken a TRPA1 aktiváció hatására történő CGRP felszabadulást szignifikánsan gátolta, a kapszaicin indukálta neuropeptid felszabadulása csökkenő tendenciát mutatott a hatóanyag hatására. Az LJP-1207-nek nem volt hatása egyik modellben sem. A HC-030031 csak a TRPA1 receptoron fejtette ki antagonistá hatását. Az SzV-1287 közvetlen TRPA1 és TRPV1 receptor-antagonistá hatással rendelkezik az érzőneuronok sejttestjein és perifériás végződéseiben.

Támogatók: „Agykutatási Kiválósági Központok fejlesztése”, KTIA_NAP_13-1-2013-0001, KTIA_NAP_13-1-2013-0022 MTA-PTE NAP B Krónikus Fájdalom Kutatócsoport, Richter Gedeon Talentum Alapítvány

P5.21 MnO_2 nanorészecskék akut intratracheális toxicitásának vizsgálata patkányban

Máté Zsuzsanna¹, Horváth Edina¹, Papp András¹, Paulik Edit¹, Kozma Gábor², Simon Tímea², Kónya Zoltán², Szűcs Mónika³, Szabó Andrea¹

¹ SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, NÉPEGÉSZSÉGTANI INTÉZET, SZEGED; ² SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, TERMÉSZETTUDOMÁNYI ÉS INFORMATIKAI KAR, ALKALMAZOTT ÉS KÖRNYEZETI KÉMIAI TANSZÉK, SZEGED; ³ SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET, SZEGED

Bevezetés: A munkahelyi és környezeti egészségkárosodásokban is feltételezhetően szerepet játszó nanopartikulumoknak, sajátos fiziko-kémiai tulajdonságaik következtében, a toxicitása is eltér a más mérettartományokban jellemzőktől. Annak meghatározására, hogy a nano mérettartományba eső, de azon belül különböző átmérőjű nanopartikulumok toxikus hatásai között van-e kvantitatív, illetve kvalitatív különbség, első lépésként az akut toxicitás meghatározását tűztük ki célul.

Anyag és módszer: A kezeléshez MnO_2 -ot használtunk, három különböző méretű ($9,14 \pm 1,98$ nm, $42,36 \pm 8,06$ nm és $118,31 \pm 25,37$ nm) nanorészecske formájában. Méreteként 10–10 hím Wistar patkányt kezeltünk egyetlen alkalommal, intratracheálisan.

Az akut toxikológiai vizsgálathoz az „OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Test No. 425, Acute Oral Toxicity”-ben leírt Up-and-Down módszert alkalmaztuk. A dózisokat az irányelvhez tartozó AOT425StatPgm szoftver segítségével határoztuk meg. Megfigyeltük a 48 órán belüli elhullást, a túlélőkben 14 napig regisztráltuk a toxikus klinikai tüneteket és a testtömeg-gyarapodást, végül az álatokat felboncolva a szervtömegekre tett hatást dokumentáltuk.

Eredmények: Jellemzően először a MnO_2 nanoméretű jellegéből adódó oxidatív stressz, majd a mangán nehézfém-specifikus toxikus hatásai jelentek meg. A pusztulási ráta a $118,31 \pm 25,37$ nm-es MnO_2 -dal való kezelést követően volt a legmagasabb, és az LD_{50} becslött értéke is ebben a csoportban bizonyult a legalacsonyabbnak. A 14 nap során kezelési csoportonként jellemző változásokat tapasztaltunk a klinikai, azon belül is a külső megjelenést, viselkedést és légzést jellemző tünetek intenzitásában, valamint a 14 napos megfigyelést követő boncoláskor a thymus, a máj és a mellékvesék tömegében is.

Következtetés: Kísérleteink felhívják a figyelmet az ugyanazon kémiai anyag különböző részecskeméreteivel kiváltott eltérő toxikus hatások feltérképezésének fontosságára.

A kutatás a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0035 támogatásával valósult meg.

P5.22 Az M-áram szerepe a nucleus pedunclopontinus neurontípusainak funkcionális különbségeiben

Bordás Cs, Kovács A, Pál B

DEBRECENI EGYETEM ÁOK ÉLETTANI INTÉZET

A nucleus pedunclopontinus (PPN) a retikuláris aktivációs rendszer egy kolinerg magja, amely fontos szerepet tölt be az alvás-ébrenlét átmeneteinek szabályozásában. Amellett, hogy kolinerg neu-ronokat tartalmaz, GABAerg és glutamaterg neuronok is megtalálhatóak itt. A neuronok morfológiai és funkcionális sajátosságai alapján több al-csoportot definiáltak már.

A PPN neuronok nemcsak forrásai a különböző szubkortikális régióba projiciáló kolinerg és nem-kolinerg rostoknak, de célpontjai is más kolinerg struktúráknak és egyéb neuromodulációs hatásoknak. Bár a kolinerg neuromodulációs hatások ismertek ezen a magon is, egyik jellegzetes célpontjuk, az ún. M-áram megléte és szerepe még nem került itt leírásra. Szelet-elektrofiziológiai vizsgálataink alapján kimutattuk, hogy a kolinerg neuronok rendelkeznek M-árammal, míg a GABAerg neuronok nem. Az M-áram a kolinerg és GABAerg neuronok számos funkcionális különbségéhez járul hozzá, mint a tüzelési frekvencia adaptáció és az utóhiperpolarizáció amplitúdója. A kolinerg sejtek nagyobb része nagy amplitúdójú, magas küszöbű membránpotenciál-oszcillációkkal rendelkezik, míg a GABAerg neuronok esetében ezen oszcillációk amplitúdója alacsony. Az M-áram gátlása annak szelektív blokkolószere, az XE991 segítségével a 20 Hz körüli frekvenciájú oszcillációkat teljesen blokkolta, de más frekvenciákon is csökkentette.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy az M-áram a PPN kolinerg neuronok egy jellegzetes sajátossága; amely azok membránpotenciál-oszcillációit képes modulálni, és ezen keresztül a retikuláris aktivációs rendszer egy elemének aktivitását befolyásolni.

P5.23 A nucleus pedunclopontinus neuromodulációs mechanizmusaihoz az astrocyták aktivációja is hozzájárul

Kovács A¹, Kőszeghy Á¹, Bíró T¹, Szücs P¹, Vincze J¹, Hegyi Z², Antal M², Pál B¹

**egyenlő hozzájárulás*

¹ DEBRECENI EGYETEM ÁOK ÉLETTANI INTÉZET;

² DEBRECENI EGYETEM ÁOK ANATÓMIAI INTÉZET

A nucleus pedunclopontinus (PPN) a retikuláris aktivációs rendszer része, és az alvás-ébrenlét átmeneteinek szabályozásához járul hozzá. Számos egyéb neuromodulációs hatás mellett az endokannabinoid szignalizáció szintén fontos szerepet kap ezen mag szabályozásában. Egy korábbi tanulmányunkban kimutattuk, hogy egyes PPN neuronok depolarizálódnak, mások hiperpolarizálódnak CB1 receptor agonisták hatására. Ezen hatást az

astrocyták aktivációjának megakadályozása vagy különböző metabotróp glutamát-receptorok blokkolása részben vagy teljesen gátolta.

A jelen munkában azt kívántuk vizsgálni, hogy a preszinaptikus CB1 receptorok stimulációja milyen hatással van a PPN neuronokra. Ennek vizsgálatához – az immunhisztokémiai vizsgálatok mellett – elektrofiziológiai méréseket végeztünk középagyi szeleteken, ahol a preszinaptikus rostokat stimuláló elektródával ingereltük.

Mind a posztzinaptikus depolarizáció, mind a CB1 receptor agonisták alkalmazása csökkentette az első excitatorikus posztzinaptikus áram (EPSC) amplitúdóját és a második és az első EPSC amplitúdójának arányát. Mindezek mellett, az esetek egy kis részében az EPSC-k amplitúdójának csökkenése mellett azok amplitúdójának növekedését figyeltük meg.

Mostani és korábbi adatainkat összegezve elmondhatjuk, hogy a PPN neuronok endokannabinoid modulációjához mind a preszinaptikus, mind az astrocytákon keresztül megvalósuló indirekt hatás hozzájárul.

P6.1 Krónikus quercetin táplálék kiegészítés hatása a coronaria kiserek hálózati tulajdonságaira

Monori-Kiss Anna, Lónyi Flóra, Monos Emil, Nádasy György

KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET, SEMMELWEIS EGYETEM, BUDAPEST

Bevezetés: Laboratóriumunk korábbi kísérletes munkái igazolták akut vazodilatátor hatását coronaria arteriolákon valamint befolyását a szegmentális remodelingre. Munkánk célja a quercetin coronaria remodelinget befolyásoló hatásának további tisztázása volt.

Módszerek: 180 g-os hím Wistar patkányok egy része (n=8) 30 mg/ttkg quercetint kapott per os nyolc hétig (Q csoport) a másik része (n=8) pedig kontrollként szolgált (K csoport). A kezelés végén kipreparáltuk a bal leszálló coronaria artériát 3–5. rendű elágazásokig. In vitro 50–70 Hgmm perfúziós nyomás mellett nagy felbontású képeket készítettünk, melyeket kvantitatív analízisnek vetettünk alá.

Eredmények: Az elágazási szögek a K csoportban gyakrabban vettek fel hemodinamikailag előnytelen (45° -nál kisebb, vagy 105° -nál nagyobb) értéket, mint a Q csoportban (23% vs. 9%, $p < 0,05$). A leányágak aszimmetriája a kezelés hatására csökkent ($2,3 \pm 0,2$ vs. $1,7 \pm 0,1$, $p = 0,03$). A hálózatot alkotó szegmensek tortuozitása szintén mérséklődött a Q csoportban ($3,5 \pm 0,4\%$ vs. $2,0 \pm 0,3\%$, $p < 0,01$). A kontroll csoportban megjelentek az extrém nagy érátmérők ($> 600 \mu\text{m}$), míg a Q csoportban több 2–300 μm érátmérőjű gyűrűt regisztráltunk ($p < 0,01$), és az érfal vastagodását észleltük ($p < 0,01$). Az összhálózati tortuozitás a kezelés hatására lecsökkent ($11,0 \pm 0,1\%$ vs. $9,4 \pm 0,1\%$, $p < 0,01$).

Összegzés: Krónikus quercetin kezelés hatására a coronaria hálózatok hemodinamikailag előnytelen elemeinek száma visszaszorult. Feltételezzük, hogy a quercetin kezelés lassítja az életkor, vagy/és a hemodinamikai stressz indukálta előnytelen átépülési folyamatokat. (OTKA 32019, 42670, Magyar Hipertónia Társaság, Magyar Vese Alapítvány támogatásával.)

P6.2 Changes in baseline flow-induced dilation response and interdependence of gene expression caused by the high salt intake in sprague-dawley rats

*Anita Cosic*¹, *Erna Davidovic Cvetko*², *Ivana Jukic (ex Grizelj)*¹, *Ines Drenjancevic*¹

¹ DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY AND IMMUNOLOGY, SCHOOL OF MEDICINE OSIJEK, UNIVERSITY OF JOSIP JURAJ STROSSMAYER OSIJEK, OSIJEK, CROATIA;

² COLLEGE OF APPLIED SCIENCES LAVOSLAV RUZICKA IN VUKOVAR, CROATIA

Introduction: Previous studies have shown that acute salt intake (high salt diet with 4% NaCl), impairs vascular reactivity of blood vessels. High salt intake caused decreased protein expression of antioxidant enzymes, e.g. superoxide dismutase isoforms (*McEwen ST. Time-Course and Mechanisms of Restored Vascular Relaxation by Reduced Salt Intake and Angiotensin II Infusion in Rats Fed a High-Salt Diet. Microcirculation 2009; 16(3):220-234.*) which also results in increased levels of oxidative stress. Effects of high salt on flow-mediated dilation, as well as the role of particular genes and their interdependence in the development of endothelial dysfunction in middle cerebral arteries (MCA) are not completely understood. The objective of this study is to determine the interconnection of genes and whether salt intake changes the interdependence of expression of genes important in the mechanisms of the flow induced dilatation in MCA of rats.

Materials and methods: 11-weeks old healthy male SD rats were divided in low salt (LS) group (N=16) fed with standard rat chow (0.4% NaCl) and high salt (HS) group fed with high salt food (4% NaCl) for 1 week. After diet protocol and prior decapitation, rats were anesthetized with ketamin-chloride (75 mg/kg) and midazolam (2.5 mg/kg) and then sacrificed. First, MCA were isolated and cannulated for baseline vascular reactivity measurements in response to stepwise increase in pressure ($\Delta 10$ – $\Delta 100$ mmHg). The rest of brain blood vessels was taken for determination of mRNA expression of superoxide dismutase isoforms (Cu/Zn SOD, MnSOD, EC-SOD), cyclooxygenase 1 and 2 (COX1 and COX2), hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF), inducible nitric oxide synthase (iNOS), endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and glutathione-peroxidase 1 and 4 (GPx1 and GPx4) by Real-time PCR. Differences in gene expression between the groups were determined by t test (SigmaPlot 11.0.) and mutual connection between the investigated genes with Pearson's correlation coefficient r (MedCalc 10.2.0.0.) Results of functional studies were tested with MANOVA test and analyzed using statistical program IBM SPSS Statistics 20. Results are presented as mean \pm SEM and $p < 0.05$ was considered significant. All experimental procedures conformed to the European Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals (directive 86/609) and were approved by the local Ethical Committee.

Results: Baseline measurements show significantly decreased flow-induced dilation (FID) of MCA in HS diet group of rats ($p = 0.007$).

1 week of HS resulted in significantly decreased mRNA level of COX1 ($p=0.039$), COX2 ($p=0.011$), iNOS ($p=0.004$) and GPx4 ($p=0.041$) compared to LS group. Relative expression of Cu/Zn SOD, MnSOD, EC-SOD, GPx1, HIF-1 α , VEGF and eNOS genes did not change significantly between these two groups.

In LS group MnSOD positively correlated with GPx1 ($r=0.904$, $p=0.01$) and COX1 ($r=0.802$, $p=0.05$). VEGF positively correlated with iNOS ($r=0.859$, $p=0.02$) but negatively with HIF-1 α ($r=-0.903$, $p=0.03$). Cu/Zn SOD, EC-SOD, eNOS, COX2 and GPx4 are not correlated with any of the tested genes in this group of animals.

In HS group, MnSOD positively correlated with COX1 ($r=0.943$, $p=0.005$), GPx1 ($r=0.960$, $p=0.001$) and HIF-1 α ($r=0.935$, $p=0.002$). HIF-1 α also positively correlated with GPx1 ($r=0.834$, $p=0.02$), GPx1 with COX1 ($r=0.818$, $p=0.04$) and GPx4 with VEGF ($r=0.960$, $p=0.01$). Cu/Zn SOD, EC-SOD, COX2 and iNOS have not reached statistical significance of correlation with any of the tested genes.

Conclusion: High salt intake impairs vasodilation of middle cerebral arteries and leads to changes in gene expression and their interdependence. Antioxidant enzymes (MnSOD and GPx 1 and 4) are significantly positively correlated with genes essential for maintenance of normal endothelial functions. It is also possible that MnSOD and glutathione-peroxidases have more important role in changed mechanisms compared to other tested antioxidant enzymes.

P6.3 ázizom kisvénák vasomotor tónusának lokális szabályozó mechanizmusai

Szénási Annamária^{1,2}, *Dörnyei Gabriella*¹, *Rácz Anita*², *Debreczeni Béla*³, *Koller Ákos*^{3,4}

¹MORFOLÓGIAI ÉS FIZIOLÓGIAI INTÉZET ETK, SEMMELWEIS EGYETEM;

²KÓRÉLETTANI INTÉZET, ÁOK, SEMMELWEIS EGYETEM; ³II. SEBÉSZETI OSZTÁLY PLASZTIKAI ÉS ÉGÉSSZÉSZETI OSZTÁLY, MH EGÉJSZÉGÜGYI KÖZPONT HONVÉDKÓRHÁZ; ⁴TESTNEVELÉSI EGYETEM, BUDAPEST

Bevezetés: A vázizom kisvénáinak tónusát meghatározó lokális szabályozó mechanizmusokról máig is kevés az ismeretünk azonban ezek az ereknek döntő szerepe van a vénás keringés szabályozásában. A lokális vasomotor mechanizmusokat izolált kisvénákon végeztük, hogy az egyéb mechanizmusokat kizárjuk.

Anyag és módszer: Hím Wistar patkányokból izolált gracilis kisvénákat érkamrában mindkét oldalán megkanulóztuk (37 °C, pH: 7,4, oxigenált Krebs oldat), majd 10 Hgmm-es nyomáson inkubáltuk. Az átmérő változását mértük a következő esetekben: 1) 10 Hgmm-es nyomáson noradrenalin (NE, 10⁻⁶ M) pre-konstriktió után acetilkolin (ACH, 10⁻⁹–10⁻⁴ M), hidrogén-peroxid (H₂O₂, 10⁻⁹–10⁻⁵ M), arachidonsav (AA, 10⁻⁷–10⁻⁴ M) hatására; 2) az intraluminális nyomás lépcsőzetes (1–12 Hgmm) és 3) az áramlás növelésére (0–14 Hgmm

nyomáskülönbőség) hatására. A vizsgálatokat endothélium (E) jelenlétében és hiányában, illetve speciális gátlószerek jelenlétében is elvégeztük.

Eredmények: ACh alacsonyabb koncentrációi dilatációt, míg a magasabbak konstriktiót okoztak (max. $42,1 \pm 4,7\%$). Indomethacin ($2,8 \times 10^{-5}$ M, ciklooxygenáz blokkoló), vagy SQ-29548 (10^{-6} M, thromboxán A_2 -prostaglandin H_2 (TXA₂/PGH₂) receptor antagonistá) jelenlétében, ACh magasabb koncentrációi, nagyobb dilatációt okoztak (max.: $72,7 \pm 7\%$), konstriktió helyett. E hiányában mind a dilatáció mind a konstriktió megszűnt. H₂O₂ és AA a kisvénák átmérőjét koncentrációfüggően csökkentette és a válaszokat a tromboxán A_2 (TXA₂/PGH₂) közvetítette. A kisvénákban az inkubáció alatt spontán (miogén) tónus alakult ki (70%), ami fokozódott nyomásemelkedés hatására. NE erősítette a miogén választ, a nyomás-átmérő görbe lefelé tolódott és a nyomás-normalizált átmérő görbe mereksége negatívvá vált ($-6,1 \pm 4,6$). Az E hiánya nem befolyásolta a görbe karakterisztikáját. A nyomás növelése H₂O₂ felszabadulást okozott, ami AA metabolizmusán keresztül TXA₂/PGH₂ termelődéséhez és így konstriktióhoz vezetett. A falı nyıróerő növelése dilatációt okozott (max. $18 \pm 3\%$), amit a NO és dilatátor PG (COX-1 úton) közvetítettek, míg a TXA₂ (COX-2 úton) csökkentette, mivel blokkolása növelte a dilatációt.

Következtetés: A kisvénák tónusát számos lokálisan is felszabadulható anyag, az intraluminális nyomás- és nyıróerő által aktivált mechanizmusok integráltan szabályozzák, fontos szerepet játszva ezzel a posztkapilláris ellenállás és a vénás visszaáramlás szabályozásában.

Támogatás: Országos Tudományos Kutatási Alap, OTKA K108444.

P6.4 Új fitofarmakoterápiás lehetőségek pulmonális hipertónia kezelésébe

Bombicz Mariann¹, Priksz Dániel¹, Varga Balázs¹, Gesztelyi Rudolf¹, Kertész Attila², Hohmann Judit³, Tószaki Árpád¹, Juhász Béla¹

¹DEBRECENI EGYETEM, GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR, GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK; ²DEBRECENI EGYETEM, KARDIOLÓGIAI INTÉZET; ³SEGEDI TUDOMÁNY EGYETEM, GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR, FARMAKOGNÓZIAI INTÉZET

Bevezetés: A szív jobb kamrájának szerepéről rendelkezésünkre álló ismeretanyag messze elmarad a bal kamrához képest. Részben ezen okból kifolyólag is tekintik a jobb oldali szívelégtelenséget gyógyíthatatlannak, mely állapot egyik leggyakoribb oka az emelkedett pulmonális artériás nyomás. Kutatócsoportunk azt feltételezi, hogy az *Allium ursinum* L. növénynek terápiás értéke lehet pulmonális hipertónia kezelésében.

Anyag és módszer: Sprague Dawley patkányokat három csoportra osztottunk: I.: 2% medvehagyma liofilizátummal dúsított normál táppal etetett (Kontroll); II.: Pulmonális hipertenzív beteg csoport (PAH); III.: Pulmonális hipertóniás állatok, melyek 2% medvehagyma liofilizátummal dúsított tápot kapnak (Kezelt). A pulmonális hipertóniát egyetlen dózis

intraperitoneálisan beadott monokrotalin oldattal értük el (60mg/kg). A kezelés nyolc hétig tartott, a szívfunkciós paramétereket *in vivo* echokardigráfia, *ex vivo* izolált dolgozó szív perfúziós készülék segítségével vizsgáltuk, melyet ketamin/xylazin anesztézia után végeztünk.

Eredmények: A diasztolés szívfunkciók monitorozásához Doppler technikát alkalmaztunk, mely során a jobb kamrai funkciók (TAPSE) szignifikáns javulását tapasztaltuk a kezelt csoportban. Az E/A arány és az S hullám nem mutatott jelentős változást. Az izolált szív preparátumokon szignifikáns aorta kiáramlás növekedés volt megfigyelhető a medvehagyma-kezelt csoportban a PAH csoporthoz képest, ugyanakkor a koronária-átáramlás értékeiben nem találtunk különbségeket.

Következtetés: Eredményeink egyértelműen azt sugallják, hogy az *Allium ursinum* kedvező hatással bírhat a jobb kamrai hipertrófia kezelésében.

A kutatás a OTKA 104017, OTKA 78223, TÁMOP 4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007, TÁMOP-4.2.4.A/2-11-1-2012-0001, TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0024, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0045 és a KUTEGY kereteiből valósult meg.

P6.5 A lizofoszfatisav erős vazokonstriktor a koronáriaerekben

Hobot Eszter és Wafa Dina, Ruisanchez Éva, Kerék Margit, Ivanics Tamás, Benyó Zoltán és Miklós Zsuzsanna

SEMMEIWEIS EGYETEM, KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST

Bevezetés: A lizofoszfatisav (LPA) szerterágazó hatású lipid-mediátor, melynek érend-szerben leírt hatásai ellentmondásosak. Korábbi vizsgálataink szerint hatásmechanizmusában szerepet játszik az endoteliális NO-szintáz (eNOS) modulációja, és a tromboxán receptor (TP) aktiválása. Jelen vizsgálatunkban az LPA koronária értónus szabályozásban betöltött szerepét tanulmányoztuk.

Módszerek: Izolált, Langendorff-perfundált szívek koronáriakeringésébe LPA-t (1 μ M) adagoltunk 5 percig. Mértük a bal kamrai nyomást és a koronáriaáramlást. Felnőtt, hím vad típusú (VT; n=13), valamint eNOS-/- (n=11), TP-/- (n=8) és LPA2 receptor -/- (n=6) egerek szíveit vizsgáltuk. Az LPA1 és LPA3 receptor szerepének tisztázására specifikus gátlószerüket alkalmaztuk (Ki16425; 10 μ M; n=6).

Eredmények: LPA hatására a VT egerek koronáriaáramlása jelentősen lecsökkent (a kontroll $68 \pm 18\%$ -ára, $p < 0,05$). eNOS-/- és TP-/- egerek szíveiben is hasonló áramláscsökkenés jött létre (eNOS-/-: $56 \pm 23\%$; TP-/-: $55 \pm 9\%$, $p < 0,01$). A Ki16425 jelenléte és az LPA2 receptor hiánya nem módosította a hatást. A bal kamra funkció mindegyik csoportban romlott LPA infúzió alatt.

Következtetések: Az LPA csökkentette a koronáriaáramlást és a kontraktilis funkciót izolált szívekben. Mivel az LPA-nak nem ismertek szívhatásai, eredményeink arra utalnak, hogy az LPA erős vazokonstriktor a koszorúerekben. Az LPA koronáriaszűkítő hatása

LPA1,2,3 receptor független úton valósul meg, hatásmechanizmusában nem játszik szerepet az NO-képződés és a tromboxán receptorok befolyásolása.
(OTKA 101775, 112964)

P6.6 A véna saphena oldalágainak morfológiai sajátosságai patkány varikozitás modellben

Dörnyei Gabriella¹, Sziráki Zsófia¹, Jäckel Márta³, Monos Emi², Nádasy György L.²

ETK MORFOLÓGIAI ÉS FIZIOLÓGIAI TANSZÉK¹; ÁOK KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET²; SEMMELWEIS EGYETEM; ÁLLAMI EGÉJSZÉGÜGYI KÖZPONT, PATHOLÓGIAI OSZTÁLY³, BUDAPEST

Bevezetés: A varikozitás betegség gyakorisága világszerte magas, ennek ellenére kialakulásának mechanizmusa még nem teljesen ismert. Korábban varikozitás modellt dolgoztunk ki, melyben a patkány véna saphena részleges leszorítása szimulálta a betegség kialakulási körülményeit (áramlás csökken, nyomás nő). Kimutattuk, hogy a leszorítás környezetében a leszorítási idővel (4-8-12 hét) arányos nagyságú kollaterális érhalózat fejlődött ki. Később a leszorítás különböző stádiumaiban 4 hétig növeltük a gravitációs terhelést. Kimutattuk, hogy ha már a hálózatépítés kezdetén fokozzuk a gravitációs terhelést nagyobb lesz a kialakult kollaterális értömeg nagysága, mint gravitációs terhelés nélkül. Jelenleg azt vizsgáltuk, hogy az érhalózatokban milyenek a v. saphena oldalágainak morfológiai sajátosságai (átmérő, hossz, elágazódási szög).

Módszer: Az okklúzióhoz (4-8-12 hét) patkányokban a bal oldali v. saphena-ra szilikon klippet helyeztünk, míg a jobboldali vénát kontrollnak tekintettük. A gravitációs terheléshez a patkányokat csöketrecekbe (4 hét, 45°-os fej-fel tilt) helyeztük. A leszorítási idő végén egy popliteális vénás kanulón keresztül Batson 17 folyadékkal feltöltöttük a v. saphena és retrográd módon telődő kollaterálisait. A szövetek elemzése után (2 hét, 10% KOH) a kollaterális hálózat kirajzolódott (Batson öntvények). Az öntvényeket ImageJ szoftverrel elemeztük.

Eredmények: A retrográd módon vezető *primer oldalágak* száma nőtt 4 hét okklúzió (40) után (kontroll átlag 2-ről 4,5-re), míg az indulási szög, átmérő és hossz nem változott. 120 után az átmérő nőtt a 4- és 80-hoz képest, továbbá a tilt (T) csoportokhoz viszonyítva is (40+4T: 139±9 vs. 120: 313±38 μm). A *másodrendű oldalágak* száma emelkedett az okklúziós idő növelésével (átlag 40: 26 vs.120: 309), hosszuk szintén nőtt 120 után (40: 91±24 vs.120: 153±8 μm).

Következtetés: Morfometriai méréseink szerint okklúziót követően egyes már meglévő nagyobb oldalágak retrográd vezetésére kerülhet sor. A főágból és a nagyobb oldalágakból a kisebb ágakon visszafelé áramló vér hatására több hét alatt bekövetkezhet ezen patológiás lefutású ágak morfológiai megerősödése.

Támogatás: OTKA T32019 és Magyar Vese Alapítvány.

P6.7 Endokannabinoid-mediált parakrín CB₁ receptor transzaktiváció mérsékli a G_q/11 fehérje-kapcsolt receptorok jelátvitel-függő vazokonstriktós és hipertenzív hatásait

Szekeres Mária¹, Nádasy György L², Soltész-Katona Eszter¹, Turu Gábor¹, Tóth Zsuzsanna E³ és Hunyady László^{1,4}

ÉLETTANI INTÉZET¹, KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET², ANATÓMIAI, SZÖVET- ÉS FEJLŐDÉSTANI INTÉZET³, SEMMELWEIS EGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNY KAR, BUDAPEST, SE-MTA MOLEKULÁRIS ÉLETTANI KUTATÓCSOPORT⁴, BUDAPEST.

Bevezetés: Korábban leírt jelenség, hogy kalcium mobilizáló G_q/11-kapcsolt receptorok ingerlése során 2-AG endokannabinoid is képződhet. Célunk annak igazolása volt, hogy ezen jelenség képes a vazokonstriktós és az akut hipertónia mérséklésére.

Anyag és módszer: CB₁ receptor knockout (CB₁R-KO) és vad típusú (VT) egerek vérnyomását és aorta reaktivitását mértük. CB₁R vaszkuláris jelenlétét immunfestéssel mutattuk ki. A parakrín CB₁R transzaktivációt bolumineszcencia rezonancia energia transzfer (BRET) módszerrel mértük HEK293T sejtekbe G fehérje-kapcsolt receptorok (AT₁R, TPR) és CB₁R-G_{i/o} szenzor transzfektálásával, mely során agonista hatására aorta simaizomsejtekből történő endokannabinoid felszabadulást mértünk.

Eredmények: A G_{q/11}-aktiváló agonisták (pl. angiotenzin II (AngII), fenilefrin, vazopresszin) indukálta vazokonstriktós hatás a CB₁R-KO egerek ereiben fokozottabb, mint VT-ban. VT egerekben CB₁R agonista WIN55212 vazodilatációt okozott (14,5±6,3%). CB₁R gátlás fokozta a vazokonstriktós hatást (10–30%) és fokozta az AngII-indukálta akut hipertenziót. Diacilglicerol szintén növelte az AngII-indukálta vazokonstriktós hatást. Ezen kontrakció fokozó hatások a főként G_{12/13}-aktiváló TPR-agonista PGF_{2α} esetében, valamint KO-ban nem jelentkeztek. AngII hatására kialakuló vaszkuláris endokannabinoid termelés CB₁R-G_{i/o} BRET jelet hozott létre, amely nem tapasztalható PGF_{2α} hatására bekövetkező TPR ingerléssel.

Következtetés: Eredményeink azt mutatják, hogy a G_{q/11}-kapcsolt receptorok ingerlése során kialakuló vazokonstriktós hatást az endokannabinoidok felszabadulása parakrín CB₁R transzaktiváció útján mérsékli. Eredményeink alapján feltételezzük, hogy az erekben az endokannabinoid termelés jelentős mértékben hozzájárul az érfal tónusának beállításához, és ennek kedvező hatása lehet vazospasztikus és hipertenzív állapotokban.

Támogatás: OTKA NK-100883.

P6.8 A szelektív NCX gátlás elősegíti a defibrilláció sikerességét izolált patkányszív elektromosan indukált kamrafibrillációjában

Oravecz Kinga, Kui Péter, Varró András, Papp J. Gyula, Farkas S. Attila, Acsai Károly
SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI
KAR, FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET, MTA-SZTE
KERINGÉSFARMAKOLÓGIAI KUTATÓCSOPORT

Háttér A hirtelen szívhalál gyakori oka a kamrafibrilláció, melynek túlélési esélye alacsony. A sejtmembrán elektromos instabilitásának kialakulásában és fennmaradásában a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ kicserélő NCX fontos tényező lehet. Kísérleteinkben a szelektív NCX gátlás (ORM-10962) hatását vizsgáltuk az elektromosan indukált fibrilláció és defibrilláció paramétereire.

Módszerek és eredmények Izolált patkányszív kísérletekben 30 Hz-es elektromos ingerléssel indukált kamrafibrilláció kialakulását az ORM jelenléte jelentősen gátolta. Defibrilláció céljából 50–60 V-os egyánáramú shock-ot alkalmaztunk. A defibrilláció után felvett elektrokardiogramm-on ORM jelenlétében a kamrafibrillációra jellemző irregularitási index jelentősen enyhébb volt. ORM hatására nagyobb arányban volt sikeres a defibrilláció, továbbá ORM jelenlétében a defibrilláció utáni kamrafunkció (balkamrai izovolumetriás nyomás) jelentősen jobb volt a kontrollhoz képest. Izolált szívizomsejtekben 3 és 6 Hz-es depolarizációs impulzusok alkalmazásával (patch clamp módszer) szimuláltuk a fibrillációra jellemző nagyfrekvenciás membrán-depolarizációt. Ilyen körülmények között a sejtek túlélését $1\mu\text{M}$ ORM-10962 szignifikánsan javította.

Megbeszélés Az NCX a szívizomsejtek Ca^{2+} háztartásában kettős szerepet játszik. Membrán-depolarizáció esetén az NCX-en keresztül jelentős mennyiségű Ca^{2+} áramlik a sejtbe (reverz irány), amely hozzájárulhat a fibrilláció során kialakuló intracelluláris Ca^{2+} túlterheléshez. Az NCX elektrogén működése révén a Ca^{2+} eltávolítása során (forward irány) pozitív depolarizáló membránáramot generál, amely a Ca^{2+} háztartás zavara esetén hozzájárulhat az elektromos instabilitás és így a fibrilláció fenntartásához. Eredményeink szerint a szelektív NCX-gátlás kedvező hatást gyakorol a defibrilláció kimenetelére, valamint a kóros depolarizációnak kitett sejtek túlélésére.

P6.9 A kamrai tachikardia hatása az autofágiás folyamatokra „in vivo”

Szöke Kitti, Gyöngyösi Alexandra, Tósaki Ágnes, Czeglédi András, Czompa Attila, Lekli István

DEBRECENI EGYETEM, GYTK, GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK

Munkacsoportunk korábban már vizsgálta az iszkémia/reperfüzió indukálta fibrilláció és az autofágia kapcsolatát izolált egérszív modellen. Tanulmányoztuk az elektromos-stimulussal kiváltott kamrafibrilláció hatását az autofágiára. Jelen kísérleteink során célunk

volt „*in vivo*” patkány modellen megvizsgálni a kamrai tachikardia és az autofágia közötti kapcsolatot.

Kamrai tachikardiát különböző dóziszokban intraperitoneálisan adott izoproterenollal váltottunk ki (0,005 – 50 mg/ttkg i.p.). Az állatokból 24 óra elteltével vért vettünk és szívüket izoláltuk. A szíveket a további molekuláris biológiai vizsgálatokhoz megfelelően készítettük elő és tároltuk.

A mortalitás a dózis emelésével arányosan növekedett. Az izoproterenol magasabb (5, 50 mg/ttkg) dóziszokban alkalmazva már a szív iszkémiáját is indukálta, így a kamrai aritmia mellett az iszkémia is nagyban hozzájárult a szívizom károsodásokhoz ezekben a csoportokban. Mindezt alátámasztja az emelkedett szérum troponin T szint, ami az izoproterenol koncentrációjával arányosan növekedett. A TUNEL pozitív sejtek aránya és a karbonilált fehérjék szintje is megemelkedett a nagyobb dózisu izoproterenol kezelésekre hatására. Az LC3BII/LC3BI aránya már alacsony izoproterenol dózissal emelkedést mutatott, ami a magasabb dóziszoknál szintén megfigyelhető volt. Egy másik autofágiás marker, a beclin-1 fehérje szintje is hasonló irányú változást mutatott.

Jelenlegi eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a kamrai aritmiák önállóan is modulálják az autofágiás folyamatokat, azonban további vizsgálatok szükségesek annak eldöntéséhez, hogy az autofágia milyen mértékben és hogyan járul hozzá a szívizom károsodásához, esetleges védelméhez.

Támogatások: DE Belső Kutatási Pályázat, OTKA K-104017 és PD-111794, TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001

P6.10 A hemoxigenáz-1 rendszer és az autofágia kapcsolatának vizsgálata szívizomsejteken

Gyöngyösi Alexandra, Holup Angelika, Szöke Kitti, Czompa Attila, Tósaki Árpád, Lekli István

DEBRECENI EGYETEM, GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR, GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK, DEBRECEN

A szív és érrendszert érintő megbetegedések a mai napig vezető népegészségügyi problémát jelentenek, melynek hátterében leggyakrabban a szívizom iszkémia áll. Ugyanakkor a hirtelen, újra meginduló keringés (reperfúzió) további jelentős károsodásokat okozhat. A hemoxigenáz-rendszerrel már korábban kimutatták antiaritmiás és kardioprotektív tulajdonságait. Kutatásaink során arra kerestük a választ, hogy az indukálható hemoxigenáz-1 (HO-1) és az autofágiás folyamatok között milyen kapcsolat állhat fenn.

Kísérleteink első részében különböző HO-1 induktorok hatását vizsgáltuk a HO-1 enzim expressziójára (kobalt-klorid, kobalt-protoporfirin-IX, hemin) hím Sprague Dawley patkányokon. Valamennyi vegyületet intraperitoneálisan adagoltuk, majd 24 órával a kezelést követően az állatokat elaltattuk, s a szíveket az izolálást követően „Langendorff” perfúziós

készülékre kapcsoltuk és átmostuk a vértől. A szívszöveteket a későbbiekben molekuláris biológiai vizsgálatokhoz használtuk fel. Western-blot segítségével első sorban azt vizsgáltuk, hogy mely anyag fokozhatja jelentősebb mértékben a HO-1 expresszióját.

A kísérleteinket ezt követően H9c2 sejteken folytattuk és a következőekben már csak a hemin szerepét tanulmányoztuk. A sejteket 50 μ M hemin oldattal kezeltük egy éjszakán át HO-1 expresszió növelése céljából. Kezelést követően vizsgáltuk a sejtek méretét és az autofagolizozómák számának változását.

Eredményeink alapján a legígéretesebb HO-1 induktornak a vizsgált anyagok közül a hemin bizonyult, a további kísérleteinket ezt felhasználva kivitelezttük. A H9c2 sejtek mérete a hemin kezelést követően nem változott számottevően. Az autofagolizozómák száma a perinukleáris térben a hemin-kezelt sejtek esetében jelentősen megnőtt a kezeletlen sejtekhez képest. Western-blottal igazoltuk egy autofágiás marker, a Beclin-1 fehérje szintjének emelkedését is.

Összességében az általunk vizsgált vegyületek közül a hemin mutatkozott a legmegfelelőbbnek a HO-1 expresszió növelése szempontjából. A kísérleteinkből arra következtetünk, hogy a HO-1 képes valamilyen módon az autofágiát aktiválni, melynek pontosabb felderítése további kutatásokat igényel.

Támogatások: OTKA K-104017 és PD-111794

P6.11 A fekete fokhagyma hatásainak vizsgálata iszkémia reperfundált patkány szívizomban

Czompa Attila¹, Lisztes Andrea¹, Gyöngyösi Alexandra¹, Szőke Kitti¹, Babka Beáta², Prokisch József², Lekli István¹, Tósaki Árpád¹

DEBRECENI EGYETEM, GYTK, GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK, DEBRECEN¹;
DEBRECENI EGYETEM, AGRÁR- ÉS GAZDÁLKODÁSTUDOMÁNYOK CENTRUMA,
BIO- ÉS KÖRNYEZETENERGETIKAI INTÉZET, DEBRECEN²

A fekete fokhagymát (FF) a fokhagyma hosszú ideig tartó magas hőmérsékleten való érlelésével állítják elő, összetétele mellett külső jegyekben is nagy változásokon megy keresztül. Vizsgálataink során arra kerestük a választ, hogy ez az ízben és illatban is új jegyeket hordozó növényi származék milyen hatást fejt ki a szív-érrendszerre a fokhagymával (F) összehasonlítva.

Hím Sprague Dawley patkányokat kezeltünk négy héten át 300 mg/kg/nap F és FF kivonattal. A kontroll csoport tagjai vívíányagot kaptak. A kezelés végén az állatokat elaltattuk, vért vettünk tőlük, szívüket izoláltuk és 30 perc iszkémiának, majd 120 perc reperfüzióknak vetettük alá, amelyek alatt folyamatosan regisztráltuk a szívfunkciós paramétereiket. Reperfüziót követően meghatároztuk az infarktusz terület nagyságát, valamint Western blot analíziseket végeztünk a lehetséges molekuláris mechanizmusok feltérképezése miatt. Az állatok testtömegében és vérparamétereiben a kezeléseket követően említésre méltó kü-

lönbséget nem tapasztaltunk a 3 csoport állatai között. 30 perc iszkémiát és 120 perc reperfüziót követően a kezelt állatok szívében a kontroll állatokhoz viszonyítva a posztisztkémiai szívfunkciók számottevően kisebb mértékben romlottak a kezdeti állapothoz képest, ám a két kezelt csoport paraméterei között nem mértünk szignifikáns különbségeket. A kontroll állatok szíveiben 30% körüli szívizomelhalás volt tapasztalható, míg a F és a FF kezelés hatására jelentősen csökkent az infarktuszus terület nagysága. Emelkedést tapasztaltunk a kezelt állatok miokardiumában az antiapoptotikus Bcl-2 fehérje szintjében, valamint enyhe csökkenést a cytochrome-c fehérje mennyiségében.

Eredményeink alapján a fokhagyma érlelése során végbemenő változások nem csökkentik a fokhagyma jótékony hatásait. A molekuláris változások arra engednek következtetni, hogy ez a protektív hatás a fekete fokhagyma esetében is részben annak köszönhető, hogy bizonyos apoptotikus útvonalak gátlódnak.

Támogatások: DE Belső Kutatási Pályázat, OTKA K-104017 és PD-11794, TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001

P6.12 Újonnan szintetizált kromén származékok antioxidáns tulajdonságának és citotoxicitásának vizsgálata

Csépanyi Evelin^{1,2}, Czompa Attila², Lekli István², Tósaki Árpád², Bak István^{1,2}

BIOANALITIKAI NEM ÖNÁLLÓ TANSZÉK, DEBRECENI EGYETEM,
GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR, DEBRECEN¹; GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK,
DEBRECENI EGYETEM, GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR, DEBRECEN²

Rohanó világunkban a mai kor emberének élete részévé kell tennie a stressz és egyéb külső tényezők okozta szerkezeti károsodások elleni védekezést. Számos betegség kialakulásának hátterében a szervezet antioxidáns-prooxidáns egyensúlyának felborulása áll. A kialakuló prooxidáns túlsúly pedig különböző kardiovaszkuláris, neurodegeneratív és daganatos kórképek kialakulásához vezethet. Napjainkban rengeteg antioxidáns tulajdonságú hatóanyag van forgalomban. Különböző kémiai szerkezettel rendelkező molekulák bírnak antioxidáns hatással, melyek esetenként szervspecifikus viselkedést mutatnak.

Vizsgálataink során 20 db eltérően szubsztituált kromén alapváz vegyületet vizsgáltunk. A kísérletek során meghatároztuk a vegyületek gyökfogó hatékonyságát Galvinoxyl-, DPPH-, és ABTS-gyökökkel szemben; valamint FRAP assay segítségével az antioxidáns kapacitásukat. További kísérleteinkben H9c2 kardiomyocita sejtvonalon vizsgáltuk a vegyületek citotoxicitását és H₂O₂ indukálta sejtelhalásra kifejtett hatását.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a vizsgált vegyületek egyike sem mutatott kiemelkedő mértékű antioxidáns kapacitást DPPH illetve Galvinoxyl gyökökkel szemben, míg ABTS gyök esetén 4 vegyület [(2E)-3-(4-oxo-4H-kromén-3-il)prop-2-én-sav, 4-oxo-4H-kromén-3-karboxil-sav, 3-[5-(klórmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4H-kromén-4-on, 3-[(Z)-2-feniletanil]-4H-kromén-4-on] is jelentős gyökfogási hatékonysággal rendelkezett. A FRAP assay esetében

pedig az előbb felsorolt 4 vegyület közül az első 3 szintén hatásosnak bizonyult. Elmondható továbbá, hogy a vizsgált vegyületek egyike sem bizonyult citotoxikusnak az alkalmazott dózisban, továbbá jelentős hatékonyságot mutattak a H_2O_2 okozta sejtpusztulás csökkentésében. Az elvégezett kísérletek alapján 4 potenciális vegyület került kiválasztásra, melyek antioxidáns tulajdonságaik alapján alkalmasak lehetnek az iszkémia/reperfúzió-indukálta szívizom károsodások kivédésére, ezért a továbbiakban tervezzük ezek hatásait megvizsgálni iszkémia/reperfúziónak kitett izolált patkányszívekben.

Támogatások: DE Belső Kutatási Pályázat, OTKA K-104017 és PD-111794, TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001

P6.13 Repolarizációs instabilitás szerepének vizsgálata a reperfúziós kamrafibrilláció kialakításában

Takács Hedvig¹, Gönczi Márton², Végh Ágnes², Farkas Attila¹, Forster Tamás¹, Varró András², Farkas András¹

II. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA ÉS KARDIOLÓGIAI KÖZPONT, SZTE-ÁOK, SZEGED¹; FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET, SZTE-ÁOK, SZEGED²

Bevezetés: Korábbi vizsgálatainkban bizonyítottuk, hogy az EKG abszolút variabilitási és instabilitási paramétereivel jellemzett repolarizációs instabilitás előrejelzi a gyógyszerek által kiváltott torsades de pointes típusú kamrai tachycardia és az ischaemia indukálta kamrafibrilláció (VF) megjelenését. Jelen munkánk célja volt a repolarizációs instabilitás szerepének vizsgálata reperfúziós kamrafibrilláció kialakulásában.

Anyag és módszer: Kloralóz-uretán keverékével altatott, nyitott mellkasú, keverék kutyákban (n=14), a bal koszorúér artéria elülső leszálló ágának 25 perces okklúzióját követően reperfúzió végeztünk. Az alapján, hogy a reperfúzió során VF kialakult-e vagy nem, retrospektívan két csoportot, VF(+) és VF(-) (n=7 állat mindkét csoportban) hoztunk létre. A repolarizációs instabilitást 40 egymást követő kamrai ütésből meghatározott EKG abszolút variabilitási és instabilitási paraméterekkel mértük közvetlenül a reperfúziós VF megjelenése előtt, illetve a VF(-) csoportban ezzel azonos időpontban.

Eredmények: Nem találtunk szignifikáns különbséget a VF(+) és VF(-) csoport között az átlagos ciklushossz [RR intervallum: VF(+) 379 ± 59 vs. VF(-) 400 ± 70 ms; n.s.] és QT intervallum [VF(+) 228 ± 30 vs. VF(-) 238 ± 32 ms; ns.] tekintetében. Ugyancsak nem volt szignifikáns különbség a repolarizációs instabilitást jellemző QT szakasz rövid távú variabilitási és instabilitási paraméterek között sem; variabilitás VF(+) $6,7 \pm 2$ vs. VF(-) $7,4 \pm 2$ ms; n.s., instabilitás VF(+) $4,7 \pm 1,7$ vs. VF(-) $6,2 \pm 1,3$ ms; n.s.

Következtés: Eredményeink szerint, ellentétben az ischaemia okozta kamrafibrillációval, a reperfúziós VF kialakulásában a repolarizációs instabilitás helyett egyéb mechanizmusok játszanak döntő szerepet.

Támogatók: OTKA (PD 105882), Bolyai ösztöndíj (Dr. Farkas Attila)

P6.14 A kalcium-függő kloridáramot az L-típusú kalcium csatornán át belépő kalcium aktiválja kutya kamrai szívizmon

Váczy Krisztina¹, Hegyi Bence¹, Szentandrassy Norbert², Gönczi Mónika¹, Kistamás Kornél¹, Horváth Balázs^{1,3}, Bányász Tamás¹, Nánási Péter Pál², Magyar János⁴

¹DEBRECENI EGYETEM, ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECEN; ²DEBRECENI EGYETEM, ÉLETTANI INTÉZET, FOGORVOSI ÉLETTANI ÉS GYÓGYSZERTANI NEM ÖNÁLLÓ TANSZÉK, DEBRECEN; ³DEBRECENI EGYETEM, GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR, DEBRECEN; ⁴DEBRECENI EGYETEM, SPORTÉLETTANI NEM ÖNÁLLÓ TANSZÉK, DEBRECEN

A kalcium-függő kloridáram ($I_{Cl(Ca)}$) az akciós potenciál (AP) első fázis repolarizációjában játszik szerepet. A szívizomsejtek Ca^{2+} túltöltődöttsége esetén a $II_{Cl(Ca)}$ aktiválódását feltételezik a késői utódepolarizációk, és ezáltal aritmiák kialakulásában. A nemrégiben azonosított TMEM16A és/vagy bestrofin lehet felelős a csatorna fehérjéért.

Célunk a $II_{Cl(Ca)}$ AP alatti profiljának és TMEM16A/bestrofin lokalizációjának vizsgálata volt. Kísérleteinket kutyából izolált szívizomsejteken végeztük feszültség-clamp és AP-clamp technikákkal 37 °C-on. 0,5 mM antracén 9-karboxilsavat (9-AC) használtunk az áram blokkolására. Az intracelluláris Ca^{2+} koncentráció követésére FURA-2 ráciometrikus festéket alkalmaztunk. A TMEM16A/bestrofin elhelyezkedését immunfluoreszcens festéssel detektáltuk.

Megállapítottuk, hogy AP-clamp mérések a 9-AC egy korai outward és egy késői inward csúcsot metszett ki ($1,62 \pm 0,08$ illetve $-0,16 \pm 0,03$ pA/pF, $n=15$) az első fázis és a terminális repolarizációnak megfelelően. A szarkoplazmatikus retikulumból (SR) történő Ca^{2+} felszabadulás gátlása (10 μ M rianodin) mérsékelten csökkentette az áramamplitúdókat ($1,05 \pm 0,03$ és $-0,07 \pm 0,03$ pA/pF, $n=4$), míg 10 μ M BAPTA, valamint 1 μ M niszoldipin alkalmazása közel nullára csökkentette azokat. Béta adrenerg stimuláció (10 nM izoproterenol), Bay K8644 és a gyorsabb ingerlési frekvencia megnövelte az áramamplitúdókat, jelezve az áram Ca^{2+} érzékenységét. A TMEM16A és bestrofin expressziója a T tubulusok mentén volt a legkifejezettebb, hasonlóan az L-típusú Ca^{2+} csatornák elhelyezkedéséhez.

Eredményeink arra utalnak, hogy a $II_{Cl(Ca)}$ aktiválásához a csatorna közelében elhelyezkedő L-típusú Ca^{2+} csatornán át történő Ca^{2+} belépés szükséges. A SR-ből felszabaduló Ca^{2+} az áram aktivációját erősíti fel.

P6.15 Új eredmények a humán szívelektrofiziológiában: Purkinje-rost akciós potenciál mérések egészséges humán szívből

Nagy Norbert¹, Szél Tamás², Jost Norbert^{1,2}, Tóth András^{1,2}, Papp Gyula^{1,2}, Varró András^{1,2}

MTA-SZTE KERINGÉSFARMAKOLÓGIAI KUTATÓCSOPORT, MTA, SZEGED¹;
SZTE ÁOK FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET, SZEGED²

Bevezetés: A kutya szívizomból származó adatokat gyakran használják a humán szív elektrofiziológiai modelljeként. Azonban egy korábbi munkánkban demonstráltuk, hogy egyes K^+ -áramok alacsonyabb denzitása következtében a humán szív repolarizációs tartaléka

gyengébb, mint a kutya szívizomé. Mivel a kutyából nyerhető elektrofiziológiai adatok humán relevanciája nem kellő mértékben tisztázott, munkánkban célul tűztük ki, hogy elsőként karakterizáljunk egészséges humán szívből származó Purkinje-rost (PR) akciós potenciált (AP), és így direkt módon összehasonlítsuk kutya PR AP-al.

Anyag és módszer: Minden mérés hagyományos mikroelektrod technikával készült, 37 °C-on, 1 Hz-es stimuláció mellett.

Eredmények: A humán PR AP plató potenciálja szignifikánsan pozitívabb volt ($8,0 \pm 1,8$ vs. $-8,6 \pm 3,4$ mV, $n=7$) mint a kutyáé, ugyanakkor a 'spike' amplitúdó kisebb volt humán szívizomban. A depolarizáció maximális sebessége jelentősen alacsonyabbnak adódott humánban, mint kutyában ($406,7 \pm 62$ vs. 643 ± 36 V/s, $n=7$).

Következtetés: Feltételezzük, hogy az ionszatórnák expressziós mintázata jelentősen eltérhet a két faj között, amely magyarázhatja a mért különbségeket. Ugyanakkor nem zárható ki, hogy a humán PR tartalmazhat kamrai szívizomsejteteket, amelyek az elektrotónusos kapcsolatok révén módosíthatják a PR AP alakját. Ezért körültekintően kell a kutya szívelektrofiziológiai adatokat humán szívre vonatkoztatnunk. Továbbá, a humán PR aritmogenezisben betöltött szerepének vizsgálatához további mérések szükségesek.

P6.16 Statinok közvetlen kardiális hatásainak vizsgálata nyúl modellen

*Priksz Dániel¹, Bombicz Mariann¹, Kiss Márk Tamás¹, Kovács Árpád²,
Fülöp Gábor Áron², Kertész Attila², Varga Balázs¹, Gesztelyi Rudolf¹,
Tósaki Árpád¹, Juhász Béla¹*

DEBRECENI EGYETEM, GYÓGYSZERHATÁSTANI TANSZÉK, DEBRECEN¹

DEBRECENI EGYETEM, KARDIOLÓGIAI INTÉZET, DEBRECEN²

Bevezetés: Vizsgálatok alapján statin-kezelt betegekben a kardiovaszkuláris morbiditás és a mortalitás előfordulásának aránya kedvezőbb, mint ahogyan az pusztán a lipid-szint-csökkentő hatás miatt várható lenne (pleiotróp hatások). Célkitűzésünk statinok vizsgálata a szív funkcióira, különös tekintettel eddig kevésbé vizsgált echocardiographiás paraméterekre.

Anyag és módszer: New Zealand nyulakat öt csoportra osztottunk ($n=4$): I.: kontroll (normál táp); II.: hiperkoleszterinémiás (HC, 2% koleszterinnel dúsított táp); III.: HC+simvastatin 1 mg/ttkg; IV.: HC+ Fluvastatin 2 mg/ttkg; V.: HC+rosuvastatin 0,5 mg/ttkg. A 0. és 8. héten echocardiográfiás vizsgálatot végeztünk (alap-paraméterek, szöveti mozgási sebességek, speckle tracing). Nyomon követtük különféle szérum-paraméterek változását is. Thoracotomiát követően a szíveket izolált-dolgozó szív perfúziós készülékkel vizsgáltuk.

Eredmények: Az összkoleszterin-és LDL-c szintet mind a három statin szignifikánsan csökkentette a HC csoporthoz képest, valamint a kifejezett lipaemiát is megszüntették. A szérum glükóz, kreatinin, ALP és ALT szintekben eltéréseket nem mértünk, az LDH, AST és CK-MB enzimek szintje a rosuvastatin-kezelt csoportban jelentősen megnőtt. Az echocardiographiával mért disztolés funkció (E/A, E'/A') a kezelt csoportokban a normál

tartományban maradt. A longitudinális peak strain a HC csoportban jelentősen romlott. Az izolált szív aorta kiáramlási értékei a beteg csoportban szignifikánsan romlottak, a legnagyobb javulás a flvastatin-kezelt csoportban volt.

Következtetés: Vizsgálataink alapján a statinok közvetlenül is mérhető szívhatásokkal bírhatnak, a magas mortalitás miatt a tanulmányt nagyobb elemszámmal megismételni tervezzük.

Támogatás: OTKA 104017, OTKA 78223, TÁMOP 4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007, TÁMOP-4.2.4.A/2-11-1-2012-0001, TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0024, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0045, KUTEGY

P6.17 A krónikus amiodaron és dezetilamiodaron adagolás hatásainak vizsgálata pitvarfibrillációra éber kutyán

Hornyik Tibor¹, Juhász Viktor¹, Sztojkov-Ivanov Anita², Falkay György², Varró András^{1,3}, Baczkó István¹

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET¹; GYÓGYSZERTECHNOLÓGIAI INTÉZET²; MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA, MTA-SZTE KERINGÉSFARMAKOLÓGIAI KUTATÓCSOPORT³, SZEGED

Bevezetés: A pitvarfibrilláció (PF) kezelésében az amiodaron (AMIO) tekinthető a leghatékonyabb antiaritmias szernek, azonban súlyos extrakardiális mellékhatásai nagy mértékben korlátozzák klinikai használatát. Feltételezhető, hogy a dezetilamiodaron (DEA), az AMIO aktív metabolitja hasonló szívelektrofiziológiai hatásokkal és biztonságosabb toxikológiai profillal rendelkezik mint az anyavegyület. Munkahipotézisünk szerint a krónikus DEA adagolás az AMIO terápiához hasonló előnyös elektrofiziológiai hatásokkal bírhat gyors pitvari ingerléssel kiváltott pitvarfibrilláló kutyák kezelésében, de az AMIO mellékhatásai nélkül.

Módszerek: Hím Beagle kutyák pitvari remodellingjét pitvari és kamrai pacemaker beültetést és rádiófrekvenciás AV-csomó ablációt követően, 4-6 hétig tartó 400/perc frekvenciájú pitvari ingerléssel váltottuk ki. A kontroll EKG felvételekor 10 másodperces 800/perc frekvenciájú ingerlés sorozatokkal provokáltunk PF epizódokat 25 alkalommal. Az állatokon 4 hetes 25 mg/kg/nap DEA vagy 50 mg/kg/nap AMIO kezelést követően megismételtük az PF sorozatok kiváltását. A DEA és AMIO szöveti szintek meghatározásra kerültek.

Eredmények: A PF epizódok hossza szignifikánsan és hasonló mértékben csökkent mind a DEA (epizódok log₁₀ időtartama $1,1 \pm 0,41$ vs. $3,4 \pm 0,24$ kontrollban) mind az AMIO adagolás ($0,8 \pm 0,36$ vs. $3,4 \pm 0,52$ kontrollban) hatására. Az AMIO-val kezelt csoportban a bal pitvari DEA szint szignifikánsan magasabb volt, mint a DEA csoportban ($11,9 \pm 0,44$ vs. $5,4 \pm 0,84$ µg/szövet g, $p < 0,05$) magas szöveti AMIO szintek jelenléte mellett. Az AMIO kezelés szignifikánsan magasabb tüdő (+ 441%) és máj (+ 553%) DEA szintet eredményezett és magas AMIO szintet is okozott minden szövettípusban.

Összefoglalás: A krónikus DEA és AMIO kezelés egyaránt szignifikáns mértékben csökkentette a PF epizódok hosszát krónikus, gyors pitvari ingerléssel kiváltott pitvarfibrilláló éber kutyákon és remodellálódott pitvaron. Fontos megjegyezni, hogy a DEA kezelt csoportban hasonló antiaritmias hatás volt megfigyelhető, mint az AMIO csoportban, jelentősen alacsonyabb DEA szint mellett és potenciálisan káros AMIO szintek nélkül. Ezek alapján feltételezhető, hogy a krónikus DEA kezelés hasonlóan hatékony, de lényegesen biztonságosabb terápiás lehetőséget jelenthet a PF kezelésében, mint az AMIO terápia.

P6.18 Cardiac electrophysiological effects of chronic amiodarone and desethylamiodarone administration in dogs: *in vivo* and *in vitro* studies

*Richárd Varga*¹, *Tibor Hornyik*¹, *Viktor Juhász*¹, *Zsófia Kohajda*², *Geramipour Amir*¹, *Anita Sztojkov-Ivanov*³, *György Falkay*³, *Norbert Jost*², *László Virág*^{1,2}, *András Varró*^{1,2}, *István Baczkó*¹

¹DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY AND PHARMACOTHERAPY, UNIVERSITY OF SZEGED, SZEGED, HUNGARY; ²MTA-SZTE RESEARCH GROUP OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES, SZEGED, HUNGARY; ³DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITY OF SZEGED, HUNGARY

Introduction: Amiodarone (AMIO) is one of the most effective antiarrhythmic drugs with reduced proarrhythmic risk compared to other currently used antiarrhythmics, however, its serious extracardiac adverse effects limit its clinical use. It is suggested that the active metabolite of AMIO, desethylamiodarone (DEA) might have similar cardiac electrophysiological effects to its parent compound. We hypothesized that chronic DEA treatment would have similar electrophysiological effects as chronic AMIO administration, although without the adverse effects of AMIO.

Methods: We recorded electrocardiograms (ECGs) from conscious dogs, measured RR, QT, QT_c intervals and calculated the short-term variability of the QT interval (STV_{QT}). We also measured action potential (AP) parameters (V_{max}, APD₉₀) and cardiac ionic currents by conventional microelectrode and patch-clamp techniques, respectively, to determine the *in vitro* cardiac electrophysiological effects of chronic (4-week) oral DEA (30 mg/kg/day) and AMIO (45 mg/kg/day) administration in Beagles. AMIO and DEA tissue levels were also measured. Results: We observed significant increase of RR interval (by 13.3%; 39.4%) and the prolongation of the QT interval (by 14.5%; 23.1%) and the QT_c (by 9.6%; 11.3%) following both 4-week DEA and AMIO administration compared to their respective baseline values. We observed no differences in STV_{QT} values. V_{max} values were significantly reduced by 21% and 14.4%, in addition, APD₉₀ was slightly but significantly prolonged by 6% and 10% as the result of DEA or AMIO administration compared to the control group receiving vehi-

cle. Patch-clamp experiments showed reduced I_{to} current in the AMIO group, significantly reduced IKr current and a decreasing trend in $I_{K,Ach}$ current in both AMIO and DEA groups. The tissue levels for DEA both in DEA and AMIO treated groups were similar, but the AMIO treatment resulted in higher kidney and lung DEA levels and certainly led to high AMIO levels as well in all tissue types.

Conclusion: In summary, chronic DEA administration in dogs caused similar cardiac electrophysiological effects compared to AMIO treatment without potentially harmful tissue AMIO accumulation. This may suggest that it might be possible to substitute chronic AMIO treatment with chronic DEA administration that could represent a similarly effective but significantly safer therapeutic option for the treatment of cardiac arrhythmias.

This work was supported by the Hungarian Scientific Research Fund (OTKA K 109610).

P6.19 Különféle szerek hERG és IKr áramokra gyakorolt hatásainak összehasonlítása

Kohajda Zsófia^{1,2}, *Orvos Péter*^{1,3}, *Geramipoor Amir*¹, *Tálosi László*³, *Jost Norbert*^{1,2}, *Varró András*^{1,2}, *Virág László*^{1,2}

¹ SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET; ² MTA-SZTE KERINGÉSFARMAKOLÓGIAI KUTATÓCSOPORT; ³ RYTMION KFT.; SZEGED

Bevezetés: A különféle gyógyszerek proaritmiás hatása a gyors késői egyenirányító K^+ áram (I_{Kr}) gátlásának következménye, amely súlyos szívritmuszavarokhoz és hirtelen szívhalálhoz vezethet. A gyógyszerbiztonsági vizsgálatok során az I_{Kr} gátló hatás tesztelését a hERG (Kv11.1) áramra gyakorolt hatás mérésével helyettesítik. Munkánk célja az volt, hogy néhány szer (terfenadin, cisaprid, sotalol, dofetilid) hERG és I_{Kr} gátló hatását összehasonlítsuk.

Anyag és módszer: A hERG áramot planár patch-clamp technika segítségével egészséjtes konfigurációban HEK293 sejteken egy automatizált patch-clamp berendezés segítségével regisztráltuk. Az IKr áramot az egészséjtes konfigurációban manuális patch-clamp technikával mértük nyúlászívől izolált bal kamrai miocitákon.

Eredmények: A terfenadin, cisaprid, sotalol, dofetilid hERG/ I_{Kr} áramokra vonatkozó IC_{50} értékei a következők voltak 37 °C hőmérsékleten: 198/62 nM, 18/26 nM, 340/52 μ M, 7,5/13 nM. Kísérleteink alapján a cisaprid és a dofetilid hERG illetve IKr áramra vonatkozó IC_{50} értékei hasonlóan bizonyultak. A terfenadin és főleg a sotalol esetében azonban a két érték között jelentős eltérést tapasztaltunk.

Következtetés: Eredményeink azt mutatják, hogy a hERG áramon automata patch-clamp berendezésen és a natív IKr áramon végzett mérések jó egyezést mutatnak. Hangsúlyozni kell azonban, hogy egyes szereknek a hERG és az IKr áramra gyakorolt hatásában jelentős különbségek lehetnek. Ezért bizonyos gyógyszer-molekulák farmakológiai hatásait alávagy fölé becsülhetjük, ha a hERG tesztek eredményeit emberre próbáljuk vonatkoztatni.

PE6. Applying neurophysiological signals in translational medicine: Reverse translation of endophenotypes

Mihály Hajós

YALE SCHOOL OF MEDICINE, SECTION OF COMPARATIVE MEDICINE, LABORATORY OF TRANSLATIONAL NEUROPHARMACOLOGY, NEW HAVEN, CONNECTICUT, U.S.A.

Introduction: The lack of objective, quantifiable markers of brain dysfunction hinders both clinical diagnosis and effective drug development. The lecture will discuss the applications of neurophysiological biomarkers which can index abnormal functioning of critical brain circuitries.

Materials and methods: Our methods are based on (i) reverse translation of endophenotypes, recreating abnormal neurophysiological signals by pharmacological, genetic or epigenetic manipulations, and (ii) developing translational biomarkers, identifying analogue neurophysiological signals in preclinical disease models and clinical disorders.

Results: Findings from our studies on Huntington's and Alzheimer's diseases will be presented. Transgenic rats carrying high copy number variants of human huntingtin gene are suitable recapturing neurophysiological abnormalities, such as auditory gating deficit present in Huntington's patients. Transgenic rats were also useful to evaluate potential therapeutic benefits in the disease using a phosphodiesterase 9A inhibitor. Abnormal hippocampal oscillations were established in transgenic mouse models capturing various pathologies of Alzheimer's disease, including APP/PS1 mouse for amyloid- β pathology. These mice show reduced elicited theta and gamma oscillations and diminished modulation index in theta-frequency and high gamma-power coupling. Drug candidates for Alzheimer's disease, such as alpha7 nicotinic cholinergic agonists have been also evaluated in these transgenic mice.

Conclusion: Neurophysiology based biomarkers provide unique opportunities for drug discovery, including target identification and pharmacological assays. In addition, neurophysiological translational markers can be used for proof-of-mechanism studies in clinical development.

S10.1 Az ameloblasztok epitheliális szekréciónak funkcionális modellezése

Varga Gábor

ORÁLBIOLÓGIAI TANSZÉK, SEMMELWEIS EGYETEM

A fogzománc az emberi test legkeményebb és a legtöbb ásványi anyagot tartalmazó struktúrája. Fő rendellenességei genetikai vagy környezeti eredetűek. Mindkét esetben a mineralizáció mértéke jelentősen csökkent. A fogszuvasodás és a fogerozió szintén a zománc ásványi anyag tartalmának csökkenésével jár, amelyek optimális kezelése a zománc helyreállítása lehet.

A fogzománc kialakítása érdekében jelentős mennyiségű ásványi anyag kerül az ameloblasztok, a zománcépző sejtek rétegén át a mineralizációs térbe, ahol hidroxipatit kristályok képződnek. E kristályok keletkezésakor protonok szabadulnak fel, melyek semlegesítése nélkül a zománc nem éri el teljes mineralizáltságát. A sav semlegesítéséhez szigorú pH szabályozásra és a sejtek által termelt bikarbonát ionokra van szükség. Mindaddig azonban senki nem bizonyította, hogy az ameloblasztok valóban képesek bikarbonát ionok termelésére és elválasztására. Ezért feltétlenül szükséges egy új modell rendszer felállítása, amelyben működés közben tudjuk a bikarbonát termelés és elválasztás folyamatát vizsgálni. Kutatómunkánk célja, hogy egy általunk előállított új sejtes modellben, polarizált sejtréteggént tenyésztett HAT-7 ameloblaszt sejtvonalban és primer ameloblaszt kultúrákban az iontranszportért felelős mechanizmusokat felderítsük. Ez elsőként biztosít lehetőséget az ameloblaszt sejtek iontranszportjának és pH szabályozásának sejtlejtani modellezésére. Kutatásaink révén egy egyedülálló, innovatív sejtes modell áll majd rendelkezésünkre, melynek segítségével megérthetjük a zománc keletkezését és új kezelési irányt nyitunk az alulmineralizált fogzománc helyreállításához, akár genetikai, akár környezeti tényezők okozzák annak károsodását.

S10.2 A bikarbonát mukolitikus és antibakteriális hatása a légutakban

Zsembery Ákos¹, Trencsényiné Balázs Bernadett¹, Dobay Orsolya²

SEMMELWEIS EGYETEM, KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET¹; ORVOSI MIKROBIOLÓGIAI INTÉZET², BUDAPEST

Bevezetés: Cisztás fibrózisban (CF) károsodik a transepithelialis anion transzport, melynek következtében a légutakban besűrűsödött nyák képződik, mely táptalajként szolgál a baktériumok megtelepedéséhez. A légutakat borító folyadékfilm pH-jának savanyodása és baktériumölő képességének csökkenése jelentősen hozzájárul a baktériumtelepek kialakulásához és fennmaradásához. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk az extracelluláris pH, valamint a bikarbonát hatását olyan baktériumok növekedésére, amelyek leggyakrabban okoznak légúti megbetegedést a CF betegekben. Ezen kívül vizsgáltuk az erythromycin

S. aureus elleni hatékonyságának változását az extracelluláris pH és bikarbonát koncentráció függvényében. Anyag és módszer: A baktériumok (*S. aureus* és *H. influenzae*) növekedését az optikai denzitás mérésével vizsgáltuk. Az erythromycin MIC (minimal inhibitory concentration) értékeit agar dilúciós módszer segítségével vizsgáltuk: a) NaHCO₃ nélkül és annak jelenlétében, b) légköri, 5 és 20% CO₂ jelenlétében, valamint c) a 7,1–9,0 extracelluláris pH tartományban.

Eredmények: Miközben a NaHCO₃ szignifikánsan gátolta a baktériumtörzsek növekedését equimoláris mennyiségben alkalmazott NaCl nem befolyásolta a növekedést. A bikarbonát hatása bakteriosztatikusnak bizonyult. Az extracelluláris pH alkalinizálása szignifikánsan csökkentette az erythromycin MIC értékét. Állandó értéken tartott extracelluláris pH és CO₂ koncentráció mellett a bikarbonát nem volt hatással az erythromycin MIC értékére.

Következtetések: A vizsgált baktériumok növekedésének gátlása a bikarbonát önálló hatásának következménye. Az erythromycin hatékonyságának fokozásában az alkalikus környezeti pH játssza a fő szerepet. Alkalikus, bikarbonát tartalmú aeroszol használata tranzienzen növelheti a légúti folyadékfilm pH-ját, gátolhatja a baktériumok növekedését és javíthatja az antibiotikus terápia hatékonyságát.

S10.3 Translocation between PI(4,5)P2-poor and PI(4,5)P2-rich microdomains during store depletion determines STIM1 conformation and Orail gating.

*Jozsef Maleth*¹, *Seok Choi*², *Ahuja Malini*³, *Shmuel Mualllem*³

11] EPITHELIAL SIGNALING AND TRANSPORT SECTION, MOLECULAR PHYSIOLOGY AND THERAPEUTICS BRANCH, NIDCR, NIH, BETHESDA, MARYLAND, USA

[2] FIRST DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY OF SZEGED, SZEGED, HUNGARY.

21] EPITHELIAL SIGNALING AND TRANSPORT SECTION, MOLECULAR PHYSIOLOGY AND THERAPEUTICS BRANCH, NIDCR, NIH, BETHESDA, MARYLAND 20892, USA [2] DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, COLLEGE OF MEDICINE, CHOSUN UNIVERSITY, CHOSUN 501-375, SOUTH KOREA.

3] EPITHELIAL SIGNALING AND TRANSPORT SECTION, MOLECULAR PHYSIOLOGY AND THERAPEUTICS BRANCH, NIDCR, NIH, BETHESDA, MARYLAND 20892, USA.

Introduction. Receptor-stimulated Ca²⁺ influx, a critical component of the Ca²⁺ signal in epithelial cell, is mediated in part by the Ca²⁺ channel Orail, which is activated by the endoplasmic reticulum (ER) Ca²⁺ sensor protein Stim1 in response to Ca²⁺ release from the ER. Orail then undergoes slow Ca²⁺-dependent inactivation (SCDI) that is mediated by binding of the regulator protein SARAF to Stim1. In this study our aim was to characterize the regulation of Orail.

Materials and methods. Human embryonic kidney (HEK) 293 cells were transfected with different plasmid constructs. We used SCDI by SARAF as a reporter of the conformation and microdomain localization of the Orail-Stim1 complex. FRET was used to follow interaction of Stim1-SARAF and Ca^{2+} current measurement to determine Orail activity.

Results. Interaction of SARAF with Stim1 required the presence of Stim1-Orail in the ER/PM microdomain that is tethered by E-Syt1, stabilized by Septin4 and enriched in PI(4,5)P2. Notably, selective targeting of Stim1 to PI(4,5)P2-rich or to PI(4,5)P2-poor microdomains revealed that SCDI by SARAF is observed only when the Stim1-Orail complex is within the PI(4,5)P2-rich microdomain. Measuring the dynamics of Stim1-Orail localization using PI(4,5)P2-rich or PI(4,5)P2-poor microdomain probes revealed that store depletion is followed by transient Stim1-Orail formation in the PI(4,5)P2-poor microdomain where the channel is fully active, which then translocates to the PI(4,5)P2-rich domain to recruit SARAF and initiates SCDI.

Conclusion. These findings reveal the role of the ER/PM tethers in the regulation of Orail function and Ca^{2+} influx and describe a new mode of regulation by PI(4,5)P2 involving translocation between PI(4,5)P2 microdomains.

S10.4 Cystic-fibroses style changes in the early phase of pancreatitis

Peter Hegyi

FIRST DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY OF SZEGED

Acute and chronic pancreatitis are the two major inflammatory diseases of the pancreas. Unfortunately, both diseases can lead the patients to serious, life threatening condition. The mortality rate of severe acute pancreatitis is still unacceptable high (30–50%) whereas chronic pancreatitis can turn to pancreatic cancer in which 75% of the patients die within one and 95% within five years. Moreover, none of the above mentioned diseases have specific pharmacological treatment. Despite the frightful clinical situation, our current understanding of the initiation, development and progression of the two inflammatory diseases are largely deficient.

We have recently shown that disrupt level and function of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) chloride channel plays a crucial role in the early phase of acute pancreatitis and apparent in chronic pancreatitis as well (Gastroenterology 20111, Gastroenterology 20152 – the latter one is highlighted by Nature Reviews HG). As we know that one of the leading histological features of chronic and recurrent pancreatitis is the formation of a protein gel in the fine pancreatic ducts³ and the main pathological feature of CF is the accumulation of thick and sticky mucus, it is almost needless to say that understanding the mucus homeostasis of the pancreas is highly important both in physiological and pathophysiological aspects. In our recent project we have investigated the mucus content both in human CP and experimental pancreatitis models and correlated the mucus

changes with ductal fluid secretion and pancreatic fibrosis. We clearly showed that there is a clear quantitative and qualitative changes in mucus homeostasis during the development of pancreatitis. Our data suggest that these changes are in association with decreased fluid secretion and increased fibroses, however, the cause-and-effect relationship needs to be determined.

1. Pallagi, P. et al. Trypsin reduces pancreatic ductal bicarbonate secretion by inhibiting CFTR Cl⁻ channels and luminal anion exchangers. *Gastroenterology* 141, 2228–2239.e6 (2011).
2. Maléth, J. et al. Alcohol Disrupts Levels and Function of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator to Promote Development of Pancreatitis. *Gastroenterology*. doi:10.1053/j.gastro.2014.11.002 (2015)

S11.1 The road to nuclear receptors and their cognate ligands: Insight into physiology and therapy of malignant diseases

Julius Brtko

INSTITUTE OF EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY, SLOVAK ACADEMY OF SCIENCES, BRATISLAVA, SLOVAKIA

Introduction: Thyroid hormone, dihydroxyvitamin D₃, retinoids, rexi-noids are involved in a complex arrangement of physiological and de-velopmental responses in many tissues of higher vertebrates. They act through interaction with their cognate nuclear receptors as hormone-inducible transcription factors. Thus, the nuclear receptors are consid-ered to be ligand-activated, DNA-binding, trans-acting, transcription-modulating proteins involved in a general molecular mechanism re-sponsible for transcriptional responses in target genes. Nuclear retinoid receptors (RARalpha, RARbeta, RARgamma) upon all-*trans* retinoic acid binding exert both beneficial and detrimental activity; they have tumour-sup-pressive activity but on the other hand they are teratogenic. Retinoids inhibit carcinogene-sis, suppress premalignant epithelial lesions and tumour growth and invasion in a variety of tissues. Natural and synthetic retinoids have therapeutical effects due to their antipro-lif-erative and apoptosis-inducing effects. They are known to cause redif-ferentiation or to prevent further dedifferentiation of various neoplastic tissues.

Methodology and Results: We have evaluated retinoid/rexinoid nuclear receptor subtypes (RARalpha, RARbeta, RARgamma, RXRalpha, RXRbeta, RXRgamma) expression pattern in a variety of tumour tissues of patients with different types of cancer verified by cytology and histopathology techniques. The expression of the retinoid/rexinoid nu-clear receptor subtypes has been studied by the RT-PCR techniques.

Conclusion: This type of approaches might thus enhance therapeutical potentialities and bring positive results in the treatment of a variety of neoplasias. This work was supported by the APVV-0160-11, VEGA 2/0171/14 and Ceman grants.

S11.2 The role of neuro-endocrine-immune interactions in cancer

Boris Mravec^{1,2}, *Lubica Horvathova*¹

INSTITUTE OF EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY, SLOVAK ACADEMY OF SCIENCES, BRATISLAVA, SLOVAKIA¹; INSTITUTE OF PHYSIOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, COMENIUS UNIVERSITY, BRATISLAVA, SLOVAKIA²

It is suggested, that the tumor tissue and the brain interact bidirectionally. Therefore, the aim of the present study was to elucidate the effect of fibrosarcoma growth on activity of brain structures as well as the effect of the nervous system on the development and progression of fibrosarcoma in rats.

Materials and methods: Tumor growth was induced in Wistar rats either by intraperitoneal (i.p.) or subcutaneous (s.c.) injection of a single dose of $0.5 - 10^6$ BP6-TU2 fibrosarcoma cells. Control rats were exposed to the same volume of serum-free medium. To study changes of brain structures activities in tumor-bearing rats, animals were injected i.p. or s.c. with tumor cells/vehiculum and perfused by fixative 7, 14, 21, or 28 days later. Brain sections were immunostained for Fos (*the nucleus of the solitary tract* – NTS, *ventrolateral medulla* – VLM, *area postrema* – AP, *parabrachial nucleus* – PBN, and *amygdala*), Fos/Dopamine Beta Hydroxylase (the NTS and VLM), Fos/Tyrosine Hydroxylase (brainstem noradrenergic areas A1, A2, A5, A6, A7, and the AP), or Fos/Oxytocin (the paraventricular hypothalamic nucleus - PVN and supraoptic nucleus - SON).

We studied also the effect of interventions in sympathetic and parasympathetic nervous system on intra-abdominal fibrosarcoma development and survival of tumor-bearing rats using *in vivo* experimental approaches: i/ 6-hydroxydopamine-induced sympathectomy that induces the destruction of peripheral sympathetic nerve endings, ii/ electric stimulation of the vagus nerve that stimulates parasympathetic activity, and iii/ subdiaphragmatic vagotomy that disrupts vagus nerve activity in the abdominal cavity.

Results: Twenty eight days after i.p. injection of BP6-TU2 tumor cells we found increased Fos expression in brain structures which are involved in the transmission of signals related to immune challenges and participate on consequent elaboration of neuro-endocrine responses (NTS/A2, A1 noradrenergic cells, PBN, PVN and SON neurons). Moreover, we found out that intra-abdominal tumors induced stronger Fos expression than s.c. tumors in the relay brainstem regions with the most robust response found in the AP and VLM. An exception was the PBN where Fos expression was higher in rats with s.c. tumors. Moreover, we found that Fos distribution within the brainstem structures studied was influenced not only by the tumor location but also the time-course of tumor progression, when advanced tumor stages were associated with increased Fos expression.

Finally, the chemical sympathectomy significantly reduced the incidence of intraperitoneal tumors and resulted in significantly improved survival of tumor-bearing rats compared to those with intact sympathetic innervation. However, neither electric stimulation of the vagus nerve, nor subdiaphragmatic vagotomy, affects significantly development of intra-abdominal fibrosarcoma in rats or their survival.

Conclusion: Our findings demonstrate that peripheral tumor affects activity of brain areas and this effect depends on localization of tumor tissue in the body compartment and stage of tumor growth. We have also shown that the sympathetic nervous system significantly potentiates tumor development whereas parasympathetic nervous system exerts only slight and ambiguous effect. These data indicate significance of brain-tumor interaction and create basis for development of new therapeutic approaches in oncology.

S11.3 Is oxytocin a next-generation peptidyl drug target for obesity and diabetes?

Stefan Zorad, Katarina Krskova and Lucia Gajdosechova

INSTITUTE OF EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY, SLOVAKA ACADEMY OF SCIENCES, BRATISLAVA, SLOVAKIA

Increasing evidence indicates a role of oxytocin in controlling energy metabolism. The aim of this study was to investigate oxytocin effects on obese phenotype in leptin-resistant Zucker fatty rats, focusing on glucose and lipid metabolism targeting the triumvirate adipose tissue, skeletal muscle and liver.

Materials and methods: Zucker fatty rats and their lean controls were treated with oxytocin (3.6 µg/100g body weight/day) by osmotic minipumps implanted subcutaneously for 2 weeks. Changes in food intake and body weight gain were determined throughout the study. A 2 h intraperitoneal glucose tolerance test was performed in fasting rats. Adipocyte cell size was measured histochemically. Fatty acid binding protein, fatty acid synthase and glucose transporter 4 RNA expression was determined by RT-PCR. Serine phosphorylation of insulin receptor was evaluated by immunoblotting. Serum insulin and oxytocin were measured by commercial ELISA kits.

Results: Oxytocin treatment induced an aggravation of glucose intolerance, hyperinsulinism, reduction of hepatic insulin extraction and triglyceride accumulation in the liver in obese animals. In lean individuals, oxytocin administration resulted in attenuated insulin sensitivity. Oxytocin decreased food intake in both phenotypes and body weight gain in obese animals only. In obese rats, oxytocin reduced adipocyte size and normalised mRNA levels of both fatty acid binding protein 4 and fatty acid synthase which are dysregulated in obesity. In contrast, expression of glucose transporter 4 in the adipose tissue was down-regulated in oxytocin treated animals. The present study in Zucker fatty rats demonstrated ambivalent effects of oxytocin treatment. A newly observed mechanism involved in oxytocin-induced impairment of glucose tolerance was found to be serine hyperphosphorylation of insulin receptor substrate 1 in the skeletal muscle.

Conclusion: Oxytocin treatment decreases food intake as well as body weight gain. It ameliorates expression of key molecules of lipid metabolism. On the contrary oxytocin deepens dysregulation of glucose metabolism in obese animals. Above findings should

be considered in future trials aimed to validate possible use of oxytocin in treatment of obesity and diabetes as well as social and emotional disorders in humans.

Supported by grant Vega 2/0174/14 and Ministry of Health of the Slovak Republic under the project registration number 2012/51-SAV-1.

S11.4 Rheumatoid arthritis: translating genetics to clinical care

Richard Imrich^{1,2}, Miroslav Vlcek^{1,2}, Adela Penesova^{1,2}, Lucia Chovanova^{1,2}

INSTITUTE OF EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY, SLOVAK ACADEMY OF SCIENCES, BRATISLAVA, SLOVAKIA ¹; CENTER FOR MOLECULAR MEDICINE, SLOVAK ACADEMY OF SCIENCES, BRATISLAVA, SLOVAKIA ²

Background: Genetics play a substantial role in development of rheumatoid arthritis (RA). Majority of RA genetic studies have focused on single nucleotide poly-morphisms (SNP) or haplotype analysis. Although the univariate approach has been successful in identifying alleles with relatively strong associations with the disease, complex interactions between genetic risk loci and clinical phenotypes remain unclear in RA. The aim of the study was analyze genetic architecture of RA by utilizing multiparametric statistical methods such as linear discriminant analysis (LDA) and redundancy analysis (RDA).

Methods: A total of 1393 volunteers, 499 patients with RA and 894 healthy controls were included in the study. The presence of shared epitope (SE) in HLA-DRB1 and 11 SNPs (PTPN22 C/T (rs2476601), STAT4 G/T (rs7574865), CTLA4 A/G (rs3087243), TRAF1/C5 A/G (rs3761847), IRF5 T/C (rs10488631), TNFAIP3 C/T (rs5029937), AFF3 A/T (rs11676922), PADI4 C/T (rs2240340), CD28 T/C (rs1980422), CSK G/A (rs34933034) and FCGR3A A/C (rs396991)), rheumatoid factor (RF), anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) and clinical status was analyzed using the LDA and RDA.

Results: In line with expected association between the RA and the studied genetic markers using the univariate analysis, HLA-DRB1, PTPN22, STAT4, IRF5 and PADI4 significantly discriminated between RA patients and healthy controls in LDA. The correlation between RA diagnosis and the explanatory variables in the model was 0.328 (trace = 0.107; F = 13.715; P = 0.0002). The risk variants of IRF5 and CD28 genes were found to be common determinants for seropositivity in RDA, while positivity of RF alone was associated with the CTLA4 risk variant in heterozygous form. The correlation between serologic status and genetic determinants on the 1st axis was 0.468, and on the 2nd axis 0.145 (trace = 0.179; F = 6.135; P = 0.001). The risk alleles in AFF3 and CSK genes, together with the presence of ACPA, were associated with higher clinical severity of RA.

Conclusion: Our study demonstrates that multiparametric analyses represent a powerful tool for investigation of mutual relationships of potential risk factors in complex diseases such as RA with potential for clinical application.

E4.1 A levoszimendán hatása a kolinerg bronchokonstriktóra nyulakban

Balogh Ádám László¹, Fodor H. Gergely², Südy Roberta¹, Peták Ferenc², Babik Barna¹

¹ SZTE ÁOK ANESZTEZIOLÓGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS INTÉZET, SZEGED;

² SZTE ÁOK ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET, SZEGED

Bevezetés: Az akut szívelégtelenség kezelésében használt levoszimendán (LEVO) szívizomban kalciumérzékenyítő, vaszkuláris simaizomban lévő ATP-szenzitív kálium (K_{ATP}) csatornák aktiválása által pedig vazodilatátor hatású. A légúti simaizomsejtek is expresszálnak K_{ATP} -csatonákat, melyek aktiválása bronchokonstriktó csökkenéséhez vezet. Célunk volt megvizsgálni, hogy a LEVO csökkenti-e a kolinerg bronchokonstriktót.

Anyag és módszer: Altatott, lélegeztetett nyulak kezelt ($n=10$; 2-2,5 kg) és kontrollcsoportján ($n=7$; 2-2,5 kg) vizsgáltuk a légzőrendszeri impedancia (Z_{rs}) változását. Először mindkét csoportban kontroll körülmények között, majd iv infúzióval kivitelezett, emelkedő dózisú metakolin-provokáció (0,5-1-2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) közben végeztünk méréseket. Ezután a kezelt csoportban iv LEVO (15 percig 50-, majd 135 percig 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), a kontrollcsoportban iv 5% glükózininfúzió adása során mértünk. A második szakaszban fenntartott LEVO-/glükózininfúzió mellett megismételtük a provokációt. Z_{rs} -ből modellillesztéssel meghatároztuk a légúti ellenállást (R_{aw}). A dózis-hatás görbékből lineáris interpolációval meghatároztuk az alapvonalhoz képest 20%-os R_{aw} -növekedést előidéző metakolin dózisokat (PD_{20}).

Eredmények: A kezelt csoportban szignifikánsan alacsonyabb R_{aw} -növekedést okozott a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($35\pm 3[\text{SE}]$ % vs 10 ± 5 %, $p<0,001$) és 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ metakolindózis (52 ± 5 % vs 23 ± 5 %, $p<0,001$). Szignifikánsan magasabb PD_{20} -értékeket kaptunk, mint a kontrollcsoportban ($4,17\pm 0,77$ vs $1,11\pm 0,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $p<0,005$). Nyugalmi állapotban nem volt különbség a kezelt és kontrollcsoport R_{aw} -változása között.

Következtetés: A LEVO nyugalmi légúti tónusra nincs hatással, de csökkenti a kolinerg bronchokonstriktót, mely balkamra elégtelenségben gyakran megemelkedett légúti tónus miatt különösen fontos lehet.

E4.2 Patofiziológiai folyamatok és mechanizmusok komplex vizsgálata krónikus obstruktív tüdőbetegség dohányfüsttel kiváltott egérmmodelljében

Csekő Kata^{1,4}, Kemény Ágnes^{1,4}, Szitter István^{1,4}, Varga Zoltán⁸, Bencsik Péter^{6,7}, Kiss Krisztina⁶, Halmosi Róbert⁹, Deres László⁹, Erős Krisztián⁹, Perkecz Anikó¹, Kereskai László³, Kiss Tamás⁴, Ferdinandy Péter^{6,7,8}, HelYES Zsuzsanna^{1,2,4,5}

¹FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET, ²MTA-PTE NAP B KRÓNIKUS FÁJDALOM KUTATÓCSOPORT, ³PATHOLOGIAI INTÉZET, PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, PÉCS, ⁴SZENTÁGOTHA JÁNOS KUTATÓKÖZPONT, PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, PÉCS ⁵PHARMIN VIVO LTD, PÉCS, ⁶BIOKÉMIAI INTÉZET, KARDIOVASZKULÁRIS KUTATÓCSOPORT, SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, SZEGED, ⁷PHARMAHUNGARY, SZEGED ⁸FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIÁS INTÉZET, KARDIOMETABOLIKUS KUTATÓCSOPORT, SEMMELWEIS EGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, BUDAPEST, ⁹PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM KLINIKAI KÖZPONT, I. SZÁMÚ BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA, PÉCS

A dohányfüst által kiváltott gyulladáshoz vezető kaszkádok a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) fő kóroki tényezői. A folyamatokban szerepet játszó kulcsmediátorok nem pontosan ismertek, hatékony oki terápia nincs, ezért fontosak a transzlációs állatmodelleken végzett vizsgálatok. Célunk a dohányfüst hatására a tüdőben és a szívben kialakuló komplex patofiziológiai változások és mechanizmusok feltérképezése volt krónikus modellben. Hím C57Bl/6 egereket 6 hónapon keresztül dohányfüst expozícióban részesítettünk, minden hónap végén a következő paramétereket értékeltük: légzésfunkció (pletizmográf), tüdő struktúra (szövetten, mikro-CT), bronchoalveoláris mosófolyadék (BALF) fehérvérsejtek (áramlási citometria), mátrix metalloproteinázok (MMP; zimográfia), szív-funkció (echokardiográfia), citokinek (multiplex array).

Dohányfüst hatására a légzési térfogat, a kilégzési és relaxációs idő emelkedett, a csúcs kilégzési áramlás és a frekvencia csökkent az 1-2 hónap végére, a légzési térfogat később ismét emelkedett. Peribronchiális/perivaszkuláris ödéma, neutrofil- és makrofág-beáramlás és intersticiális immunsejt-szaporulat fejlődött ki a 2-3. hónapra, az emfizéma és atelektázia a 6. hónapra vált kifejezetté. A mikro-CT vizsgálatokkal emfizémára utaló kép az 5. hónaptól vált láthatóvá. A BALF gyulladáshoz vezető sejtek a 2. hónapban, míg a tüdő MMP-2 és MMP-9 aktivitás 6. hónapra emelkedett. Az ejekciós frakció, a szisztolés jobb és diasztolés bal kamra funkciók a 4. hónap után csökkentek. A sICAM-1 alapállapotban is erősen expresszáldott a tüdőben, a dohányfüst az IL-1 β -vezérelt citokinek szintjét emelte meg. A szívben szelektíven az ICAM-1 volt mérhető, melynek szintje a 6. hónapra emelkedett meg. Elsőként mutattuk ki komplex módszerekkel a krónikus dohányfüst-expozíció hatására egértüdőben és szívben kialakuló időtartam-függő jellegzetes funkcionális, morfológiai és

immunológiai változásokat. A tüdő károsodásáért valószínűleg az IL-1-vezérelt kaskád-folyamatok és az MMP-2/9 felelős, míg a szívfunkciók romlásában az ezáltal felszabaduló sICAM-1 játszhat szerepet.

KTIA_NAP_13-2014-0022

E4.3 Vérvessztés különböző krisztalloid-vér arányú végzett folyadékpótlásának pulmonális hatásai patkányokban

Fodor H. Gergely¹, Balogh Ádám László², Ivánkovitsné Kiss Orsolya¹, Habre Walid³, Babik Barna², Peták Ferenc¹

¹ SZTE ÁOK ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET, SZEGED;

² SZTE ÁOK ANESZTEZIOLÓGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS INTÉZET, SZEGED;

³ UNIVERSITY OF GENEVA, FACULTY OF MEDICINE, GENEVA CHILDREN'S HOSPITAL, PAEDIATRIC ANAESTHESIA UNIT, GENÈVE, SVÁJC

Bevezetés: Bár a vérvessztés terápiájában a krisztalloidok alapvető szerepűek, azok optimális alkalmazandó térfogatáról a szakirodalomban egyértelmű eredményeket nem közöltek. Kísérletünk célja a vérvessztés különböző mennyiségű krisztalloid oldattal végzett kezelésének légzőrendszeri hatásainak vizsgálata volt.

Anyag és módszer: altatott, lélegeztetett patkányokat véreztettünk 7 lépésben, alkalmanként a teljes vértérfogat 5%-ának megfelelő artériás vér eltávolításával. A 2. lebecsátást követően az elvesztett vért alkalmanként 1:1 (n=5) vagy 3:1 (n=6) mennyiségű iv. Ringer-acetáttal pótoltuk. Kontroll állapotban, valamint minden eltávolítási és folyadékpótlási manővert követően a légúti és légzőrendszeri szöveti mechanikai paramétereket a kényszerített oszcilláció módszerével meghatároztuk. Az eltávolított vérből vérgázméréseket végeztünk. A tüdőödéma mértékére a tüdő nedves-száraz tömegarányából következtettünk.

Eredmények: A vérlebecsátás azonos mértékben csökkentette a légúti ellenállást (Raw) mindkét csoportban, melyet a folyadékpótlás visszaállított. A szöveti elasztancia (H) értéke hasonlóan változott mindkét csoportban, azonban az 5. vérkivétel követően a 3:1 csoportban H értéke szignifikánsan magasabb volt (5419 ± 260 [SE] vs 6776 ± 774 H₂Ocm/l, $p < 0,05$). A légzőrendszeri szövetek nagyobb fokú merevsége a 3:1 csoportban nagyobb fokú nedves-száraz tömegarányal is járt ($4,3 \pm 0,1$ vs $4,7 \pm 0,1$, $p < 0,03$).

Következtetés: Vérvessztés 1:1 és 3:1 arányú folyadékpótlása nem okoz különbséget Raw változásaiban. A 3:1 csoportban tapasztalható nagyobb fokú H-emelkedés és nedves-száraz tömegarány kiterjedtebb pulmonális ödémaképződésre utal. Eredményeink alapján magas krisztalloid-vér aránnyal végzett folyadékpótlás esetén a pulmonális ödémaképződés megelőzése különös figyelmet igényel.

E4.4 A vázizom kalciumhomeosztázisának megváltozása miotóniás disztrófiában

Szentesi Péter¹, Dienes Beatrix¹, Vincze János¹, Nasreen Sultana², Bernhard E. Flucher², Csernoch László¹

¹DEBRECENI EGYETEM ÁOK ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECEN, MAGYARORSZÁG;

²INNSBRUCKI ORVOSI EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET, INNSBRUCK, AUSZTRIA

Az L-típusú felszültségvezérelt kalciumcsatorna embrionális változata (CaV1.1e) megváltozott feszültségérzékenységet és kapuzási mechanizmust mutat a felnőtt izomban találhatóhoz képest. Az utóbbi csak lassan nyílik meg magasabb depolarizációknál és nem folyik át rajta kalcium egy akcióspotenciál alatt. Ezzel ellentétben a CaV1.1e-en befolyó kalciumionok jelentősen hozzájárulnak a depolarizációval kiváltott kalciumtranziensek amplitúdójához újszülött izomban és izomtenyészetben. Az általunk használt genetikusan módosított egerek (CaV1.1ΔE29) csak az embrionális CaV1.1e típust expresszálják és felnőtt korukra is megőrzik annak kalciumpermeabilitási tulajdonságait. Így a miotóniás disztrófia izombetegségben tapasztaltakat jól modellezzük.

Ezen egerek *m. flexor digitorum longus* izmából enzimatikusan izolált intakt izomrostokon elemi kalciumfelszabadulási eseményeket (kalcium sparklet) mértünk fluo-8 kalciumérzékeny fluoreszcens festékkel gyors konfokális mikroszkóppal.

Míg a kontrollállatok izomrostjain nem detektálhatóak ilyen események, addig a CaV1.1ΔE29 egereken spontán alakultak ki a sparkletek $9,2 \cdot 10^{-4} \pm 6 \cdot 10^{-4}$ Hz/ μm^2 frekvenciával (4 egér, 19 rost; átlag \pm SEM). Az extracelluláris kalcium megvonásával és 5 μM nizoldipin csatorna gátló-szer alkalmazásával igazoltuk a külső kalcium trigger szerepét a sparkletek kialakulásában, mivel mindkét esetben teljesen megszűntek az elemi események. A megtalált sparkletek (n=311) $0,287 \pm 0,005$ ($\Delta F/F_0$) átlagos amplitúdóval, $3,05 \pm 0,05$ μm félértékszélességgel és 235 ± 4 ms hosszúsággal rendelkeztek. Ezek az értékek jelentősen eltérnek a korábban szaponinnal permeabilizált felnőtt emlős harántcsíkolt izomrostokon talált kalcium sparkok paramétereitől. Mindezeket a változásokat a CaV1.1e tartós expressziója eredményezheti a felnőtt vázizomrostokon és ez szerepet játszhat miotóniás disztrófiában is.

Támogatta: OTKA-NN107765, TÁMOP-4.2.4.A./2-11-1-2012-0001.

E4.5 A szfingozin-1-foszfát jelátviteli útvonalai a simaizom-kontrakcióban

Móré Dorottya¹, Panta Rita¹, Ruisanchez Éva¹, Stefan Offermanns², Benyó Zoltán¹

¹ SEMMELWEIS EGYETEM, KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST;

² MAX PLANCK INSTITUTE FOR HEART AND LUNG RESEARCH, BAD NAUHEIM, GERMANY

Bevezetés: Kísérleteink során a szfingozin-1-foszfát (S1P) érsimaizomra gyakorolt hatását, és az annak háttérében álló jelátviteli útvonalat vizsgáltuk.

Anyag és módszer: Felnőtt hím vad típusú, valamint az S1P₂-, vagy S1P₃-receptorra ill. a G_{α12/13}-fehérjékre deficiens (KO) egerek mellkasi aorta szegmentjeinek izometriás tónusát mértük miográf segítségével. Megvizsgáltuk 10 μM S1P hatását mind fiziológiás (4 mM), mind emelkedett (6-8 mM) extracelluláris K⁺-koncentráció ([K⁺]_e) jelenlétében.

Eredmények: Fiziológiás [K⁺]_e esetén az S1P csupán enyhe értónusváltozást okozott (21,3±5%, n=10). Kissé emelkedett (6 mM) [K⁺]_e önmagában nem emelte az értónust, az S1P hozzáadása azonban jelentős vazokonstrikciót hozott létre (39,3±6,7%, n=22) melynek mértéke tovább fokozódott 8 mM [K⁺]_e mellett (54,2±6,2%, n=22).

További kísérleteinket 8 mM [K⁺]_e mellett végeztük. Az S1P vazokonstriktor hatása hiányzott S1P₂-KO és G_{α12/13}-KO erekben, míg az S1P₃-KO erekben változatlan maradt (44±7,2%, n=11). A Rho-kináz-gátló Y-27632 (10 μM) jelenlétében vad típusú erekben jelentősen lecsökkent az S1P-okozta vazokonstrikció (17,8±3%, n=29).

Következtetés: Az S1P kissé emelkedett K⁺-koncentráció mellett jelentősen fokozza az értónust izolált egér aortában. Ezt a hatást az S1P₂-receptor, a G_{α12/13}, és a Rho-kináz közvetíti. A jelenség patológiás értónusfokozódás kialakulásához járulhat hozzá olyan kórállapotokban, ahol szisztémás (hiperkalémia) vagy lokális (iszkémia) folyamatok miatt az érsimaizom emelkedett K⁺-koncentrációnak van kitéve.

Támogatás: OTKA K-101775 és K-112964.

E4.6 Kapnográfias alaktényezők és holttér paraméterek meghatározása számítógépes módszerekkel

Tolnai József¹, Peták Ferenc¹, Babik Barna²

¹ SZTE ÁOK, ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET;

² SZTE ÁOK, ANESZTEZIOLOGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS INTÉZET

Bevezetés: A kapnogram görbe a kilégzett gázkeverék CO₂ koncentrációjának ábrázolása, mely a légútbiztosítás mellett hasznos információval szolgálhat a ventilációs heterogenitásról, a légutak és a parenchyma állapotáról, illetve a pulmonális keringésről. A mai kapnográfok a kilégzés végi CO₂ koncentráción kívül kevés kvalitatív információt nyújta-

nak. Célunk olyan jelalak elemző módszer kifejlesztése volt, mely a kapnográfias alaktényezők és holttér paraméterek kvantitatív értékeinek elemzésére alkalmas.

Anyag és módszer: Főáramú kapnogram görbéket és a légzési áramlást rögzítettünk elektív szív műtetre került lélegeztetett betegeken anesztézia indukciót követően (n=101). Saját fejlesztésű szoftver segítségével meghatároztuk a II. és a III. fázis meredekségeket, mind az idő ($S_{\text{II}T}$, $S_{\text{III}T}$), mind pedig a térfogat ($S_{\text{II}V}$, $S_{\text{III}V}$) függvényében. Kiszámítottuk a fázisok közötti változási sebességet az idő ($D_{2\text{min}T}$) és a térfogat ($D_{2\text{min}V}$) függvényében. Fowler (V_{DF}), Bohr (V_{DB}) és Enghoff (V_{DE}) holttereket számoltunk.

Eredmények: A kapnogramból számított alaktényezők megbízható értékeket szolgáltatnak a II. ($S_{\text{II}T}$: 268 ± 8 Hgmm/s; $S_{\text{II}V}$: 477 ± 16 Hgmm/l) és III. fázisok meredekségéről ($S_{\text{III}T}$: $0,27 \pm 0,05$ Hgmm/s; $S_{\text{III}V}$: $7,1 \pm 0,6$ Hgmm/l), valamint a fázisátmenetről ($D_{2\text{min}T}$: -2678 ± 106 Hgmm/s², $D_{2\text{min}V}$: 6878 ± 457 Hgmm/l²). A módszer lehetővé tette továbbá az anatómiai és élettani holtterek légzési ciklusonkénti meghatározását (V_{DF} : 115 ± 3 ; V_{DB} : 120 ± 3 ; V_{DE} : 214 ± 6 ml).

Következtetés: A kapnogram görbék kvantitatív kiértékelése értékes információt nyújt a légzőrendszer és a pulmonáris keringés állapotáról. Az így nyerhető adatok azonnali, betegség melletti megjelenítése nagyban hozzájárulhat a kapnográfia diagnosztikus értékének növekedéséhez, és a betegek magasabb színvonalú ellátásához.

Támogató: TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001

E5.1 A hidrogén szulfid és poliszulfidok szenzoros neuronok által mediált hatásai

Pintér Erika¹, Pozsgai Gábor¹, Sággy Éva¹, Hajna Zsófia¹, Bagoly Teréz¹, Szőke Éva¹, Aisah Aoodoo², Szőke Éva¹, Susan D. Brain²

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET¹,
PÉCS; BHF CARDIOVASCULAR CENTRE OF EXCELLENCE AND CENTRE OF
INTEGRATIVE BIOMEDICINE, KING'S COLLEGE², LONDON UK

A H₂S kismolekulájú gázmediátor. Kísérleteink célja az volt, hogy analizáljuk a tranzien receptor potenciál ankyrin 1 (TRPA1) receptorok szerepét a H₂S donorok és poliszulfidok-indukálta [Ca²⁺] beáramlásban, és a calcitonin gén-rokon peptid (CGRP) felszabadulásban in vitro, valamint az egérfülon kiváltott vazodilatációban in vivo.

A [Ca²⁺] beáramlást fura-2-AM fluorescens indikátorral vizsgáltuk TRPA1^{+/+} and TRPA1^{-/-} egerekből készült trigeminális ganglionsejt (TRG) tenyészeteken. A sejtekre H₂S donorokat (NaHS, Na₂S) vagy poliszulfidokat (DMTS, K₂S_x) adtunk. Radioimmunoassay-vel mértük a H₂S donorok és poliszulfidok által indukált CGRP felszabadulást izolált patkány tracheából. A mikrocirkulációt laser Doppler képalkotóval regisztráltuk. Az egerek fülére NaHS-t kentünk. A capsaicin-érzékeny neuronokat resiniferatoxin (RTX) előkezeléssel deszenzibilizáltuk. CGRP receptor antagonistá BIBN4096-ot, neurokinin-1 receptor antagonistá CP99994-

et, illetve K⁺ATP csatorna blokkoló glibenclamidot használunk. Összehasonlítottuk az α -CGRP^{-/-} and Tacr1^{-/-} KO egerek véráramlás értékeit a vad alomtársaikkal.

A H₂S donorok és poliszulfidok fokozták a [Ca²⁺]_i-t vad típusú egerek TRG sejtjeiben, de nem hatottak TRPA1^{-/-} állatokban. A H₂S donorok és poliszulfidok TRPA1-függő CGRP felszabadulást okoztak patkány tracheából. A NaHS dilatálta az ereket az egérfülben. Az RTX előkezelés, a BIBN4096, a CP99994 csökkentette a NaHS-sel kiváltott válaszokat. A NaHS-okozta vazodilatáció szignifikánsan kisebb volt Tacr1^{-/-} és α -CGRP^{-/-} egereknél vad társaikhoz képest.

Eredményeink alapján arra következtetünk, hogy a H₂S és poliszulfidok dóziszfüggően aktiválják a TRPA1 receptort a szenzoros neuronokon. Az aktiváció CGRP felszabadulást okoz. A mechanizmusnak szerepe lehet a fájdalomérzésben és a neurogén gyulladásban.

Támogatás: KTIA_NAP_13-1-2013-0001, OTKA NN-114458

E5.2 A transient receptor potential melastatin 3 (TRPM3) foszfoinozitol regulációja

Tóth István Balázs^{1,2}, Maik Konrad³, Debapriya Ghosh¹, Florian Mohr³, Christian R. Halaszovich³, Michael Leitner³, Joris Vriens^{1,4}, Johannes Oberwinkler³, Thomas Voets¹

¹LABORATORY OF ION CHANNEL RESEARCH AND TRP RESEARCH PLATFORM LEUVEN (TRPLE), ⁴LABORATORY OF OBSTETRICS AND EXPERIMENTAL GYNAECOLOGY, KU LEUVEN, LEUVEN; ²DE-MTA „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, MOLEKULÁRIS MEDICINA KUTATÓKÖZPONT, ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM ÁOK, DEBRECEN; ³INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE, PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG, MARBURG

A TRPM3 egy hőérzékeny ioncsatorna, ami a neuroszteroid pregnenolon szulfáttal is aktiválható. A hátsógyöki és trigeminális szenzoros neuronokon szerepet játszik fájdalmas kémiai és hőingerek érzékelésében, a pancreas béta sejtjein pedig fokozza az inzulinelválasztást. Habár sokoldalú élettani szerepéről egyre többet tudunk, a TRPM3 aktivitásának sejtszintű szabályozása alig ismert. Jelen munkánk során a plazmamembránban található foszfatidil-inozitol foszfátok (PIP-ok) szerepét vizsgáltuk a TRPM3 regulációjában elektrofiziológiai és funkcionális képpalkotó technikák segítségével. Inside-out patch clamp méréseink során azt tapasztaltuk, hogy a HEK-293T sejteken kifejezett TRPM3 aktivitása hirtelen megnő, majd fokozatosan deszenzitizálódik a membrán kiszakítását követően. A membrán citoplazmatikus oldalára alkalmazott foszfatidilinozitol 4,5-biszfoszfát (PI(4,5)P2) valamint adenosin 5'-trifoszfát (ATP) mediált PIP reszintézis a TRPM3 aktivitását helyreállítja. A PI(4,5)P2 lebontása a plazmamembránban indukálható foszfatidil-inozitol 5-foszfátok segítségével részlegesen csökkenti a TRPM3 aktivitását, akárcsak a foszfolipáz C receptor mediált aktivációja. Különböző vízdékony PIP analógokat vizsgálva azt

találtuk, hogy a PI(3,4,5)P3 a PI(4,5)P2-nél is hatékonyabban fokozza a TRPM3 aktivitását, ugyanakkor a hosszú zsírsavláncú PI(4,5)P2 analógok még hatékonyabbnak bizonyultak. Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy a membránban található PIP-ok a TRPM3 fontos regulátorai és jelentősen befolyásolhatják a TRPM3-hoz kapcsolódó szenzoros folyamatokat.

E5.3 Emelkedett poli(adp-ribóz)polimeráz crohn-beteg gyermekekben

Béres Nóra Judit¹, Szabó Gergő², Benkő Rita², Borka Katalin³, Veres-Szekély Apor⁴, Heiningger Szabolcs², Szabó Attila¹, Vannay Ádám^{1,4}, Veres Gábor¹, Horváth Eszter M.²

¹ SEMMELWEIS EGYETEM, I.SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA, BUDAPEST;

² KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ- ÉS HUMÁN ÉLETTAN INTÉZET, BUDAPEST;

³ II.SZ. PATOLÓGIA INTÉZET, BUDAPEST;

⁴ MTA-SE, GYERMEKGYÓGYÁSZATI ÉS NEPHROLÓGIAI KUTATÓCSOPORT

A Crohn-betegség (CD) patomechanizmusa jelenleg még nem pontosan tisztázott, ugyanakkor a poli(ADP-ribóz)polimeráz (PARP) aktiváció jelentőségét számos korábbi kutatás felveti. Jelenleg azonban még nincs ezzel kapcsolatos humán vizsgálat, így célunk a lokális PARP aktiváció meghatározása CD gyermekek vastagbél biopsziás mintáin. A TNF- α , melynek expresszióját a PARP befolyásolja, központi szerepet játszik CD-ben, ugyanakkor kapcsolatuk CD-ben jelenleg még nem tisztázott. Így a TNF- α PARP aktivációra kifejtett hatását HT-29 colon epiteliális sejteken vizsgáltuk.

Vizsgálatainkat CD gyermekek makroszkóposan ép és kóros, valamint nem colitises gyermekek biopsziáin végeztük. A PARP aktiváció meghatározásához anti-PAR immunhisztokémiát végeztünk. PARP-1 mRNS meghatározás biopsziás mintákon és TNF- α -val inkubált HT-29 sejteken RT-PCR-el történt.

A PAR festődés mértéke emelkedett CD-ben a kontroll csoporthoz képest. A PARP aktiváció korrelált a CD-re jellemző aktivitási index-el, a neutrofil, limfocita számmal és a C-reaktív protein szinttel. A PARP-1 expresszió emelkedett a makroszkóposan kóros biopsziákban a kontrollhoz képest és a TNF- α kezelt HT-29 sejtekben.

Crohn-beteg gyermekek vastagbél nyálkahártyájában emelkedett PARP aktiváció figyelhető meg, mely jól korrelál a gyulladás súlyosságával és a betegség klinikai aktivitásával. Az TNF- α hatására megemelkedő PARP expresszió jelezheti a TNF- α szerepét az építél sejtekben kialakuló PARP aktivációban. További kutatások tisztázhatják a PARP aktiváció pontos szerepét a CD patomechanizmusában, valamint a PARP gátlók potenciális terápiás targetként való alkalmazhatóságát.

OTKA-PD113022, -K105530, -PD83431, -PD105361, Lendület LP008/2014 és KMR_12-1-2012-0074, H. E. M. Bolyai János ösztöndíjas.

E5.4 Patkány CARPA: Új kísérleti modell nanoszerek káros mellékhatásainak immuntoxikológiai és biztonságfarmakológiai vizsgálatára

Dézsi László¹, Mészáros Tamás¹, Mark Hennies², Fülöp Tamás¹, Hamar Péter³, Rosivall László³, Marielouise Wippermann², Szebeni János^{1,4}, Szénási Gábor³

NANOMEDICINA OKTATÓ ÉS KUTATÓ KÖZPONT¹, BUDAPEST; SEMMELWEIS EGYETEM, BUDAPEST; TECO-MEDICAL², SISSACH – SWITZERLAND; KÖRÉLETTANI INTÉZET³, SEMMELWEIS EGYETEM, BUDAPEST, SEROSCIENCE KFT.⁴, BUDAPEST.

Bevezetés: A diagnosztikus vagy terápiás célra alkalmazott nanoszerek nagyban növelik a hatékonyságot, azonban új biztonsági problémákat is felvetnek. Már az első kezelés során is megfigyelhető tünetek lehetnek légszomj, pulmonális hipertónia, arrhythmia, vérnyomás csökkenés, súlyos esetben anafilaxiás sokk, szívleállás is bekövetkezhet. Ennek hátterében a komplement (C) rendszer áll, ezért ezt C aktivációval kiváltott pszeudoallergiának, CARPA-nak nevezzük. A hatásmechanizmus és a biztonsági vizsgálatok elvégzésére a sertés a legalkalmasabb, mert a tünetek nagyon hasonlóak az emberéhez, és alacsony dózissal kiválthatók. Célunk annak felderítése volt, hogy a patkány hasonlóan alkalmas-e a CARPA vizsgálatára.

Anyag és módszer: A hím Wistar patkányokat thiobutabarbitallal (120 mg/kg i.p.) altattuk, és az a. és v. femoralisba, ill. az a. carotisba, ill. esetenként a v. jugularison keresztül a jobb kamrába polietilén kanült vezetünk. A tesztanyagokat (zymosan (Z), 10 mg/kg; kobraméreg faktor (CVF), 12.5 IU/kg; AmBisome (A), 22 mg foszfolipid/kg; ill. oldószert). A tesztanyag beadása előtt, valamint 1-3-5-10-30 perccel a beadás után vért vettünk. Az artériás vérnyomást, ill. a jobb kamrai nyomást folyamatosan regisztráltuk. A C aktiválás mérésére antitesttel érzékenyített birka vvt-s-eken alapuló hemolízis esszét alkalmaztuk. A komplement C3 fogyást Pan-C3 teszttel SC5b-9 konverzió után, a TXB2 meghatározást ELISA kittel végeztünk. A hematológia paramétereit Abacus készülékkel (Diatron, Budapest) mértük.

Eredmények: Az oldószert (fiziológiás sóoldat) egyik paraméterben sem okozott szignifikáns változást. A két C aktiváló referens anyag (Z és CVF) beadása után a vérnyomás szinte azonnal csökkenni kezdett, és 10 perccel a kezelés után jelentős hipotenzió alakult ki, ami a 30. percre részben rendeződött. A hemolízis teszt jelentős C fogyást jelzett, és a C3 szint is csökkent. A legnagyobb csökkenés a C esetén is 10 percnél volt, de később a C, ill. C3 szintek nem változtak. A fehérvérsejtek és a trombociták száma is nagymértékben csökkent, ezzel párhuzamosan a TXB2 koncentráció emelkedett. Ez utóbbi változások maximumát hamarabb, 5 percnél láttuk, majd a paraméterek a kontroll szinthez közeledtek. A jobb kamrai szisztolés nyomás minden vizsgált esetben emelkedett, vagyis pulmonális hipertenzió alakult ki. A liposzómás amfotericin B-t tartalmazó A hasonló, de kevésbé jelentős változásokat okozott. A hemolízis teszttel mért átlagos C fogyás és az átlagos C3 fogyás között szignifikáns vagy közel szignifikáns korrelációt tapasztaltunk. Hasonló összefüggést láttunk a vérnyomás és az átlagos C fogyás között, ami az A kezelés után különösen szoros volt.

Következtetés: Jelen vizsgálatokban első alkalommal mutattuk ki, hogy a patkányban minden korábban ismert keringési, pulmonális és hematológiai reakció megfigyelhető egy liposzómás nanogyógyszer beadása után, és ezzel párhuzamosan a komplement rendszer aktivációja is megfigyelhető. Bár a patkány kevésbé érzékeny, mint a sertés, magas dózisok alkalmazása esetén alkalmas mind a CARPA mechanizmusának vizsgálatára, mind biztonsági tesztek elvégzésére.

Támogatás: National Office for Research and Technology, Grant No. TECH_08_D1 (NANOMEDI); EU project FP7-NMP-2012-LARGE-6-309820 (NanoAthero).

E5.5 A zsírsavamid-hidroláz (FAAH) - Új célpont a bőr gyulladásos betegségeinek kezelésében

Oláh Attila¹, Ambrus Lídia¹, Herczeg-Lisztes Erika¹, Szöllösi Attila Gábor¹, Nicolussi Simon², Gertsch Jürg², Bíró Tamás^{1,3}

¹MTA-DE „LENDÜLET” SEJTÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, ÉLETTANI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN; ²UNIVERSITY OF BERN, BERN;

³IMMUNOLÓGIAI INTÉZET, DEBRECENI EGYETEM, ÁOK, DEBRECEN

Bevezetés: A gyulladásgátló hatású endokannabinoidok ([eCB] pl. anandamid [AEA]) a bőr biológiai folyamatainak központi regulátorai. Kísérleteink során az AEA-ot lebontó zsírsavamid-hidroláz (FAAH) szerepét vizsgáltuk a bőr gyulladásos folyamatainak szabályozásában.

Anyag és módszer: Primer és immortalizált humán hámsejtek FAAH expresszióját RT-qPCR, Western blot és aktivitás assay segítségével vizsgáltuk. A FAAH immunregulatórikus szerepét szelektív inhibitorokat felhasználva, Toll-like receptor (TLR) aktivációval kiváltott gyulladásos modellben RT-qPCR és ELISA módszerekkel követtük nyomon. Az *in vivo* vizsgálatokhoz az atópiás dermatitisz (AD) állatmodelljét (NC/Tnd egerek) használtuk.

Eredmények: A FAAH aktivitás jelentősen nőtt a hámsejtekben TLR-aktivációt követően. A FAAH gátlása a CB1 és -2 receptorok indirekt serkentésével kivédte a TLR-aktiváció *in vitro* gyulladást indukáló hatását; a topikálisan alkalmazott FAAH-inhibitorok pedig az AD kezelésében alkalmazott tacrolimusszal egyező hatékonysággal csökkentették az NC/Tnd egerek tüneteit.

Következtetés: A bőr gyulladásos folyamataiban az eCB szint FAAH-mediált csökkenése fontos szerepet játszhat, így a topikálisan adagolt FAAH-gátlók hatékonyak lehetnek ezek kezelésében.

Támogatók: „Lendület” LP2011-003/2014, OTKA 105369, OTKA 101761, TÁMOP-4.2.2./A-11/1/KONV-2012-0025, TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001, Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittell

PE6. Altering motor costs in Parkinson's disease with non-invasive brain stimulation

Yousef Salimpour¹, Zoltan Mari², and Reza Shadmehr¹

LABORATORY FOR COMPUTATIONAL MOTOR CONTROL, DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING¹ AND DEPARTMENT OF NEUROLOGY², JOHNS HOPKINS SCHOOL OF MEDICINE

Introduction: In Parkinson's disease (PD), the brain may be capable of producing normal motor commands, but appears to require greater than normal effort. What is the nature of this effort cost and can it be altered?

Materials and methods: We measured the effort associated with force production in the arms of PD patients.

Results: We found a direction-dependent, lateralized pattern that was well explained by the direction-dependent lateralization of unimanual signal-dependent noise: the directions for which the brain was less willing to assign force to an arm were generally the directions for which that arm had greater unimanual noise. Using bilateral transcranial direct current stimulation to the motor cortex we were able to alter the noise, and found a reduced subjective cost of force, and improved motor symptoms. In a long-term study, we observed that repeated stimulation produced reductions in clinical motor symptoms of PD and improvements in quality of life.

Conclusion: Our results may help develop a noninvasive, low-risk, effective treatment modality for PD, a potentially game-changing addition to the current therapeutic armamentarium.

PE7. Luminális proteázok szerepe a vastagbél megbetegedéseiben

Annaházi Anita^{1,2}, Molnár Tamás¹, Farkas Klaudia¹, Rosztóczy András¹, Inczefi Orsolya¹, Gecse Krisztina¹, Földesi Imre¹, Ábrahám Szabolcs³, Helene Eutamene⁴, Vassilia Theodorou⁴, Lionel Bueno⁴, Lázár György³, Wittmann Tibor¹, Róka Richárd¹

¹ SZTE I.SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA, SZEGED; ² TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN, LEHRSTUHL FÜR HUMANBIOLOGIE, FREISING-WEIHENSTEFAN, NÉMETORSZÁG; ³ SZTE SEBÉSZETI KLINIKA, SZEGED; ⁴ TOXALIM UMR 1331 INRA/INP/UPS, NEURO-GASTROENTEROLOGIE ET NUTRITION, TOULOUSE, FRANCIAORSZÁG

A gasztrointesztinális traktus lumenében számos proteáz megtalálható, melyek az emésztésen kívül jelzőmolekulaként is funkcionálnak. Korábbi vizsgálataink kimutatták, hogy a szerin-proteáz (SP) aktivitás emelkedett hasmenéssel járó irritábilis bél szindrómás

(IBS-D) betegek székletében. A SP-ban gazdag széklet felülúszója a proteáz-aktivált receptor (PAR)-2-n keresztül fokozza a permeabilitást egérbélen, és vastagbelükbe infundálva zsigeri hiperszenzitivitást vált ki, melyek alapján a fokozott SP aktivitás szerepet játszhat az IBS-D patogenezisében. A széklet SP aktivitás colitis ulcerosában (CU) is emelkedett, azonban itt a neutrofil granulocitákból felszabaduló cathepsin-G (Cat-G) szerepe az elsődleges. CU betegek Cat-G-ben gazdag széklete a PAR-4 aktivációja révén vált ki permeabilitás fokozódást egérbélen, és – ellentétben az IBS-D betegek széklet-felülúszójával – egerek vastagbelébe infundálva csökkent fájdalomérzést okoz. Ezen kívül gyulladást is kivált az egerek vastagbelében, így feltehetőleg kóroki szerepe van CU-ban. További vizsgálataink kimutatták, hogy a cisztein-proteázok (CP) aktivitása az előző két kórképben nem, viszont a székrekedéssel járó IBS (IBS-C)-s betegek egy csoportjának székletében fokozott. IBS-C-s betegektől származó, fokozott CP aktivitású széklet egérbélbe infundálva és humán vastagbél epitheliális szövettenyészetben is lebontja az okkludint és fokozott permeabilitáshoz vezet, melynek megfelel a betegektől származó vastagbél biopszia csökkent okkludin protein expressziója is. Egerek vastagbelébe infundálva a CP-okban gazdag széklet PAR-tól független módon zsigeri hiperszenzitivitást okoz. Újabb vizsgálataink során CU-s betegek székletében emelkedett mátrix-metalloproteáz-9 (MMP-9) szintet is találtunk, melynek kóroki szerepe még nem ismert, azonban eredményeink alapján jó diagnosztikus markerként használható IBS-D és CU elkülönítésére, illetve ismert CU betegek esetén a betegség aktivitásának felmérésére. Legutóbbi vizsgálataink azt is igazolták, hogy a széklet MMP-9 vastagbél tumorok kiszűrésére is alkalmazható.

E6.1 Az ARHGAP25 lehetséges szerepe a fehérvérsejtek migrációjában

Csepányi-Kömi Roland^{1,2}, Bartos Balázs¹, Lévai Petra¹, Wisniewski Éva¹, Angela Kurz², Susanne Bierschenk², Ligeti Erzsébet¹, Markus Sperandio²

SEMMELWEIS EGYETEM ÉLETTANI INTÉZET¹, BUDAPEST; LUDWIG-MAXIMILIANS UNIVERSITÄT, WALTER BRENDDEL CENTER OF EXPERIMENTAL MEDICINE², MÜNCHEN

Bevezetés: A Rac GTPáz az aktin polimerizáció, így a neutrofil granulociták mozgásának fontos szabályozója. E folyamatban érintett gátló fehérjéjét (GTPáz aktiváló proteinjét-GAP) ezidáig azonban nem azonosították. Korábbi adataink szerint a fehérvérsejt-specifikus ARHGAP25 RacGAP lehet a folyamat egyik szabályozója. Jelen kutatás során az ARHGAP25 hatását vizsgáltuk a transzendotheliális migrációra.

Anyag és módszer: A kísérletekhez ARHGAP25^{-/-} (KO) egértörzset használtunk. A neutrofilek migrációját TNFa stimulust követően, Giemsa-val festett cremaster izom preparátumokon, ill. tioglikoláttal indukált peritonitis modellben vizsgáltuk. Az f-aktin mennyiségét, a sejtfelszíni receptorok expresszióját, valamint az ICAM-1 kötődését az LFA-1-hez áramlási citométerrel határoztuk meg. Az aktív Rac mennyiségbeli változásait pull-down assay-vel vizsgáltuk.

Eredmények: TNF α kezelés hatására jelentősen nőtt a neutrofilek kilépése az érpályából a KO egerek cremasterében. A peritonitis modellben ezzel szemben csak kis mértékben nőtt a neutrofilek száma a vad típushoz képest. Ugyanakkor nem tapasztaltunk változást sem a sejtfelszíni receptorok expressziójában, sem az LFA-1 ligandkötésében, melyek magyarázhatnák a tapasztalt különbségeket. Megfigyeltük azonban az aktív Rac és az f-aktin mennyiségének növekedését a KO neutrofilekben. A Rac-aktivitás legnagyobb mértékben az opsonizált zymosan stimulus hatására emelkedett, amely főként a Mac-1 integrinen keresztül jeltávitelt indukál.

Következtetések: Eredményeink szerint az ARHGAP25 a Rac és az aktin-citoszkeleton regulációján keresztül részt vesz a leukociták transzendentáliás migrációjának szabályozásában. Valószínűsíthető továbbá, hogy az ARHGAP25-Rac-aktin együttműködésben az integrin receptorok is érintettek lehetnek.

E6.2 Antibakteriális mikrovezikulák keletkezését kiváltó jelátviteli utak neutrofil granulocitában

Lőrincz M. Ákos, Bartos Balázs, Szombath Dávid, Mócsai Attila és Ligeti Erzsébet

SEMMEIWEIS EGYETEM, ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST

Bevezetés: Munkacsoportunk korábban leírta, hogy opsonizált baktériumok hatására az emberi neutrofilek antibakteriális extracelluláris vezikula (EV) termeléssel válaszolnak. Az EV-termelést kiváltó jelátvitel azonban még ismeretlen. Genetikailag módosított ege-
reken és részlegesen aktivált emberi neutrofileken vizsgáltuk az EV-termelésben szerepet játszó receptorokat és adapterfehérjéket.

Módszerek: Kísérleteinkben egér (vad típusú, CD11b, CD11a, CD18, FcR γ -lánc, DAP12, Src-kináz hiányos állatok) csontvelőből preparált polimorfonukleáris (PMN) sejteket, illetve emberi perifériás vérből származó PMN-eket használtunk. Az EV-termelést opsonizálatlan, komplementhiányos szérummal, vagy teljes szérummal opsonizált zimozán részecskékkel stimuláltunk. Ezután kétlépcsős centrifugálással EV-eket preparáltunk, amelyeket áramlási citométerrel és fehérjemennyiség meghatározással számszerűsítettünk. A PMN-ek fagocitózisát áramlási citométerrel vizsgáltuk.

Eredmények: Az egér PMN-ek opsonizált zimozán kiváltotta EV-termelése nagymértékben csökken CD11b és CD18 integrinek hiányában, de megtartott marad CD11a, FcR γ -lánc, DAP12, Src-kináz hiányos állatok esetében. Az egér PMN-ek fagocitózisához elengedhetetlen a CD11b, CD18 integrinek és az Src-kinázok jelenléte. Az emberi PMN-ek fagocitózisában mind az Fc-receptorok, mind az integrinek szerepet játszanak, azonban az integrin jelátvitel az EV-termeléshez is elengedhetetlen.

Következtetés: Mind az egér, mind az emberi neutrofilek EV-termelése integrin jelátvitel függő, de a fagocitózistól független folyamat.

E6.3 Új távlatok a nyirokrendszer fejlődésének és funkciójának kutatásában

Jakus Zoltán^{1,2}

SEMMELWEIS EGYETEM, ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST¹;

MTA-SE „LENDÜLET” NYIROKÉLETTANI KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST²

A nyirokerek fejlődését specifikus nyirokér-növekedési faktorok irányítják az embrionális periódusban, azonban a folyamat részletei sokkal kevésbé tisztázottak a vérerek növekedését koordináló mechanizmusokkal összevetve. Az utóbbi évek jelentős előrelépést hoztak a nyirokér-növekedést irányító mechanizmusok megértésében, amihez kapcsolódóan a CCBE1 nyirokér-növekedési faktort vizsgáljuk. A nyirokrendszer fejlődését irányító mechanizmusok feltárása és a folyamat részletes feltérképezése előfeltétele az új és hatékony terápiás megközelítések kifejlesztésének.

A nyirokrendszer egy nyílt kapilláris hálózat, amely a vérerekből az szövet-közi térbe szivárgott folyadékot és fehérjéket szállítja vissza a keringésbe. A folyadékgyensúly szabályozásán túl az utóbbi években számos olyan folyamatban azonosították a nyirokrendszer működésének a jelentőségét, amelyekben korábban fel sem merült az esetleges szerepük. Ehhez kapcsolódóan munkatársaimmal feltártuk, hogy a pulmonális nyirokerek működése, a nyirokműködés nem várt funkciójaként, az embrionális időszakban kritikus szerepet játszik a tüdő tágulékenységének kialakulásában, ezáltal jelentősen hozzájárul az első légvétel sikerességéhez. A kutatásaink rávilágítottak arra, hogy az újszülöttkori légzési elégtelenség kialakulása nem csupán a felületaktív anyag (surfactant) termelés zavarának a következménye lehet, hanem egyéb mechanizmusok is fontosak az embrionális időszak végén a tüdő felkészítésében az újszülöttkori légzésre, azonban a folyamat pontos háttere még nem tisztázott.

Az utóbbi évek tehát jelentős előrehaladást hoztak a nyirokér-növekedést irányító faktorok megismerésében. Fény derült továbbá a nyirokrendszer korábban nem várt funkcióira, amelyek zavara betegségek kialakulásához vezethet, azonban továbbra is sok a megválaszolatlan kérdés, korábban nem vizsgált terület. A nyirokműködés élettani és kóreltani szerepének feltárása hozzájárulhat egyes betegségek hatékonyabb kezeléséhez.

E6.4 mTOR és Notch jelátviteli út aktivitásának és a két útvonal kölcsönhatásának vizsgálata Hodgkin-limfómákban

Tóth Mónika Tünde, Nagy Noémi, Márk Ágnes, Molnár Anna, Sebestyén Anna

SEMMEIWEIS EGYETEM, I. PATOLÓGIAI INTÉZET, BUDAPEST

Bevezetés: Az mTOR (mammalian target of rapamycin) kináz és Notch fehérjék aktivitása fontos szerepet játszanak a limfoid sejtek differenciációjának, proliferációjának és túlélésének szabályozásában. Munkánk során az mTOR és Notch útvonalak befolyásolásával tanulmányoztuk a fehérjék jelátviteli hálózaton belüli kommunikációját Hodgkin-limfóma (HL) sejtvonalakban. Ezzel párhuzamosan a két fehérje expresszióját és aktivitását is vizsgáltuk humán biopsziás mintákban.

Anyag és módszer: HL sejtvonalakban (KMH2, L1236, DEV) és humán biopsziás mintákban a fent említett útvonalak elemeinek expresszióját és aktivitását jellemeztük immunhisztokémia, RT-PCR, Western blot technika és mutációs vizsgálatok segítségével. A két útvonal kapcsolatát és ennek hatását in vitro kezelések során, proliferáció (AlamarBlue teszttel) és apoptózis méréssel (FACS) tanulmányoztuk.

Eredmények: Kutatásaink során humán Hodgkin-limfómás (HL) biopsziás mintákon és sejtvonalakon kimutattuk az mTOR és Notch1 útvonalak aktivitását. HL sejtvonalakon különböző Notch1 és mTOR útvonalakat gátló szerekkel és ezek kombinációjával eltérő hatékonysággal sikerült apoptózist indukálnunk és proliferációt gátolnunk. Igazoltuk, hogy a magas mTOR aktivitás és Notch1 aktiváció hátterében nem a két szignált reguláló ubiquitin ligáz (FBXW7) és Notch1 gének mutációja áll.

Következtetések: Megfigyeléseink alapján, Hodgkin-limfómákban az mTOR aktivitás gátlása felülírhatja a Notch szignál aktivitását, és akár önmagában hatásos terápiás eszköz lehet. Természetesen azonban, mindez nem zárja ki azt a lehetőséget, hogy in vivo a kétféle útvonal kombinált gátlása hatékonyabb lehet, melynek további részletesebb vizsgálatára a jövőben még szükség lesz.

S12.1 A nod-like receptorok szabályozása és az inflammaszómák aktivációja agyi endotélsejtekben

Nyúl-Tóth Ádám, Nagyőrszi Péter, Fazakas Csilla, Wilhelm Imola, Molnár Judit, Haskó János, Krizbai István

MTA SZEGEDI BIOLÓGIAI KUTATÓKÖZPONT, BIOFIZIKAI INTÉZET, SZEGED

Bevezetés: A vér-agy gát morfológiai alapját jelentő agyi endotélsejtek határfelületet képeznek a központi idegrendszer és az immunrendszer között, funkcionálisan integrálva a két rendszert. A vér-agy gát immunfunkciójáról azonban kevés adat áll rendelkezésünkre. Kísérleteinkben arra kerestünk választ, hogy hogyan ismerik fel az agyi endotélsejtek a patogén-asszociált molekuláris mintázatokat és az endogén stressz-szignálokat, és hogy

hogyan reagálnak ezekre. Megvizsgáltuk, hogy az agyi endotélsejteket aktiválódhatnak-e az inflammaszómák, amelyek olyan multimolekuláris platformok, amelyek kaszpáz-1/5 aktiválás révén interleukin (IL-1 β) hasítását és aktiválását eredményezik.

Anyagok és módszerek: Kísérleteink során hCMC/D3 humán agyi mikrovaskuláris endotélsejteket használtunk. A NOD-like receptorok (NLR-ek) expresszióját és szabályozását valós idejű polimeráz láncreakcióval vizsgáltuk. Az inflammaszóma priming-ot (a komponensek mRNS expressziójának indukálását) lipopoliszacharid (LPS) segítségével váltottuk ki, míg az inflammaszóma aktivációt muramil-dipeptiddel (MDP-vel). Az IL-1 β szekréciót Western-blot, illetve ELISA technikákkal vizsgáltuk.

Eredmények: Számos NLR – a NOD1, NOD2, NLRC4, NLRC5, NLRP1, NLRP3, NLRP5, NLRP9, NLRP10, NLRP12, NLRA és az NLRX – expresszióját mutattuk ki agyi endotélsejteketben. A gyulladáshoz vezető citokinek (IFN- γ , TNF- α és IL-1 β) fokozták ezen receptorok expresszióját. Az LPS-priming, illetve az MDP-aktiváció fokozta az inflammaszóma komponensek (NOD2, NLRP3 és kaszpáz-1), illetve az IL-1 β expresszióját. Ugyanakkor LPS/MDP hatására megnőtt az IL-1 β szekréciója kaszpáz- és ERK1/2-függő módon.

Következtetések. Eredményeink alapján az agyi endotélsejteketben aktiválódhatnak az inflammaszómák, ami arra utal, hogy a vér-agy gátnak nagyobb szerepe van a természetes immunválaszban, mint ahogy korábban gondoltuk. Az inflammaszóma aktiváció számos központi idegrendszeri megbetegedésben játszhat szerepet (gyulladásos folyamatok, neurodegeneratív kórképek, demencia), így a jövőben terápiás eljárások célpontját képezheti.

S12.2 A tranziens receptor potenciál vanilloid-1 (TRPV1) csatorna limitáló szerepe savi és bázikus hatások indukálta vazomotor válaszban

Ivan Ivic¹, Solymár Margit¹, Pákai Eszter¹, Pintér Erika^{2,3}, Koller Ákos^{1,3}, Garami András¹

KÓRÉLETTANI ÉS GERONTOLÓGIAI INTÉZET¹; FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET³; SZENTÁGOTHAJ JÁNOS KUTATÓKÖZPONT³, PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, PÉCS

A TRPV1 csatorna fontos szerepet játszik a pH és a hőmérséklet érzékelésében, ezért célszerű volt annak a vizsgálata, hogy a TRPV1 csatorna szerepet játszik-e és ha igen, hogyan a helyi acidózisra és alkalózisra adott vazomotor válaszok kiváltásában.

Wistar patkányokból izolált carotis artériák és TRPV1^{+/+} illetve TRPV1^{-/-} egerekből izolált carotis és farokbőr artériák izometriás falfeszülését mértük miográf segítségével növekvő koncentrációjú HCl, NaOH (10⁻⁶–10⁻² M) vagy kapszaicin (10⁻¹⁰–10⁻⁵ M) adagolás hatására. Az erek előfeszítésére 0,01 mM fenilefrin oldatot használtunk, mivel a külső KCl koncentráció növelése KCl oldattal való előfeszítés alkalmazásakor befolyásolta a pH változások

által indukált vazomotor válaszok nagyságát savi hatás esetén megszüntetve, lúgos hatás esetén erősítve azt.

A HCl dózis-függő relaxációt, míg a NaOH adagolása dózis-függő kontrakciót váltott ki egér és patkány artériákon. A vazomotor válaszok nagysága az egerek farok artériáin lényegesen nagyobb volt, mint a carotis artériákon. A HCl és a NaOH adagolás szignifikánsan nagyobb vazomotor választ váltott ki TRPV1^{-/-} egerek carotis artériáiban a TRPV1^{+/+} egerekéhez képest, viszont a farok artériákban ez a különbség csak a legmagasabb koncentrációknál volt megfigyelhető. Kapszaicin adagolás TRPV1^{+/+} egerek és patkányok carotis artériáin fokozott kontrakciót, míg farok artériákon dózis-függő relaxációt okozott.

Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a TRPV1-csatornák fontos szerepet játszanak a pH-változások által kiváltott vazomotor válaszok közvetítésében a rugalmas típusú, nagy artériákban, míg a kisebb artériákban a TRPV1 csatorna szerepe kevésbé jelentős.

Támogatás: OTKA PD 105532, MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00785/12/5).

S12.3 A kapszaicin-érzékeny érzőideg-végződés és a tachykininek szerepének vizsgálata hízósejt triptáz-indukált akut artritisz egérmodelljében

Borbély Éva^{1,2}, Katinka Békefi¹, Erika Pintér^{1,2}, Zsuzsanna Helyes^{1,2}

¹ PTE ÁOK, FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET;

² PTE, SZENTÁGOTHAI JÁNOS KUTATÓKÖZPONT

Bevezetés: A Proteáz-aktivált receptor 2 (PAR2) epiteliális és endotél sejteken illetve kapszaicin-érzékeny, tranziens receptor potenciál vanilloid 1 (Trpv1)-et expresszáló idegvégződéseken is megtalálható és hízósejt triptáz (MCT) segítségével aktiválható. Ezért vizsgáltuk a Trpv1 valamint a tachykininek és NK1 receptoruk szerepét MCT-indukálta akut artritisz egérmodelljében.

Anyag és módszer: A térdátmérőt digitális mikrométerrel, a mechanikai hiperalgéziát eszteziométerrel, a szinoviális vérátáramlást laser Doppler ill. Speckle módszerekkel mértük. Resiniferatoxin (RTX)-deszenzitizált, Trpv1, Tac1, Tac4 és NK1 génhianyos állatokat vizsgáltunk C57Bl/6, vad típushoz hasonlítva. Eredmények: Az MCT-indukált duzzadás és fájdalom szignifikánsan kisebb volt a Tac1^{-/-}, Tac4^{-/-} és NK1^{-/-} egerekben. A MCT-indukált szinoviális vérátáramlás-fokozódás szignifikánsan csökkent az RTX-deszenzitizáció után és a TRPV1^{-/-} egerekben, de nem változott a Tac1^{-/-} és NK1^{-/-} állatokban. A Tac4^{-/-} állatokban csak a 15. perc után volt jelentősen alacsonyabb a vazodilatáció mértéke a vad típushoz viszonyítva.

Következtetés: Az MCT által kiváltott ödémát és hiperalgéziát a tachykininek közvetítik NK1 receptorokon keresztül. A szenzoros idegvégződés és TRPV1 csatornák viszont a szinoviális vérátáramlás szabályozásában játszanak fontos szerepet, míg a tachykininek közül csak a Tac4-kódolt hemokinin-1 befolyásolja az ízületi vazodilatációt, mely hatás nem NK1-mediált.

S12.4 G-fehérjéhez kapcsolt receptorok heterodimerizációjának vizsgálata koevolúció alapú módszerrel

Szalai Bence^{1,2}, Prokop Susanne¹, Cserző Miklós^{1,2}, Várnai Péter¹, Hunyady László^{1,2}

¹ SEMMELWEIS EGYETEM, ÉLETTANI INTÉZET, BUDAPEST

² MTA-SE MOLEKULÁRIS ÉLETTANI KUTATÓCSOPORT

A G-fehérjéhez kapcsolt receptorok („G Protein-coupled Receptors”, GPCRs) az elmúlt két évtized eredményei alapján dimereket és magasabb rendű oligomereket alkothatnak. A különböző receptorok heterodimerizációja alapvetően befolyásolhatja a receptorok jelátvitelét, így komoly élettani és farmakológiai jelentőséggel bírhat. A dimerizáció, mint fehérje-fehérje interakció a receptorok koevolúciójához vezethet, mely jelenséget a GPCR-ok heterodimerizációja szempontjából eddig még nem vizsgálták részletesebben.

Munkánk során 250 rodopszin családba tartozó GPCR koevolúcióját vizsgáltuk az úgynevezett Mirrortree módszerrel, mely a koevolúciót az egyes fehérjék filogenetikai fáinak hasonlósága, pontosabban az azok háttérében álló távolságmátrixok korrelációja alapján határozza meg. Az UniProt adatbázisból letöltött, 50 gerinces fajból származó receptor szekvenciákból többszörös szekvencia illesztés után távolságmátrixokat hoztunk létre, majd kiszámoltuk az egyes receptorok távolságmátrixai között a Pearson féle korrelációs együtthatót.

Eredményeink alapján az irodalomban leírt receptor heterodimerek magasabb korrelációs együtthatókkal jellemezhetőek, mint az egymással nem kapcsolódó receptorok. Emellett a módszer lehetővé teszi a közös liganddal rendelkező receptorok koevolúciójának detektálását is.

A fentiek alapján a heterodimerizáció befolyásolja a GPCR-ok evolúcióját, ami megerősíti a dimerizáció biológiai jelentőségét. Reményeink szerint a koevolúció vizsgálata alkalmas lehet a receptorok heterodimerizációjának *in silico* predikciójára, jelenleg a magas koevolúciós pontszámmal rendelkező receptor párok heterodimerizációját vizsgáljuk rezonancia energia transzfer alapú kísérletes módszerrel.

S12.5 Purinerg antagonistá moduláló hatása trigeminális ingerlés után

*Bohár Zsuzsanna¹, Nagy-Grócz Gábor², Fejes-Szabó Annamária²,
Vécsei László^{1,2}, Párdutz Árpád²*

¹ MTA-SZTE IDEGTUDOMÁNYI KUTATÓCSOPORT, SZEGED;

² SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

SZENT-GYÖRGYI ALBERT KLINIKAI KÖZPONT NEUROLÓGIAI KLINIKA, SZEGED

A migrén egy igen gyakori neurológiai betegség, amelynek pathomechanizmusa napjainkban sem teljesen ismert. A migrénes roham lefolyásában kitüntetett szerepe van a trigeminális rendszernek. A Gasser-dúc elektromos ingerlése egy régóta alkalmazott állatkísérletes modell a trigeminális rendszer működésének tanulmányozására. Az ingerlés hatására a kaudális trigeminális mag (TNC) területén aktiválódnak a másodlagos neuronok, amely jól vizsgálható a neuronális aktivitás markereként használt c-Fos immunhisztokémiai detektálásával. Kísérleteinkben a P2X7 purinerg receptort vizsgáltuk, mivel ezen receptor antagonistái korábbi kísérletekben hatásosnak bizonyultak neuropátiás és gyulladásszerű fájdalom állapotmodelljeiben.

Hím patkányok egyik csoportját P2X7 receptor antagonistával előkezeltük, míg az állatok másik fele az antagonistá oldószerét kapta intravénásan. 2 óra elteltével az állatok fejét mély altatásban sztereotaxiás készülékbe fogtuk, a koponyán a Gasser-dúc koordinátáinak megfelelően lyukat fúrtunk. Ezt követően az állatok egyik csoportján álműtétet hajtottunk végre, majd az állatokat 2 illetve 4 óra elteltével perfundáltuk és c-Fos immunhisztokémiai festést végeztünk. Az állatok másik csoportjának Gasser-dúcát 5 Hz frekvenciával és 0,5 mA áramerősséggel ingereltük 5 percig, vagy 10 Hz frekvenciával és 0,5 mA áramerősséggel ingereltük 30 percig, majd 2 illetve 4 óra elteltével az állatokat feldolgoztuk.

A hosszabb idejű ingerlés hatására nagyobb mértékű aktivitás volt megfigyelhető a TNC-ben. A rövid ingerlést követően a P2X7 receptor antagonistá nem mutatott moduláló hatást, azonban a hosszú ingerlés esetén mérsékelte a c-Fos immunreaktív sejtek számát. Ezen sejtszám csökkenés a trigeminális rendszer csökkent aktivitására utal.

Eredményeinkből arra következtethetünk, hogy a P2X7 receptorok szerepet játszanak a trigeminális aktiváció folyamatában, így részt vehetnek a migrén kialakulásában is

S13.1 Az angiogenezis szabályozása az öregedő tüdőben

Rapp Judit^{1,2,3}, Feller Diána^{1,2,3}, Kiss Edit^{1,2,3}, Pongrácz Judit Erzsébet^{1,2,3}

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, GYÓGYSZERÉSZI BIOTECHNOLÓGIA TANSZÉK¹;

SZENTÁGOTHAJ KUTATÓINTÉZET²; HUMELTIS KUTATÓ-FEJLESZTŐ KFT.³, PÉCS

Bevezetés: Az öregedés folyamata szerveinken belül határozott mikrokörnyezeti változásokkal jár. Ezek a változások nem feltétlenül jelentenek kóros elváltozásokat vagy vezetnek betegségek kialakulásához, de elősegíthetik pl a daganatok kialakulását. A daganatok

érhálózatának kifejlődéséért többek között a VEGF ligand család felelős. A VEGF a Wnt jelátvitel célgénjeinek egyike.

Anyag és módszer: Vad típusú és PPARgamma KO egerek, immunfluoreszcens szöveti festés, három-dimenziós emberi tüdőszöveti modell, primer emberi tüdőszöveti minták, qRT-PCR, rekombináns Wnt5a.

Eredmények: Specifikus Wnt-ok, Wnt4 és Wnt5a szintje emelkedik az emberi tüdőben az öregedés során. Az endotheliális sejtek osztódását stimuláló VEGF-A szintje szignifikánsan emelkedik a korrallal. A beta-katenin-függő jelátvitel célgénje, a PPARgamma gén ezzel párhuzamosan csökken az öregedéssel. A tüdődaganatok vizsgálata a fentieket alátámasztja, ahol az emelkedett VEGF-A szint korrelál a csökkent PPARgamma expresszióval.

Következtetés: A kísérleti rendszereink rámutattak egy eddig nem vizsgált összefüggésre. A VEGF-A nem direkt célgénje a Wnt jelátvitelnek, hanem a VEGF-A szintet szabályozó szupresszort, azaz a PPARgamma gént szabályozza. A PPARgamma szabályozó szerepének további vizsgálata vezethet új daganatterápiás célmolekulák azonosításához a jövőben.

S13.2 The missing link of thymic senescence

Kvell Krisztian^{1,2}, *Ernszt David*^{1,2}, *Pap Attila*³, *Kovacs Tamas*^{1,2},
Pongracz Judit Erzsébet^{1,2}

¹ DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL BIOTECHNOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, UNIVERSITY OF PECS, HUNGARY; ² SZENTAGOTHAÍ RESEARCH CENTER, UNIVERSITY OF PECS, HUNGARY; ³ DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, UNIVERSITY OF DEBRECEN, HUNGARY

Human thymic senescence is precisely modeled in the mouse. It is known that increased PPARgamma activity promotes the process, but the immune senescence-delaying effect of PPARgamma loss-of-function has not been shown. Also, to date the source of thymic adipocytes has not been shown directly. Our current work prevails in these issues. PPARgamma KO mice escape thymic senescence: Thymic epithelial compartments withstand aging-induced erosion as shown by maintained EpCAM1 and Ly51 staining. Consequently naive T-cell production is enhanced as shown by elevated mTrec level from thymocytes and elevated CD62L(naive)/CD44(effector) T-cell ratio among splenocytes. Nevertheless, thymocyte distribution remains normal by CD4/CD8 ratio. The missing link of thymic senescence: Thymic epithelial cells costain for epithelial (EpCAM1) and adipocyte (PPARgamma) markers at 13 months of age, representing an intermediate state of differentiation during physiological senescence. Similarly, the TEPI model cell line also represents such an intermediate state. TEPI cells may be forced to express either epithelial markers (EpCAM1, FoxN1, Aire, IL7) by soluble Wnt4, or adipocyte markers (PPARgamma, neutral lipid deposits) by aging-equivalent steroid treatment. Of note, our soluble Wnt4 treatment

acts upstream of cell-restricted FoxN1, proposed by others. In summary we provide proof-of-concept for immune senescence delay by targeting PPARgamma. We also present evidence that the thymic epithelium is the source of thymic adipose tissue, presenting the missing link of thymic senescence and provide an *in vitro* model system. Thymic senescence results in increased incidence of infections, cancers and autoimmune-disorders in the elderly. We provide molecular level strategy to prevent this.

S13.3 Az egészség és a fitness kapcsolata idősek körében

*Wilhelm Márta*³, *Németh Judit*², *Olvasztóné Balogh Zsuzsanna*¹,
*Schulteisz Nikolett*¹

¹PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM (PTE) EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA;

²PTE TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR, BIOLÓGIA DOKTORI ISKOLA;

³PTE TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR, SZABADIDŐSPORT ÉS REKREÁCIÓS TANSZÉK

Bevezetés: A magyar lakosság kedvezőtlen egészségi állapotának egyik mutatója a korlátozottságtól mentesen megélt életevek viszonylag alacsony száma, ill. ezzel párhuzamosan a biológiai regresszió normális ütemétől való korai eltérés. Megfelelő egészségügyi tudatos életvezetés mellett azonban jelentősen csökkenthető a korlátozottságban megélt életidő, ill. idősebb korban az aktuális állapot javítása, vagy fenntartása. Ennek alapján kutatásunk célja, (i) a már korlátozottsággal élő idősek fitnessének vizsgálata több hetes mozgásprogram előtt és után. Vizsgáljuk, hogy (ii) ebben az életkorban javítható-e egyes egészséghez köthető élettani paraméterek, ill., (iii) a fitness változása az életminőség javulásával is együtt jár-e?

Anyag és módszer: A vizsgálati személyek (31 fő) 2 pécsi Szociális Otthon lakói voltak (átlag életkor 81,19±5,63 év). Az önkéntes alanyok egy 10–12 hetes mozgásprogramon vettek részt, melynek során többnyire ülőtornával elsősorban izomerő, ügyesség, koordináció és propriocepció fejlesztés történt. A felmérések során SF-36-kérdőívet, valamint mini mentál (MMSE) és óra rajzoló tesztet töltöttünk ki. A fitness mérésére Senior Fitness tesztet és kézi szorítóerő mérést alkalmaztunk közvetlenül a mozgás-program előtt és után.

Eredmények: A jobb kéz szorítóerejében szignifikáns különbség mutatkozott az első és a második mérés között ($p = 0,007$). A Senior Fitness teszt értékelése során, az Arm-Curl ($p = 0,018$) és a Chair Sit-and-Reach tesztekben találtunk szignifikáns különbséget ($p = 0,039$). A 6 perces gyalogló teszt esetében az első mérés során (182,97±77,12 m) mért teljesítmény jóval alacsonyabb, mint az alanyoktól elvárható érték (538,94±48 m). A mozgás-program végén látható némi fejlődés ebben a tesztben is (201,27±75,61 m). Az MMSE teszt (23,93±4,18) eredményei enyhe demenciát, az óra rajzolás (3,40±1,68) eredményei kognitív deficitet mutatnak.

Következtetés: Minden vizsgált paraméterben értünk el fejlődést a program végére, ebben az életkorban is javítható az életminőség. A mozgáskoordináció, állás/járás stabilitás

fejlesztésével csökkenthetőek az egészségügyi kockázatok, a kiszolgáltatottság. A kognitív deficit ellenére is javul az idősök közérzete. Megfelelő mozgásprogramokkal jelentősen csökkenthetőek lennének a társadalom egészségügyi-gazdasági terhei is.

S13.4 Káliummal kiváltott agykérgi kúszó depolarizációk jellemzése fiatal és idős patkányban, globális előagyi iszkémiában

Menyhárt Ákos, Makra Péter, Szepes Borbála, M. Tóth Orsolya, Hertelendy Péter, Bari Ferenc, Farkas Eszter

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR,
ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZET, SZEGED

A kúszó depolarizáció (spreading depolarization, SD) az agykérgi neuron és glia sejtek hullámszerűen terjedő (2-6mm/perc) közel teljes depolarizációja, melyet a spontán agyi elektromos aktivitás csendje követ. Az SD-vel járó metabolikus igényt az agyi vérátáramlás (cerebral blood flow, CBF) tranziens emelkedése fedezi. Az iszkémiás stroke során spontán fellépő SD-k hozzájárulnak a másodlagos szöveti sérülés kialakulásához és rontják az agyszövet túlélési esélyeit.

Célunk volt az iszkémiás SD-k jellegzetességeinek leírása fiatal és idős patkányokban.

Kísérleteinkben halotánál és izofluránnal altatott fiatal (8 hetes) és idős (2 éves) Sprague-Dawley és Wistar patkányokat használtunk. Globális előagyi iszkémiát bilaterális arteria carotis communis okklúzióval (two-vessel-occlusion, 2VO) hoztunk létre. Üvegkapilláris mikroelektródával DC potenciált és elektrokortikogramot (ECoG), Lézer Doppler szondával CBF-et regisztráltunk. Négy kísérleti csoportunkban a fiatal (n=8) és idős (n=6) iszkémiás állatok kontroljaként a fiatal (n=6) és idős (n=6) áloperált patkányok szolgáltak. SD-eket 1M vagy 3M-os KCl topikális adagolásával váltottuk ki.

Az iszkémia csökkentette a depolarizáció meredekségét ($-4,34 \pm 1,02$ vs. $-14,52 \pm 4,64$ mV/s) és jelentősen megnyújtotta a depolarizáció fél amplitúdónál mért idejét ($66,18 \pm 8,07$ vs. $21,36 \pm 1,66$ s), mely az idős agyban még kifejezettebbé vált ($95,8 \pm 46,2$ s). Az SD-vel járó hiperémia az ischémiás csoportokban kisebb amplitúdójúnak ($57 \pm 10,1$ vs. $156 \pm 47,7\%$), de hosszabb idejűnek (237 ± 97 vs. 37 ± 12 s) bizonyult. A depolarizáció és a hemodinamikai válasz hossza között erős pozitív korreláció állt fenn ($R=0,824$).

Az elektrokortikogram (ECoG) frekvenciáinak spektrum analizisével kimutattuk, hogy az SD-re jellemző ECoG depresszió hossza iszkémiában minden frekvenciatartományban (alfa: 8–13 Hz, béta: 13–30 Hz, delta: 0,5–3 Hz, téta: 3–8 Hz) megkétszereződött, míg a depresszióból való visszatérés üteme felére csökkent. Az alfa/delta arány a depresszió alatt jelentősen megemelkedett az SD-t megelőző alaphoz képest.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy az idős iszkémiás agyszövetben a nyugalmi membránpotenciál és az elektromos aktivitás SD-t követően lassabban tér vissza, mely kapcsolatba hozható a csatolt hemodinamikai válasz elégtelenségével.

S13.5 A corticotropin rendszer szerepe az életkorfüggő energetikai eltérések kialakulásában

Balaskó Márta, Tenk Judit, Nagy Péter, Soós Szilvia, Székely Miklós, Pétervári Erika

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁOK, KÓRÉLETTANI ÉS GERONTOLOGIAI INTÉZET

Bevezetés: Centrális katabolikus peptid rendszerek korfüggő eltérései hozzájárulhatnak nagy jelentőségű népegészségügyi problémák, mint a középkorúak elhízása vagy az időskorúak fogyása kialakulásához. Korábbi vizsgálataink azt mutatták, hogy a katabolikus melanocortin rendszer hatékonysága gyenge középkorú, de erős öreg patkányokban. A corticotropin-releasing-factor (CRF) a melanocortinok energetikai hatásait közvetítő hypothalamicus corticotropin rendszer tagja. A corticotropinok akut energetikai hatásait főként a CRF1, a krónikusakat inkább a CRF2 receptorok közvetítik. Jelen vizsgálataink során a CRF akut és krónikus energetikai hatásait vizsgáltuk az életkor és a nem függvényében.

Módszerek: A CRF akut intracerebroventricularis (ICV) hatásait a táp-lálék-felvételre 24-h éhezést követő 120-min újratáplálás során (FI, 0,3 ug.) automatizált FeedScale rendszerben, az anyagcsere/retesthőmérsékletre (1 ug) vonatkozó hatásokat colonban rögzített, ill. a hőleadást jelző farokbőr thermoelemekkel (Tc, ill. Ts) kiegészített indirekt kaloriméter rendszerben (oxigén fogyasztás, VO_2) vizsgáltuk hím és nőstény Wistar patkányok különböző ad libitum táplált (3, 6 vagy 12, ill. 18 és 24, rendre fiatal felnőtt, fiatalabb vagy öregebb középkorú, ill. öregedő és öreg) korcsoportjaiban. A krónikus hatásokat (Tc, anyagcsere jelzésére alkalmazott szívfrekvencia, HR mérésével) biotelemetriás (MiniMitter) rendszerben, 7-napos Alzet ozmotikus minipumpa által adagolt (0,3 ug/ul/h) ICV infúzió során regisztráltuk. A testtömeget (BW) és a FI-t naponta mértük.

Eredmények: Az ICV CRF injekció (CRF1R aktiválás) csökkentette a FI-t, ill. növelte a Tc-t és a VO_2 -t hím és nőstény patkányok fiatal felnőtt korcsoportjaiban. Hímekben mind az anorexián, mind a hyperthermiás hatás csökkent az életkorral. Nőstényekben az anorexián hatás minden csoportban megtartott maradt, a hyperthermiás aktivitás a korral gyorsan csökkent. A krónikus katabolikus CRF hatások (CRF2R által mediált FI csökkenés, HR növekedés, BW csökkenés) a középkorú csoportban voltak a leggyengébbek, az öreg állatokban voltak a legkifejezettebbek.

Következtetés: Csak a krónikus energetikai CRF hatások (CRF2R) járulnak hozzá a középkorú elhízás és az öregkori fogyás magyarázatához. A nemi különbségek háttérben testtömeg-eltérések, ill. anorexián ösztrogén hatások feltételezhetőek.

(34039/KA-OTKA/13-02).

S13.6 Centrális leptin hatások szerepe az életkorfüggő energetikai eltérések kialakulásában

Pétervári Erika, Rostás Ildikó, Mikó Alexandra, Füredi Nóra, Soós Szilvia, Székely Miklós, Balaskó Márta

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁOK, KÓRÉLETTANI ÉS GERONTOLOGIAI INTÉZET

Bevezetés: Az életkor előrehaladtával a testtömeg és testösszetétel változásában kétféle trend figyelhető meg: a középkorúak elhízásra, az idősek fogyásra hajlamosak. Hasonló eltérések más emlősökben is megfigyelhetők, ezért a háttérben szabályozási változások is feltételezhetők. Korábbi vizsgálataink az energiaegyensúly szabályozásában fontos katabolikus, azaz táplálékfelvételt csökkentő és anyagcserét növelő peptidok (pl. a centrális melanocortinok, perifériás cholecystokinin) hatásának jellegzetes korfüggő változását mutatták ki, amelyek hozzájárulhatnak mindkét korfüggő változás létrejöttéhez. A döntően zsírszövetben termelt leptin a hypothalamusban hatva fejti ki katabolikus hatását. Mind az öregedés, mind az elhízás leptinrezisztenciára hajlamosít. Célunk az akut centrális leptinhatás korfüggő változásának és a testösszetétel befolyásoló hatásának vizsgálata volt.

Módszerek: Normál táplálású 2-, 3-, 6- vagy 12-, 18- és 24 hónapos (növendék, fiatal felnőtt, fiatalabb vagy idősebb középkorú, öregedő és öreg) hím Wistar patkányok agykamrájába adott leptin (1 ug) injekció hatását 48-órás éhezés által kiváltott táplálékfelvételre automatizált FeedScale rendszerben, az anyagcserére/testhőmérsékletre kifejtett hatásokat colonban rögzített, ill. a hőleadást jelző farokbőr termoelemekkel kiegészített indirekt kaloriméter rendszerben (oxigénfogyasztás) mértük. A testösszetétel szerepét zsírdús tápon (60% zsír eredetű kalória) elhízalt csoportokban elemeztük.

Eredmények: A leptininjekció csökkentette a táplálékfelvételt a fiatal, öregedő és öreg csoportokban, míg a középkorú állatokban nem volt szignifikáns hatása. Zsírdús diétán már előbb, a középkorú állatokban újból felerősödött a hatás. A hipermetabolikus/hipertermiás hatás csökkent az életkorral.

Következtetés: Az anorexián leptinhatás változása hasonló a korábban vizsgált mediátorokéhoz: a középkorúakban csökkent, az öregekben pedig – meglepő módon – újra megnövekedett a válaszkészség, ami a középkorúak elhízásához és az idősek fogyásához is hozzájárulhat. Az anorexián és hipermetabolikus hatások a korrall eltérően változnak. Az elhízás gyorsítja az energiaháztartás szabályozásának öregedését.

Ábrahám, Sz	PE7	Béres, N J	E5.3
Ács, P	P5.7	Bierschenk, S	E6.1
Acsai, K	P6.8	Bíró, T	P1.1, P1.2, P1.3, P1.4, P1.5, P1.6, P1.7, P1.8, P1.9, P5.23, E5.5
Adam-Vizi, V	S7.1	Bock-Marquette, I	S9.1
Albu, G	S5.3	Boczkó, Z	P2.13
Aller, M	P5.15	Bognár, A	P5.2, P5.4, P5.5
Ambrus, L	P1.4, P1.6, P1.8, E5.5	Bohár, Zs	S12.5
Andó, R	P5.15	Bohonyi, N	P5.13
András, Cs	P5.2	Bombicz, M	P5.19, P6.4, P6.16, S9.4
Andrásdi, Zs	P1.9	Borbély, É	S12.3
Angyal, Á	P1.1, P1.2, P1.4, P1.6, P1.8	Bordás, Cs	P5.22
Annaházi, A	PE7	Bori, E	P3.13
Antal, M	P5.23	Borka, K	E5.3
Aranyász, A	P1.6	Boros, K	P5.9, P5.14
Arató, A	P4.7	Boros, M	S7.4, S7.5
Ashpole, N M	S4.4	Bölskei, K	P5.7
Aubdool, A	E5.1	Börzsei, R	P5.18
Aziriova, S	P2.10, E3.4	Brain, S D	E5.1
Babik, B	S5.1, S5.2, E2.4, E4.1, E4.3, E4.6	Braun, G	E2.2
Babka, B	P6.11	Bretz, K	S4.5
Baczkó, I	P6.17, P6.18	Bronckers, A LJJ	P3.13
Bagoly, T	E5.1	Brtko, J	S11.1
Bagosi, Zs	P2.11, P2.12, P2.15	Budai, A	S6.2
Bahrami, S	P3.14	Bueno, L	PE7
Bak, I	P6.12	Burda, J	S1.1
Baka, T	E3.4	Burda, R	S1.1
Balaskó, M	S13.5, S13.6	Busija, D W	PE4
Balázs, Cs	P5.3	Buzás, E	S9.2
Balázs, D	P2.15	Buzás, P	S6.2
Balla, A	P3.7, P3.12	Büki, A	P2.17, S3.1, S3.2
Balla, T	P3.9	Cabrera, D D	S4.1
Balogh, Á L	E4.1, E4.3	Čapaldo, C T	P4.5
Balogh, N	P1.3, P1.4, P1.9	Čavka, A	E1.3
Banerjee, A	S7.3	Choi, S	S10.3
Bányász, T	E3.1, P6.14	Chovanova, L	S11.4
Bárány, T	E3.2	Clark, D	E2.1
Baranyai, T	S9.2	Cosic, A	P6.2
Bari, F	PE1, P2.6, E2.1, S8.3, S13.4	Cuisinier, F	P4.2
Barkóczy, B	S6.3	Cvetko, E D	P6.2
Bartos, B	E6.1, E6.2	Czeglédi, A	P6.9
Bata, Zs	S2.1	Czifra, G	P1.9
Batkai, S	S9.5	Czigler, A	S6.2
Békefi, K	S12.3	Czirják, G	E2.2
Bellák, T	S1.2	Czompa, A	P5.20, P6.9, P6.10, P6.11, P6.12
Bencsik, P	E4.2	Csabafi, K	P2.11, P2.12, P2.13, P2.14, P2.15
Bene, K	P2.12	Csajági, E	E1.1
Benedek, Gy	P2.5, S6.3, P5.17	Csapó, K	P2.11
Benkő, R	E3.2, E5.3	Csekő, K	E4.2
Benyó, Z	E2.3, E4.5, S8.6, P6.5		
Bere, Zs	E2.1		
Bereczki, E	S9.6		

Csepányi, E	P6.12
Csepányi-Kömi, R	E6.1
Cseplő, P	S4.3
Csernoch, L	E4.4, P3.6
Cserző, M	S12.4
Csete, G	P5.5
Csetényi, B	P2.1, P2.3
Csibri, P	P5.2, P5.4
Csiszár, A	PE2, S4.4, S8.5
Csonka, A	E1.4
Csonka, Cs	S9.6
Csont, T	S9.6
Csorba, G	P5.16
Datki, Zs	S3.3
Daubner, R	P1.7
Deák, É	P5.9
Debreczeni, B	P6.3
Deme, R	P5.20
DenBesten, P	P3.13
Dénes, Á	S8.1
Deres, L	E4.2
Dézi, L	E5.4
Dienes, B	E4.4
Dienes, T	P5.15
Dobák, Z	P4.1
Dobay, O	S10.2
Dobó-Nagy, Cs	P4.2
Domoki, F	S8.4
Donkó, Á	P3.4
Dörnyei, G	P6.3, P6.6
Drenjančević, I	E1.3, P6.2
Dumitrescu, S D	P3.14, S7.4
Duvigneau, J C	S7.3, S7.4
Dux, M	P5.9, P5.14
Ecseri, T	P2.14
Eke, A	P5.1
Ella, K	P3.2, P3.3
Engelhardt, I J	S1.3
Engi, Zs	P2.11
Enyedi, P	E2.2
Erdélyi, L	P3.7
Ernszt, D	S13.2
Erős, K	E4.2
Eutamene, H	PE7
Falkay, Gy	P6.17, P6.18
Farkas, An	E1.2, P6.13
Farkas, At	E1.2, P6.13
Farkas, B	E3.2,
Farkas, E	P2.6, S4.4, E2.1, S8.3, S13.4
Farkas, E A	P4.5
Farkas, K	S2.3, PE7

Farkas, S A	P6.8
Farkasdi, S	P4.2
Fáskerti, G	S9.1
Fazakas, Cs	P2.8, S12.1
Fazekas, E	P1.3
Fehér, L	P2.7
Fejes-Szabó, A	S12.5
Fekete, A	P4.4, P4.7
Feller, D	S13.1
Ferdinandy, P	E4.2, S9.2, S9.6
Flucher, B E	E4.4
Fodor, E	S3.3, S3.4
Fodor, H G	E2.4, E4.1, E4.3
Forster, T	E1.2, P6.13
Földesi, I	P2.7, P2.13, PE7
Furin, L	P1.5, P1.8
Fülöp, B D	P2.18
Fülöp, F	S1.4
Fülöp, G Á	P5.19, P6.16
Fülöp, T	E5.4
Füredi, N	S13.6
Gajdosechova, L	S11.3
Gálosi, R	P2.16
Gang, W	P4.2
Garai, J	P4.3, P5.13
Garami, A	S12.2, P2.4, P5.13
Garay, D	P2.11
Gáspár, R	E3.3, S9.6
Gaszner, B	P2.18, P5.7
Gautam, T	S8.5
Gazdag, A	P1.9
Gecse, K	PE7
Geiszt, M	P3.4, P3.10, P3.15
Gellért, L	S1.5
Geramipour, A	P6.18, P6.19
Gerner-Smidt, C	P4.5
Gesztelyi, R	P5.19, P6.4, P6.16, S9.4
Ghosh, D	E5.2
Gille, L	S7.6
Giricz, Z	S9.2
Gönczi, Má	P6.13
Gönczi, Mó	P3.6, P6.14
Görbe, A	E3.3, S9.6
Griger, Z	P1.9
Grohmann, T P	E3.2
Gulya, K	P2.7
Gulyás, G	P3.9, P3.10
Gyombolai, P	P3.5
Gyöngyösi, A	P6.9, P6.10, P6.11
Gyöngyösi, N	P3.3
Hackler, L	P2.7
Hajna, Zs	E5.1

Hajós, M	PE5
Halaszovich, C R	E5.2
Halmosi, R	E4.2
Hamar, P	E5.4
Harangozó, T	P4.2
Harnos, A	P5.15
Hartmann, P	S7.5
Hartyánszky, I	E3.2
Haskó, J	P2.8, S12.1
Hegyi, B	E3.1, P6.14
Hegyi, P	S2.4, S10.4
Hegyi, Z	P5.23
Heininger, Sz	E5.3
Helyes, Zs	E4.2, P4.3, P5.7, P5.12, P5.13, P5.18, P5.20, S12.3
Hennies, M	E5.4
Herczeg-Lisztes, E	P1.5, P1.6, E5.5
Herédi, J	S1.5
Hertelendy, P	S13.4
Hilgarth, R S	P4.5
Hinkel, R	S9.1
Hobot, E	P6.5
Hohmann, J	P6.4
Hollósi, E	P1.5
Holup, A	P6.10
Hormay, E	P2.1, P2.3
Hornyik, T	P6.17, P6.18
Hortobágyi, T	P1.9
Horváth, Á	P5.11
Horváth, B	E3.1, P6.14
Horváth, E	P5.21
Horváth, E M	E3.2, E5.3
Horváth, G	P2.9, P2.18, S6.2
Horváth, Gy	P2.5, P2.17, S3.1, S3.2, P5.17
Horváth, T	P5.15
Horvathova, L	S11.2
Hoyer, M	P5.6
Hrenak, J	P2.10
Hriczó-Koperdák, G	P4.2
Humli, V	P5.15
Hunyady, L	P3.5, P3.7, P3.8, P3.9, P3.10, P3.11, P3.12, P6.7, S12.4
Imrich, R	S11.4
Inczefi, O	PE7
Institoris, Á	E2.1
Iring, A	S8.6
Ivanics, T	P6.5
Ivánkovitsné Kiss, O	E4.3
Ivic, I	S4.3, S12.2
Ivitz, E	S3.3, S3.4

Iwamori, N	S1.5
Iwamori, T	S1.5
Jäckel, M	P6.6
Jäger, W	S7.6
Jakus, Z	E6.3
Jancsó, G	P5.9, P5.11, P5.14, P5.10
Jandó, G	P2.9, S6.2
Jászberényi, M	P2.15
Jing, T	S4.1
Jost, N	P6.15, P6.18, P6.19
Juhász, B	P5.19, P6.4, P6.16, S9.4
Juhász, C	P3.11
Juhász, V	P6.17, P6.18
Jukic, I	P6.2
Jüngling, A	P2.18
Jürg, G	E5.5
Kajtár, B	P5.13
Káldi, K	P3.2, P3.3
Kálmán, J	S3.3, S3.4
Karádi, Z	P2.1, P2.5
Karádi, Zs N	P2.18
Kata, D	P2.7
Katona, M	P5.9, P5.14
Kékesi, G	P2.5, P2.17, S3.1, S3.2, P5.17
Kelemen, B	P1.3, P1.7
Kellermayer, D	S9.3
Kemény, Á	E4.2, P4.3, P5.7
Kemény, L	S2.1
Kemény-Beke, Á	P5.19
Kercsmár, A	P5.13
Kerek, M	P6.5
Kerémi, B	P4.2
Kereskai, L	E4.2
Kertész, A	P6.4, P6.16, S9.4
Kincses, B	P2.12
Kincses, T Zs	P5.5
Kiss, E	S13.1
Kiss, J G	P5.16
Kiss, K	E4.2
Kiss, L	E2.3
Kiss, M	P2.4
Kiss, M T	P6.16, S9.4
Kiss, P	P2.18
Kiss, T	E4.2
Kistamás, K	P1.8, E3.1, P6.14
Kisvárday, Z	S6.1
Kittel, Á	S9.2
Kneffel, Zs	E1.1
Kohajda, Zs	P6.18, P6.19
Koller, Á	S12.2, S4.3, P6.3, S8.5
Kolonics, F	P3.1

Komoly, S	P5.7
Koncz, Sz	P4.2
Konrad, M	E5.2
Kónya, Z	P5.21
Koppán, M	P5.13
Kosztin, A	E3.2
Kothalawala, E	P1.1, P1.2
Kovács, Ad	P5.22, P5.23
Kovács, An	P2.16
Kovács, Á	P6.16, S9.4
Kovács, H A	P3.15
Kovács, I (Bp.)	S6.2
Kovács, I (DE)	P3.6
Kovács, Ka	S7.1
Kovács, Kr	P5.13
Kovács, P	P4.1
Kovács, T	S13.2
Koval, M	P4.5
Kováts, T	E1.1
Kozák, G	E2.1
Kozlov, A V	P3.14, S7.2, S7.3, S7.4
Kozma, G	P5.21
Kozsurek, M	P5.8
Környei, J	P5.13
Kőszeghy, Á	P5.23
Krajcovicova, K	P2.10, E3.4
Krizbai, I	P2.8, S12.1
Krskova, K	S11.3
Kui, P	E1.2, P6.8
Kun, J	P5.13
Kupai, K	E1.4, P4.6
Kupatt, C	S9.1
Kurz, A	E6.1
Kvell, K	S13.2
Lackova, A	S7.6
Lakatos, Sz	P5.11
László, K	P2.16
Lauterböck, L	S7.3
Lázár, B A	P5.10
Lázár, E	P3.15
Lázár, Gy	PE7
Leitner, M	E5.2
Lekli, I	P6.9, P6.10, P6.11, P6.12
Lénárd, L	P2.16
Lendvai, B	P5.15
Lengyel, M	E2.2
Lenti, K	P5.6
Leprán, I	E1.2
Leszl-Ishiguro, M	S8.6
Lévai, P	E6.1
Liesz, A	S8.2
Ligeti, E	P3.1, E6.1, E6.2

Lippai, R	P4.4, P4.7
Lisztes, A	P6.11
Loboda, É	P2.11
Lónyi, F	P6.1
Lőrincz, Á	P3.1
Lőrincz, M Á	E6.2
Ludmerczki, R	P5.20
Luz, L	P5.8
M. Tóth, O	S13.4
Magnus, H	S5.3
Magyar, J	E3.1, P6.14
Majláth, Zs	S1.4
Major, Zs	E1.1
Mák, Á	P3.1
Makra, P	S13.4
Maléth, J	S10.3
Malini, A	S10.3
Mann, A	P3.7
Mari, Z	PE6
Márk, Á	E6.4
Markovics, A	P1.3, P1.6, P1.7
Marosi, G	E2.3
Máté, Zs	P5.21
Mats, W	S5.3
Mátyás, Cs	E3.2, S9.3
Mátyus, P	P5.20
Ménesi, R	E1.4
Menyhárt, Á	P2.6, S4.4, S8.3, S13.4
Merkely, B	E3.2, S9.3
Mészáros, A	S7.4, S7.5
Mészáros, T	E5.4
Mezei, Zs	P2.13
Mihálffy, M	P3.4
Mihály, J	P1.3, P1.4, P1.5, P1.7
Miklós, Zs	P6.5
Mikó, A	S13.6
Mikó-Baráth, E	P2.9
Miller, I	S7.3
Milne, G L	S4.4
Mitschelen, M	S8.5
Mócsai, A	S2.2, E6.2
Mohr, F	E5.2
Molnár, A	E6.4
Molnár, J	P2.8, S12.1
Molnár, T	S2.3, PE7
Monori-Kiss, A	P6.1
Monos, E	P6.1, P6.6
Monzote, L	S7.6
Móré, D	E4.5
Morvay, N	E1.2
Mracskó, É	S8.2
Mravec, B	S11.2

Muallem, S	S10.3
Mukli, P	P5.1
Müllerbner, A	S7.3, S7.4
Nádasy, Gy L	S4.2, P6.6, P6.7, P6.1
Nagy, A	S6.3
Nagy, B	P2.1, P2.5
Nagy, D	P3.6
Nagy, K V	E3.2
Nagy, L	P4.6
Nagy, Nor	P6.15
Nagy, Noé	E6.4
Nagy, P	S13.5
Nagy, Z	P5.1
Nagy, Z Zs	S4.1
Nagy, Zs	P3.6
Nagy-Grócz, G	S12.5
Nagyőrszi, P	S12.1
Nagypál, T	S6.3
Nánási, P P	P1.8, E3.1, P6.14
Navracsics, J	P5.3
Nemes, V	P2.9, S6.2
Németh, B T	E3.2, S9.3
Németh, Já	S8.4
Németh, Ju	S13.3
Németh, M	P5.4
Nicolussi, S	E5.6
Nógrádi, A	S1.2
Nusrat, A	P4.5
Nyakas, Cs	S4.5, P4.1
Nyúl-Tóth, Á	P2.8, S12.1
Obál, I	S1.3
Oberwinkler, J	E5.2
Offermanns, S	E4.5
Oláh, A (DE)	P1.1, P1.3, P1.4, P1.5, P1.6, P1.7, E5.5
Oláh, A (Bp)	E3.2, S9.3
Oláh, Z	S3.3, S3.4
Ollmann, T	P2.16
Olvasztóné, B Zs	S13.3
Ono, E	S1.5
Ónodi, Á	P2.13
Ónody, A	P4.4, P4.7
Ónody, R	P2.13
Oravec, K	P6.8
Orvos, P	P6.19
Oszlács, O	P5.14
Pacher, P	S8.6
Paier-Pourani, J	S7.3
Paizs, M	S1.3
Pajer, K	S1.2
Pákai, E	S12.2, P2.4
Pákáski M	S3.3, S3.4

Pál, B	P5.22, P5.23
Pálóczy, J	E3.3
Pálóczy, K	S9.2
Pammer, D	P4.2
Panta, R	E4.5
Pap, A	S13.2
Pap, D	P4.4, P4.7
Papp, A	P5.21
Papp, Gy	P6.15
Papp, J Gy	P6.8
Párdutz, Á	S12.5
Parkos, C A	P4.5
Patai, R	S1.3
Paulik, E	P5.21
Paulis, L	P2.10, E3.4
Pavlik, G	E1.1
Pávó, I	E1.4
Payrits, M	P5.13, P5.18, P5.20
Péczely, L	P2.16
Penesova, A	S11.4
Penzenstadler, C	P3.14
Perényi, Á	P5.16
Perge, P	E3.2
Perkecz, A	E4.2, P5.7, P5.13
Peták, F	S5.1, S5.2, S5.3, E2.4, E4.1, E4.3, E4.6
Pétervári, E	S13.5, S13.6
Petrovszki, Z	P2.5, P5.17
Pintér, E	S12.2, S12.3, P5.7, P5.12, E5.1
Pohóczy, K	P5.13
Polony, G	P5.15
Pólos, M	E3.2
Pongrácz, J E	S13.1, S13.2
Pósa, A	E1.4, P4.6
Postincóva, V	E3.2
Powell, D R	P4.5
Pozsgai, G	E5.1, P5.12
Priksz, D	P5.19, P6.4, P6.16, S9.4
Prokisch, J	P6.11
Prokop, S	S12.4
Puskár, Z	P5.8
Puskás, L	P2.7, P4.6
Puskás, T	P2.6, S8.3
Rác, A	P6.3
Rác, F S	P5.1
Rác, R	P3.13, P4.2
Radó, J	S6.2
Radovits, T	E3.2, S9.3
Rakonczay, Z	S2.4
Rapp, J	S13.1
Rašić, L	E1.3

Rázga, Zs	E1.2	Strifler, G	S7.5
Redl, H	P3.14, S7.3, S7.4	Stupina, M	E1.3
Reglódi, D	P2.18, S4.3, P4.3	Sultana, N	E4.4
Repova, K	P2.10, E3.4	Südy, R	E4.1
Róka, R	PE7	Szabó, At	E5.3
Rokonay, R	P4.4, P4.7	Szabó, An	P5.21
Rosivall, L	E5.4	Szabó, B	P4.2
Rostás, I	S13.6	Szabó, G	E3.2, E5.3
Rosztóczy, A	PE7	Szabó, Gy	P2.11, P2.12, P2.13, P2.14, P2.15
Rovó, L	P5.16	Szabó, I L	P1.3, P1.5, P1.7
Ruisanchez, É	E2.3, P6.5, E4.5, S8.6	Szabó, I	P2.1, P2.3
Ruivo, E	E3.3	Szabó, J A	P4.4, P4.7
Ruppert, M	S9.3	Szabó, Ko	S2.1
Safronov, B	P5.8	Szabó, Ka	P3.8
Sághy, É	E5.1, P5.7, P5.13, P5.18, P5.20	Szabó, P T	P1.3
Sahin-Tóth, M	PE3	Szabó, R	E1.4
Salimpour, Y	PE6	Szabó, Sz	P5.15
Sándor Z	P5.7	Szabó-Papp, J	P1.7
Sándor, P	S8.6	Szakács, J	P2.12, P2.14
Sántha, M	S3.3, S9.6	Szakadati, Gy	P3.12
Sántha, P	S3.3, P5.11, P5.14, P5.10	Szalai, B	P3.5, S12.4
Sáry, Gy	P5.2, P5.3, P5.4, P5.5	Szalontai, B	P5.13
Schulteis, N	S13.3	Szauer, I	E1.1
Sebestyén, A	E6.4	Szebeni, J	E5.4
Sebestyén-Bátai, R	P5.12	Székely, M	S13.5, S13.6
Segesdi, D	P5.11	Szekeres, M	P6.7
Shadmehr, R	PE6	Szél, T	P6.15
Sidó, Z	E1.1	Széli, M	S2.1
Siklós, L	S1.3	Szénási, A	P5.6, P6.3
Simko, F	P2.10, E3.4	Szénási, G	E5.4
Simon, A	E3.2	Szentandrassy, N	E3.1, P6.14
Simon, N	E5.5	Szentesi, P	E4.4
Simon, P	P3.2	Szepes, B	S13.4
Simon, T	P5.21	Szepesy, J	P5.15
Sipos, É	P5.7	Sziksz, E	P4.4, P4.7
Sipos, P	S9.2	Sziráki, Zs	P6.6
Sirokmány, G	P3.15	Szitter, I	E4.2
Skulachev, V P	S7.3	Szolcsányi, J	P5.18
Soltész-Katona, E	P3.11, P6.7	Szombath, D	E6.2
Solymár, M	S12.2, P2.4	Szőke, A	P3.3
Somfai, G M	S4.1	Szőke, É	E5.1, P5.7, P5.13, P5.18, P5.20
Sonntag, W E	S4.4, S8.5	Szőke, K	P6.9, P6.10, P6.11
Soós, P	P3.2	Szöllösi, A G	P1.1, P1.2, P1.8, E5.5
Soós, Sz	S13.5, S13.6	Sztojkov-Ivanov, A	P6.17, P6.18
Sosnowska, D	S8.5	Szűcs, M	P5.21
Sperandio, M	E6.1	Szűcs, P	P5.8, P5.23
Staniek, K	S7.6	Takács, H	E1.2, P6.13
Steen, E	P5.12	Takakuwa, H	S1.5
Steinbauer, S	S7.6	Tálosi, L	P6.19
Stenstones, D A	E2.3	Tamás, A	P2.18, P4.3, S4.3
Steward, M C	P3.13		

Tamás, L	P5.15
Tarantini, S	S4.4, S8.5
Tarcai, I	P4.3
Téglás, T	S4.5
Telegdy, Gy	P2.11, P2.12, P2.15
Tenk, J	S13.5
Theodorou, V	PE7
Timár, Cs	P3.1
Tiszlavicz, L	E1.2
Toldi, J	S1.4, S1.5
Tolnai, J	E4.6
Tósaki, Ág	P6.9
Tósaki, Ár	P5.19, P6.4, P6.10, P6.11, P6.12, P6.16, S9.4
Tóth, An (Bp)	P3.5
Tóth, At	P5.19
Tóth, An (SZTE)	P6.15
Tóth, D J	P3.9
Tóth, E	P3.15
Tóth, F	P5.16
Tóth, G	S4.3
Tóth, I B	E5.2
Tóth, J	P3.8
Tóth, J T	P3.9
Tóth, M T	E6.4
Toth, P	S4.4, S8.5
Tóth, Zs E	P6.7
Tóth-Szúki, V	S8.4
Tóvári, J	P3.6
Török, B	P2.9, S6.2
Török, M	S9.3
Török, Sz	E1.4, P4.6
Trencsényiné Balázs, B	S10.2
Tretter, L	S7.1
Tuboly, E	S7.5
Tucsek, Zs	S4.4, S8.5
Tulassay, T	P4.4, P4.7
Tuor, U	E2.1
Turu, G	P3.5, P3.11, P6.7
Ungvári, Z	PE2, S4.4, S8.5
Vácz, K	E3.1, P6.14
Vadász, I	S5.5
Valcarcel-Ares, M N	S4.4
Vámos, Z	S4.3
Vannay, Á	E5.3, P4.4, P4.7
Varga, B	P5.19, P6.4, P6.16, S9.4
Varga, Cs	E1.4, P4.6

Varga, D	S1.5
Varga, G	P3.13, P4.2, S10.1
Varga, R	P6.18
Varga, V	S8.4
Varga, Z (SZTE)	S9.2
Varga, Z (Bp)	E4.2, S9.6
Várhelyi, Z	S3.3, S3.4
Várnai, P	P3.5, P3.8, P3.9, P3.10, S12.4
Varró, A	E1.2, P6.8, P6.13, P6.15, P6.17, P6.18, P6.19
Vasas, N	P1.1, P1.2, P1.4, P1.8
Vass, R	P4.3
Vécsei, L	S1.4, S1.5, S12.5
Végh, Á	P6.13
Veltkamp, R	S8.2
Verebi, E	P1.1, P1.2
Veres, G	E5.3, P4.7
Veres-Székely, A	E5.3, P4.4, P4.7
Vertino, P M	P4.5
Veszelka, M	E1.4, P4.6
Viera, D	S1.1
Vigh, E	E2.4
Vincze, J	P5.23, E4.4
Vinis, Z	P3.4
Virág, L	P6.18, P6.19
Vizi, E Sz	P5.15
Vlcek, M	S11.4
Voets, T	E5.2
Volford, M	P2.8
Vriens, J	E5.2
Wafa, D	P6.5
Walid, H	S5.3, E4.3
Weidinger, A	P3.14, S7.3, S7.4
Wilhelm, I	P2.8, S12.1
Wilhelm, M	S13.3
Wippermann, M	E5.4
Wisniewski, É	E6.1
Wittmann, T	PE7
Zagoracz, O	P2.16
Zákány, N	P1.5, P1.8
Zelles, T	P5.15
Zima, E	E3.2
Zorad, S	S11.3
Zölei-Szénási, D	P2.6, S8.3
Zsembery, Á	S10.2
Zsiborás, Cs	P2.4

