

Június 27. szerda

Fiatalkutatók Fóruma (szóbeli szekció)

**E1 Tachykinin receptorok szerepe és jelátviteli folyamatai a húgyhólyag simaizom-kontrakció szabályozásában**

Molnár Péter József, Dér Bálint, Borbás Zsófia, Molnár Krisztina, Ruisanchez Éva, Benyó Zoltán  
*Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest*

**BEVEZETÉS:** A hiperaktív hólyag szindrómát (OAB) a gyakran, hirtelen jelentkező, általában inkontinenciával járó vizelési inger jellemzi, mely milliók életminőségét rontja világszerte. Bázisterápiáját a kellemetlen mellékhatásokkal járó antimuszkarinerg szerek jelentik. A tachykininek (TK) neuropeptid típusú neurotranszmitterek, melyek irodalmi feltételezések alapján szerepet játszhatnak a húgyhólyag működési zavarainak kialakulásában. Az endogén TK-ek (neurokinin A (NKA), neurokinin B (NKB), substance P (SP)) hatásaikat a TK receptorok altípusain (NK<sub>1-3</sub>-R) keresztül fejtik ki. Célunk a TK-ek detrusor izomra kifejtett hatásának és az ezt közvetítő jelátvitel leírásával új, lehetséges farmakológiai célpont azonosítása az OAB kezelésére.

**MÓDSZEREK:** Kísérleteinket felnőtt hím, vad típusú (C57Bl/6), illetve G $\alpha_{q/11}$  (G $_{q/11}$ ) és G $\alpha_{12/13}$  (G $_{12/13}$ ) G-fehérje knockout (KO) egerekből izolált húgyhólyag simaizom szeleteken végeztük. Kísérleteink során 1) a kontrakciós erő nagyságát és időbeli lefutását izometriás körülmények között miográfon regisztráltuk, a 124 mM K<sup>+</sup> által kiváltott referencia kontrakciókra normalizálva, 2) az intracelluláris (ic.) Ca<sup>2+</sup>-szint változását fura-2 indikátorral, fluoreszcens technikával követtük, 3) a Rho-kináz (ROCK) aktivitás mértékét pedig pull down assay eljárással határoztunk meg.

**EREDMÉNYEK:** Az NKA, NKB és SP egyaránt kontrakciót váltott ki a húgyhólyag simaizomban. A TK-ek által kiváltott kontrakciós válaszok jelentősen csökkentek az NK<sub>2</sub>-R inhibitor MEN-10376 jelenlétében, jelezve ezzel, hogy a TK-ek hatását döntően az NK<sub>2</sub>-R-ok közvetítik. Az NK<sub>2</sub>-R intracelluláris jelátvitelének vizsgálatát az NK<sub>2</sub>-R specifikus agonista  $\beta$ (Ala8)-NKA(4-10)-zel (NKA(4-10)) végeztük. Az NKA(4-10) hatása változatlan maradt a G $_{12/13}$  KO egerekből származó, valamint a G $_i$ -fehérje gátló PTX-kezelésen átesett mintákban, ezzel szemben a G $_{q/11}$  KO mintákban lecsökkent a hatás, jelezve ezzel, hogy az NK<sub>2</sub>-R aktivációját a G $_{q/11}$  közvetíti. Meglepő módon, az NKA(4-10) hatását sem a foszfolipáz C- $\beta$  (PLC $\beta$ ) inhibitor, sem az ic. Ca<sup>2+</sup>-raktárakat kiürítő thapsigargin nem befolyásolta. Ezzel szemben az extracelluláris Ca<sup>2+</sup> hiánya, valamint a feszültségfüggő Ca<sup>2+</sup>-csatorna gátlása csökkentette az NKA(4-10) hatását. Továbbá, a G $_{q/11}$   $\beta\gamma$ -alegységet gátló gallein, valamint a ROCK gátló Y-27632 hatására lecsökkentek a kontrakciós válaszok.

**KÖVETKEZTETÉS:** A vizsgált TK-ek hatásának közvetítésében döntő szerepe van a NK<sub>2</sub>-R-nak. Az NK<sub>2</sub>-R intracelluláris jelátvitelében, a klasszikus G $_{q/11}$ -hez kapcsolódó útvonaltól eltérően a  $\beta\gamma$ -alegység és a Ca<sup>2+</sup>-független ROCK-útvonal játszik szerepet, mely jelátviteli pontok új, specifikusabb farmakológiai támadáspontot jelenthetnek az OAB kezelésére.

Kutatási támogatás: OTKA K-101775 és K-112964; EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009; ÚNKP-17-2-I-SE-23.

---

## **E2 Glia aktiváció szerepe az oszteoszarkóma-okozta tumoros fájdalomban, amelyet nem a kapszaicin-érzékeny nociceptív neuronok közvetítenek**

Bencze Noémi<sup>1,2</sup>, Scheich Bálint<sup>1,2</sup>, Aczél Tímea<sup>1,2</sup>, Szentés Nikolett<sup>1,2</sup>, Borbély Éva<sup>1,2</sup>, Szőke Éva<sup>1,2</sup>, Wilhelm Imola<sup>3</sup>, Helyes Zsuzsanna<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>PTE Általános Orvostudományi Kar; Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet; <sup>2</sup>PTE Szentágotthai János Kutatóközpont, Idegtudományi Centrum és Molekuláris Farmakológia Kutatócsoport; <sup>3</sup>MTA-Szegedi Biológiai Kutatóközpont

**Bevezetés:** A csont tumor- okozta krónikus fájdalom jelentős klinikai probléma, kezelése nem megoldott. Szerepet játszanak benne neuropátiás komponensek, azonban a pontos mechanizmusok nem ismertek. A komplex neuro-immun interakciók feltérképezéséhez és új terápiás célpontok meghatározásához fontosak transzlációs modellek. A kapszaicin-érzékeny peptiderg érzőidegek számos krónikus fájdalomállapot közvetítői és szabályozói, de szerepük tumoros fájdalomban nem ismert. Kísérletekben a tumoros fájdalom mechanizmusainak integratív vizsgálatát végeztük egérmodellben.

**Anyag és módszerek:** Hím balb/c egerek tibiájába K7M2 osteoszarkóma sejteket injektáltunk. A mechanikai fájdalomküszöböt, végtagterhelést, spontán fájdalom jeleit, térdátmérő-változást, és a tibia csontszerkezetét (mikro-CT) vizsgáltuk 14-28 napos kísérletekben. A fájdalomhoz kapcsolódó központi idegrendszeri területeken mikroglia (Iba1) és asztrocita (GFAP) immunhisztokémiát végeztünk. A kapszaicin-érzékeny peptiderg érző neuronokat s.c. resiniferatoxin (RTX) előkezeléssel defunkcionalizáltuk.

**Eredmények:** A tumoros végtag mechano-nociceptív küszöbe és spontán terhelése szignifikánsan csökkent, a végtag emelése és kímélése mellett a térdátmérő növekedett és osteoplasticus tumorra jellemző mikroarchitekturális változások alakultak ki. A gerincvelő hátsó szarvában 14 nap után szignifikáns mikroglia felszaporodás jelentkezett, a periakveduktális szürkeállományában és az érző kéregben nem volt glia-változás. A kapszaicin-érzékeny fájdalomérző neuronok funkciójának kiiktatása nem befolyásolta egyik paramétert sem.

**Következtetés:** Elsőként írtuk le tumoros fájdalom modellben a nociceptív funkciókat, morfológiai és gerincvelő hátsó szarvi mikroglia-aktivációs (neuroinflammációs) változásokkal együtt. Meglepő módon az oszteoszarkóma progresszióját és a fájdalmat a kapszaicin-érzékeny C/A $\delta$  rostok (teljes fájdalomérző neuronpopuláció 50-70%-a) nem befolyásolják, más nociceptív neuronok játszanak benne szerepet.

*Támogatók: 2017-1.2.1-NKP-2017-00002, GINOP-2.3.2-15-2016-00050 – PEPSYS, EFOP-3.6.2-16-2017-00008*

---

## **E3 A cloxyquin származék A2764 a TRESK háttér K<sup>+</sup> csatorna szelektív gátlószere**

Lengyel Miklós<sup>1</sup>, Czirják Gábor<sup>1</sup>, Mátyus Péter<sup>2</sup>, Enyedi Péter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Szerves Vegytani Intézet

A K<sub>2P</sub> alcsaládba tartozó háttér káliumcsatornák meghatározzák a sejtek nyugalmi membránpotenciálját és ingerlékenységüket. A TRESK (TWIK-related spinal cord K<sup>+</sup> channel) legnagyobb mértékben hátsó gyöki és trigeminális ganglionok érzőideg sejtjeiben fejeződik ki. A csatornát a Ca<sup>2+</sup>-függő foszfatáz, a kalcineurin aktiválja. Szerepét tulajdonítanak neki a fájdalomérzet modulációjában, hiányát összefüggésbe hozták a migrén egyik formájának kialakulásával. A TRESK

szerpének vizsgálatát nehezíti, hogy nem állnak rendelkezésre a csatorna működését specifikusan módosító farmakonok. Korábbi munkánkban jellemeztük a cloxyquint, mint szelektív TRESK aktivátort.

Célunk új TRESK modulátorok (cloxyquinnél potensebb aktivátorok, illetve szelektív gátlószerek) előállítására volt. Összesen 28 cloxyquin származékot vizsgáltunk. A vegyületek hatását *Xenopus* petesejtekben kifejezett  $K_{2P}$  csatornákon, illetve hátsó gyöki ganglionokból (dorsal root ganglion, DRG) izolált idegsejteken is teszteltük.

A vizsgált vegyületek egyike sem bizonyult a cloxyquinnél hatékonyabb aktiválószernek. Ezzel szemben több származék is gátolta a TRESK áramot. Egyikük, az A2764 nem, illetve csak minimálisan befolyásolta a többi  $K_{2P}$  csatorna működését. A szer gátló hatásának mértékét befolyásolta a TRESK állapota; amennyiben a csatornát a fiziológiai úton,  $Ca^{2+}$  jel kiváltásával aktiváltuk (defoszforiláltuk), a farmakológiai gátló hatás mértéke nagyobb volt, ( $76,8 \pm 1,8$ ,  $n=6$ ), míg az alapállapotú TRESK esetében az áram kevésbé csökkent ( $42,8 \pm 4,3\%$ ,  $n=7$ ). Az A2764 hatását megvizsgáltuk DRG sejtek háttér  $K^+$  áramára is. Az idegsejtek egy részében az A2764 gátolta a háttér  $K^+$  áramot (ennek mértéke sejttől függően 5 és 87% között volt). A TRESK génhiányos egerek DRG idegsejtjeire nem hatott az A2764.

Az A2764 a TRESK csatorna szelektív gátlószere, segítségével natív sejtekben is kimutatható a TRESK jelenléte, vizsgálható a funkciója. A szer így alkalmas lehet a TRESK fájdalomérzékelésben és migrénben betöltött szerepének tisztázására.



„Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3-I-SE-7..... kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült”

#### **E4 Az NMDA receptor gátló SZR-72 javítja a polimikrobiális szepszis okozta celluláris légzési diszfunkciót a mitokondriális $Ca^{2+}$ ki- és beáramlás befolyásolásán keresztül**

Juhász László<sup>1</sup>, Poles Marietta Zita<sup>1</sup>, Tallósy Péter Szabolcs<sup>1</sup>, Rutai Attila<sup>1</sup>, Szabó Andrea<sup>1</sup>, Boros Mihály<sup>1</sup>, Vécsei László<sup>2</sup>, Kaszaki József<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sebészeti Műtéttani Intézet, Szeged; <sup>2</sup>Neurológiai Klinika, Szeged

**Bevezetés:** Az NMDA típusú receptorok szerepet játszhatnak a szepszis idegrendszeri hatásainak közvetítésében, de hatásmechanizmusuk és pontos funkcionális szerepük jórészt ismeretlen. Kísérleteinkben megvizsgáltuk az NMDA-receptor gátló SZR-72 vegyület hatásait a mitokondriális légzési funkcióra, a  $Ca^{2+}$  fluxusra és membránpotenciálra ( $\Delta\Psi_m$ ) peritonitisz-indukált szepszis modellben.

**Anyag és módszer:** Hím SPRD patkányokban ( $n=22$ ) szepszist indukáltunk (faeces inokulum; 0,6 g/kg i.p.), a kontroll csoport ( $n=9$ ) 0,9%-os sóoldatot kapott. Az SZR-72 ( $n=9$ ; 160  $\mu$ mol/kg, i.p.) kezelés a szepszis indukciót követő 22. órában történt. Máj homogenizátumokból a mitokondriális légzési funkciót, a komplex I és II-függő oxidatív foszforilációt (OXPHOS) nagyfelbontású respirometriával (Oroboros, Ausztria) vizsgáltuk. A mitokondriális  $Ca^{2+}$  ki- és beáramlást valamint a  $\Delta\Psi_m$ -t a respirométerhez csatlakoztatott ún. kék-szenzorral monitoroztuk safranin és Calcium Green-5N fluoreszcens festékek alkalmazásával.

**Eredmények:** A szepszis 24. órájában a NADH és  $FADH_2$  kapcsolt OXPHOS mértéke szignifikánsan csökkent ( $73 \pm 16$  vs  $158 \pm 14$ , ill.  $187 \pm 67$  vs  $328 \pm 80$ ), míg az SZR-72 javította az ADP-stimulált légzést ( $117 \pm 18$  és  $445 \pm 107$ ). A  $CaCl_2$ -al (50  $\mu$ M) stimulált  $Ca^{2+}$  felvétel és leadás mértéke SZR-72 hatására

jelentősen fokozódott (influx%:  $62\pm 15$ , efflux%:  $66\pm 13$ ) a szeptikus állatokhoz képest (influx%:  $20\pm 6$  és efflux%:  $27\pm 6$ ). A protonofór CCCP titrálása (1mM) szukcináttal energetizált mitokondriumokon a  $\Delta\Psi_m$  megszűnését az SZR-72 kezelt csoportban nagyobb koncentrációnál érte el.

**Következtetés:** Az SZR-72 a mitokondriális  $Ca^{2+}$  influx/efflux szabályozásán keresztül befolyásolja az elektrontranszport-lánc működését és az ATP termelődését szépszisben. Feltételezzük, hogy a megnövekedett  $Ca^{2+}$  raktározási képesség és/vagy lassú  $Ca^{2+}$  beáramlás következtében a mitokondriális tranzíciós pórusok később nyílnak, így a belső membrán depolarizációja időben eltolódik, amely hozzájárulhat a mitokondriális funkció megőrzéséhez.

**Támogatás:** NKFIH K116689, GINOP-2.3.2-15-2016-00034, EFOP-3.6.2-16-2017-00006

---

### **E5 Egy ismert hatóanyag új szemszögből: a nimodipin kezelés hatása a neurovaszkuláris csatolásra iszkémiás patkány agyban**

M. Tóth Orsolya<sup>1</sup>, Szabó Írisz<sup>1</sup>, Varga Viktória Éva<sup>1</sup>, Hantosi Dóra<sup>1</sup>, Menyhárt Ákos<sup>1</sup>, Janovák László<sup>2</sup>, Dékány Imre<sup>2</sup>, Bari Ferenc<sup>1</sup>, Farkas Eszter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged; <sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Vegytani Intézet, Szeged

Az idegi működés és a helyi agyi véráramlás (CBF) közötti kapcsolat, azaz a neurovaszkuláris csatolás hatékonysága iszkémia során károsodhat, így a véráramlás nem képes kielégíteni a neuronok energiaigényét. Célunk volt egy, a klinikumban is alkalmazott értágító hatású  $Ca^{2+}$ -csatorna blokkoló, a nimodipin hatásának vizsgálata a neurovaszkuláris csatolásra globális előagyi iszkémiában. Szisztémás adagolásának határt szab vérnyomáscsökkentő hatása, így további célunk egy célzott bejuttatási mód kidolgozása a nimodipin mellékhatásprofiljának javítására.

Altatott patkányokon (n=28) kétoldali a. carotis okklúzióval (2VO) iszkémiát indukáltunk. A neurovaszkuláris csatolás vizsgálatára az ellenoldali bajuszpárnát ingereltük, majd terjedő depolarizációkat (SD) váltottunk ki 1 M KCl topikális alkalmazásával. A szomatoszenzoros kérgen helyi mezőpotenciál- (LFP) és CBF-változásokat regisztráltunk. Az állatok felénél az agyfelszínre nimodipint (100  $\mu$ M), kontrollként oldószert mostunk. További kísérletekben a hatóanyagot nanopartikulumokba zárva juttattuk az agyfelszínre, melyből az az SD-kel járó szöveti acidózisra szabadult fel (n=9). Az agyakat szövettani vizsgálatnak vetettük alá.

A nimodipin az alapáramlást megemelte a kontroll csoporthoz képest ( $131\pm 43$  vs.  $104\pm 12$  %). A szomatoszenzoros ingerlésre adott hiperémia amplitúdója iszkémia alatt csökkent, amit a nimodipin az intakt szintre emelt vissza ( $15,4\pm 6,7$  vs.  $12,9\pm 5,4$  %). Az SD-vel járó negatív LFP-kitérés amplitúdója nimodipin hatására csökkent ( $-13,2\pm 2,5$  vs.  $-15,1\pm 2,1$  mV).

Eredményeink szerint a nimodipin lokálisan alkalmazva megőrzi a neurovaszkuláris csatolás hatékonyságát iszkémiás agykéregben. A hatóanyag bejuttatása savas pH-ra nyíló nanopartikulumok révén ígéretesnek mutatkozik a sérült agyterületek szelektív kezelésére.

---

### **E6 Az FSCPX és az NBTI hatásának interferenciája izolált tengerimalac pitvaron**

Erdei Tamás<sup>1</sup>, Lampé Nóra<sup>1</sup>, Akai Mercédesz<sup>1</sup>, Zsuga Judit<sup>2</sup>, Papp Csaba<sup>2</sup>, Pintér Ákos<sup>3</sup>, Szilvássy Zoltán<sup>1</sup>, Juhász Béla<sup>1</sup>, Gesztelyi Rudolf<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, NK, Egészségügyi Menedzsment és Minőségirányítási Tanszék; <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, TTK, Matematikai Intézet

Egy korábbi *in silico* vizsgálatunkban felvetettük, hogy az FSCPX (8-cyclopentyl-N<sup>3</sup>-[3-(4-fluorosulfonyl)benzoyloxy]propyl]-N<sup>1</sup>-propylxanthine; irreverzibilis A<sub>1</sub> adenzin receptor antagonist) gátolja az NBTI (S-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-6-thioinosine; szelektív nukleozid transzport gátló) hatását. Jelen munkánk célja ennek a hipotézisnek a kísérletes igazolása (vagy cáfolása) volt tengerimalac pitvaron.

Hartley tengerimalacokból izolált, ingerelt (3 Hz, 1 ms, 1.2-1.5 V) bal pitvarok kontrakciós erejét mértük karbogénnel szellőztetett, Krebs oldattal feltöltött szervkádakban (36 °C; pH=7.4). A pitvarokon kumulatív E/c görbéket vettünk fel adenzinnal illetve CPA-val (N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine; relatíve stabil, szelektív A<sub>1</sub> receptor full agonista), NBTI (10 μM), FSCPX (10 μM 45 percig majd 75 perces kimosás), illetve e két utóbbi szer együttes hatása alatt. Az endogén adenzin NBTI okozta interstitialis felhalmozódását az RRM (receptorial responsiveness method) segítségével kvantifikáltuk a CPA E/c görbék esetében. A kapott (ún. ekvielektív) CPA koncentrációk felhasználásával korrigáltuk a csak az NBTI, illetve az NBTI és az FSCPX együttes hatását tükröző adenzin E/c görbéket.

NBTI jelenlétében az interstitialis adenzin-szint emelkedése FSCPX-előkezelés nélkül 100.2 nM CPA-val volt ekvielektív, míg FSCPX-előkezelés után mindössze 6.73 nM CPA-val. Ennek megfelelően az NBTI jelenlétében felvett adenzin E/c görbék korrigált formáinak lefutása nagyobb mértékben különbözött az eredeti görbék lefutásától, ha nem volt FSCPX-előkezelés, mint ha volt.

Eredményeink arra utalnak, hogy az FSCPX által okozott módosítás az A<sub>1</sub> adenzin receptoron kívül (egy vagy több) olyan molekulát is érint, amely(ek)nek szerepe van az NBTI által okozott interstitialis adenzin akkumuláció létrejöttében. A legkézenfekvőbb esetben ez az extra target az NBTI által gátolt ENT1 típusú nukleozid transzporter, de nem zárhatók ki más célpontok sem (pl. az extracelluláris adenzin termelésben részt vevő enzimek).

Témátámogatás: EFOP-3.6.2-16-2017-00015

---

Fiatalkutatók Fóruma (poszterszekció)

### **P1.1 Az első trimeszter végi a. uterina ellenállással együtt meghatározott oxidatív-nitratív stressz prediktív értékének vizsgálata a terhesség kimenetelére**

Gerszi Dóra<sup>1,2</sup>, Penyige Áron<sup>1,2</sup>, Sárai-Szabó Boglárka<sup>1</sup>, Mezei Zsuzsanna<sup>1</sup>, Benkó Rita<sup>1</sup>, Bányai Bálint<sup>1</sup>, Várbíró Szabolcs<sup>2</sup>, Demendi Csaba<sup>2</sup>, Horváth Eszter M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Az a. uterina ellenállásának mérése egyre elterjedtebb a terhességi szövődmények előrejelzésében. Jelen vizsgálatunkban az első trimeszter végi artéria uterina pulzatilitási index és az oxidatív-nitratív stressz kapcsolatát vizsgáltuk, továbbá megfigyeltük, hogy ezek változásai milyen összefüggéseket mutatnak a kismamák laborparamétereivel, a terhességek kimenetelével, a szülések körülményeivel, illetve az újszülöttek antropometriai adataival.

A vizsgálatban a II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika gondozásában álló egészséges várandósok vettek részt. A terhesség 12-13. hete között, ultrahang vizsgálat során meghatároztuk az a. uterina pulzatilitási indexét, mely alapján magas (PI>2,4) (n=30) és alacsony (n=31) ellenállású csoportokra osztottuk a résztvevőket. Ezután vérmintákat gyűjtöttünk, melyekből a klinikai laboratóriumi paraméterek meghatározása mellett megmértük a plazma összperoxid (PRX) és a szérum 3-

nitrotirozin (NT) szintjét. E mellett az intracelluláris tirozin nitrációt izolált keringő mononukleáris sejtekben is meghatároztuk. A terhességeket követtük, minden szövődményt, szülés körülményt és újszülött adatot feljegyeztünk.

A magas ellenállású csoportban a szérum NT szint szignifikánsan emelkedett, a plazma PRX szint szignifikánsan alacsonyabb volt. Az első trimeszter végi laktát dehidrogenáz szint a magas ellenállású várandósok csoportjában szignifikánsan alacsonyabb volt. A magas rezisztenciájú csoportban az újszülöttek mellkas körfogata és súlya szignifikánsan kisebb volt az alacsony ellenállású csoporthoz képest, annak ellenére, hogy a szüléskori gesztációs hétben nem volt különbség közöttük. Az intracelluláris NT szint szignifikáns pozitív összefüggést mutatott a császármetszés előfordulásával és negatív összefüggést az egy perces Apgar értékkel.

Az első trimeszter végi magas a. uterina ellenállás és magas nitratív stressz hátterében placentációs zavar állhat, ami előre jelezheti a terhesség kimenetelét: az alacsonyabb születési súlyt és a magasabb császármetszés rizikót.

OTKA PD113022

---

## **P1.2 Az endothelin receptorok célzott befolyásolásának mikrokeringési következményei kísérletes szepszisben**

Fejes Roland, Rutai Attila, Tallósy Szabolcs, Poles Marietta, Juhász László, Kiss Liliána, Mészáros András, Boros Mihály, Kaszaki József.

*Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Műtéttani Intézet, Szeged*

**Bevezetés:** A szepszis progresszióját mikrokeringési elégtelenség és oxigén adósság jellemzi, amely folyamatban kulcsszerepet játszhat a hipoxia-szenzitív endothelin (ET) rendszer aktivációja. A vazoktív és gyulladásoos sejt-aktivátor ET-1 peptid az ET-A és az ET-B2 receptorokon (ETAr; ETBr) vazokonstriktiót, az ET-B1 receptorokon vazodilatációt közvetít. Kísérleteinkben klinikailag releváns patkány szepszis modellben megvizsgáltuk az ETAr antagonistá és ETBr agonista kezelések hatásait a vékonybél mikrokeringésére.

**Anyag és módszer:** Hím patkányokban 0,6 g/kg autofaeces szuszpenzió ip injektálásával intraabdominális szepszist hoztunk létre. Kezeletlen, ETAr antagonistával (ETR-p1/fl peptid 100 nmol/kg iv) vagy ETBr agonistával (IRL-1620 0,55 nmol/kg iv) kezelt állatokat vizsgáltunk (n=8-8), eredményeiket kezeletlen álműtött kontroll csoport adataihoz hasonlítottuk. A kísérlet 20-22 órája között hemodinamikai monitorozást és vérgáz analízist végeztünk. A vékonybél szerzoa rétegének mikrokeringését orthogonális polarizációs spectralis képalkotás (Cytoscan A/R) módszerrel mértük (perfúziós ráta, vörösvértest sebesség - RBCV).

**Eredmények:** A szeptikus reakció az artériás középnyomás és a bél mikroperfúzió csökkenése (91% vs 46%) jellemezte. Az ETR-p1/fl peptid kezelés növelte az RBCV-t (569±240 vs 975±179 µm/s), míg az ETBr agonista kezelés kivédte a vérnyomás és a perfúziós ráta (46% vs 82%) csökkenését.

**Következtetés:** Az ETAr gátlás és/vagy az ETBr aktiváció egyaránt a mikrokeringés reszuszcitáció eszköze lehet szepszisben, feltételezhetően az ETBr receptorokhoz köthető nitrogén monoxid mediált folyamat által.

**Kutatási támogatás:** NKFIH K116689; GINOP-2.3.2-15-2016-00015; EFOP-3.6.2-16-2017-00006

---

### **P1.3 Metán inhaláció hatása a hipoxaemiás hipoxiában fellépő oxidatív és nitrozatív stressz válaszreakcióra patkányokban**

Kiss Liliána, Poles Marietta Zita, Nászai Anna, Boros Mihály, Kaszaki József  
*SZTE ÁOK Sebészeti Műtéttani Intézet*

**Bevezetés:** Az akut vagy krónikus légzőszervi betegségek (pneumónia, szepszis) következtében kialakuló hipoxaemiás hipoxia által okozott szövetkárosodás a klinikai gyakorlat súlyos problémája. Normoxiás metán gázkeverék inhalációja csökkenti a vékonybél ischaemia/reperfúzió által indukált oxidatív stressz mértékét (Boros 2012), ezért megvizsgáltuk, hogy szisztémás hipoxia esetén a metán inhaláció befolyásolja-e az oxidatív és nitrozatív válaszreakciót.

**Anyag és módszer:** Altatott, lélegeztetett hím patkányokon a vérgáz értékek folyamatos monitorozása mellett enyhe, illetve súlyos hipoxiát hoztunk létre 30 perces 18,5% (18%O<sub>2</sub>; n=7), vagy 60 perces 16% oxigén tartalmú gázkeverék (16%O<sub>2</sub>; n=6) alkalmazásával. A metánnal kezelt csoportok esetében (n=6-7) a gázkeverék 2,2% metánt is tartalmazott. A kísérletek végén tüdő és vékonybél biopsziákból meghatároztuk a xantin-oxidoreduktáz (XOR) és mieloperoxidáz (MPO) aktivitást. A képződő peroxinitrit szintjét a szöveti nitrit-nitrát (NO<sub>x</sub>) és nitrotirozin tartalom meghatározásával jellemeztük.

**Eredmények:** A súlyos hipoxia következtében szignifikánsan csökkent az artériás parciális oxigén nyomás (87±8 vs 54±5 Hgmm). Mindkét hipoxiás állapot növelte a bél és a tüdő MPO aktivitását és NO<sub>x</sub> szintjét, míg a XOR aktivitás nem változott. A metán inhaláció súlyos hipoxia esetén szignifikánsan csökkentette a XOR és MPO aktivitást a vékonybélben (~37%), emellett a nitrotirozin képződés is szignifikánsan csökkent (~32%), s ezzel párhuzamosan a NO<sub>x</sub> szint emelkedett. Ezek a változások enyhe hipoxiában is megfigyelhetők voltak.

**Következtetés:** A hipoxia során alkalmazott metán inhaláció a leukocita aktiváció és a nitrozatív stressz szintjének csökkentésével, és a mikrocirkulációt támogató NO<sub>x</sub>-NO konverzió keresztül járul hozzá a szövetek hipoxiás károsodásának kivédéséhez.

**Támogatás:** NKFI K120232, NKFI K116689, EFOP-3.6.2-16-2017-00006; UNKP-17-2

---

### **P1.4 A szervkárosodás, a mikrokeringési diszfunkció és a reaktív oxigén intermedierek képződésének vizsgálata kísérletes szepszis modellben, törpesertésen**

Rutai Attila, Tallós Szabolcs Péter, Érces Dániel, Poles Marietta, Boros Mihály, Kaszaki József  
*Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Műtéttani Intézet*

A szepszis a szervezet fertőzésre adott diszregulált válaszreakciója, mely életet veszélyeztető szervi diszfunkciókhoz vezet. A szepszis progresszió folyamatát mikrokeringési zavar és a vérből kimutatható reaktív oxigén intermedierek (ROI) képződése jellemzi. Kísérleteinkben megvizsgáltuk a SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) pontrendszer által jelzett szervkárosodás és a mikrokeringési elégtelenség összefüggését az oxigén eredetű szabadgyökök képződésével kísérletes szepszis modellben.

**Anyag és módszer:** Altatott törpesertésekben fekális peritonitist (n=28, 0.5g/kg autofaeces ip) indukáltunk, míg az álműtött kontroll állatok (n=9) fiziológiás sóoldatot kaptak ip. SOFA pontrendszer szerint értékeltük a keringés, légzés és kiválasztás károsodását. A szublingualis régió mikrokeringését orthogonális polarizációs spectralis képalkotással (Cytoscan A/R,) vizsgáltuk (perfúziós ráta, vörösvértest sebesség). A teljes vér bazális és stimulált ROI produkcióját luminol-lucigenin kemiluminometriás méréssel határoztuk meg.

**Eredmények:** A szepszis 16-24 órája között az állatok szervi károsodását jelző SOFA pontérték mérsékelten emelkedett 19 állatban (M:1,9; 25p:1.5; 75p:2.9), míg 9 esetben jelentős emelkedés történt (M:4,1; 25p:3,5; 75p:5,2). A mikrokeringés valamennyi septicus állatban szignifikánsan romlott. A SOFA pontrendszer szerinti mérsékelt/súlyos septicus csoportok között a stimulált ROI produkció jelentős eltérést mutatott.

**Összefoglalás:** A mikrokeringés romlása nem korrelált a szepszis-indukált szervkárosodással, ugyanakkor a stimulált ROI produkció mérése alkalmasnak látszik a mérsékelt és súlyos szervkárosodás jelzésére.

**Kutatási támogatás:** NKFIH K116689; GINOP-2.3.2-15-2016-00015; EFOP-3.6.2-16-2017-00006

---

### **P1.5 A sirtuin 1 aktiváció szerepe trigeminalis neuronok szenzitizációjában**

Aczél Tímea<sup>1,2</sup>, Payrits Maja<sup>1,2</sup>, Szőke Éva<sup>1,2,3</sup>, Kun József<sup>1,2,3</sup>, Helyes Zsuzsanna<sup>1,2,3</sup>, Bölcskei Kata<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>PTE Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Pécs; <sup>2</sup>PTE Szentágotthai János Kutatóközpont, Molekuláris Farmakológia Kutatócsoport és Idegtudományi Centrum, Pécs; <sup>3</sup>MTA-PTE NAP B Krónikus Fájdalom Kutatócsoport, Pécs

**Bevezetés:** A ganglion trigeminale-ben (TRG) található primer és a trigeminus nucleus caudalis-ban (TNC) lévő szekunder érzőneuronok érzékenyítése összefüggésbe hozható a perifériás és centrális szenzitizáció kialakulásával és időbeli lefutásával, mely primér fejfájások kialakulásának hátterében állhat. A sirtuinok egy hiszton deacetiláz család tagjaként kulcsfontosságú szerepet töltenek be számos celluláris folyamat szabályozásában. Szerepüket többek között leírták gyulladásban, neurodegeneratív folyamatokban, neuropáthiás fájdalomban. Kísérleteink célja a Sirt1 szerepének vizsgálata orofaciális fájdalommodellben illetve TRG sejtek aktivációjában.

**Anyag és módszer:** Wistar patkányok bajuszpárnájába CFA-t injektáltunk s.c., az orofaciális régió fájdalomküszöböt von Frey szálakkal mértük. TRG-ből, TNC-ből és perifériás vér mononukleáris sejtjeiből 1., 3. és 7. napon Sirt1 gén expresszióváltozását határoztuk meg kvantitatív RT-PCR-rel. Ezek génkifejeződését a krónikus neuronális aktivációs marker FosB, a mikroglia jelző Iba1 és az asztrocitákra jellemző gliális fibrilláris savanyú protein (GFAP) expresszióhoz hasonlítottuk. Trigeminalis érzőneuronokon intracelluláris szabad kalciumszintet mértünk fluoreszcens módszerrel fura-2AM fluoreszcens festékkel, radioaktív <sup>45</sup>Ca-beáramlást mértünk TRPV1-expresszálo CHO sejteken.

**Eredmények:** A CFA az 1. napon szignifikáns orofaciális mechanikai allodíniát okozott, amely a 3. napon érte el maximumát. Ezzel párhuzamosan fokozódott a Sirt1 illetve FosB, Iba1 és GFAP expresszió. TRG sejt kultúrán a szelektív Sirt1 inhibitor, EX527 előkezelés szignifikánsan csökkentette a kapszaicin által kiváltott Ca<sup>2+</sup> beáramlást. A kapszaicin receptor TRPV1-et expresszálo CHO sejteken ugyanez a kezelés 50%-os gátlást okozott a receptor aktivációban.

**Következtetés:** A Sirt1 szerepet játszhat a trigeminovaszkuláris rendszerben kialakuló szenzitizációs folyamatokban, melyek a fejfájáshoz társuló allodínia hátterében állhatnak. Az egyik lehetséges mechanizmus a Sirt1 aktivációra létrejövő TRPV1 érzékenyítés.

Támogatók: 2017-1.2.1-NKP-2017-00002; EFOP-3.6.1.-16-2016-0004; GINOP-2.3.2-15-2016-00048

---



## **P1.6 Az interleukin 1 (IL-1) szerepe a Komplex Regionális Fájdalom Szindróma (CRPS) passzív transzfer-trauma egérmódeljében: új terápiás lehetőségek**

Szentes Nikolett<sup>1</sup>, Tékus Valéria<sup>1</sup>, Pohóczky Krisztina<sup>1</sup>, Botz Bálint<sup>1</sup>, Kiss Tamás<sup>1</sup>, Kemény Ágnes<sup>1</sup>, Dénes Ádám<sup>2</sup>, Környei Zsuzsanna<sup>2</sup>, Tóth Krisztina<sup>2</sup>, Sensi S.<sup>4</sup>, Hawkes J.<sup>5</sup>, Helyes Zsuzsanna<sup>1,3</sup>, Andreas Goebel<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szentágotthai János Kutatóközpont, Idegtudományi Centrum, Pécsi Tudományegyetem, Pécs; <sup>2</sup>Molekuláris Neuroendokrinológia Kutatócsoport, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet MTA, Budapest; <sup>3</sup>PharmInVivoKft., Pécs, Hungary; <sup>4</sup>Department of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK; <sup>5</sup>Department of Ageing and Chronic Disease, University of Liverpool, Liverpool, UK; <sup>6</sup>The Walton Centre NHS Foundation Trust, Liverpool, UK

### **Bevezetés**

A CRPS kisebb sérülés hatására kialakuló ismeretlen patofiziológiájú krónikus fájdalomállapot. Hátterében az érzőideg-végződésekkel felszabaduló antigének elleni kóros immunválaszt és összetett neuro-immun interakciókat valószínűsítünk. A rendelkezésre álló kezelés gyakran nem hatékony, ezért szükség van a kulcsmediátorok és új terápiás célpontok azonosítására. Kísérleteinkben a megbetegedésben szerepet játszó perifériás és centrális mechanizmusokat vizsgáltuk a korábban kidolgozott passzív transzfer-trauma egérmódeljünkben.

### **Anyag és módszer**

Nőstény C57Bl/6 egereknek i.p. CRPS-ben szenvedők vagy egészséges önkéntesek tisztított IgG-jét adtuk, a szöveti mikrosérülés modellezésére talpbőr-izom incíziót végeztünk. Mértük a mechanikai fájdalomküszöböt, lábtérfogatot, neutrofil mieloperoxidáz aktivitást és gyulladáshoz kapcsolódó citokin-koncentrációkat. A fájdalomhoz kapcsolódó központi idegrendszeri területeken asztrocita (GFAP) és mikroglia (Iba1) immunhisztokémát végeztünk. Az IL-1 hatás gátlására a receptor antagonistáknak és a szignalizációt blokkoló Janus kinase (JAK) inhibitor tofacitinib kezeléseket végeztünk naponta a 7-13 napos kísérletek alatt.

### **Eredmények**

A CRPS IgG-vel kezelt csoportban az incíziót követően végig szignifikánsan nagyobb mechanikai hiperalgémia és lábduzzadás alakult ki, az asztrocita és a mikroglia markerek az L4-L5 gerincvelői hátsó szarvban szignifikánsan emelkedtek, azonban a láb gyulladáshoz kapcsolódó citokin koncentrációi nem változtak a kontroll csoportokhoz viszonyítva. Az anakinra és tofacitinib is csökkentette a CRPS IgG-vel kiváltott hiperalgémia- és mieloperoxidáz aktivitás-fokozódást, valamint a glia-aktivációt.

### **Következtetés**

A glia-aktiváció közvetített centrális szenzitizációban az IL-1 mediált folyamatok kulcsszerepet játszanak, valószínűleg a JAK szignalizációs útvonalon keresztül. Az IL-1 hatás és/vagy szignalizáció blokkolása új perspektívát jelenthet a CRPS kezelésében.

**Támogatás:** Nemzeti Agykutatási Program (2017-1.2.1-NKP -2017-00002), EFOP-3.6.1-16-2016-00004, GINOP-2.3.2-15-2016-00050 „PEPSYS”

---

## **P1.7 Patakzó víz az idegrendszerben**

Kriszta Gábor<sup>1,2</sup>, Gálosi Rita<sup>3</sup>, Nagy Szilvia<sup>2</sup>, Ábrahám István<sup>3</sup>, Berente Zoltán<sup>2</sup>, Pintér Erika<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Pécs; <sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem  
Szentágotthai János Kutatóközpont, Kísérleti Diagnosztikai És Képpalkotó Kutatócsoport, Pécs; <sup>3</sup>Pécsi  
Tudományegyetem Élettani Intézet, Pécs

### **Bevezetés**

A neurodegeneráció állatmodelljeiben állandó probléma a progresszió longitudinális nyomon követése, az állatok feláldozása nélkül. Munkacsoportunk mágneses magrezonanciás képpalkotó (MRI) eljárásokat fejleszt, amelyek segítségével in vivo, követhetővé és kvantifikálhatóvá válnak egyes elváltozások az általunk alkalmazott állatmodellekben. Munkánk célja egy robosztus és reprodukálható vizsgálati protokoll összeállítása volt.

### **Anyag és módszer**

Béta-amyloid indukált neurodegeneráció-modell egérben

A vizsgált állatok agyának egy meghatározott területén béta-amyloid mikroinjekciójával féloldali léziót hozunk létre. Ez az eljárás alkalmas arra, hogy a humán agyban Alzheimer-kór kialakulása esetén felhalmozódó fehérje hatásait modellezze. A béta-amyloid által létrehozott elváltozásokat 16 napig követjük nyomon, ismételt MRI vizsgálatokkal, így feltérképezve a modell időbeni alakulását.

MRI-protokoll

Vizsgálatainkat Bruker PharmaScan 4,7 T térerejű kisállat MRI készüléken végezzük, térfogati tekerccsel. A kezelt és kontroll állatokon három síkban T2-súlyozott metszeti képeket, illetve T2-súlyozott 3D felvételeket készítünk, továbbá diffúzió súlyozott eljárással DTI (Diffusion Tensor Imaging) feltérképezzük a károsodott területek helyét, struktúráját, kiterjedését.

### **Eredmények**

Minden állat esetén önkontrollos összehasonlítást végeztünk. A pre-operatív állapothoz képest, illetve a kezeletlen hemiszfériummal összehasonlítva szignifikáns változást mutattunk ki a DTI értékekben, amely kvantifikálható módon korrelál a szövettani eredményekkel. A vizsgálat jelenleg pilot szakaszban van, számszerű eredményeket később szándékozunk közölni.

### **Következtetés**

Az általunk kifejlesztett módszer alkalmas arra, hogy a kísérleti állatok feláldozása nélkül, valós időben szolgáltatson információt a modell lefolyásáról és lehetőséget ad, a potenciális kezelési célpontok azonosítására különböző Knock-Out törzsekben.

---

## **P1.8 A szubantimikrobiális dózisú doxiciklin fokozza az artritisz-indukált krónikus csontdestrukciót a mátrix metalloproteináz aktivitás befolyásolása nélkül**

Horváth Ádám<sup>1,2</sup>, Botz Bálint<sup>2,3</sup>, Kiss Tamás<sup>1,2</sup>, Csekő Kata<sup>1,2</sup>, Kiss Ibolya<sup>4</sup>, Felinger Attila<sup>4</sup>, Kenyeres Éva<sup>5</sup>, Bencsik Péter<sup>5</sup>, Mócsai Attila<sup>6</sup>, Ferdinandy Péter<sup>5,7</sup>, Helyes Zsuzsanna<sup>1,2,8</sup>

<sup>1</sup>Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, PTE ÁOK, Pécs; <sup>2</sup>Szentágotthai János Kutatóközpont & Idegtudományi Centrum, PTE, Pécs; <sup>3</sup>Radiológiai Klinika, PTE KK, Pécs; <sup>4</sup>Analitikai és Környezeti Kémia Tanszék, Kémia Intézet, PTE TTK, Pécs; <sup>5</sup>Biokémiai Intézet, SZTE ÁOK, Szeged; <sup>6</sup>Élettani Intézet, MTA-SE „Lendület” Gyulladásélettani Kutatócsoport, SE ÁOK, Budapest; <sup>7</sup>Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, SE ÁOK, Budapest; <sup>8</sup>PharmInVivo Kft., Pécs

Bevezetés: A reumatoid artritisz irreverzibilis porc- és csontdestrukcióval járó krónikus ízületi gyulladásos betegség. Patomechanizmusában fontos szerepe van a kötőszöveti átépülést végző

mátrix metalloproteinázoknak (MMP), amelyek pontos funkciója nem teljesen tisztázott. Célunk ezért az MMP-k szerepének vizsgálata volt K/BxN szérumszűrő artritisz modellben szubantimikrobiális dózisban alkalmazott, nem szelektív MMP-gátló doxiciklinnel.

**Módszerek:** A krónikus artritiszt K/BxN szérumszűrő ismételt i.p. adásával váltottuk ki C57BL/6J egerekben. Doxiciklint naponta adagoltuk savanyított ivóvízben (0,5 mg/ml, 80 mg/kg) a 30 napos kísérleti periódus alatt. A mechanonociceptív küszöböt eszteziométerrel, az ízületi funkciót grid teszttel, a lábterefogatot pletizmométerrel, az artritisz súlyosságát szemikvantitatív pontozással, a neutrofil mieloperoxidáz aktivitást lumineszcens, a plazmafehérje kiáramlást és az MMP aktivitást fluoreszcens *in vivo* képalkotással, a csontstruktúrát mikro-CT-vel, az MMP-k gelatinolitikus aktivitását zimográfiával határoztuk meg.

**Eredmények:** Az artritiszes bokaízületekben az 57, 75 és 92 kDa gelatinolitikus MMP izoformák szignifikáns aktivitás fokozódást mutattak *in vivo* és *in vitro* is. A gyulladás mechanikai hiperalgéziát, duzzadást, ízületi funkcióromlást, mieloperoxidáz aktivitást és plazmafehérje kiáramlást eredményezett. A doxiciklin kezelés a lábduzzadást korai fázisban szignifikánsan fokozta, míg késői fázisban csökkentette, a többi paramétert és az MMP-aktivitás fokozódást nem befolyásolta. A disztális tibiában szignifikánsan csökkentette a csontdenzitást, a talocruralis-talometatarsalis ízületben pedig fokozta a nyitott pórus terfogatok arányát. A doxiciklin mindkét régióban szignifikánsan fokozta a mikroarchitekturális irregularitást és a szivacsos csontátépülést.

**Következtetés:** Doxiciklin rontotta a gyulladásos csonthomeosztázist, azonban a szignifikáns MMP aktivitás fokozódást és az artritiszes tüneteket nem befolyásolta. Ezt a hatását oszteoklasztok és egyéb kollagenázok gátlásával magyarázhatjuk.

**Támogatás:** NAP 20017-1.2.1-NKP-2017-00002, GINOP-2.3.2-15-2016-00050, EFOP-3.6.1-16-2016-00004

---

### **P1.9 A szabadidős testmozgás hatása az izoproterenol-indukálta miokardiális infarktus következményeire kísérletes menopauzában**

Szabó Renáta<sup>1</sup>, Ménesi Rudolf<sup>1</sup>, Börzsei Denise<sup>1</sup>, Karácsonyi Zoltán<sup>2</sup>, Kupai Krisztina<sup>1</sup>, Veszelka Médea<sup>1</sup>, Török Szilvia<sup>1</sup>, Magyariné Berkó Anikó<sup>1</sup>, Varga Csaba<sup>1</sup>, Pósa Anikó<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék, Szeged; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Ortopédiai Tanszék, Debrecen

**Bevezetés:** A miokardiális infarktus (MI) vezető haláloki tényező, mely incidenciáját és manifesztációját a menopauzát kísérő ösztrogénhiány nagymértékben növelheti. Kísérletünk célja a szabadidős testmozgás, mint nem-gyógyszeres terápiás lehetőség vizsgálata a noninvazív úton előidézett MI eseményeire kísérletes menopauzában.

**Módszerek:** Munkánkhoz 12 hetes nőstény Wistar kontroll (CTRL), valamint farmakológiai ovariektómiával (POVX, 750 µg/kg triptorelin, *i.m.*, minden 4. héten) előidézett ösztrogénhiányos patkányokat használtunk. A MI kiváltásához β-adrenerg agonista izoproterenollal (0,1 g/kg, *s.c.*) kezeltük a CTRL és POVX nőstények egy részét. A MI-t követő 24. órában meghatároztuk a myoglobin, LDH értékeket, majd háromhetes pihenést követően az állatok egyes csoportjait futóketrecekbe helyeztük. Hathetes kísérleti periódust követően meghatároztuk a szívben mért antioxidáns hemoxigenáz (HO) enzimek aktivitását és a HO-1 expresszióját; valamint a glutation (GSH) tartalmat és a mieloperoxidáz (MPO) enzim aktivitását.

**Eredmények:** MI-t követően növekedett a myoglobin és LDH szint, melyek mértéke POVX nőstényekben szignifikánsan magasabb volt. A hathetes periódust követően a MI-on átesett POVX nőstényekben tapasztaltuk a legalacsonyabb HO aktivitást és HO-1 expressziót, míg a hathetes testmozgás szignifikánsan javította a HO és GSH értékeket CTRL és POVX nőstényekben egyaránt. A MI következtében megemelkedett MPO értékeket tréning protokollunk szignifikánsan csökkentette.

**Következtetés:** A hathetes szabadidős testmozgás, az antioxidáns HO enzim és GSH szint up-regulációjával és a gyulladást jelző MPO értékének csökkenésével, a MI-t kísérő kórfolyamatok egy potenciális nem-farmakológiai terápiás lehetősége, mely javíthatja a poszmenopauzában levő nők életkilátásait.

Munkánk a GINOP-2.3.2-15-2016-00062, EFOP-3.6.1-16-2016-00008 valamint az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-4 (Pósa Anikó), UNKP-17-3 (Szabó Renáta) és UNKP-17-2 (Börzsei Denise) kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

---

### **P1.10 "Sepszis-3" kompatibilis rágcsló modell kialakítása és jellemzése**

Poles Marietta Zita, Juhász László, Kiss Liliána, Tallósy Szabolcs Péter, Rutai Attila, Fejes Roland, Boros Mihály, Kaszaki József

*Sebészeti Műtéttani Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem, Szeged*

**Bevezetés:** A sepszis hatékony kezelésének fő akadály a klinikai kép és a kísérletes modellek közötti jelentős eltérés lehet. Az új, konszenzuson alapuló meghatározás (Sepsis-3, Singer et al. JAMA 2016) szerint "sepszisnek nevezzük a szervezet fertőzésre adott diszregulált válaszreakcióját, ami életet veszélyeztető szervi működészavarokhoz vezet". Célunk egy új, polimikrobiális rágcsló modell kialakítása volt, amely megfelel a „Sepszis-3” kritériumoknak, és alkalmas a folyamat progresszióját jellemző változások követésére.

**Anyag és Módszer:** Felnőtt hím patkányok hasüregébe 0,6 g/kg faeces szuszpenziót injektáltunk, az indukciót követő 24, 36, 48, és 72. órában altatásban monitoroztuk a hemodinamikai paramétereket, vér- és szövetmintákból meghatároztuk a szervek működésére utaló paramétereket: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> arányt és oxigén extrakciót (ExO<sub>2</sub>), plazma urea, alanin-aminotranszferáz (ALT) és nitrit/nitrát szinteket, a mitokondriális komplex II-függő oxidatív foszforilációt (OXPHOS). máj homogenizátumból. nagyfelbontású respirometriával (Oxygraph-2k, Oroboros Ausztria).

**Eredmények:** A sepszis 24-36. órája között a kardiovaszkuláris rendszer (hipotenzió), a tüdő (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 409±17 vs 321±8), a vese (urea 5.5±0.2 vs 10.3±1.3 mmol/L) és a máj (ALT 18.1±1.8 vs 28.6±3.3 U/L) funkciók jelentősen károsodtak. A plazma nitrit/nitrát szintje a 24-36. óráig emelkedett, majd az alapértékre csökkent. A 24-36. órára az ExO<sub>2</sub> (35% vs 18%) és a máj mitokondriumok funkciója is szignifikánsan romlott (OXPHOS 322±23 vs 165±20 pmol\*sec<sup>-1</sup>\*mL<sup>-1</sup>), majd 48 óra után a szisztémás és a sejt-szintű oxigénfogyasztás is normalizálódott.

**Következtetés:** A humán sepszis kórtani jellegzetességeit mutattuk ki a protokoll 24. és 36. órája között, így modellünk ebben az intervallumban alkalmas a kórfolyamat standardizált vizsgálatára.

**Támogatók:** NKFI 116689, GINOP-2.3.2-15-2016-00015, EFOP-3.6.2-16-2017-00006, UNKP-17-2.

---

Június 28. csütörtök

Szimpozium I. - A globális agyi aktivitást szabályozó felszálló struktúrák neuromodulációs mechanizmusai

### **S1 A bazális előági neuronok szerepe az asszociatív tanulásban**

Hangya Balázs, Hegedüs Panna, Solari Nicola, Laszlovszky Tamás

*MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Celluláris és Hálózat Neurobiológia Osztály Lendület Rendszer-Neurobiológia Kutatócsoport, Budapest*

Bevezetés

A bazális előági fontos szerepet játszik a tanulás, memória, figyelem és egyéb kognitív funkciók szabályozásában. A közelmúltban napvilágot látott eredmények arra utalnak, hogy a bazális előági kolinerg sejtjei az asszociatív tanulás során szerzett jutalmat és büntetést kódolják, és ezekről informálják a kérgi hálózatokat. Mindazonáltal a kolinerg sejtek pontos aktivitása és kódolási tulajdonságai nem ismertek.

Anyag és módszer

Kísérleteink során egereket tanítottunk operáns és pavlovi kondicionálási feladatokra. Ezalatt elektrofiziológiai méréseket végeztünk a bazális előagyból. Optogenetikai technikával azonosítottuk a kolinerg és parvalbumin-tartalmú GABAerg gátlósejteket. Az azonosított és nem azonosított sejtek aktivitását az egerek viselkedésének függvényében elemeztük.

Eredmények

Azt találtuk, hogy a kolinerg sejtek asszociatív kondicionálás során nem csak a jutalomra és a büntetésre, hanem a jutalmat előre jelző hang ingerre is reagáltak, a jutalom valószínűségének függvényében. A parvalbumin-tartalmú gátló sejtek csak a büntetésre reagáltak. A nem azonosított populációban heterogén tüzelési minták voltak megfigyelhetőek.

Következtetés

A kolinerg neuronok, a közággyi dopaminerg sejtekhez hasonlóan érzékenyek a várható kimenetelre, a várt jutalom valószínűségére. Lehetséges, hogy az inger "fontosságát" (saliency) kódolják, mely a jutalom előrejelzési hiba abszolút értéke. A parvalbumin-tartalmú gátló sejtek a büntetés információját továbbíthatják a bazolaterális amygdala számára.

---

### **S2 Vannak felszálló gátló pályák is a felszálló retikuláris aktiváló rendszerben?**

Kalló Imre<sup>1,5</sup>, Pál Balázs<sup>2</sup>, Kőszeghy Áron<sup>2</sup>, Wilhelm Tamás<sup>1,5</sup>, Watanabe Masahiko<sup>3</sup>, Záborszky László<sup>4</sup>, Liposits Zsolt<sup>1,5</sup> és Bardóczi Zsuzsanna<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>*Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Endokrin Neurobiológiai Laboratórium, Budapest;*

<sup>2</sup>*Debreceni Egyetem, Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Debrecen;* <sup>3</sup>*Hokkaido University School of Medicine, Department of Anatomy, Sapporo, Japan;* <sup>4</sup>*Rutgers, Center for Molecular and Behavioral Neuroscience, Newark, USA;* <sup>5</sup>*Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai és Bionikai Kar, Budapest;* <sup>6</sup>*Semmelweis Egyetem, PhD Iskola, Budapest*

A bazális előági (BF) beidegzését felszálló kolinerg, adrenerg és glutamáterg pályákból kapja, melyek az előági és a kéreg működését aktiválják. Ez idáig minimális ismerettel rendelkezünk a BF-ba érkező gátló idegpályákról, e pályák célsejtjeiről, valamint a célsejtek funkciójára kifejtett hatásáról.

A jelen tanulmány az agytörzsből felszálló afferensekből, valamint a BF lokális gliasejtjeiből felszabaduló glicin célsejtjeit és sejtes interakcióit vizsgálta többes immuncitokémiai jelöléssel, valamint *in vitro* elektrofiziológiai módszerrel. Szövetteni és elektrofiziológiai kezelésekhez illetve mérésekhez vad-típusú és transzgenikus felnőtt, hím egerek (n=68) agyából szeletek készítettünk. A beágyazás előtti immuncitokémiai módszerrel megfestett, illetve fluorescens fehérjével jelölt sejteket fény- konfokális- és elektronmikroszkópos felvételeken elemeztük, és whole-cell elvezetésben vizsgáltuk.

A BF kolin acetyltransferáz-immunreaktív (ChAT-IR) sejtjein glicin receptor  $\alpha$  alegység-immunoreaktivitást mutattunk ki. E sejteken bicucullin-rezistens, sztrichnin-szenzitív spontán inhibitorikus postszinaptikus áramokat ( $0.81 \pm 0.25 \cdot 10^{-1}$  Hz) mértünk whole-cell módban. A kolinerg sejteken ható glicin lehet idegsejt, és glia eredetű is, tekintve hogy e sejteket glicin transzporter (GLYT) 1 és 2-IR nyúlványokkal is szoros kapcsolatban találtuk. Ultrastrukturális analízisünk ChAT-IR idegsejteken szinaptizáló GLYT2-pozitív axon terminálisokat és a szinapszisok közelében lévő GLYT1-IR gliasejt-nyúlványokat igazolt. E ChAT-IR sejtekhez a fő glicinerg afferenciát az agytörzsi raphe magnus sejtjei adják, amint ezt a pályajelölési vizsgálataink feltárták.

A BF kolinerg sejtjein végzett vizsgálataink eredménye a glicin általános és direkt gátló szerepére utal. A plazmamembrán glicin transzporterek erős jelenléte a kolinerg sejtek környezetében, az extracelluláris glicin-szint erős szabályozottságára utal. További vizsgálatokat igényel azonban a glicin-ürüléshez köthető specifikus magatartási válasz azonosítása.

---

### **S3 Agytörzsi raphé magok hipotalamikus szabályozása**

Lőrincz Magor

*SZTE Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék*

Az agyi állapotváltozások jelentős mértékben képesek befolyásolni bizonyos magatartásfolyamatokat, illetve a szenzoros információ feldolgozását. Az agyi állapotváltozások pontos mechanizmusa nem ismert, de nagy valószínűséggel neuromodulatórikus rendszerek szabályozása alatt áll. Az egyik legfontosabb neuromodulatórikus rendszer, az agytörzsi raphé magokban található sejtekből felszabaduló szerotonin hangulatra és percepcióra gyakorolt hatása közismert. A szerotoninerg neuronok specifikus optogenetikai stimulációja a szaglókéregi neuronok spontán elektromos aktivitását gyorsan és jelentős mértékben gátolja, viszont szagingerek által kiváltott aktivitásra nincs hatással. A raphé magok egyik legjelentősebb szinaptikus bemenete, az alvás-ébrenlét szabályozásában fontos szerepet játszó laterális hipotalamusz (LH) számottevő GABAerg rostot küld a raphé magokhoz, de ezek szerepe ismeretlen. Anterograd és retrograd vírusos pályajelölést *in vitro* és *in vivo* optogenetikai kísérletekkel kombinálva kiderült, hogy az LH GABAerg neuronok GABA<sub>A</sub> receptor mediált monoszínaptikus kapcsolatot létesítenek a raphé magok GABAerg neuronjaival. Intakt állatokban az LH GABAerg rostok lokális, raphé magban történő fotostimulációja azonosított neuronok spontán elektromos aktivitását jelentős mértékben csökkentette. Alvó állatok raphé LH GABAerg axonjainak raphé magban történő fotostimulációja gyors ébresztési reakciót váltott ki az állatokban. Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy a szerotoninerg rendszer jelentős hipotalamikus GABAerg hatás alatt áll, ennek fontos szerepe lehet az alvás ébrenléti állapotok szabályozásában, illetve a szenzoros folyamatok finomhangolásában.

---

## **S4 A mediális prefrontális kéreg szerepe az appetitív magatartás szabályozásában: a dopamin és a noradrenerg rendszer interakciója**

Gálosi Rita<sup>1</sup>, Petykó Zoltán<sup>1,2</sup>, Tóth Attila<sup>1</sup>, Karádi Zoltán<sup>1,2</sup>, Lénárd László<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>PTE ÁOK Élettani Intézet; <sup>2</sup>PTE Szentágotthai Kutató Intézet Molekuláris Neuroendokrinológia Kutatócsoport

A hypothalamus, amygdala, orbitofrontális kéreg, valamint a nucleus accumbens az area ventralis tegmentalis-ból kiinduló dopamin rendszerrel együttesen játszanak szerepet a táplálék asszociált jutalmazási folyamatokban. Patkányban, a mediális prefrontális kéreg (mPFC) közvetlen összeköttetéssel rendelkezik az adott struktúrákkal és gazdagon rendelkezik DA és noradrenerg (NE) afferentációval. Mivel, a locus coeruleus felől érkező NE innerváció befolyásolja a mPFC DA függő funkcióit, feltételezhető, hogy a NE rendszer befolyásolni képes a DA rendszer hatását a táplálkozás szabályozásában is.

Kísérleteinkben, a mPFC területére, a NE terminálisok védelme nélkül és védelme mellett, bilaterálisan injektált 6-OHDA hatását vizsgáltuk: a testsúlyra; az éhség indukálta táplálék, a preferált cukor oldat felvételére; illetve a lokomotoros aktivitásra. Külön kísérletekben vizsgáltuk a DA felszabadulás és metabolizmus változását a NE terminálisok lézióját követően.

A mPFC 6-OHDA és a DA terminálisokat érő lézió a testsúly csökkenését eredményezi, fokozza a lokomotoros aktivitást és rontja a habituációt nyílt tér tesztben. A mPFC DA terminálisainak léziója fokozza az éhség indukált táplálékfelvételt, továbbá fokozza a preferált, édes és kalória értékkel bíró glükóz oldat felvételét. NE terminálisainak léziója a szöveti NE koncentráció csökkenése mellett, növeli a szöveti DA koncentrációt. In vivo, mikrodialízis technikával igazolható az extracelluláris DA koncentráció növekedése mellett a DOPAC koncentrációja csökkenése. Alfa2-adrenerg-receptor antagonistá, yohimbine reverz dialízise növelte a NE, a DA koncentrációját, azonban a DOPAC szintet csökkentette.

A mPFC DA innervációjának szerepe egyértelmű a táplálékfelvétel szabályozásában. A mPFC NE-DA rendszerének interakciója rávilágít egy kompenzációs lehetőségre, amit a DA és NE rendszert érintő együttes léziók esetén figyelembe kell vennünk.

Az EFOP 3.6.1-16-2016-00004 *Comprehensive Development for Implementing Smart Specialization Strategies* at the University of Pécs által támogatva.

---

## **S5 Az M-áram, mint a középagyi kolinerg neuronok szinkronizációjának potenciális szabályozója**

Bayasgalan T.<sup>1\*</sup>, Kovács A.<sup>1\*</sup>, Szentesi P.<sup>1</sup>, Baksa B.<sup>1</sup>, Csemer A.<sup>1</sup>, Szücs P.<sup>2</sup>, Pál B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DE ÁOK Élettani Intézet; Debrecen; \*egyenlő hozzájárulás; <sup>2</sup>DE ÁOK Anatómiai, Szövet-és Fejlődéstan Intézet; Debrecen

A nucleus pedunculopontinus (PPN) a retikuláris aktivációs rendszer kolinerg magja, amely kolinerg és nem-kolinerg bemeneteket biztosít több szubkortikális agyterület számára. A PPN neuronok azonban nemcsak biztosítják a kolinerg bemeneteket, hanem a nucleus laterodorsalis tegmentalisból (LDT), az azonos és ellenoldali PPN-ből maguk is kapnak kolinerg bemenetet. A muszkarinos kolinerg aktiváció egy feszültségvezérelt káliumáram, az ún. M-áram gátlását idézi elő. Az áramért felelős ioncsatornát a központi idegrendszerben a KCNQ2-5 (Kv7.2-5) alegységek alkotják. Ezen alegységek közül a KCNQ4 a központi idegrendszeren belül nagyrészt a retikuláris aktivációs rendszer és az

agytörzsi hallópálya magjaiban fordul elő. Vizsgálataink célja az M-áram jelenlétének, az áramért felelős csatorna alegységösszetételének, celluláris, hálózati és viselkedési szerepének vizsgálata volt. Középagyi szeleteken és thalamus-középagyi blokkokon végeztünk elektrofiziológiai kísérleteket transzgen egértörzsek felhasználásával, továbbá "activity wheel" tesztet végeztünk KCNQ4 knockout egereken és vad típusú alomtársaikon.

A PPN GABAerg és glutamaterg neuronjain nem regisztráltunk M-áramot, viszont a kolinerg neuronokon kimutattuk az M-áram jelenlétét. Az M-áram gátlása csökkentette a tüzelési frekvencia adaptációt, míg az M-áram nyitószerek növelték azt. A magas küszöbű membránpotenciál-oscillációkat az M-áram gátlása csaknem teljesen gátolta, míg az M-áram aktiváció amplitúdócsökkenést és az oscilláció aktivációjának magasabb feszültségtartományokba tolódását eredményezte. A KCNQ4 knockout egerekben az M-áram átlagos amplitúdójának csökkenését láttuk; továbbá a KCNQ2- és KCNQ4-specifikus nyitószerek a vad típusú preparátumokon az esetek többségében M-áram aktivációhoz és a tüzelési frekvencia adaptáció növekedéséhez vezetett, míg a KCNQ2- és KCNQ3-specifikus nyitószerek az esetek túlnyomó részében hatástalan maradtak. Ugyanazon neuron szómájáról és proximális dendritjéről mérve az M-áram a szómán szignifikánsan nagyobb amplitúdójúnak bizonyult. Az LTD kolinerg neuronok szelektív optogenetikai aktivációja a PPN kolinerg neuronok M-áramának gátlását okozta. Vizsgáltuk továbbá az egymással szinaptikusan nem kapcsolt PPN neuronok tüzelésének szinkronizálására és az M-áram gátló- és nyítószereknek a PPN-be fecskendezése mellett a thalamus nucleus parafascicularis neuronokra kifejtett hatását. A KCNQ4 knockout egerek aktivitási ciklusai a sötétség-világosság ciklusok változtatásának hatására, a vad típusú alomtársakhoz viszonyítva szignifikánsan különböző periódusidő-változásokat mutatott. Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy az M-áram a PPN-ben a kolinerg neuronok sajátja. Ennek az áramnak a szómán mérhető a legnagyobb amplitúdója; az M-áramért felelős csatornát részben, de nem kizárólag KCNQ4 alegységek alkotják. Az M-áram a PPN-en érvényesülő kolinerg neuromodulációban feltehetően a neuronális aktivitás szinkronizációjában részt véve az alvás-ébrenlét ciklusok kialakításához járul hozzá.

---

Előadások I.

## **E7 Az alvási ritmus hétközbeni változásának hatása a szív működés szabályozására és a szubjektív alvásminőségre**

Súdy Ágnes<sup>1</sup>, Ella Krisztina<sup>1</sup>, Búr Zsófia<sup>1</sup>, Bódizs Róbert<sup>3</sup>, Káldi Krisztina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest; <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Budapest

**Bevezetés:** A felnőtt populáció jelentős részében a hétvégi és hétköznapi alvásidőzítés számottevően eltér egymástól. Ez a jelenség a szociális jetlag (SJL), melyet a munkanapi és a szabadnapi alvási időszakok eltolódásának mértékével jellemzünk. A SJL rizikótényező, hajlamosít depresszióra, elhízásra és különböző egészségkárosító magatartásformákkal társul. Korábban kimutattuk, hogy a SJL negatívan befolyásolja orvostanhallgatók tanulmányi teljesítményét. Jelenlegi vizsgálataink arra irányulnak, hogy a SJL miként hat az alvás minőségére, valamint a vegetatív idegrendszer alvás alatti működésére.

**Módszerek:** Egészséges, 20-26 év közötti férfiakon végeztük (n=32) vizsgálatainkat, akiket mérsékelt (SJL<90 perc), valamint nagy SJL-ű (SJL>90 perc) csoportba soroltunk. A szív működés szabályozás



hatékonyságának egyik mutatója a szívfrekvenciavariabilitás (HRV). Ennek vizsgálata céljából az alanyok ActiHeart készüléket viseltek egy hétköznap és egy hétvégi éjszakán. Meghatároztuk az RR intervallumok időtartamának szórását (SDNN), az egymást követő intervallumok hosszának négyzetes középértékét (RMSSD), valamint azon egymást követő RR intervallumok arányát, melyek különbsége 50 ms-nál hosszabb (pNN50). A szubjektív alvásminőség méréséhez a Groningen-alvásminőség skálát használtuk.

**Eredmények:** Az alvás első 6 órás szakaszának (minimális alváshossz) elemzése alapján megállapítottuk, hogy míg a mérsékelt SJL-lel rendelkező csoportban a két éjszaka HRV jellemzői nem különböztek, a nagy SJL-ű csoportban az alvás első felében kedvezőbb volt a HRV hétvégén, mint hétköznap. Amennyiben azt az időszakot hasonlítottuk össze az alvás elején, amennyivel az adott egyénnél eltér a két éjszaka között az alvás kezdete, hétvégén szintén szignifikáns javulás volt megfigyelhető a szívfrekvenciavariabilitásban. Az alvásminőség skála alapján a mérsékelt SJL-ű csoportban nem volt különbség, míg a nagy SJL-ű csoport hétköznap szignifikánsan rosszabbul aludt, mint hétvégén.

**Következtetés:** Vizsgálataink elsőként utalnak arra, hogy a SJL negatívan befolyásolja mind a szubjektív alvásminőséget, mind az alvás alatti kardiovaszkuláris szabályozást.

---

## **E8 Az alvásmegevonás alatti energiapótlás hatása az azt követő kompenzatórikus alvásfokozódásra**

Lelkes Zoltán<sup>1</sup>, Szergej Antonov<sup>2</sup>, Tarja Porkka-Heiskanen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Élettani Intézet, Szeged; <sup>2</sup>Helsinki Egyetem, Orvosi Kar, Élettani Intézet, Helsinki, Finnország

A bazális előagy kolinerg neuronjai szerepet játszanak az agykéreg aktiválásában és az alvásmegevonást követő kompenzatórikus alvásfokozódásban (rebound alvás). Ébrenlét alatt ezeknek a sejteknek az aktivitása nő, utána pedig kompenzatórikus jelleggel csökken, és ez a csökkenés hozzájárul az alvásfokozódáshoz. Feltételeztük, hogy az aktivitásfokozódás következményeként a neuronok energia tartalékai csökkennek, és hogy ez fontos tényező lehet a rebound alvás kiváltásában. Ezen feltételezés helyességének vizsgálatára, alvásmegevonás alatt energiaforrásként szolgáló anyagokat, glükózt (GLÜ), laktátot (LAK) és piruvátot (PIR) juttattunk a bazális előagyba, és azt néztük, hogy ez hogyan befolyásolja a megevonást követő rebound alvást.

Nyolc hím han-wistar patkányba EEG és EMG elektródokat, valamint egy mikrodialízis-prób bejuttatására szolgáló vezetőkanült ültettünk be. A kísérletek során, a kontroll napon műliquoort (ML) keringettünk a bazális előagyba ültetett próbba, majd az ezt követő alvásmegevonásos napokon (két megevonásos nap között legalább egy nap szünetet tartottunk) 3 órán át megevontuk az alvást és a megevonás alatt ML-t vagy 20 mM GLÜ és 10 mM LAK illetve 20 mM GLÜ, 10 mM LAK és 20 mM PIR tartalmú oldatot keringettünk a próbba. A kísérleti napokon 24 órán keresztül regisztráltuk az alvás-ébrenléti aktivitást.

A GLÜ-LAK oldat csak tendencijelleggel, a GLÜ-LAK-PIR oldat viszont szignifikánsan csökkentette a megevonás után a non-REM-alvásban töltött időt. A REM alvást mindkét oldat tendencia jelleggel fokozta.

Eredményeink támogatják azt a feltételezést, hogy a bazális előagyban lévő neuronok energiataralékainak alvásmegevonás alatti csökkenése valószínűleg szerepet játszhat a non-REM alvás megevonás utáni kompenzatórikus fokozódásban.

---

## **E9 Peripheral mechanisms in the development of burn injury-associated pain**

István Nagy

*Nociception Group, Section of Anaesthetic, Pain Medicine and Intensive Care, Department of Surgery and Cancer, Imperial College London, London, United Kingdom*

*Department of Physiology, University of Debrecen, Debrecen, Hungary*

Introduction: Burn injury, which affects about 11 million people worldwide, is associated with the most excruciating pain. Yet, pain control in burn injury is an unmet medical need. To improve patient care, novel analgesics must be developed. This aim necessitates better understanding of mechanisms, including signalling between burn tissues and primary sensory neurons believed to be the most important, in the development and maintenance of pain in burn injury.

Methods: Signalling between burn tissues and primary sensory neurons involves a currently largely unknown repertoire of molecules in the interstitium and target molecules in primary sensory neurons. We have used dermal microdialysis followed by untargeted metabolomics and proteomics in an animal model of burn injury as well as desorption electrospray ionisation mass spectrometry on tissue samples from burn-injured patients. We have also assessed burn injury-induced changes in gene expression in the skin and dorsal root ganglia in animals.

Results: We have identified a large number of metabolites that differentiate between the burn and naive tissues both in animals and patients. Several differentiating molecules are present both in the animal and human samples. We found that one of the metabolites, which exhibit highly significant increase in the interstitium, activates nociceptive primary sensory neurons and induces pain partly through the activating the capsaicin receptor. Changes in gene expression support the role of this metabolite in inducing pain in burn injury.

Conclusions: Our data indicate that untargeted discovery of agents and changes in gene expression coupled with bioinformatics would lead to the identification of putative targets for the development of novel analgesics.

---

## **E10 Szöveti acidózisra nyíló nanopartikulumok alkalmazásának lehetősége az agyi iszkémiás sérülések kezelésére**

Bari Ferenc, Farkas Eszter, Janovák László, Dékány Imre

Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged; <sup>2</sup>Szegedi

Tudományegyetem, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, Szeged

A neurológiai kórképek, így a cerebrovaszkuláris betegségek gyógyszeres kezelése összetett feladat, hiszen figyelembe kell venni a hatóanyagok vér-agy gát átjárhatóságát, illetve a szisztémás adagolás során potenciálisan jelentkező mellékhatásokat. Ígéretes megközelítés a hatóanyagok nanopartikulumokhoz kötött bejuttatása az agyba, hiszen a nanopartikulumok tervezése során a vér-agy gát átjárhatóság kialakítható, a hatóanyag leadása pedig adott sejttélettani vagy biokémiai feltételekhez köthető. Ezek alapján a nanopartikulumok alkalmazásával szelektíven, a sérült régióban, a szövetben lejátszódó sérülésre válaszolva kezdeményezhető a hatóanyag lokális leadása.

Az iszkémiás agysérülések akut szakaszában a beavatkozáshoz rendelkezésre álló időablak szűk, így a terápiás lehetőségek lényegében a másodlagos, hosszabb időablakban enyhíthető sérülésekre koncentrálnak. Fő cél az iszkémiás góc körüli penumbra régió védelme.

Régóta ismert jelenség, hogy az iszkémiás sérülésekhez idegszöveti acidózis társul, mely szabadgyökök termelése, intracelluláris jelátviteli utak sérülése, és DNS töredezés révén hozzájárul a

neuronpusztuláshoz. Az elmúlt években rávilágítottunk arra, hogy az iszkémia során kialakuló szöveti acidózist a penumbrán áthaladó agykérgi terjedő depolarizáció jelensége kritikusan elmélyíti. Legfrissebb kutatásaink során tehát olyan hatóanyagot szállító nanopartikulumokat terveztünk és szintetizáltunk, amelyek pH-függő módon, a sérült szövetre koncentrálnak, adják le a hatóanyagot, ezzel csökkentve a neurodegeneráció mértékét a penumbra másodlagos sérülései során. A nanopartikulumok hatékonyságát globális előagyú iszkémia kísérletes állatmodelljében mérjük fel.

---

### **E11 NOS izoenzim szerepe az egér agykérgi véráramlásának szabályozásában**

Hricisák László<sup>1</sup>, Laura Simoes Dobrydnio<sup>1</sup>, Jabronka Nikolett<sup>1</sup>, Portörő-Gál Piroska<sup>1</sup>, Janovicz Anna<sup>1</sup>, Andreas Polycarpou<sup>1,2</sup>, Ruisanchez Éva<sup>1</sup>, Sándor Péter<sup>1</sup>, Benyó Zoltán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest; <sup>2</sup>Cardiac Surgery Department, Grosshadern Hospital, Ludwig-Maximilian University, München, Németország

**Bevezetés.** Az autoreguláció nagyon fontos és komplex tényezője az agyi vérkeringés szabályozásának, biztosítva az idegsejtek magas oxigén- és tápanyag ellátottságát. Az endoteliális és neuronális nitrogén-monoxid szintáz (NOS) autoregulációban betöltött szerepét illetően számos mechanizmus feltételezhető, az irodalom ezen a területen némileg ellentmondásos. Korábbi vizsgálataink szerint az endoteliális NOS (eNOS) hiánya meglepő módon nem befolyásolja a féloldali arteria carotis communis (ACC) elzárása utáni agykérgi véráramlás változást (Polycarpou és mtsai 2016).

**Anyag és módszer.** Jelen kutatásunkban egyrészt a neuronális NOS (nNOS) szerepét vizsgáltuk nNOS-KO vs. nNOS vad típusú 3-4 hónapos hím egereken, továbbá a kompenzáló mechanizmusok kiküszöbölésére 30 µg/g L-NAME (amely az összes NOS izoenzimet gátolja) beadása után is vizsgáltuk az okklúzió utáni véráramlás változásokat C57Bl6 hím egereken. A véráramlást laser speckle technika segítségével mértük. Az állatok általános állapotának jellemzésére folyamatosan monitoroztuk azok vérnyomását (arteria femoralis kanülön keresztül), továbbá a kísérletek végén az artériás vérgáz értékeket is meghatároztuk. A kiértékelés során a temporalis és a parietális régiókban levő véráramlás-változásokat vizsgáltuk az okklúzió pillanatában (akut fázis), illetve 5 perccel utána (szubakut fázis).

**Eredmények.** Eredményeink alapján az nNOS-KO állatok agykérgi véráramlásának normalizációja gyorsabb volt, hamarabb érték el az okklúzió előtti értéket, mint a vad típusú állatok, mely megfigyelés egy nNOS hiányában kialakuló kompenzáló mechanizmus jelenlétére utal. Az L-NAME kezelés hatására azonban lassabb regenerációt tapasztaltunk, főként a parietális régióban.

**Következtetések.** Eredményeinkből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a nitrogén-monoxid (NO) szerepet játszik az agykérgi vérkeringés autoregulációjában az ACC elzárása után, amelynek egyik mechanizmusa az arteria cerebri anterior (ACA) relaxációja lehet, így nagyobb mennyiségű vér áramolhat a parietális régióba, elősegítve annak oxigén- és tápanyag ellátását. Ebben a folyamatban az endotheliális és neuronális NOS is részt vesz és kölcsönösen képesek kompenzálni egymás kiesését.

**Kutatási támogatás.** EFOP 3.6.3-VEKOP-16-2017-00009, OTKA K-125174.

**Referencia.** Polycarpou A, Hricisak L, Iring A, Safar D, Ruisanchez E, Horvath B, et al. Adaptation of the cerebrocortical circulation to carotid artery occlusion involves blood flow redistribution between cortical regions and is independent of eNOS. American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2016;311(4):H972-h80.

---

### **E12 A HLA-molekulák magas epitópkötő kapacitása hajlamosít asthma bronchiale kialakulására**

Papp Benjamin Tamás<sup>1</sup>, Kemény Lajos<sup>1,2</sup>, Manczinger Máté<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged; <sup>2</sup>MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged; <sup>3</sup>Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Szintetikus és Rendszerbiológiai Egység, Szeged

**Bevezetés:** Az asthma bronchiale egy gyakori obstruktív tüdőbetegség, melynek kialakulásában szerepet játszik immunrendszerünk reakciója bizonyos veszélytelen fehérjékre. Ennek első lépése rövid allergén peptidek (epitópok) HLA-molekulákhoz kötődése. A HLA-molekulák nagy genetikai variabilitást mutatnak. Tág határok között változik azon tulajdonságuk, hogy hány különböző epitóp szekvenciát képesek megkötni, vagyis mekkora a promiszkuitásuk. Hipotézisünk szerint a magasabb promiszkuitású allélok több allergént ismernek fel, amely hajlamosít az asthma kialakulására.

**Módszerek:** 190 középsúlyos-súlyos asthmás beteg HLA-DR és HLA-DQ régióját genotipizáltuk és összehasonlítottuk 186 egészséges kontrolléval. Ezek után az IEDB adatbázisából asthma-asszociált epitópszettet töltöttünk le. Miután kiszűrtük az egymással nagy hasonlóságot mutató epitópokat, prediktáltuk azok HLA-molekulákhoz való kötődését. A különböző HLA-allélok promiszkuitását egy válogatott patogén epitópszettet használva határoztuk meg.

**Eredmények:** A várakozásnak megfelelően az asthmás betegek HLA-molekulái több asthma-asszociált epitópot ismernek fel. Hipotézisünk alapján azt vártuk, hogy ennek hátterében az allélok magasabb promiszkuitása áll. Ennek megfelelően az asthmás betegek HLA-DR és HLA-DQ molekulái is magasabb promiszkuitást mutattak az egészséges kontrollokéhoz képest.

**Következtetés:** Eredményeink alapján a HLA allélok promiszkuitása jelentős szerepet játszik az asthma kialakulásában. Korábbi kutatásaink alapján a magasabb promiszkuitás előnyt jelent a kórokozókkal szembeni védekezés során. A promiszkuitás növekedésével a HLA molekulák több epitópot lettek képesek az immunrendszer számára bemutatni. Ennek a folyamatnak egy negatív hozadéka lehet az ártalmatlan környezeti fehérjék felismerése, és így az asthma-ra való hajlam fokozódása.

---

### **E13 A HLA molekulák fehérje-kötő kapacitását az endémiás kórokozó fajok száma határozza meg**

Manczinger Máté<sup>1,2,3</sup>, Kemény Lajos<sup>1,2</sup>, Papp Balázs<sup>3</sup>, Pál Csaba<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged; <sup>2</sup>MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged; <sup>3</sup>Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Szintetikus és Rendszerbiológiai Egység, Szeged

**Bevezetés:** A humán leukocita antigén (HLA) molekulák kiemelkedő szerepet játszanak a kórokozók elleni adaptív immunválaszban. Rövid fehérjeszakaszokat (ún. epitópokat) kötnek meg, majd azokat T sejteknek mutatják be, így az immunfelismerés elsődleges komponensei. A HLA molekulák nagy genetikai változékonyságot mutatnak. Bizonyos variánsok (allélok) magas, míg mások alacsonyabb számú epitóp-szekvencia megkötésére képesek, tehát eltérő az epitóp-kötő promiszkuitásuk. Hipotézisünk szerint ha egy adott területen a kórokozó fajok száma magas, az a nagy promiszkuitású HLA molekulák elterjedését eredményezi.

**Módszerek:** A HLA molekulák I. csoportjába tartozó A, B és C, valamint a II. csoportjába tartozó DP, DQ és DRB1 molekulák promiszkuitását vizsgáltuk. Az egyes allélok promiszkuitását egyrészt in vitro

vizsgálatok eredményei alapján, másrészt számítógépes predikcióval állapítottuk meg. Számos natív populációban meghatároztuk az említett molekulák átlagos promiszkuitását. Az adott területre jellemző patogének számát a GIDEON adatbázisból nyertük.

**Eredmények:** A kórokozókban gazdag területeken élő humán populációk főként magas promiszkuitású HLA allélokat hordoznak. Mivel a HLA-I molekulák főként sejten belüli fehérjék bemutatásában vesznek részt, így azok promiszkuitása a sejten belüli kórokozók számával mutatott összefüggést. Ezzel szemben az sejten kívüli fehérjéket bemutató HLA-II molekulák promiszkuitása a sejten kívüli kórokozók számával korrelált.

**Következtetések:** Eredményeink kiemelik a HLA molekulák promiszkuitásának jelentőségét az immunvédekezésben. A HLA promiszkuitás földrajzi eloszlása fontos lehet a járványtan és a vakcinológia számára, emellett hatással lehet az autoimmun, allergiás és tumoros betegségek elterjedésére is.

---

#### **E14 A HLA molekulák magas epitópkötő promiszkuitása növeli a tumor immunterápia hatékonyságát**

**Koncz Balázs<sup>1</sup>**, Balogh Gergő Mihály<sup>1</sup>, Kemény Lajos<sup>1,2</sup>, Papp Balázs<sup>3</sup>, Pál Csaba<sup>3</sup>, Manczinger Máté<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup>SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged; <sup>2</sup>MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged; <sup>3</sup>Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Szintetikus és Rendszerbiológiai Egység, Szeged

A humán leukocita antigén (HLA) fehérjék fontos szerepet játszanak az adaptív immunfelismerésben. Rövid fehérjeszakaszokat (ún. epitópokat) mutatnak be T-sejteknek, mely előfeltétele az adaptív immunválasznak. A HLA gének variabilitása jelentős, és a kódolt fehérjék jelentősen eltérő számú epitóp-szekvenciát képesek megkötni, tehát más-más az epitópkötő promiszkuitásuk.

Munkacsoportunk korábban megmutatta, hogy azokban a földrajzi régiókban, ahol magas számú kórokozó faj endémiás, a magas promiszkuitású allélok terjedtek el.

Az utóbbi években a sejtes immunválasz felerősítésével lehetővé vált az előrehaladott tumorok hatékony kezelése. Az immunterápia rendkívül költséges, és hatékonysága eltér a betegek között, így fontos feladat olyan biomarkerek azonosítása, amely alapján megjósolható a terápiás válasz. Több friss publikáció kiemeli a HLA-I allélok szerepét a terápia hatékonyságában. Kimutatták, hogy valamelyik HLA-I allél elvesztése és a HLA-I homozigotizáció rosszabb prognózissal jár, ugyanakkor bizonyos HLA-I allélok jelenléte kedvező.

Hipotézisünk szerint a magas promiszkuitású HLA-I allélok növelik az immunterápia hatékonyságát. Két független, melanomás és tüdőrákos betegekből álló csoportot vizsgáltunk. Meghatároztuk több ezer tumor-asszociált epitóp kötődési erősségét a betegek HLA-A, B és C fehérjéihez. A

promiszkuitást a beteg HLA-I fehérjéi által megkötött epitópok arányaként definiáltuk. Az egyes csoportokon belül minden beteget magas vagy alacsony promiszkuitású osztályba soroltunk.

A magas promiszkuitású HLA-I allélokat hordozó betegek túlélése mindkét csoportban szignifikánsan jobb volt. A különbség akkor is megmaradt, ha a betegek demográfiai és klinikai adataira kontrolláltunk.

A tumoros betegek HLA-I molekuláinak promiszkuitása befolyásolja az immunterápiára adott választ. A promiszkuitás fontos biomarker lehet az immunterápiában.

---

## **E15 A komplement rendszer szerepe a pseudoallergiában, egérben**

Szénási Gábor<sup>1</sup>, Órfi Erik<sup>1,2</sup>, Mészáros Tamás<sup>2</sup>, Dézsi László<sup>1,2</sup>, Fülöp Tamás<sup>2</sup>, Rosivall László<sup>1,2,3</sup>, Szebeni János<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Kórélettani Intézet; <sup>2</sup>Nanomedicina Kutató és Oktató Központ, Semmelweis Egyetem; <sup>3</sup>SeroScience Kft, Budapest

**Célkitűzés:** A nanogyógyszerek és a nanodiagnosztikumok jelentős terápiás előnyét beárnyékolja, hogy időnként súlyos, komplement (C) aktiváció-függő pseudoallergiát (CARPA) okoznak emberben és kísérleti állatokban. Jelen vizsgálattal arra kerestünk választ, hogy az eddig nem vizsgált egérben a C aktiváció milyen mértékben járul hozzá a CARPA kialakulásához. **Módszerek:** Mértük a jugularis vénába beadott amfotericin B-t tartalmazó Abelcet és AmBisome (30 ill. 300 mg/kg) liposzómás készítmények hatását a vérnyomásra a nyaki ütőérben, pentobarbitallal (60 mg/kg i.p.) altatott hím NMRI egerekben. A másik kísérletben a kezelés után több időpontban vért vettünk, és vizsgáltuk a vérképet (Abacus, Diatron Kft.), mértük a C3a koncentrációt egér specifikus ELISA teszt (TECOMedical) segítségével, valamint a plazma tromboxán B2 koncentrációt (TXB2, Cayman Chemical). **Eredmények:** A kezelés után 2-3 perccel az Abelcet 40 %-os az, AmBisome 25 %-os vérnyomás emelkedést okozott, ami 15 perc alatt rendeződött. A plazma C3a koncentráció 10 perc alatt fokozatosan a kétszeresére emelkedett majd nem változott. Az Abelcet 30 %-kal csökkentette a trombocita számot, és az Abelcet és az AmBisome már a kezelés után 3 perccel 40-50 %-kal emelte a TXB2 koncentrációt. A C3a receptor gátló SB290157 a felére csökkentette az Abelcettel okozott vérnyomás emelkedést, és a hipertenzív hatás lezajlása után 40 %-kal csökkentette a vérnyomást az oldószeres kontrollhoz képes. **Konklúzió:** A vizsgált liposzómás készítmények magas dózisa jelentős pseudoallergiás reakciót okozott egérben is. A vérnyomás emelkedést részben a komplement aktiváció közvetlen hatásának, részben a trombocita aktivációnak, ill. következményes TXB2 koncentráció-emelkedésnek tulajdoníthatjuk.

---

## **E16 Elektroporációval fokozott transzdermális diklofenák bevitel gyulladáscsökkentő hatása kísérletes artritiszben**

Jász Dávid Kurszán<sup>1</sup>, Hartmann Petra<sup>1</sup>, Szilágyi Ágnes Lilla<sup>1</sup>, Butt Edina<sup>2</sup>, Fehér Ágnes<sup>1</sup>, Balázs Boglárka<sup>3</sup>, Bakonyi Mónika<sup>3</sup>, Berkó Szilvia<sup>3</sup>, Erős Gábor<sup>4</sup>, Horváth Gyöngyi<sup>5</sup>, Varga Endre<sup>2</sup>, Boros Mihály<sup>1</sup>, Csányi Erzsébet<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SZTE-ÁOK Sebészeti Műtéttani Intézet, Szeged; <sup>2</sup>SZTE-ÁOK Traumatológiai Intézet, Szeged; <sup>3</sup>SZTE-GYTK Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged; <sup>4</sup>SZTE-ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged; <sup>5</sup>SZTE-ÁOK Élettani Intézet, Szeged

**Bevezetés:** Elektroporáció (EP) alkalmazásakor a rövid, nagyfeszültségű elektromos impulzusok következtében megnyílnak a kapcsolatok a bőr sztrátum korneumában, ezáltal lehetőség nyílik akár 40kD tömegű makromolekulák bőrbe, vagy azon keresztül az ízületbe történő bejuttatására. Kísérleteinkben összevetettük a térdízület felett alkalmazott diklofenák gél és EP kezelés hatékonyságát a *per os* diklofenák kezeléssel akut artritiszben, hím SPRD patkányokon. **Anyag és módszer:** A jobb térdízületbe carragenin (2%) és kaolin (4%) (C/K) keverékét, a bal térdbe fiziológiás sóoldatot injektáltunk. A diklofenák kezelések *per os* (2x75 mg/kg/nap) történtek vagy topikális géllal és ezt követő EP alkalmazásával (Mezoforte; 900V, 5/20ms) A kontroll csoport *per os* fiziológiás sóoldatot kapott (n=6-8). A gyulladás mikrokeringési jeleit intravitális video-mikroszkóppal vizsgáltuk az ízületi hártában. 24 óra múlva funkcionális vizsgálatokkal (hőre és nyomásra adott reakciók

révén) a gyulladással arányban álló fájdalom mértékére következtettünk, 48 óra elteltével meghatároztuk a térdek átmérő növekedését, és mintavétel történt biokémiai vizsgálatokra.

**Eredmények:** C/K indukciót követően jelentősen csökkent a hőérzékenységi reakcióidő (14,3±1,7s-ról 6,8±1,9s-ra) és megnőtt a nyomásérzékenység (48,3±4,5g/mm<sup>2</sup>-ről 11,2±2,8g/mm<sup>2</sup>). A helyi diklofenák gél mérsékelten (10,3±2,6s; 24,7±4,3g/mm<sup>2</sup>), az EP és a *per os* kezelés pedig jelentősen (13,6±1,9s és 12,4±1,6s; 43,7±6,4g/mm<sup>2</sup> és 44,7±4,9g/mm<sup>2</sup>) befolyásolta mindezt. Mindkét kezelés szignifikánsan, közel azonos mértékben befolyásolta a neutrophil-endothel interakciók számát az ízületi hártya venuláiban, a térd duzzadását valamint a gyulladással biokémiai paramétereket.

**Következtetés:** Az EP-val bevitt diklofenák gél gyulladáscsökkentő hatékonysága összevethető a hagyományos *per os* kezeléssel, ugyanakkor lehetőséget nyújt szisztémás mellékhatások kiküszöbölésére.

NKFI K120232, GINOP-2.3.2-15-2016-00015, EFOP-3.6.2- 16-2017- 00006, az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17- 4 kódszámú új Nemzeti Kiválóság programjának támogatásával készült.

---

### **E17 Komplement aktiváció-függő pseudoallergia (CARPA) a hemodialízis kezelés alatti hiperszenzitivitási reakció lehetséges mechanizmusa**

Pethő Ákos<sup>1</sup>, Fülöp Tamás<sup>3,4</sup>, Mészáros Tamás<sup>3,4</sup>, Tislér András<sup>1</sup>, Rosivall László<sup>2,3</sup>, Szabó János<sup>2,3</sup>, Dézsi László<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>I. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest; <sup>2</sup>Kórélettani Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest; <sup>3</sup>Nanomedicina Kutató és Oktató Központ, Semmelweis Egyetem, Budapest; <sup>4</sup>SeroScience Kft., Budapest

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek leggyakoribb kezelési módja a rendszeres hemodialízis (HD). HD kezelés során akut életveszélyes hiperszenzitivitási (anafilaxiás) reakció alakulhat ki, melynek oka ismeretlen. Tanulmányunkban a jelenség klinikai hátterének ismeretében annak állatkísérletes modellezését tűztük ki célul. Az anafilaxiás reakciók gyakori formája az IgG által mediált komplement aktiváció-függő pseudoallergia (CARPA). Ez ember és állatok esetén nanogyógyszerek iv. adása után egyaránt előfordulhat. Munkacsoportunk a CARPA reakció vizsgálatára korábban nagy érzékenységű malac modellt dolgozott ki. Jelen kísérleteink során a kétféle módszer (HD és malac CARPA) együttes alkalmazásával egyedülállóan új módszert fejlesztettünk ki. A HD kezelést a humán protokollnak megfelelően 4008 S (Fresenius) készülékkel végeztük. A készüléket az a. és v. femoralison át altatott malachoz kapcsoltuk. Vizsgáltuk 60 perces HD kezelés és reinfúzió hatásait. A kísérlet végén zymosan (CARPA pozitív kontroll nanorészecske) adtunk. A malacban folyamatosan mértük a pulmonáris (PAP), illetve a szisztémás artériás (SAP) vérnyomást és a szívfrekvenciát (HR). Vérmintákból meghatároztuk a vörsejtszám, plazma tromboxán szint, és komplement komponensek változásait. Eredményeink a hemodinamikai, és egyéb paraméterek alapján főként a reinfúzió szakaszában CARPA kialakulását jelzik, ami a HD kezelés során bekövetkező hiperszenzitivitási reakció mechanizmusa lehet.

---

Poszterszekció I.

### **P1.11 A bal kamra morfológiai és funkcionális vizsgálata edzés által indukált szívizom-hipertrófia kialakulása és visszafejlődése során**

Radovits Tamás, Oláh Attila, Kovács Attila, Lux Árpád, Braun Szilveszter, Lakatos Bálint Károly, Ruppert Mihály, Sayour Alex Ali, Barta Bálint András, Merkely Béla  
*Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Kísérleti Kutató Laboratórium, Budapest*

**Bevezetés:** Kutatócsoportunk részletes morfológiai és hemodinamikai jellemzést adott az edzés által kiváltott fiziológiás, reverzibilis szívizom-hipertrófia (sportszív) patkánymodelljéről. Jelen tanulmányunk célja volt speckle tracking echokardiográfia (STE) segítségével megvizsgálni a bal kamrai (BK-i) miokardiális mechanika változásait az edzési időszak alatt, és az azt követő dekondicionálás során.

**Anyag és módszer:** Patkányainkat úszó és kontroll csoportokra osztottuk. Az úszó állatok 12 hetes edzésprogram során naponta 200 percet úsztak. Az edzési periódus után 8 hetes nyugalmi időszak szolgált a dekondicionálás vizsgálatára. A kísérlet során egy 13MHz-es lineáris ultrahangfej használatával rendszeresen rögzítettünk BK-i hossz- és keresztmetszeti echokardiográfiai felvételeket. Speciális szoftverrel (GE EchoPAC) STE analízist végeztünk; mértük a globális longitudinális és circumferenciális strain (GLS, GCS), illetve szisztolés strain rate értékeket (LSr, CSr). További állatokban BK-i nyomás-térfogat analízis segítségével érzékeny kontraktilitás-indexeket határoztunk meg (pl. a verőmunka-végdiasztolés térfogat összefüggés meredeksége [PRSW]).

**Eredmények:** Állatainkban az edzésprogram teljesítése után a BK-i falvastagság, illetve a számított izomtömeg index emelkedett értékei bizonyították a BK hipertrófiáját (úszó vs kontroll; BK-i izomtömeg index:  $2,4 \pm 0,1$  vs  $2,0 \pm 0,1$ g/kg,  $p < 0,05$ ). A különbség eltűnt a nyugalmi periódus után ( $2,3 \pm 0,1$  vs  $2,4 \pm 0,1$ g/kg, NS), amit post-mortem végzett szív-tömeg-méréssel is igazoltunk. A GCS, CSr és LSr fokozódott az edzési időszak alatt (úszó vs kontroll; CSr:  $-5,6 \pm 0,3$  vs  $-4,0 \pm 0,3$ ; LSr:  $-4,6 \pm 0,2$  vs  $-3,9 \pm 0,2$  1/s,  $p < 0,05$ ), míg a nyugalmi időszak végén ezek nem különböztek a kontroll csoport értékeitől. Az invazívan mért gold standard indexek (pl.: PRSW) a kontraktilitás fokozódását jelezték edzés hatására, mely teljesen regrediált a nyugalmi periódus után.

**Következtetés:** Jelen tanulmányunk az első átfogó munka az edzés által kiváltott szívizom-hipertrófia kialakulásának és visszafejlődésének morfológiai és funkcionális vizsgálatáról. A speckle-tracking echokardiográfia jól alkalmazható módszer az edzés kardiális hatásainak követésében patkánymodellben.

**Készült az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja (R.T.) és a NKFIH (K 120277, M.B.) támogatásával.**

---

### **P1.12 Vasoactive effects of a new nitric oxide donating acetylsalicylic derivative**

Attila Czompa<sup>1</sup>, Kitti Szőke<sup>1</sup>, István Lekli<sup>1</sup>, Péter Szabados-Fürjesi<sup>2</sup>, Mihály Herczeg<sup>3</sup>, Magdolna Csávás<sup>3</sup>, Anikó Borbás<sup>3\*</sup>, Pál Herczegh<sup>3</sup>, Árpád Tósaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen, Debrecen, Hungary;

<sup>2</sup>Department of Bioanalytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen, Debrecen, Hungary;

<sup>3</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen, Debrecen, Hungary



According to the latest WHO mortality rates ischemic heart conditions are the main cause of death among non-communicable diseases.

In the following investigation we have aimed to test the properties of a nitric oxide (NO) liberating acetylsalicylic acid (ASA) derivative, which is stable, water-soluble compound newly synthesized at the University of Debrecen, Hungary.

In the first part of our experiments we tested the possible cytotoxic effects of our ASA derivative in vitro in 10<sup>-4</sup> – 10<sup>-7</sup>M concentrations. MTT cell viability assay and hemolysis tests were performed on H9c2 cells and rat erythrocytes, respectively. Thereafter, we measured the vasoactive effects on female Sprague Dawley rat hearts ex vivo, according to the Langendorff method in the presence or absence of the NO-donating molecule. Our new NO-donating ASA derivative is not affecting negatively to the cell viability in the tested concentrations. Furthermore, we have noticed a dose-dependent, out washable vasodilation on coronaries.

Based on the beneficial observations through our experimental arrangement, the new molecule synthesized in our University is a powerful vasodilator with no significant toxic effects. It may contribute to new therapeutic approaches against ischemic heart diseases and possibly related syndromes, but the molecular mechanisms needs to be clarified.

Acknowledgements: OTKA-PD-111794, TÁMOP 4.2.4. A/2-11-1-2012-0001, GINOP-2.3.2-15-2016-00043, NKFIH-K124719, EFOP-3.6.1-16-2016-00022, ÚNKP-17-4-III-DE-219 and Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences

---

### **P1.13 Vérnyomást befolyásoló vegyületek azonosítása egy új, nagy áteresztőképességű ligandkötési vizsgálat alkalmazásával**

Tóth András Dávid<sup>1</sup>, Garger Dániel<sup>1</sup>, Balla András<sup>1,2</sup>, Turu Gábor<sup>1,2</sup>, Hunyady László<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest;* <sup>2</sup>*MTA-SE Molekuláris Élettani Kutatócsoport, Budapest*

Bevezetés: Az  $\alpha_{1A}$  adrenerg receptor ( $\alpha_1AR$ ) a vérnyomás kulcsfontosságú szabályozója, így kiváló célpont lehet jobb hatásprofilú gyógyszerek fejlesztésére. Célunk volt új, eddig ismeretlen  $\alpha_1AR$  ligandok azonosítása.

Anyag és módszer: A ligandok azonosításához biolumineszcencia rezonancia energiatranszfert mértünk receptor-fuzionált luciferáz és fluoreszcens ligand között. Ezt a jelet képes kivédeni bármely olyan jelöletlen vegyület, amely kötődik a receptor ortosztérikus kötőhelyéhez, mutatva, hogy a vizsgált vegyület a receptor ligandja. Az új ligandok azonosítása mellett célunk volt módszerünk nagy áteresztőképességű tesztelésre való beállítása is. Módszerünk kiváló jel-zaj arányát statisztikailag is igazoltuk Z' érték számítással. A vizsgálni tervezett ligandkönyvtárunk munkacsoportunk új *in silico* analízisének segítségével állítottuk össze. A gépi tanulás alapú algoritmus 479 lehetséges  $\alpha_1AR$  ligandot választott ki egy 123000 molekulát tartalmazó könyvtárból a vegyületek molekuláris tulajdonságai alapján. Az algoritmus kontrolljaként további 180 vegyületet véletlenszerűen választottunk ki. Kísérleteinkben a legalább 30%-os leszorítást létrehozó vegyületeket határoztuk meg találatként.

Eredmények: Az algoritmus által kiválasztott vegyületek 15,6%-a (76 db) bizonyult találatnak, míg a kontroll csoportból csak 2,8% (5 db).

Következtetés: Sikerült 81, eddig nem ismert  $\alpha_1AR$  ligandot azonosítanunk új ligandkötési vizsgálatunkkal, mely ligandok lehetséges vérnyomást befolyásoló gyógyszerek lehetnek a jövőben.

Eredményeink azt is mutatják, hogy a ligand tesztelés hatékonysága növelhető *in silico* molekulaanalízis segítségével.

Támogatás: Emberi Erőforrások Minisztériuma (ÚNKP-17-3-III-SE-23), Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K116954, NVKP\_16-1-2016-0039).

---

#### **P1.14 The relation between doxorubicin-induced cardiotoxicity and autophagy**

Rita Zilinyi<sup>1</sup>, Attila Czompa<sup>1</sup>, Andras Czegledi<sup>1</sup>, Andrea Gajtko<sup>2</sup>, Dora Pituk<sup>1</sup>, Istvan Lekli<sup>1</sup>, Arpad Tosaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen, Debrecen;* <sup>2</sup>*Department of Anatomy, Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen*

Doxorubicin (DOX) is one of the most effective chemotherapeutic agent, but its cardiotoxicity has been an important clinical limitation. In recent years, a number of studies have investigated the role of autophagy on doxorubicin-induced cardiotoxicity but to date it is not clear how doxorubicin alters that process and its consequence on cardiomyocytes. The objective of the current study was to examine the protective role of metformin (MET) and its effect on autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity. Sprague-Dawley rats were randomly divided four group. The DOX group rats received doxorubicin (3 mg/kg every second day, cumulative dose: 18 mg/kg) intraperitoneally. The MET group rats received metformin (250 mg/kg/day for two weeks) via gavage. The DOX+MET group rats received doxorubicin + metformin at the same dose. The control group received vehicle only. Following the 2-week treatment isolated working hearts were prepared and heart function parameters (aorta flow, heart rate, coronaria flow and aorta pressure) were evaluated. Serum level of LDH, CK-MB enzymes, Troponin-T, and cardiac malondialdehyde (MDA) were measured. Heart tissue samples were histopathologically examined by using Masson's trichrome staining. Western blot analysis was conducted for autophagy-associated proteins AMPK, beclin-1, LC3B-II and p62. Results of our study revealed that treatment with MET produced increased cardiac protection manifested by a significant decrease in serum Troponin-T and cardiac MDA level, and remarkable improvement in the heart function and in the histopathological features. Moreover, by focusing on the contribution of AMPK, beclin-1, LC3B-II and p62, we have found that the co-administration MET with DOX restored autophagy which may help cardiomyocytes to survive during DOX treatment. These results may suggest using MET would be preferable drug for patients suffering from cancer and receiving DOX in their chemotherapy regimen.

**Keywords** - doxorubicin, metformin, AMPK, autophagy, cardiotoxicity, heart failure

The study was supported by GINOP-[2.3.2-15-2016-00043](#), NKFIH-K124719, OTKA-PD-111794, and EFOP-3.6.1-16-2016-00022, EFOP-3.6.3-VEKOP-[16-2017-00009](#), ÚNKP-17-4-III-DE-219

---

#### **P1.15 A tüdő és a gastrointestinalis traktus mikrokeringési zavarának elkülönítése a kilélegzett metán monitorozásával**

Varga Gabriella<sup>1</sup>, Szűcs Szilárd<sup>1,2</sup>, Bari Gábor<sup>2</sup>, Szabó Anna<sup>3</sup>, Mohácsi Árpád<sup>3</sup>, Boros Mihály<sup>1</sup>, Érces Dániel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*SZTE ÁOK Sebészeti Műtétan, Szeged;* <sup>2</sup>*SZTE ÁOK II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Szívsebészeti Osztály, Szeged;* <sup>3</sup>*MTA-SZTE Fotoakusztikus Kutatócsoport, Szeged*

**Bevezetés:** Az intenzív osztályokon kezelt betegeknel gyakran jelen van mind a tüdő, mind a gastrointestinalis rendszer keringésének károsodása. Korábban igazoltuk, hogy az ileum keringése szoros korrelációban van a kilélegzett metán szinttel ép tüdőkeringés esetében (Szűcs, 2015), azonban a kilélegzett metán koncentrációját a légzőfelület és a tüdőkeringés változásai befolyásolhatják (Szabó, 2014). Célunk olyan módszer kialakítása, amely alkalmas az említett szervek mikrokeringési zavarainak elkülönítésére. **Módszerek:** Kísérleteinket respiráltott, haemodinamikailag monitorozott patkányok 4 csoportján végeztük (n=6). A csoportok egyedei ugyanazon sebészeti beavatkozáson esetek át (laparotomia, thoracotomia, tracheostomia, vena jugularis és arteria carotis kanülálás). Mellkasnyitást követően 5 vízcm végkilégzési nyomást alkalmaztunk. Az állatok metán-dúsított 0,9%-os NaCl oldatot kaptak (10 ml/kg/h) *per os* gyomorszondán keresztül, vagy *iv.* Ezt követően 2 csoportnál mesenterialis ischaemiát (MI), másik 2 csoportban bal oldali pulmonalis keringési zavart (Pul) idéztünk elő az artéria mesenterica, illetve a bal artéria pulmonalis 5-5 perces lefogásával. A kilélegzett metán szintek változásának dinamikáját dióda lézer alapú fotoakusztikus spektroszkópos technikával, a mikrokeringést intravitális mikroszkóppal (Cytocam-IDF, Braedius) vizsgáltuk. **Eredmények:** Kísérleteink alatt mind a tüdő, mind a mesenterialis ischaemia kezdetekor a kilélegzett metán szint szignifikánsan csökkent a kontroll értékekhez képest. Pulmonalis keringés csökkenés során a gyomorba vagy *iv.* adott metán nem eredményezett emelkedést a kilélegzett metán szintben. MI alatt amíg a gyomorba juttatott metán nem, addig az *iv.* beadott exogén metán megjelent a kilégzés során. **Megbeszélés:** Eredményeink azt mutatják, hogy új módszerünk alkalmas lehet tüdő, vagy bél mikrokeringési zavarainak elkülönítésére, időbeli felismerésére és a megfelelő terápia megkezdésére. **Támogatás:** OTKA K104656; NKFIH K116861; GINOP 2.3.2-15-2016-00034; EFOP 3.6.2.

---

### **P1.16 D-vitamin hiány hatása a nagyerek ösztrogén-függő relaxációjára hiperandrogén patkánymodellben**

Horváth Eszter M.<sup>1</sup>, Bányai Bálint<sup>1</sup>, Sziva Réka<sup>1</sup>, Lajtai Krisztina<sup>2</sup>, Monori-Kiss Anna<sup>3</sup>, Mezei Zsuzsanna<sup>1</sup>, Hadjadj Leila<sup>1</sup>, Ruisanchez Éva<sup>2</sup>, Tarszabó Róbert<sup>4</sup>, Benkő Rita<sup>1</sup>, Nádasy György L.<sup>1</sup>, Várbíró Szabolcs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest; <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Budapest; <sup>4</sup>Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely

**Bevezetés:** A policisztás ovárium szindrómára (PCOS) a hormonális és metabolikus eltéréseken felül a fokozott kardiovaszkuláris kockázat is jellemző. Ennek hátterében az erek csökkent ösztrogén indukálta relaxációja is állhat. Célunk az aorta ösztrogén-függő relaxációjának és az esetleges változások hátterében álló folyamatok vizsgálata volt a PCOS patkánymodelljében.

**Anyag és módszer:** Nőstény, 100g súlyú Wistar patkányoknak optimális (D+: 2100 NE/ttkg/hét) vagy alacsony (D-: <3,5 NE/ttkg/hét) D-vitamin bevittelt biztosítottunk. Az így tartott állatok felében 8 hetes tesztoszteronkezeléssel (D+T+ és D-T+) hiperandrogén állapotot hoztunk létre (n=12 minden csoportban). Mellkasi aorta gyűrűk ösztrogénfüggő relaxációját normál körülmények között, valamint nitrogén monoxid szintáz (NOS) és ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátlás (L-NAME, SN391) mellett miográf segítségével mértük. Az aortafalban az ösztrogén receptor (ER), a D-vitamin receptor (DVR), az endoteliális NOS és a COX-2 jelenlétét immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk.

**Eredmények:** Az aortaszegmensek ösztrogénfüggő relaxációja a két D-vitamin hiányos csoportban szignifikánsan elmaradt a másik két D-vitamin szupplementált csoporttól. A NOS L-NAME-mel történő

gátlása mind a négy csoportban csökkentette a relaxáció mértékét. Ezzel szemben a COX-2 gátlás csak a két D-vitamin hiányos csoportban okozott relaxációcsökkenést. Az aortafal ER immunreaktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt a két D-vitamin hiányos csoportban. A DVR és COX-2 festődés ugyanezen csoportokban a D+ csoporthoz képest mutatott csökkenést. Az aortafal endothel rétegében az eNOS pozitivitás a D-T+ csoportban a D+T+ csoporthoz képest mutatott szignifikáns csökkenést.

**Következtetés:** Eredményeink alapján elsősorban D-vitamin hiányos állapotban, a tesztoszteronkezeléstől függetlenül figyelhető meg csökkent ösztrogén-függő relaxáció, annak ellenére, hogy ezekben a csoportokban, a relaxációban a NO mellett COX-2 függő folyamatok is részt vettek. A változások hátterében az erek csökkent ER és eNOS denzitása is állhat.

OTKA-PD 113022

---

### **P1.17 Endotél eredetű mediátorok és az LPA<sub>4</sub> receptor szerepe a lizofoszfátidsav koronáriatónus szabályozó hatásának közvetítésében**

Wafa Dina, Gaál Benjámín, Benyó Zoltán, Miklós Zsuzsanna

*Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Budapest*

**Bevezetés:** A lizofoszfátidsav (LPA) a vérkeringés szabályozásában is fontos szerepet játszó lipidmediátor, amelynek hat G-fehérje kapcsolt receptora (LPA<sub>1-6</sub>) ismert. Korábbi megfigyeléseink szerint az LPA jelentősen csökkenti a koronária áramlást izolált egérszíveken és ezt a hatást nem az LPA<sub>1,2,3</sub> közvetíti. Jelen vizsgálatunk célja a trombocita-aktiváció során nagy mennyiségben felszabaduló különféle telítetlen LPA speciesek (18:1, 18:2 és 18:3 LPA), az LPA<sub>4</sub> receptor, valamint az endotél eredetű vazoaktív mediátorok szerepének tisztázása az LPA koronária konstriktor hatásának közvetítésében.

**Módszerek:** Felnőtt, hím egerek szíveit izoláltuk és Langendorff rendszerben állandó nyomással perfundáltuk. Mértük a koronária áramlást (CF) és a bal kamrai nyomásváltozást. Az LPA-t 10<sup>-6</sup> M koncentrációban adagoltunk a perfúziós oldathoz 5 percig. A hatásmechanizmus tisztázására géndeficiens egérszíveket, illetve farmakológiai gátlószereket alkalmaztunk. Az eredmények összehasonlítása során a kialakuló maximális hatásokat vettük figyelembe.

**Eredmények:** Vad típusú egerek szíveiben (VT) a 18:1, 18:2 és 18:3 LPA hasonló mértékű CF csökkenést eredményezett (35±4%; 33±5%; 37±5%; n=13,8,4). LPA<sub>4</sub> KO egérszívekben azonban a 18:1 LPA-indukált áramlászökkenés kisebb mértékű volt (12±2%, n=9, p<0,01 vs. VT). Endoteliális nitrogén-monoxid (NO) szintézis KO egerek szíveiben az LPA-függő CF csökkenés fokozódott (45±4%, n=11, p<0,05 vs. VT). Ezzel szemben endotelin A receptor antagonistá BQ123 (10<sup>-6</sup> M) adagolása mellett a CF csökkenés jelentősen mérséklődött VT, de változatlanul alakult ki LPA<sub>4</sub> KO egerek szíveiben. Az intracelluláris jelátviteli utak azonosításához használt simaizomspecifikus KO modellekben a Gα<sub>q/11</sub> fehérje hiánya nem módosította (31±8%, n=4), míg a Gα<sub>12/13</sub> hiánya mérsékelte (17±4%, n=5, p<0,05 vs. LPA önmagában), illetve VT szívekben a Rho-kináz gátlása (Y27632 10<sup>-6</sup> M) kivédte (4±2%, n=13, p<0,01 vs. LPA önmagában) az LPA CF csökkentő hatását.

**Következtetések:** A koronária szindrómában nagy mennyiségben felszabaduló különböző telítetlen 18-LPA fajták egyaránt erős koronária konstriktorok. A hatás kiváltásában fontos szerepet játszik az LPA<sub>4</sub> receptor és az endotelin felszabadulás. A konstriktor hatást a párhuzamosan felszabaduló NO mérsékli. Az érsimaizom válaszában fontos szerepe van a Gα<sub>12/13</sub> - Rho-kináz útvonalnak.

Kutatási támogatás: OTKA K-125174

---

### **P1.18 A nem hatásai a koronária arteriolák adaptációjára edzés indukált bal-kamra hipertrófia állatmodelljében**

Török Marianna<sup>1</sup>, Horváth Eszter M.<sup>2</sup>, Monori-Kiss Anna<sup>3</sup>, Horváth Eszter<sup>1</sup>, Pál Éva<sup>3</sup>, Jósvai Attila<sup>4</sup>, Merkely Petra<sup>1</sup>, Barta Bálint<sup>5</sup>, Sayour Alex Ali<sup>5</sup>, Oláh Attila<sup>5</sup>, Mátyás Csaba<sup>5</sup>, Radovits Tamás<sup>5</sup>, Merkely Béla<sup>5</sup>, Ács Nándor<sup>1</sup>, Nádasy György<sup>2</sup>, Várbíró Szabolcs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest; <sup>2</sup>Élettani Intézet, Semmelweis Egyetem Budapest; <sup>3</sup>Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest; <sup>4</sup>Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Idegsebészeti Osztály, Budapest; <sup>5</sup>Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Kardiológia Központ, Semmelweis Egyetem, Budapest

**Bevezetés:** Intenzív sportolás hatására szívizom hipertrófia alakul ki, ugyanakkor a megnövekedett szívizomzatnak a vérellátási igénye is változik. Ebben a folyamatban a koszorú erek adaptációja és a nemi különbségek még nem tisztázottak, így célunk a koronária arteriolák biomechanikai és strukturális adaptációjának feltérképezése, a nemi különbségekre fókuszálva.

**Anyag és módszer:** 12 hetes patkányokat 4 csoportba osztottuk (n=8/csoport): hím és nőstény kontroll csoport (HK, NK), valamint hím és nőstény úszó csoport (HÚ, NÚ). Az edzett állatok 12 héten át 200 percet úsztak. Az edzést követően echokardiográfiával vizsgáltuk a szív funkcióját, majd intramurális koronária rezisztencia arteriolákat preparáltunk, melyek biomechanikai és strukturális adaptációját nyomás angiométerrel vizsgáltuk. A lamina elastika interna remodelingjét resorcin festett metszeteken vizsgáltuk.

**Eredmények:** A HÚ és NÚ csoportokban a normalizált szívtömeg szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoportokhoz képest, a nőstények normalizált szívtömege szignifikánsan meghaladta a hímekéét a kontroll és úszó csoportban egyaránt. A megnagyobbodott szívtömeget az ejekciós frakció és a frakcionált rövidülés megnövekedett értéke kísérte. Változatlan külső átmérő mellett, a belső átmérő szignifikánsan csökkent a koronária arteriolákban a HÚ és NÚ csoportokban. Az elasztikus modulus 15-30 kPa-nál szintén az edzett csoportokban emelkedett meg. A tangenciális falfeszülés csökkent, az endotél függő és független relaxáció növekedett a HÚ állatokban, míg a spontán és Tx<sub>A2</sub> indukált kontrakció a NÚ egyedekben volt kifejezettebb. A lamina elastika interna távolsága az endotéltől a NÚ csoportban nőtt, míg a vastagsága a HÚ állatokban nőtt szignifikánsan.

**Következtetések:** A koronária arteriolák vaszkuláris reaktivitása mindkét nemből nő edzés hatására, de az adaptáció különböző módon zajlik a hím és nőstény egyedekben.

**Támogatás:** NKFIH K120277, STIA-KF-17

---

### **P1.19 A görögszéna (Trigonella Foenum-Graecum) magőrlemény valamint a diosgenin hatása az endothelium-dependens vazorelaxációra a korai metabolikus szindróma patkánymodelljében**

Szabó Katalin<sup>1</sup>, Gesztelyi Rudolf<sup>1</sup>, Lampé Nóra<sup>1</sup>, Erdei Tamás<sup>1</sup>, Kurucz Andrea<sup>1</sup>, Varga Balázs<sup>1</sup>, Bombicz Mariann<sup>1</sup>, Remenyik Judit<sup>2</sup>, Pesti-Asbóth Georgina<sup>2</sup>, Kiss Rita<sup>1</sup>, Szilvássy Zoltán<sup>1</sup>, Juhász Béla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Debrecen; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, MÉK, Élelmiszertechnológiai Intézet, Debrecen

A görögszéna (Trigonella foenum-graecum) a távol-keleti országok elterjedt gyógy- és fűszernövénye, mely igazoltan kedvező hatása a szénhidrát- és zsírsanyagcsere zavaraiiban. Mivel az endothelium funkcionális integritásának védelme fontos eleme a metabolikus szindrómát jellemző patológias állapot kezelésének, munkánk során a görögszéna-mag őrlemény és a diosgenin hatását vizsgáltuk az endotélium-függő vazorelaxációra a korai stádiumú metabolikus szindróma patkánymodelljében.

A vizsgálat során 60 db hím Wistar patkányt 6 csoportra osztottunk, melyek a következő kezeléseket kapták 6 hétig: normál táp és csapvíz (negatív kontroll); zsírdús táp + 5% cukros víz = HFHSD (high-fat, high-sugar diet) [pozitív kontroll]; HFHSD + 1, 10 vagy 50 mg/ttkg/nap diosgenin; HFHSD + 2 g/ttkg/nap görögszéna-mag őrlemény. A kezelési időszak végén az állatok aorta abdominalis-ának proximális szakaszát izoláltuk és belőle 2 mm-es gyűrűket vágunk le. A gyűrűket 36 °C-os, oxigenizált Krebs oldattal feltöltött szervkádban 10 mN alapfeszülés mellett felfüggesztettük. 60 perc inkubációt követően az ereken noradrenalin koncentráció-hatás (E/c) görbe (0,1 nM – 1 μM) segítségével meghatároztuk a noradrenalin félhatásos koncentrációját (EC<sub>50</sub>). 60 perc mosás után a noradrenalin EC<sub>50</sub>-nel végzett prekontrakciót követően acetilkolin E/c görbét vettünk fel (0,1 nM – 1 mM).

A HFHSD önmagában (pozitív kontroll) 6 hét alatt még nem befolyásolta érdemben a plazma glükóz- és inzulin-szintjét, ugyanakkor már szignifikánsan csökkentette a negatív kontrollhoz képest az acetilkolinnal kiváltható relaxációt, melyet azonban mind a diosgenin (10 és 50 mg/ttkg/nap), mind a görögszéna-mag kezelés szignifikánsan ellensúlyozott. A görögszéna-mag alapú készítmények tehát, akár mint funkcionális élelmiszerek, kedvezően egészíthetik ki a nyugati típusú táplálkozás okozta metabolikus zavarok (pl. metabolikus szindróma) farmakoterápiáját.

Témátámogatás: GINOP-2.3.2-15-2016-00062

---

### **P1.20 A bgp-15 humán jobb pitvari myocardiumra gyakorolt negatív inotróp hatása**

Lampé Nóra<sup>1</sup>, Szabó Katalin<sup>1</sup>, Erdei Tamás<sup>1</sup>, Kekecs Ivett<sup>1</sup>, Szerafin Tamás<sup>2</sup>, Gesztelyi Rudolf<sup>1</sup>, Szilvássy Zoltán<sup>1</sup>, Juhász Béla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Debrecen; <sup>2</sup>DE KK Kardiológiai Intézet, Szívsebészeti Tanszék, Debrecen

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

Kutatásunk középpontjában a BGP-15, egy hazai fejlesztésű, II. klinikai fázisvizsgálaton túljutott gyógyszerjelölt állt. Munkánk során a BGP-15 pitvari kontraktilitásra gyakorolt hatását vizsgáltuk isoproterenollal prestimulált, nyílt szívű betegekből származó szövetmintán. Eredményeink szerint a BGP-15 kis koncentrációban (<10 μmol/l) nem befolyásolta érdemben a pitvari kontrakciós erőt, míg igen nagy koncentrációban (>1 mmol/l) erős negatív inotróp szernek bizonyult. Közepes koncentráció-tartományban a BGP-15 hatása nagymértékben függött a pitvari myocardium akut béta adrenerg aktivációjának szintjétől: az előzetes isoproterenol-stimulációra erőteljes választ adó mintákon negatív inotróp hatása számottevő volt, míg a gyengén stimulálható preparátumokon a negatív inotróp hatás is gyengének mutatkozott. Ugyanebben a kísérleti elrendezésben a propranolol negatív inotróp hatása alacsonyabb koncentrációnál fejlődött ki és hamarabb elérte a (BGP-15-éhez hasonló) maximumát, ugyanakkor ez a hatás csak kismértékben függött a preparátum isoproterenolra adott válaszána nagyságától.

Eredményeink azt mutatják, hogy a BGP-15 elsősorban indirekt negatív inotróp hatással rendelkezik és csak igen nagy koncentrációban fejt ki direkt negatív inotróp hatást. A béta-blokkoló propranololéval összehasonlítva a BGP-15 kiváltotta negatív inotrópia körülbelül azonos maximális hatású, de kisebb potenciálú, emellett hangsúlyosabb az indirekt komponense.

### **P1.21 Androgén és D-vitamin jelátvitel közötti interakció hatása az agyi erek válaszkészségére**

Pál Éva<sup>1</sup>, Hadjadj Leila<sup>1</sup>, Monori-Kiss Anna<sup>1</sup>, Horváth Eszter<sup>2</sup>, Fontányi Zoltán<sup>2</sup>, Horváth Eszter M.<sup>3</sup>, Monos Emil<sup>1</sup>, Nádasy György<sup>3</sup>, Benyó Zoltán<sup>1</sup>, Várbíró Szabolcs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest; <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

#### Bevezetés

A D-vitamin (VitD) hiány és a hiperandrogén állapot jelentősen fokozza a kardiovaszkuláris rizikót és epidemiológiai vizsgálatok alapján a két kórállapot együttes előfordulása is gyakori.

Munkacsoportunk célja, az androgén és VitD státusz közötti interakció vizsgálata az agyi erek morfológiai és funkcionális jellemzőire patkány modellben.

#### Anyag és módszer

Kísérletünkben 4 hetes, hím és nőstény Wistar patkányokat vizsgáltunk. Az állatok fele VitD mentes tápon élt, míg másik részük a normál patkány táp mellett per os VitD kiegészítést kapott. A nőstények fele emellett transzdermális tesztoszteron kezelést is kapott. Mértük az artériás vérnyomást, valamint a szérum tesztoszteron és 25-hidroxitamin D szinteket. A nyolcadik kezelési héten arteria cerebri anteriort preparáltunk, majd az izolált érszegmensek morfológiai jellemzőit, kontraktilis készségét és a tesztoszteron kiváltotta akut érválaszt nyomás angiométer segítségével vizsgáltuk. Az érfali androgén receptor expressziót immunhisztokémiával határoztuk meg.

#### Eredmények

A VitD megvonás, illetve tesztoszteron kezelés nem befolyásolta az állatok vérnyomását, azonban szignifikánsan csökkent 25-hidroxitamin D szintet és emelkedett szérum tesztoszteron szintet mértünk a VitD hiányos, illetve tesztoszteronnal kezelt csoportokban. A VitD hiány és androgén túlsúly hatására csökkent az erek lumene, valamint nőtt a tesztoszteron által kiváltott akut értónus fokozódás nőstény patkányokban. A VitD megvonás csökkent érlumet, fokozott kontraktilis készséget és emelkedett androgén receptor expressziót okozott hímekben. VitD hiányos hímekben a tesztoszteron vazokonstriktiót okozott, míg a normál VitD státuszú patkányoknál ez elmaradt.

#### Következtetés

A VitD hiány és androgén túlsúly (nőstényekben), illetve fiziológiás tesztoszteron szint (hímekben) együttes jelenléte okoz csak remodelinget és változást az agyi érfunkcióban. E megfigyelések a VitD és androgén jelátvitel közötti kölcsönhatásra utalnak agyi erekben.

Támogatás: OTKA K-112964 és K-125174, Magyar Hypertonia Társaság

---

### **P1.22 A flavonoid quercetin rövid és hosszú távú kedvező hatásai a koronária arteriolákra**

Monori-Kiss Anna<sup>1</sup>, Kiss Fanni<sup>1</sup>, Jose Martin Restifo<sup>1</sup>, Monos Emil<sup>1</sup>, Nádasy György<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest; <sup>2</sup>Élettani Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

#### Bevezetés

A quercetin akut és hosszú távú bevitelével összefüggő kardiovaszkuláris hatásait részletesen tárgyalja a szakirodalom. Ennek ellenére nincs elérhető adat a koronária arteriolákra gyakorolt hatásairól.

Anyagok és módszerek

A quercetin akut hatását 300 g testtömegű hím Wistar patkányok szívéből izolált 70-240  $\mu\text{m}$  átmérőjű koronária arteriolákon (n=24) vizsgáltuk nyomás angiométer segítségével. A hosszú távú szupplementációt kontroll (n=20), és 8 hetes 30 mg/ttkg quercetin kezelés (n=22) után hím Wistar patkányok 150-170  $\mu\text{m}$  átmérőjű koronária arterioláin tanulmányoztuk azonos technikával.

Eredmények

Akut hatásmód esetén, fiziológiás quercetin koncentráció alkalmazásakor a koronária arteriolák a passzív átmérő  $10\pm 2\%$ -át dilatálták ( $p<0,05$ ), melyből 3,5% NO eredetűnek és 7,8% prosztanoid eredetűnek bizonyult (a hatások mediánja különbözik,  $p<0,01$ ). A prosztanoid mediált dilatáció mértéke fordítottan arányos az arteriola méretével ( $p<0,01$ ).

Hosszú távú szupplementáció hatására az arteriolák spontán tónusa fokozódik ( $18\pm 2$  vs.  $12\pm 1\%$ ,  $p<0,05$ ). Ennek következménye a kezelt csoportban spontán kontrakció során mérhető érfal vastagodás ( $23\pm 2$  vs.  $18\pm 2$   $\mu\text{m}$ ,  $p<0,05$ ), míg teljesen relaxált állapotban az érfal vastagság a két csoportban azonos volt. Az érfal vastagodása maga után vonja a kezelt csoportban a tangenciális falfeszültség csökkenését ( $17\pm 1$  vs.  $21\pm 2$  kPa,  $p<0,01$ ). A quercetin szupplementált csoportban limitált noradrenalin kiváltotta dilatációt ( $p<0,05$ ) és magasabb bazális NO produkciót ( $p<0,05$ ) tapasztaltunk, mint a kontroll csoportban.

Következtetés

A quercetin akut hatása koronária rezisztencia ereken nagyrészt prosztanoid mediált endotél függő útvonalon zajlik. Hosszú távú kezelés esetén a koronária arteriolák biomechanikai és farmakológiai átépülése történik, ez magasabb bazális NO produkcióval és fokozott spontán tónussal jár, ami a nagyobb áramlási rezerv révén jól szolgálja a miokardium vérellátását. A quercetin tehát rövid és hosszú távon is előnyös hatásokat fejt ki a koronária arteriolákon, de a hatásmódja eltérő.

---

### **P1.23 Hemoxigenáz-1/CO rendszer és az autofágia közötti kapcsolat vizsgálata szívizomsejteken** Gyöngyösi Alexandra, Szőke Kitti, Tósaki Árpád, Lekli István

*Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani tanszék, Debrecen*

A korábbi években számos kutatás bizonyította külön-külön a hemoxigenáz-1/CO (HO-1) rendszer és az autofágia protektív hatását iszkémiás károsodások kivédésével szemben. Azonban e két rendszer esetleges kapcsolatáról még a mai napig is korlátozott információk állnak rendelkezésünkre, különösen szívszövetben.

Jelen kísérleteink során célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy van-e kapcsolat a két rendszer között szívizomsejtek esetében.

H9c2 sejteket kezeltünk 24 órán keresztül különböző koncentrációjú hemin és kobalt-protoporfirin (CoPPiX) oldattal, melyek feloldására 20mM NaOH oldatot használtunk. A sejtek kezelését követően életképességi vizsgálatokat végeztünk MTT assay segítségével. Emellett fluoreszcens festékekkel vizsgáltuk a sejtek esetleges méretbeli változását. CytolD festéssel az autofágiás valuólumok jelenlétét és elhelyezkedését, valamint Tunel assay alkalmazásával a DNS fragmentálódott/apoptotikus sejtek mennyiségét elemeztük. Western-blot segítségével vizsgáltuk a HO-1, különböző autofágiás és apoptózisban részt vevő fehérje szintjének változását.



A sejtek életképessége dóziszfüggő módon csökkent a kezeléseket követően. A legnagyobb mértékű szignifikáns csökkenés a 100  $\mu$ M hemin és 100  $\mu$ M CoPPIX csoport esetében volt megfigyelhető. A sejtek méretében nem tapasztaltunk változást. Jelentős HO-1 fehérje expresszió növekedést tapasztaltunk mindkét magas dózisu HO-1 indukálószer esetében. A Beclin-1 autofágiás marker szintje nem változott egyik csoportban sem, míg az LC3B-II fehérje expressziója szignifikánsan megemelkedett a 100  $\mu$ M hemin és CoPPIX csoportok esetében is, melyet a CytoID festés eredménye is támogat. A p62 fehérje szintjében történő változások pedig egy inkomplett autofágia jelenlétére engednek következtetni. Az apoptózis és a DNS fragmentálódás szintjének változását a Caspase-3 fehérje és Tunel assay eredményei szemléltetnek.

Összegezve tehát elmondható, hogy kapcsolat állhat fenn szívizomsejtekben a hemoxigenáz-1/CO rendszer és az autofágia folyamata között, azonban ennek pontosabb megértése még további kísérleteket tesz szükségessé.

Támogatások: OTKA PD 111794, 'National Excellence Program': TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001, NTP-NFTÖ-16, GINOP-2.3.2-15-2016-00043, ÚNKP-17-4-III-DE-219, EFOP-3.6.1-16-2016-00022, NKFIH-K124719.

---

#### **P1. 24 A 9-phenanthrol gátolja a kutya bal kamrai szívizomsejtek kálium áramait**

Szentandrassy Norbert<sup>1,2</sup>, Dienes Csaba<sup>1</sup>, Veress Roland<sup>1</sup>, Baranyai Dóra<sup>1</sup>, Kistamás Kornél<sup>1</sup>, Magyar János<sup>1,3</sup>, Bányász Tamás<sup>1</sup>, Nánási Péter<sup>1,2</sup>, Horváth Balázs<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Debrecen; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, FOK, Fogorvosi Élettani és Gyógyszertani nem önálló Tanszék, Debrecen; <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Sportélettani Nem Önálló Tanszék, Debrecen; <sup>4</sup>Debreceni Egyetem, GYTK, Debrecen

A kalcium-aktivált tranziens receptor potenciál melastatin 4 (TRPM4) ioncsatornák több élettani folyamatban is szerepet játszanak. A TRPM4 csatorna jelen van a szívben is, de a TRPM4 ionáram kamrai szívizomsejtek elektrofiziológiai sajátosságainak létrehozásában betöltött szerepe kevésbé ismert.

Kísérleteinkben vizsgáltuk a 9-phenanthrol, mint a TRPM4 csatornák széles körben alkalmazott gátlószere, a TRPM4 ioncsatornán kívül más, a bal kamrai szívizomsejtek akciós potenciáljának (AP) kialakításához nélkülözhetetlen ionáramokra kifejtett hatását.

Vizsgálatainkat kutyaszív bal kamrájából enzimatikusan izolált sejteken végeztük 37 °C-on. Az AP-t hegyes mikroelektroda technikával, az ionáramokat pedig a patch-clamp technika teljes sejt konfigurációjában mértük. Az ionáramok mérésekor a pipettaoldat kalciumpuffert tartalmazott (10 mM BAPTA), ezzel megelőzve a TRPM4-csatornák aktiválását. Kísérleteink során a 9-phenanthrolt 1-30  $\mu$ M koncentrációban alkalmaztuk.

A 9-phenanthrol 10 és 30  $\mu$ M-os koncentrációban szignifikánsan gátolta a tranziens kifelé irányuló kálium áramot (Ito1), a gyors késői egyenirányító kálium áramot (IKr) és a befelé egyenirányító kálium áramot (IK1). A 30  $\mu$ M-os koncentráció az IK1-et 17, az IKr-t 40, az Ito1-et 65 %-kal csökkentette, ami részben reverzibilisnek mutatkozott. Az L-típusú kalcium áramot a 9-phenanthrol nem befolyásolta az általunk vizsgált koncentrációkban. A 9-phenanthrol (3-30  $\mu$ M) szignifikánsan csökkentette a depolarizáció, az első fázis és a terminális repolarizáció legnagyobb meredekségét. 30  $\mu$ M 9-phenanthrol jelenlétében a nyugalmi membránpotenciál nem változott szignifikáns mértékben, azonban a plató fázis közepén mért membránpotenciál csökkent. Az akciós potenciál morfológiájában bekövetkezett változások összhangban vannak az ionáramokon megfigyelt változásokkal.

Eredményeink alapján a 9-phenanthrol nem szelektív a TRPM4 csatornákra, így nem használható fel a TRPM4 ionáram kamrai szívizomsejteken történő funkcionális vizsgálatára.

---

### **P1.25 CB1 kannabinoid receptorok hiányának hatása az erek funkcionális működésére nőstény egerekben**

Brandhuber Dóra<sup>1</sup>, Nádasy György<sup>2</sup>, Dörnyei Gabriella<sup>1</sup>, Hunyady László<sup>2,3</sup>, Szekeres Mária<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Morfológiai és Fiziológiai Tanszék, Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar; <sup>2</sup>Élettani Intézet, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar; <sup>3</sup>MTA-SE, Molekuláris Élettani Kutatócsoport, Budapest

**Bevezetés:** Manapság egyre inkább elterjedt a marihuána és szintetikus kannabinoid származékok élvezeti szerként történő fogyasztása, amely befolyásolja a női nemi ciklus hormonális működését és a fertilitást. A kannabinoidok hatása az agyban és a periférián főként a CB1 kannabinoid receptorokon (CB1R) keresztül érvényesül. Kísérleteinkben arra kerestük a választ, hogy CB1 receptorok jelenléte befolyásolja-e az erek funkcionális működését nőstény egerekben.

**Anyag és módszer:** Kísérleteinket nőstény CB1R génhíányos (knockout, KO) és vad típusú (VT) egereken végeztük. Altatás után (pentobarbital ip, 50 mg/kg) az egerek abdominális aortáit miográfiás vizsgálatok céljára izoláltuk. Az aorták kontrakciós képességét fenilefrin, angiotenzin II (AngII), a vazorelaxációt acetilkolin (Ach) és estradiol (ED) adásával vizsgáltuk. A kontrakciós és relaxációs méréseket indometacinnal (ciklooxygenáz -COX- enzim gátlószere) valamint nitro-l-argininnel (nitrogén monoxid szintáz -NOS- gátlószere) mellett megismételtük.

**Eredmények:** Nőstény CB1R KO egerek aortáinak kontrakciós válasza kis mértékben csökkent a VT egerekhez képest (AngII esetében  $p < 0,05$ ), míg az Ach- illetve az ED-indukálta relaxáció jelentősen javult ( $p < 0,05$ ). COX enzim gátlása javította az Ach-relaxációt a VT erekben, míg nem befolyásolta azt a KO egerek ereiben. NOS-gátlás pedig jobban csökkentette az Ach-relaxációt a KO egerek ereiben a VT-hoz képest.

**Következtetés:** Eredményeink alapján a nőstény CB1R hiányos egerek aortáit jelentősen fokozott a relaxációs és kis mértékben csökkent kontrakciós képesség jellemzi. Ebben szerepet játszik az endoteliális nitrogén monoxid szerepének fokozódása, valamint a vad típusban jelen lévő konstriktor prosztanoidok szerepének megszűnése CB1R hiányban. A KO-ban fokozott ösztrogén-hatás feltételezi, hogy a CB1 receptorok hiánya (vagy gátlása) esetében fokozódhat a női nemi hormonok jelátviteli hatása.

Támogatás: OTKA K-116954.

---

### **P1.26 D-vitamin kezelés helyreállítja a hiperandrogén állapot következtében csökkent artéria renalis elasztikus rost denzitást nőstény patkányokban**

Kiss Judit<sup>1</sup>, Szekeres Mária<sup>1,2</sup>, Nádasy György<sup>2</sup>, Magyar Péter<sup>3</sup>, Hadjadj Leila<sup>4</sup>, Novák Ágnes<sup>5</sup>, Lippai Norbert<sup>5</sup>, Dörnyei Gabriella<sup>1</sup> és Várbíró Szabolcs<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Morfológiai és Fiziológiai Tanszék, Semmelweis Egyetem, ETK; <sup>2</sup>Élettani Intézet; <sup>3</sup>Radiológiai Klinika; <sup>4</sup>KKK - Humán Élettani Intézet, Budapest; <sup>5</sup>Szolnoki Kórház, Patológiai Osztály, Szolnok; <sup>6</sup>II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest

**Bevezetés:** A policisztás ovárium szindróma (PCOS) gyakori, a nők kb. 10%-át érintő hiperandrogén állapot, mely gyakran jár inzulin rezisztenciával, megváltozott metabolikus állapottal, D-vitamin hiánnyal, valamint fokozott szív-érrendszeri kockázat jellemzi. Korábbi miográfiás vizsgálataink

kimutatták, hogy az arteria renalisok funkciója romlik hiperandrogén állapotban, és ez a folyamat D-vitamin adásával ellensúlyozható.

Jelen munkánkban azt vizsgáltuk, hogy az érfalak szövettani szerkezete hogyan változik a különböző kísérleti csoportokban.

**Anyag és módszer:** a hiperandrogén állapotot 8 hetes tesztoszteron (T) kezeléssel hoztuk létre Wistar nőstény patkányokon. 4 kísérleti csoportban (D-vitamin-kezelt, D-vitamin+T-vel kezelt, D-vitamin mentes táppal táplált, valamint D-vitamin mentes táppal és T-vel kezelt, n=7) az állatok renalis artériáit izoláltuk. Az artériák szövettani vizsgálatához resorcin-fuchsin festést használtuk. Az analízis Leica QWin szoftver segítségével történt.

**Eredmények:** T kezelés hatására szignifikánsan csökkent az elasztin denzitás a renális artériák falában ( $p < 0,05$ ), melyet a D-vitamin kezelés képes volt mérsékelni, illetve ellensúlyozni.

**Következtetés:** A hiperandrogén állapot hatására az a. renalisok elaszticitása csökken, amely hajlamosít hipertónia kialakulására. Eredményeink alapján a D-vitamin kedvező hatását feltételezzük PCOS betegekben a hipertónia kialakulásának megelőzésében.

Támogatás: OTKA K-116954, Magyar Hipertónia Társaság kutatástámogatási kerete, SE ÁOK Dékányi kutatási keret.

---

### **P1.27 Nemi különbségek a rendszeres fizikai aktivitás funkcionális remodeling hatásában renális artériákon**

Vezér Márton<sup>1</sup>, Szekeres Mária<sup>2,3</sup>, Demeter Ágota<sup>1</sup>, Török Marianna<sup>1</sup>, Jósvai Attila<sup>4</sup>, Soltész-Katona Eszter<sup>3</sup>, Balogh Fruzsina<sup>5</sup>, Radovits Tamás<sup>6</sup>, Nádasy György<sup>3</sup> és Várbíró Szabolcs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, ÁOK; <sup>2</sup>Morfológiai és Fiziológiai Tanszék, Semmelweis Egyetem, ETK; <sup>3</sup>Élettani Intézet, Semmelweis Egyetem, ÁOK; <sup>4</sup>Idegsebészeti Osztály, Honvéd Kórház; <sup>5</sup>Vegyésszérmérnöki és Biomérnöki Kar, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem; <sup>6</sup>Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

**Bevezetés:** Ismert tény, hogy a rendszeres fizikai aktivitás kedvezően hat a szív- és keringési rendszer működésére, hatására növekszik az erek rugalmassága és tágulékonysága javítva ezáltal a szöveti perfúziót számos érterületen. Célunk volt, hogy a nem szerepét vizsgáljuk a rendszeres fizikai aktivitás a. renalisra gyakorolt hatásában.

**Anyag és módszer:** Wistar him és nőstény patkányokat fizikai terhelésnek tettük ki (n=10). A fizikai terhelést fokozatos hozzászoktatás mellett úsztatással értük el (maximalisan 200 perc/nap) 12 héten keresztül. Altatás után (pentobarbital ip, 50 mg/kg) az állatok arteria renalisait miográfiás vizsgálatok céljára izoláltuk. Az érszégmensek kontrakciós képességét fenilefrin (Phe), a vazorelaxációt acetilkolin (Ach) és estradiol (ED) adásával vizsgáltuk. A kontrakciós és relaxációs méréseket indometacin (INDO, a ciklooxygenáz -COX- enzim gátlószere), valamint L-NAME (a nitrogén monoxid -NO- szintáz gátlószere) mellett megismételtük.

**Eredmények:** Hím állatok esetén a Phe-indukálta vazokonstriktiót az edzés csökkentette. INDO csökkentette, NAME pedig növelte a vazokonstriktiót leginkább az edzett csoportokban. Az Ach -függő vazodilatáció a nőstény edzett csoportban volt a legnagyobb. COX gátlás javította az Ach- és ED-függő relaxációs készséget, amely az edzett csoportokban volt leginkább NAME kezeléssel gátolható.

**Következtetés:** Rendszeres fizikai aktivitás a him állatok a renalisában csökkentette a kontrakciós hatást, míg a nőstényekben leginkább fokozta a relaxációs hatásokat. Ezen hatásokban a konstriktor prosztanoidok szerepe mellett nőstényekben fokozott NO-függő jelátvitel tapasztalható.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a rendszeresen végzett testmozgás javítja az a.renalisok funkcionális működését a nőstények esetében fokozott NO-függő dilatációs hatékonysággal.

Támogatás: OTKA K-116954, NKFIH K120277, NKFIH K32019, STIA-KF-17.

---

### **P1.28 Sigma-1 receptor agonista hatása a telített zsírsav dús diétás, szívelégtelen patkányok vérlemezkéinek eikozanoid szintézisére**

Mezei Zsófia<sup>1</sup>, Váczi Sándor<sup>1</sup>, Puskás Ákos<sup>1</sup>, Tobak Myrtil<sup>1</sup>, Nagy Tamás<sup>1</sup>, Horváth Krisztián<sup>1</sup>, Réda Beáta<sup>1</sup>, Szabó Gyula<sup>1</sup>, Siska Andrea<sup>2</sup>, Földesi Imre<sup>2</sup>, Leprán István<sup>3</sup>

*SZTE ÁOK; <sup>1</sup>Kóréletani; <sup>2</sup>Laboratóriumi Medicina és <sup>3</sup>Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged*

**Bevezetés:** A telített zsírsav dús diéta (SF) által előidézett vérlemezke aktiválódásnak szerepe lehet a krónikus szívelégtelenség (CHF) progressziójában. A Sigma-1 receptor (Sig-1R) aktivációja, a Ca<sup>2+</sup> és foszfolipid transzport szabályozása által, megelőzheti a szívizom hipertrófia kialakulását.

Megvizsgáltuk, hogy a Sig-1R agonista befolyásolja-e a vérlemezkék eikozanoid szintézisét, telített zsírsav dús diétás, szívelégtelen patkányok vérlemezkéiben.

**Módszer:** CHF-t abdominális aorto-caval shunt (Cardiovasc Res 1990; 24: 430) segítségével hoztunk létre. A patkányok egyik felét telített zsírsavakban gazdag (10% sertészsír; SF), míg másik felét standard diétán (CF) tartottuk, 12 hétig. A vérlemezkék eikozanoid szintézisét *ex vivo* vizsgáltuk, <sup>14</sup>C-arachidonsav (0,172 pmol/mL) és Sig-1R agonista (PRE-084; 10<sup>-5</sup>-10<sup>-6</sup> mol/L) jelenlétében.

**Eredmények:** Az SF étrend növelte a szérum koleszterin, triglicerid és ALP, míg csökkentette az albumin szintet, valamint növelte a patkányok test-, szív- és léptömegét. A CHF tovább növelte a test- és szív-tömeget, valamint a laboratóriumi paramétereket is. A CHF patkányok vérlemezkéi kevesebb TxB<sub>2</sub>-t szintetizáltak, mindkét étrendet követően (CF 400±36, SF 390±45 cpm), mint az egészséges patkányok trombocitái (587±40 cpm). 2,5x10<sup>-6</sup> mol/L Sig-1R agonista fokozta a TxB<sub>2</sub> és a lipoxigenáz metabolitok képződését is. Kevesebb lipoxigenáz termékek keletkezett SF, mint a CF CHF patkányok vérlemezkéjében.

**Megbeszélés:** Krónikus volume terheléssel előidézett HF, a szív megnagyobbodásában nyilvánult meg. A CHF-indukálta máj pangás és az SF étrend lehet a magyarázata a szérum koleszterin, triglicerid, ALP emelkedésnek és a hypoalbuminémiának. A CHF-SF és a CHF-CF patkány vérlemezkék csökkent eikozanoid-szintézisének oka, a trombociták *in vivo* kimerülése és a megnövekedett aggregabilitáshoz való adaptáció lehet. A Sig-1R agonista arachidonsav-metabolizáló hatását korlátozhatja az aktiválódás alkalmával megnövekedett ic.Ca<sup>2+</sup> koncentráció.

**Támogatók:** Supported by the EFOP-3.6.2-16-2017-00006 and GINOP-2.3.2-15-2016-00040(MYOTeam).

---

### **P1.29 Vérlemezkék arachidonsav metabolizmusának változása szívelégtelenség hatására patkányban**

Nagy Tamás István<sup>1</sup>, Török Viktória<sup>1</sup>, Horváth Krisztián<sup>1</sup>, Leprán István<sup>2</sup>, Váczi Sándor<sup>1</sup>, Szabó Gyula<sup>1</sup>, Mezei Zsófia<sup>1</sup>

*SZTE ÁOK <sup>1</sup>Kóréletani és <sup>2</sup>Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged*

**Bevezetés:** Az elégtelen szívfunkció a neurohumorális rendszer aktivációjával, gyulladós és immunológiai folyamatok előidézésével vérlemezke diszfunkciót hoz létre. Megvizsgáltuk, hogy patkányokban, az aorta-v. cava fistulával létrehozott volumen-túlterhelés által indukált krónikus szívelégtelenség képes-e a vérlemezkek eikozanoid szintézisét módosítani?

**Módszerek:** Krónikus szívelégtelenséget hoztunk létre hím Wistar patkányokban (n=12) aorta-v. cava sönt segítségével (Cardiovasc. Res. 1990; 24: 430). Három hónappal később megmértük az állatok fizikális, klinikai és laboratóriumi paramétereit, és megvizsgáltuk a vérlemezkek ( $2 \times 10^8$ /ml Medium 199) *in vitro* eikozanoid szintézisét  $^{14}\text{C}$ -arachidonsav (0,172 pmol/mL) jelenlétében. A termékek radioaktivitását cpm-ben fejeztük ki. SunRed ELISA kittet használtunk a tromboxán  $\text{B}_2$  mennyiségi meghatározásához. A statisztikai értékelés varianciaanalízissel történt.

**Eredmények:** Szívelégtelen patkányoknak a kontrollhoz hasonlítva nagyobb volt a test-, szív- és tüdőtömege (11, 65, 30 %-kal), valamint a szérum koleszterin, alkalikus foszfatáz és karbamid-nitrogén szintje. A két állatcsoport nyugalmi szívfrekvenciája hasonló volt, míg a szívelégtelenek diasztolés vérnyomása alacsonyabb volt a kontrollokénál. Szívelégtelen állatok vérlemezkei kevesebb tromboxánt szintetizáltak, mint a kontrollok ( $400 \pm 36,4$  vs.  $586,8 \pm 39,5$  cpm), melyet ELISA vizsgálataink is alátámasztottak ( $157 \pm 28,5$  vs.  $194,3 \pm 17,1$  ng/L). A kettő állatcsoport lipoxigenáz metabolitjainak össz mennyisége nem különbözött.

**Megbeszélés:** A laboratóriumi eltérések magyarázata, a szívelégtelenség során kialakuló máj pangás lehet. A szívfrekvencia emelkedése nélküli diasztolés vérnyomás csökkenés hátterében a szív csökkent katekolamin iránti érzékenysége állhat. A krónikusan megváltozott keringési körülményekhez való alkalmazkodást jelezheti a vérlemezkek *in vitro* tromboxán szintézisének csökkenése is.

**Támogatók:** EFOP-3.6.2-16-2017-00006, NAP-KTIA\_13\_NAP-A-III/8, GINOP- 2.3.2-15-2016-00040 (MYOTeam)

---

### **P1.30 Sigma-1 receptor (S1R) agonista hatása szívelégtelen patkányok vérlemezkeinek arachidonsav metabolizmusára**

Puskás Ákos<sup>1</sup>, Réda Beáta<sup>1</sup>, Mezei Zsófia<sup>1</sup>, Váczi Sándor<sup>1</sup>, Szabó Gyula<sup>1</sup>, Leprán István<sup>2</sup>  
*SZTE ÁOK <sup>1</sup>Kórleltani, <sup>2</sup>Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged*

**Bevezetés:** Aorta sztenózissal kiváltott szívizom hipertrófiában S1R szám csökkenést mutattak ki. S1R agonista (PRE-084) megakadályozta a hipertrófia kialakulását. Az endoplazmatikus retikulumon elhelyezkedő S1R szerepet játszik a  $\text{Ca}^{2+}$  és foszfolipid transzport regulálásában. Az ic. $\text{Ca}^{2+}$  emelkedése stimulálja a foszfolipidekből történő eikozanoid szintézist. Az aktivált vérlemezkek befolyásolhatják a szívhipertrófia és a szívelégtelenség kialakulását. Vizsgálatunk célja volt a S1R agonista hatásának tanulmányozása szívhipertrófiában szenvedő patkányok vérlemezkeinek eikozanoid szintézisére.

**Módszerek:** Aorta-v.cava sönt létesítésével (Cardiovasc. Res.1990; 24: 430) szívhipertrófiát és krónikus szívelégtelenséget hoztunk létre, hím Wistar patkányokban (n=15). 3 hónappal később a vérlemezkek ( $2 \times 10^8$ /ml Medium 199) eikozanoid szintézisét  $^{14}\text{C}$ -arachidonsav (0,172 pmol/mL) és 0-1-2,5-5-7,5-10 $\times 10^{-6}$  mol/L PRE-084 jelenlétében vizsgáltuk, *in vitro*. Szeparálást és Bioscannel történő detektálást követően, a termékek radioaktivitását cpm-ben fejeztük ki. SunRed ELISA kittet használtunk a tromboxán  $\text{B}_2$  mennyiségi meghatározásához. A statisztikai értékelést varianciaanalízissel végeztük (ANOVA).

**Eredmények:** PRE-084 jelenlétében dózis függően fokozódott a szívélgtelen állatok vérlemezkéinek,  $^{14}\text{C}$ -arachidonsavból ciklooxygenáz úton képződő tromboxán szintézise, a kontrollhoz képest. Szignifikáns hatást az agonista  $2,5 \times 10^{-6}$  mol/L koncentrációja hozott létre ( $638,5 \pm 83,8$  vs.  $400 \pm 36,4$  cpm). A S1R agonista tromboxán képződést fokozó hatását ELISA segítségével is igazoltuk ( $421,3 \pm 89,2$  vs.  $157 \pm 28,5$  ng/L). A PRE-084 hasonló változást eredményezett a lipoxigenáz úton képződő termékek összmenységének vizsgálata során is ( $3063,5 \pm 97,6$  vs.  $2440,4 \pm 118,5$  cpm).

**Megbeszélés:** A S1R agonista stimulálja a vérlemezkék eikozanoid szintézisét, melynek magyarázata valószínűleg az lehet, hogy agonista hatására fokozódott a vérlemezke  $\text{Ca}^{2+}$  koncentrációja.

**Támogatók:** EFOP-3.6.2-16-2017-00006, GINOP- 2.3.2-15-2016-00040 (MYOTeam)

---

### **P1.31 Sigma-1 receptor agonista hatása a patkány vérlemezkék eikozanoid szintézisére**

Tobak Myrtil<sup>1</sup>, Nagy Tamás István<sup>1</sup>, Fülöp Lívia<sup>2</sup>, Váczi Sándor<sup>1</sup>, Szabó Gyula<sup>1</sup>, Mezei Zsófia<sup>1</sup>  
*SZTE ÁOK <sup>1</sup>Kórélettani és <sup>2</sup>Orvosi Vegytani Intézet, Szeged*

**Bevezetés:** Vérlemezkék aktiválódását előidéző agonisták mindegyike, ugyan különböző szignalizációs utakon, de  $\text{ic.Ca}^{2+}$  növekedést eredményez. Ami a vérlemezkék alakváltozását, degranulációját, receptor expresszióját, valamint foszfolipidekből történő eikozanoid szintézisét váltja ki. A Sigma-1 receptor (S1R) szerepet játszik a  $\text{Ca}^{2+}$  és foszfolipid transzport regulálásában. Vizsgálatunk célja volt a S1R agonista (PRE-084) patkányok vérlemezkéinek eikozanoid szintézisére kifejtett hatásának tanulmányozása.

**Módszerek:** Wistar hím patkányok ( $n=12$ ) vérlemezkéinek ( $2 \times 10^8$ /ml Medium 199) eikozanoid szintézisét  $^{14}\text{C}$ -arachidonsav ( $0,172$  pmol/mL) és  $0-1-2,5-5-7,5-10 \times 10^{-6}$  mol/L PRE-084 jelenlétében vizsgáltuk, *in vitro*. A keletkezett eikozanoidokat etilacetáttal extraháltuk, majd túlnyomásos vékonyréteg kromatográfiával szétválasztottuk. Szeparálást, és Bioscannel történő detektálást követően, az izotóppal jelzett termékek radioaktivitását cpm-ben fejeztük ki. SunRed ELISA kittet használtunk a tromboxán  $\text{B}_2$  mennyiségi meghatározásához. A statisztikai értékelést varianciaanalízissel végeztük.

**Eredmények:** A S1R agonista  $2,5 \times 10^{-6}$  mol/L koncentrációban szignifikánsan fokozta mind a lipoxigenáz ( $3086,9 \pm 124,3$  vs.  $2380,8 \pm 87,9$  cpm), mind a ciklooxygenáz ( $1736,5 \pm 55,6$  vs.  $1378,6 \pm 52,2$  cpm) úton képződött arachidonsav metabolitok szintézisét, az agonistát nem tartalmazó kontroll mintákhoz viszonyítva. A  $2,5 \times 10^{-6}$  mol/L PRE-084 a vérlemezkék fő ciklooxygenáz termékének, a tromboxánnak képződését is jelentős mértékben növelte ( $792,1 \pm 53,9$  vs.  $586,8 \pm 39,5$  cpm). A tromboxán  $\text{B}_2$  mennyiségének növekedését ( $528,3 \pm 71,9$  vs.  $194,3 \pm 17,1$  ng/L) ELISA meghatározásaink is alátámasztják.

**Megbeszélés:** Az arachidonsav kaszkád lipoxigenáz és ciklooxygenáz útjának egyidejű aktiválódását magyarázhatja, a szabad arachidonsav mennyiségének növekedése, amit a S1R agonista által kiváltott  $\text{ic.Ca}^{2+}$  növekedés aktiválta foszfolipáz idézhet elő.

**Támogatók:** NAP-KTIA\_13\_NAP-A-III/8, EFOP-3.6.2-16-2017-00006, GINOP-2.3.2-15-2016-00060 (MYOTeam)

---

### **P1.32 A proteáz-aktivált receptorok jelátviteli folyamatai endotéliumban és érsimaizomban**

Janovicz Anna, Kerkovits Nóra Melinda, Ruisanchez Éva, Benyó Zoltán  
*Semmelweis Egyetem Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Budapest*

Bevezetés: A trombin hatásait közvetítő proteáz-aktivált receptor 1 (PAR1) az erek endotél és simaizom sejtjein is kifejeződik. Kísérleteinkben a PAR1 receptorok aktivációjának értónusra való hatását, valamint a válaszok közvetítésében résztvevő jelátviteli folyamatokat vizsgáltuk.

Anyag és módszer: Vad típusú (WT), illetve PAR2,  $G_{\alpha_{q/11}}$ ,  $G_{\alpha_{12/13}}$  és endoteliális nitrogén-monoxid szintáz (eNOS) deficiens (KO), valamint  $G_i$  fehérjéket gátló pertussis toxinnal kezelt egerek izolált mellkasi aortaszegmenseit vizsgáltuk izometriás körülmények között miográfon. A PAR1 receptorok szelektív aktiválására a TRAP-6 peptidet alkalmaztuk.

Eredmények: Ép endotéliumú WT erekben a TRAP-6 jelentős relaxációt okozott, míg eNOS KO és endotélium-irtott WT erekben kontrakciót váltott ki. Mindkét hatás jelentősen lecsökkent a PAR1 antagonistá Vorapaxar jelenlétében. Ugyanakkor a TRAP-6 relaxáns hatása PAR2 KO erekben is lecsökkent, ami feltételezhetően a PAR1 és PAR2 receptorok közötti transzaktivációnak tulajdonítható. Az intracelluláris jelátviteli folyamatok vizsgálatakor megfigyeltük, hogy a foszfolipáz-C (PLC) gátlószer U73122 eltüntette a TRAP-6 relaxáns hatását, ami a  $G_{\alpha_{q/11}}$ /PLC/IP3 jelátviteli út érintettségére utal az eNOS-aktiváció folyamatában. Változatlan maradt azonban a TRAP-6 okozta vazokonstriktió  $G_{\alpha_{q/11}}$  KO, illetve a  $G_{i/o}$  gátló egerek ereiben is. Jelentősen csökkent vazokonstriktiót tapasztaltunk azonban  $G_{\alpha_{12/13}}$  KO erekben, valamint a Rho-kináz (ROCK) Y-27632-vel történő gátlását követően  $G_{\alpha_{q/11}}$  KO erekben.

Következtetések: A PAR1 receptorok jelátviteli folyamatai kísérleteink szerint jelentősen különböznek az endotéliumban és az érsimaizomban. Az endotélium-függő vazorelaxáció közvetítésében a PAR1/PAR2 transzaktiváció is szerepet játszik és az intracelluláris jelátvitel a  $G_{\alpha_{q/11}}$ /PLC/IP3 úton valósul meg, míg a vazokonstriktió folyamatainak közvetítésében a  $G_{\alpha_{12/13}}$ /Rho/ROCK jelátviteli út vesz részt. Az intracelluláris jelátviteli utak különbözősége lehetőséget teremt a PAR1 receptorok által közvetített vazodilatátor és vazokonstriktor válaszok szelektív farmakológiai gátlására.

Kutatási támogatás: OTKA K-112964, NVKP\_16-1-2016-0042

---

### **P1.33 A TRPA1 ioncsatorna és sst4 receptor szerepe a nátrium-poliszulfid és dimetil-triszulfid antinociceptív és gyulladásgátló hatásában**

Bátai István Z., Horváth Ádám, Pintér Erika, Helyes Zsuzsanna, Pozsgai Gábor

*Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Pécs*

A transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) nem szelektív ligand aktiválta kationcsatorna főleg elsődleges érző idegsejtekben expresszálódik. A poliszulfidok számos célfehérjét befolyásolnak és mind védő, mind károsító hatásaik ismertek. Nemrég vált ismertté, hogy a szerves dimetil-triszulfid (DMTS) az érző idegekben a TRPA1 aktiválása, szomatosztatin (SOM) felszabadítása, ezáltal sst4 receptorok aktiválása révén antinociceptív hatással rendelkezik. A jelen kutatás keretében ennek a mechanizmusnak a szerepét vizsgáltuk a szerves nátrium-poliszulfid (POLY) és a DMTS antinociceptív és gyulladásgátló hatásában karragénal előidézett lábgyulladásban.

Az egerek hátsó lábában karragén (3% 30  $\mu$ L élettani sóoldatban) beadásával váltottunk ki gyulladást. Az állatokat i.p. POLY (17  $\mu$ mol/kg) vagy DMTS (250  $\mu$ mol/kg), illetve vivőanyag kezelésben részesítettük 30 perccel a láb kezelésé előtt és hatszor azt követően 60 percenként. A hátsó láb mechanikai fájdalomküszöbét és duzzadását dinamikus talpeszteziométerrel és pletizmométerrel határoztuk meg 2, 4 és 6 órával a gyulladás kialakítása után. A hátsó láb myeloperoxidáz (MPO) aktivitását 6 órával a kísérlet kezdete után lumineszcens képalkotással mértük. A TRPA1 ioncsatorna

és az sst4 receptor szerepét a POLY és DMTS hatásában megfelelő génkiütött és vad típusú egerek segítségével tanulmányoztuk.

A POLY TRPA1 és sst4 receptor függően csökkentette a karragén okozta mechanikai hiperalgéziát. A POLY nem hatott a lábak duzzadására és az MPO aktivitásra. A DMTS az összes vizsgált gyulladási paramétert mérsékelte. A mechanikai hiperalgéria és lábduzzadás gátlását sst4 receptor közvetítette. Ezek a hatások TRPA1 génkiütött állatokban is megjelentek. A DMTS az MPO aktivitást az érzőideg-SOM tengelytől függetlenül csökkentette.

Míg a POLY antinociceptív hatásának közvetítője a peptiderg idegek TRPA1 általi aktiválódása, SOM felszabadulás és hatás az sst4 receptoron, addig a DMTS hasonló hatását más módon felszabaduló SOM fejt ki. A SOM a felelős a DMTS lábduzzadást gátló hatásáért, de ehhez a TRPA1 nem járul hozzá. A DMTS az MPO aktivitást a TRPA1 és sst4 receptortól függetlenül befolyásolja.

---

### **P1.34 Az öregedés hatása az agykérgi terjedő depolarizáció spektrális és multifraktál-mintázatára**

Makra Péter, Menyhárt Ákos, Bari Ferenc és Farkas Eszter

*Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged*

Az agykérgi terjedő depolarizáció (spreading depolarisation, SD) az idegsejtek összehangolt, hullámszerűen tovaterjedő depolarizációja. Vizsgálata azért is fontos, mert szerepet játszik agykérgi traumák – pl. stroke – során a másodlagos sérülések súlyosbodásában. Kutatásunkban a lokális mezőpotenciál (LFP) időfüggő, frekvencia-tartományokra bontott spektrális elemzését kiegészítettük multifraktál-vizsgálatokkal, és arra kerestük a választ, mutatkozik-e életkor szerinti különbség az SD-k spektrális lenyomatában.

A vizsgált LFP-regisztrátumok izonfluránnal altatott, fiatal (2 hónapos,  $n = 6$ ) és öreg (18–20 hónapos,  $n = 11$ ) Sprague–Dawley patkányokból származtak. Először fiziológiás keringési körülmények között váltottunk ki KCl topikális alkalmazásával SD-ket, majd az a. carotis communisok kétoldali elhúzásával kiváltott iszkémiás állapotban, végül az érelzárás feloldása után előálló reperfúzió során. Az LFP-regisztrátumokon rövid idejű Fourier-transzformációt (STFT) hajtottunk végre, majd frekvenciasávonkénti összegzéssel az  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  és  $\theta$  tartományok időfüggő teljesítményéhez jutottunk. Az LFP multifraktál-elemzését is elvégeztük a Multifractal Detrended Fluctuation Analysis (MFDFA) módszerével. Az STFT-hez hasonló ablakozást végeztünk, így követni tudtuk a multifraktál-tulajdonságok időbeli változásait. Az SD-k mind az időfüggő spektrális teljesítményben, mind a multifraktál-spektrum szélességében tranziens csökkenésként mutatkoztak. Ezekre a jelszakaszokra negyedfokú polinomot illesztve vizsgáltuk a depressziós szakaszok tulajdonságait.

Életkor szerint a legszignifikánsabb különbséget a depresszió meredeksége mutatta: öreg állatokban az  $\alpha$ ,  $\beta$  és  $\theta$  tartományokban sokkal nagyobb meredekséggel esik a spektrális teljesítmény SD során, mint fiatalokban. A  $\delta$  tartományban ez a viszony fordított, különösen reperfúzió során. A visszaállás meredeksége is nagyobb az öreg állatoknál  $\alpha$  és  $\beta$  tartományban. Bár megfigyelhető olyan tendencia, hogy az öreg állatokban a depressziós szakasz rövidebb, ez a különbség nem mutatkozott szignifikánsnak.

Eredményeink alapján feltételezzük, hogy az öregedés során a neuronhálózatok kapcsolatrendszerének átrendeződése az SD jellemzőit is módosítja.

---



### **P1.35 A trpa1 receptor és a gyy-4137 szerepe a k/bxn szérumsztransfer artritisz modellben.**

Bátai István Zoárd<sup>1</sup>, Horváth Ádám<sup>1</sup>, Kiss Tamás<sup>2</sup>, Pozsgai Gábor<sup>1</sup>, Pintér Erika<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Pécs; <sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem Szentágotthai János Kutatóközpont Molekuláris farmakológiai kutatócsoport, Pécs

A hidrogén szulfid (H<sub>2</sub>S) részletes biológiai hatásainak feltérképezésére intenzív kutatások folynak. A H<sub>2</sub>S számos molekulával és receptorral lép kölcsönhatásba, többek között ismert a tranziens receptor potenciál ankyrin 1 (TRPA1) receptor aktiváló képessége is. A TRPA1 receptor egy nem szelektív kationcsatorna, amely megtalálható a polymodális myelinhüvely nélküli, peptiderg, kapszaicin szenzitív C típusú szenzoros idegvégződéseken. Jelen kísérletünkben TRPA1 WT és KO típusú egereken vizsgáltuk a lassú felszabadulású H<sub>2</sub>S donor, a GYY-4137 (GYY) hatásait a K/BxN szérumsztransfer artritisz modellen.

Az immunartritist K/BxN szérumsztransfer i.p. beadásával váltottuk ki négy hónapos hím TRPA1 WT és KO egerekben. A GYY kezelést naponta végeztük i.p. 50mg/ttkg dózisban.

A kontrollcsoportokat B/xN szérumsztransferrel és vehikulummal kezeltük. A hátsó végtagok mechanikus fájdalomküszöbét és térfogatát, az egerek kapaszkodási képességét és a végtagok általános állapotának pontozását a szérumsztransfer beadását követő 3, 5, és a 7. napokon végeztük. A 2. és a 6. napon mértük az *in vivo* mieloperoxidáz (MPO) aktivitást és az extravazáció mértékét. Az egerek egy külön csoportján a hátsó végtagokból citokin meghatározást végeztünk a 3. napon. A 14. napon az egereket termináltuk és a tibiotarsalis ízületeiből készült hematoxylin-eozin festett metszeteket a patológiás elváltozások mértéke szerint pontoztuk.

A GYY az artritiszes TRPA1 WT egerekben emelte a mechanikus fájdalomküszöböt és javította az ízületek általános állapotát, ugyanakkor KO egerekben magasabb MPO aktivitást és kifejezettebb extravazációt eredményezett. GYY kezelt KO egerek mintáiban magasabb CXCL1 citokin szintet detektáltunk.

A H<sub>2</sub>S gyulladásban és fájdalom érzékelésében betöltött szerepéről számos ellentmondó publikáció jelent meg. Jelen vizsgálatunkban a H<sub>2</sub>S protektív hatásai csak a TRPA1 receptor jelenlétében mutatkoztak, az egyéb hatásait feltételezhetően nem TRPA1 receptor közvetíti.

Támogatás: OTKA PD 112171,  
OTKA NN 114458,  
GINOP-2.3.2-15-2016-00048 STAY ALIVE

---

### **P1.36 Az agyi eredetű neurotróf faktor expressziós analízise hipoxiás-iszkémiás encefalopátia újszülött malac modelljében**

Kovács Viktória, Remsző Gábor, Tóth-Szűki Valéria, Domoki Ferenc

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Élettani Intézet, Szeged

Az agyi eredetű neurotróf faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) a neurotróf növekedési faktor család tagja, amely szerepet játszik a neuronális proliferáció szabályozásában, a sejtek differenciációjában valamint a sejt túlélési folyamatait segítve védelmet nyújt a programozott sejthalállal szemben. Korábbi tanulmányok kimutatták a BDNF neuroprotektív hatását különböző stresszállapotokban (hipoglikémia, hipoxia vagy iszkémia): *in vitro* agykérgi idegsejtekben, ill. hipoxiás-iszkémiás inzultust követően *in vivo* patkány modellben egyaránt. A perinatális aszfia

súlyos idegsejtkárosodást, ún. hipoxiás-iszkémiás enkefalopátiát (HIE) hoz létre az érintett újszülöttekben, és a legújabb kutatási eredmények szerint az apoptózis kaszpáz-függő és kaszpáz-független útvonalainak egyaránt szerepe lehet az idegsejtek károsodásában aszfixiát követően. Kísérleteinkben célul tűztük ki a BDNF, az apoptózis indukáló faktor (AIF) és a kaszpáz-3 mRNS szintek változásainak kimutatását perinatális aszfixián átesett újszülött malac modellünkben szubakut (48h) túlélést követően.

Kísérleteinket altatott, mesterségesen lélegeztetett, hím újszülött malacokon végeztük. Az aszfixiát hipoxiás-hiperkapniás (4% O<sub>2</sub>, 20% CO<sub>2</sub>) gázkeverék 20 perces lélegeztetésével idéztük elő. A túlélés teljes ideje alatt az állatok életfunkcióit folyamatosan monitoroztuk, és a fiziológiás tartományon belül tartottuk. A túlélési periódus végén az állatok agyát hideg fiziológiás sóoldattal perfundáltuk, a különböző agyi régiókból vett szövetmintákat fagyasztottunk. A frontális kéregből RNS-t izoláltunk, vizsgált gének expresszió változásait qRT-PCR technikával végeztük. Az eredményeket intakt és időkontroll állatok RNS szintjeinek tükrében értékeltük.

Előzetes eredményeink alapján elmondható, hogy míg a BDNF és az AIF expressziója az intakt és időkontroll állatokhoz képest az aszfixián átesett csoportban lecsökkent, addig a kaszpáz-3 expresszió megemelkedett a túlélés 48. órájára.

Eredményeink arra utalnak, hogy a BDNF-expresszió csökkenése szerepet játszhat a HIE neuronkárosodásának kialakulásában.

**Támogatók:** Nemzeti Agykutatási Program 2017-1.2.1-NKP-2017-00002, GINOP-2.3.2-15-2016-00034, EFOP-3.6.1-16-2016-00008

---

### **P1.37 A mesencephalicus locomotor régió glutamaterg neuronjainak morfológiai és funkcionális sajátosságai**

Baksa B.<sup>1</sup>, Kovács A.<sup>1</sup>, Szücs P.<sup>2</sup>, Pál B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DE ÁOK Élettani Intézet, Debrecen; <sup>2</sup>DE ÁOK Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Debrecen

A mesencephalicus locomotor régió (MLR) magába foglalja a nucleus pedunculopontinust (PPN) és a tőle dorsalisán elhelyezkedő nucleus cuneiformist (CN) és precuneiformist (PrCN). A glutamaterg neuronok stimulációja a CN-ben a stimuláció frekvenciájával együtt fokozódó gyorsaságú mozgáshoz, a PPN glutamaterg neuronok optogenetikai aktivációja magas frekvenciájú ingerlésnél az exploratív mozgáshoz hasonló magatartáshoz vezetett. A PPN-en belül a mozgás sebessége és a neuronális aktivitás összehasonlítása által 3 neuroncsoportot lehetett képezni (egyenes arányosság, függetlenség, alacsony sebességnél egyenes arányosság, magas sebességnél függetlenség), míg a CN-nél csak egyetlen neuroncsoport volt (egyenes arányosság). Vizsgálatunk célja az volt, hogy a fenti magok glutamaterg neuronjain belül in vitro módszerrel keressünk morfológiai és funkcionális alcsoportokat.

Kísérleteinkhez Vglut2-függő módon tdTomato fluoreszcens markert kifejező egerekből készített középagyi szeleteket használtunk, és elektrofiziológiai, morfológiai vizsgálatokat végeztünk rajtuk. Kimutattuk, hogy a neuronok mintegy felén kalciumáram-függő depolarizációt és burst tüzelést láttunk; valamint egy csoportjukon perzisztens, TTX-érzékeny nátriumáramot lehet mérni. Akciós potenciáljaik morfológiája és tüzelési frekvencia adaptációjuk alapján három nagy csoportba sorolhatóak: egyes neuronok az emelkedő amplitúdójú depolarizáló áraminjekciók hatására nem változtatják a tüzelési frekvencia adaptációjukat, valamint az 1 s hosszúságú akcióspotenciál-sorozat első és utolsó tagjának az amplitúdója és időtartama nem különbözik. A második csoportban a depolarizáló áraminjekció amplitúdójának növelésével az adaptáció fokozódik, a sorozat utolsó akciós

potenciálja szignifikánsan szélesebbé és kisebb amplitúdójúvá válik. A harmadik csoportban a depolarizáció fokozódásával az áraminjekció elején nagy frekvenciájú, rövid sorozat alakul ki, amelyet TTX-érzékeny membránpotenciál-oscillációk követnek. A PPN glutamaterg neuronok 30%-a az első, 21%-a a második, míg 49%-a a harmadik csoportba tartozik.

A CN glutamaterg neuronok, a PPN glutamaterg neuronokhoz hasonlóan rendelkeznek A-árammal, de –a PPN glutamaterg neuronokkal szemben- 29%-ukon sikerült M-áramot kimutatni. Perzisztens nátriumáramot ezen a populáción nem láttunk. A CN glutamaterg neuronok bemenő ellenállása alacsonyabb, mint a PPN glutamaterg neuronoké. A PPN neuronokon megfigyelt 3 funkcionális csoport közül a harmadik csoportba tartozik a CN glutamaterg neuronok 86%-a, míg 7-7%-a az első és második csoportba.

A PrCN neuronok 65%-a az első, 9%-a a második, míg 26%-a a harmadik csoportba tartozott. A PrCN neuronok csaknem mindegyikén láttunk perzisztens nátriumáramot. Ezek a neuronok –a másik két magban láthatóval szemben- csak kevés dendrittüskével rendelkeznek.

Megfigyeléseink jól korrelálnak az in vivo eredményekkel, miszerint a PPN glutamaterg neuronok heterogéneek, míg a CN neuronok egységesebb funkcionális sajátságokat mutatnak.

---

### **P1.38 Neuronális károsodás vizsgálata vizuális kiváltott válaszok segítségével újszülöttkori hipoxiás-iszkémiás encefalopátia sertésmodellben**

Remzső Gábor, Fábíán Mariann, Kovács Viktória, Tóth-Szűki Valéria, Domoki Ferenc  
*Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet*

Bevezetés: A perinatális aszfixia (PA) szövődményeként kialakuló hipoxiás-iszkémiás encefalopátia (HIE) előfordulása 1-2 ezrelék, több millió újszülöttet érint világszerte. Munkacsoportunk egy transzlációs sertés PA/HIE modell létrehozásával kívánja az agykárosodás mérséklését célzó neuroprotektív stratégiák kidolgozását segíteni. Célkitűzésünk annak vizsgálata volt, hogy a vizuális kiváltott válasz (VEP) alkalmas-e a neuronális károsodás jellemzésére, a hipotermia (HT) és a hidrogén gáz (H<sub>2</sub>) védőhatásának igazolására.

Módszerek: Kísérleteinkben az altatott, mesterségesen lélegeztetett, hím, újszülött malacokat 4 kísérleti csoportba osztottuk (kontroll, PA, PA+HT, PA+HT+H<sub>2</sub>; n=7-7). A PA-t hipoxiás-hiperkapniás (4% O<sub>2</sub>, 20% CO<sub>2</sub>; 20 perc) gázkeverékkel történő lélegeztetéssel idéztük elő, a HT-val kezelt állatokat 33,5 °C-ra hűtöttük. A 48h túlélés során az állatok életfunkcióit monitoroztuk, és értékeiket a normáltartományban tartottuk. Az agyi elektromos (EEG) aktivitást rögzítettük, a VEP kiváltásához szükséges fényingereket (1Hz: 10x10, 2Hz: 10x 20 trials) stroboszkóppal állítottuk elő a PA előtt, ill. a túlélés 1.,4.,24. és 48. órájában.

Eredmények: A PA kb. felére csökkentette a P100 hullám amplitúdót mindkét ingerléses paradigma alkalmazásakor (1Hz: 51±17%\*, 2Hz: 44±10%\*, átlag±SEM, a PA előtti érték %-a, 48h, \*p<0,05), azonban a hullám latencia nem változott jelentősen. A HT csoportban a PA-indukált amplitúdó csökkenés jobban regenerálódott (1Hz: 80±13%, 2Hz: 84±8%), azonban ez a hatás a HT+H<sub>2</sub> csoportban nem volt megfigyelhető (1Hz: 51±13%\*, 2Hz: 66±10%\*). A VEP által jelzett neuronális léziót az occipitalis lebeny neuropatológiai vizsgálata is megerősítette.

Konklúzió: Eredményeink alapján elmondható, hogy az általunk kidolgozott és alkalmazott VEP paradigma érzékenyen jelzi a látópálya neuronjainak PA-indukált károsodását, és alkalmasnak tűnik pl. a HT neuroprotektív hatásának igazolására.

### **P1.39 The role of intraamygdaloid oxytocin in novel object recognition memory**

László Kristóf<sup>1,2</sup>, Ollmann Tamás<sup>1,2</sup>, Kovács Anita<sup>1,2</sup>, Zagoracz Olga<sup>1,2</sup>, Péczely László<sup>1,2</sup>, Kertes Erika<sup>1,2</sup>, Csetényi Bettina<sup>1,2</sup>, Karádi Zoltán<sup>1,2,3</sup>, Lénárd László<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Physiology, University of Pécs, Medical School, Pécs, Hungary;* <sup>2</sup>*Center of Neuroscience, University of Pécs, Pécs, Hungary;* <sup>3</sup>*Molecular Endocrinology and Neurophysiology Research Group, University of Pécs, Szentágotthai Research Center, Pécs, Hungary*

Neuropeptide oxytocin (OT) is involved in the regulation of social and non-social behavior. The central nucleus of the amygdala (CeA), part of the limbic system, plays an important role in learning, memory, anxiety and reinforcing mechanisms. CeA has been shown to be rich in OT receptors. Our previous findings indicated that in the rat CeA OT has a dose dependent positive reinforcing and anxiolytic effect. The aim of our present study was to examine in the CeA the possible effects of OT in novel object recognition test.

Male wistar rats were microinjected bilaterally with 10 ng or 100 ng OT (Sigma: O6379, injected in volume of 0.4 µl). In a different group of animals 10 ng OT receptor antagonist (Sigma: L-2540) dissolved in sterile saline, injected in volume of 0.4 µl was applied. Other animals received OT receptor antagonist 15 min before 10 ng OT treatment or vehicle solution into the CeA.

Rats receiving 10 ng OT spent significantly longer time with exploring the new object. Prior treatment with OT receptor antagonist blocked the effects of OT. Antagonist in itself did not influence the recognition memory. The higher dose (100 ng) OT failed to increase the exploration time.

Our results show that in the rat CeA OT promotes recognition memory. The memory facilitating effects of OT are OT receptor specific, since OT receptor antagonist pretreatment blocked the effects of OT.

*The project has been supported by the European Union, co-financed by the European Social Fund (EFOP-3.6.1.-16-2016-00004), Pécs University, Medical School (PTE ÁOK KA-2015-15) and ÚNKP-17-4-III\_PTE-149 New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities.*

---

### **P1.40 Vizuális asszociatív tanulás kérgi korrelátumai progresszív szerzett egyenértékűség paradigmában**

Pusztai András, Bindics Blanka, Pertich Ákos, Nyujtó Diána, Katona Xénia, Giricz Zsófia, Nagy Attila  
*SZTE ÁOK Élettani Intézet*

**Bevezetés:** A szubkortikális agyterületeket asszociatív tanulásban betöltött szerepét vizsgálja a szerzett egyenértékűség teszt. A teszt betanulási fázisa elsődlegesen a bazális ganglionokhoz, míg a felidézés és generalizáció fázisa főképp a hippokampális rendszerhez köthető. A használatban levő tesztek fő limitációja, hogy a teszt nem nehezíthető, így kevésbé érzékeny a kisebb neurodegeneratív károsodások kimutatására.

**Anyag és módszer:** 64-csatornás EEG-t regisztráltunk miközben egészséges önkéntesek az általunk kifejlesztett progresszív, vizuális szerzett egyenértékűség tesztet végezték. A felvételeken fast Fourier-transzformációt és Morlet Wavelet elemzést végeztünk. A szignifikáns különbségek kimutatására nemparametrikus permutáció tesztet alkalmaztunk.

**Eredmények:** Betanulás alatt théta frekvenciasávban parieto-temporo-occipitális aktivációt láttunk. Ezzel szemben a felidézés és generalizáció fázisában elsődlegesen a frontális és a centrális területek aktiválódtak. Béta frekvenciasávban a frontális aktivitás általános növekedését tapasztaltunk. Emellett temporo-parietális teljesítménysűrűség emelkedést, míg parieto-occipitális csökkenést találtunk a betanulás során. Gamma frekvenciasávban a bétához hasonló aktivitás mintázatot láttunk, azzal a különbséggel, hogy a felidézés és generalizáció fázisában a frontális területek is kifejezett aktivitás emelkedést mutattak. A nehezebb tesztípus teljesítése közben erőteljesebb aktivitás-változásokat tapasztaltunk.

**Következtetés:** A teszt alatt talált teljesítmény-sűrűség változások a korábbi tanulási tesztekkel hasonló kortikális aktivitás-mintázatot mutatnak. A progresszivitás során talált nagyobb teljesítmény-sűrűség változás a teszt nagyobb érzékenységét jelezi.

---

### **P1.41 Figyelmi moduláció szerepe a vizuális interhemiszfrikus interakciókban**

Bognár Anna, Sáringer Szabolcs, Sály Gyula

*SZTE ÁOK Élettani Intézet, Szeged*

A folyton változó környezetünkről kialakuló stabil észlelet létrehozása központi idegrendszerünk fontos feladata melyet a figyelem nagymértékben befolyásol. A vizuális figyelem alapvető szerepet játszik abban, hogy a minket érő számos információ közül az irreleváns információkat figyelmen kívül hagyjuk, így segítve a releváns információk feldolgozását. Azonban még nem tisztázott, hogy a vizuális figyelem milyen szerepet tölt be az interhemiszfrikus integrációs és szegregációs mechanizmusokban.

Ennek tisztázására egy olyan paradigmát alkalmaztunk, melyben egy középen bemutatott fixációs keresztől jobbra illetve balra egy célinger és annak észleletét megváltoztató zavaró stimulus jelent meg. A zavaró inger többszöri felvillanásának hatására a stimulusok integrációja a célinger illuzórikus felvillanásainak megjelenéséhez vezethet, míg a két oldal szegregált feldolgozásának eredménye a célinger helyes detektálása.

A pszichofizikai eredmények igazolták az illuzórikus és valós észleletek ismétlésről ismétlésre változó jellegét. A feladat közben EEG felvételt készítettünk, majd a figyelmi moduláció pontosabb megértéséhez a stimulus bemutatást közvetlen megelőző időablakban kerestük a figyelmi folyamatokban szerepet játszó alacsony frekvenciájú aktivitások hozzájárulását a perceptuális kimenethez. A célinger és a zavaró inger feldolgozó occipitoparietális területeken erőteljes lateralizáció volt megfigyelhető az alfa aktivitásban a -300 - -100ms-os időablakban. Az illuzórikus észlelet esetén a zavaró ingerrel kontralaterálisan emelkedett alfa aktivitás volt jelen.

Ezen eredményekből arra következtethetünk, hogy a figyelem alapvető szerepet játszik az interhemiszfrikus integráció létrejöttében. A zavaró ingerrel kontralaterálisan megjelenő alacsonyabb alfa aktivitás a stimulusok pontos feldolgozásához, míg az emelkedett aktivitás illúzió kialakulásához vezet. További elemszám növelés mellett szeretnénk megvizsgálni, hogy a teljesítménysűrűsége túl a hemiszférák közötti fázis szinkronizáció befolyásolja-e az észleletet. Támogatók: „Az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült”

---

## **P1.42 Az interhemiszférikus feldolgozás különbségeinek megjelenése kiváltott válaszban**

Sáringer Szabolcs, Bognár Anna, Sály Gyula

*SZTE ÁOK Élettani Intézet, Szeged*

Gyorsan változó környezetünkben a minket körülvevő információk hatékony feldolgozása központi idegrendszerünk elengedhetetlen feladata. A perceptuális elvárásoknak megfelelően képesek vagyunk a néhány milliszekundumos eltérésekkel érkező információkat összekötni vagy éppen külön forrásból érkezőnek tekintve egymástól szegregáltan feldolgozni. Hogy a különböző vizuális térfelekbe vetülő információk integrációjának és szegregációjának mi a neuronális háttere még kevésbé ismert.

Célunk volt annak vizsgálata, hogy a különböző látóterekbe vetített információk befolyásolhatják-e a perceptuális kimenetet. Ennek tisztázására egy olyan paradigmát alkalmaztunk, melyben egy célinger felvillanásainak számát egy a másik látótérbe vetített zavaró ingerrel befolyásoltuk. A stimulus bemutatás fizikai állandóságának ellenére a vizuális információk integrációja a célinger illuzórikus felvillanásainak megjelenéséhez vezethet.

A felhasznált paradigma alkalmas volt a vizuális illúziók létrehozására. A disztraktorral kontralaterális occipitoparietális elektródákon szignifikáns eltérést találtunk a valós és illuzórikus perceptuális kimenetekhez tartozó kiváltott válaszok 180 ms-os latenciával jelentkező negatív komponensében. Az említett komponens az illúzió megjelenése esetén negatívabb potenciál értéket ért el. A célingerrel kontralaterális oldalon ezen komponensben különbséget nem találtunk, itt a két észlelet közötti feldolgozásbeli különbség a 210. ms-tól megjelenő pozitívabb potenciálértékekben mutatkozott meg, mely moduláció nem csupán az occipitoparietális, de kis latenciával a temporális területekre is áttevődött.

Eredményeinkből arra következtetünk, hogy nem a célinger feldolgozásának pontossága, hanem a zavaró inger feldolgozásának különbségei határozzák meg a perceptuális kimenetet. Ennek hátterében úgy gondoljuk egy, a stimulus bemutatást megelőző figyelmi aktivitás különbség lehet meghatározó. A célingerrel kontralaterális oldalon megjelenő, a disztraktor által okozott eltéréseket kis latenciával követő aktivitáskülönbség az illuzórikus észlelet alatti eltérő feldolgozást tükrözhet, melyben a magasabb vizuális feldolgozási szintek is érintettek lehetnek.

Támogatók: „Az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült”

---

## **P1.43 Az inzulin nociceptív efferens működésre kifejett hatásának vizsgálata perifériás szövetekben**

Rosta Judit, Tóth Máté, Sántha Péter, Dux Mária, Jancsó Gábor

*Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Szeged*

**Bevezetés:** A nociceptív információ közvetítésében alapvető szerepet játszó tranziens receptor potenciál vanilloid 1 (TRPV1) receptor-immunreaktív kemoszenzitív primer szenzoros neuronok mintegy 50%-a kifejezi az inzulin receptort, amely aktiválhatja illetve szenzitizálhatja a TRPV1 receptort. Jelen kísérleteinkben *ex vivo* szerv-preparátumokban vizsgáltuk az inzulin hatását a calcitonin gén-rokon peptid (CGRP) nociceptív afferensekből történő felszabadulására.

**Anyag és módszer:** Kontroll és capsaicin-deszenzibilizált hím Wistar patkányok dura mater és n. ischiadicus *ex vivo* preparátumain vizsgáltuk az inzulin hatására bekövetkező CGRP felszabadulást,

valamint az inzulin lehetséges moduláló hatását a TRPV1 receptor agonista capsaicinnel kiváltott CGRP felszabadulásra. A minták CGRP tartalmát ELISA módszerrel határoztuk meg.

**Eredmények:** Dura mater preparátumokban az inzulin 1 és 10  $\mu\text{M}$  koncentrációban dózisfüggő módon,  $20,1 \pm 9,6$  illetve  $85,3 \pm 35,3$  %-kal fokozta a CGRP felszabadulást a bazális CGRP felszabaduláshoz viszonyítva. N. ischiadicus mintákban az inzulin 1 és 10  $\mu\text{M}$  koncentrációban  $156,7 \pm 41,8$ , illetve  $170,9 \pm 57,6$  %-kal fokozta a CGRP felszabadulást. A TRPV1 receptor antagonistá capsazepine, illetve a capsaicin-szenzitív idegek működését felfüggesztő szisztémás capsaicin-deszenzibilizáció egyaránt csökkentette az inzulinnal kiváltott CGRP-felszabadulást. Dura mater preparátumokban az inzulin előkezelés fokozta a TRPV1 receptor agonista capsaicinnel (10 nM) kiváltott CGRP felszabadulást.

**Következtetés:** Eredményeink arra utalnak, hogy az inzulin, a TRPV1 receptor aktiválása és szenzitizálása révén szerepet játszhat a nociceptív mechanizmusokban.

Támogatók: GINOP-2.3.2-15-2016-00034, NKFI (K119597)

---

#### **P1.44 Íz-reaktivitás változások patkány cinguláris kérgébe adott interleukin-1 $\beta$ hatására**

Csetényi Bettina<sup>1,2</sup>, Hormay Edina<sup>1,2</sup>, Szabó István<sup>1,2</sup>, Mintál Kitti<sup>1,2</sup>, Karádi Zoltán<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet; <sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Idegtudományi Centrum; <sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Szentágothai János Kutatóközpont, Molekuláris Neuroendokrinológia és Neurofiziológia Kutatócsoport

Az ún. primer citokin interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) szerepe régóta ismert a táplálkozás szabályozásában. Vizsgálataink célterülete a cinguláris kéreg, mely az előagy limbikus rendszer tagjaként részt vesz a táplálkozás és anyagcsere központi regulációjában, a táplálékkal kapcsolatos motivációs folyamatokban, az ingerek ingerstímv. ill. averzív voltának értékelésében.

Jelen kísérleteinkben a cinguláris kéreg IL-1 $\beta$  mediálta folyamatainak íz-percepcióban betöltött szerepét vizsgáltuk íz-reaktivitási tesztben, felnőtt hím Wistar patkányokon. Sztereotaxikus műtétben az agy felszínére rögzített kanülökön keresztül történt az IL-1 $\beta$ , illetve a kontroll állatok esetén a sós foszfát puffer (PBS) bilaterális mikroinjekciója. A teszt során a patkányokat üvegcilinderbe helyeztük és polietilén csőből készített, buccális behatolásból a fejtetőre szubkután kivezetett kanülön át juttattuk a szájüregükbe az öt alapíznek megfelelő oldatokat két különböző koncentrációban. A fajra jellemző, íz-ingerlésre adott mimikai, poszturális és lokomóciós válaszmintákat videófelvétellel elemeztük. A ritmusos szájmozgást, elülső és oldalsó nyelvöltögetést, valamint a mancsnyalást elfogadó, a szájtátást, álldörzsölést, fej- és mancsrázást, valamint a menekülésszerű, kiváltott lokomóciót pedig elutasító válaszként értékeltük.

Az IL-1 $\beta$ -kezelt állatok az alacsonyabb koncentrációjú kinin-HCl oldat esetén kevesebb averzív és több ingerstímv. választ mutattak, tehát a kontroll állatok reakciói alapján kellemetlennek tartott ízt kellemesebbnek érezték.

Eredményeink azt mutatják, hogy a cinguláris kéreg IL-1 $\beta$  mediálta folyamatai fontos szerepet játszanak az adaptív táplálkozásszabályozásban, s így a homeosztázis egyensúlyának a fenntartásában.

Támogatás: PTE ÁOK KA 2013/34039/1; EFOP-3.6.1-16-2016-00004.

---

#### **P1.45 Az idegsejtek komplex funkcionális sajátosságai a nucleus accumbens-ben**

Szabó István<sup>1,2</sup>, Hormay Edina<sup>1,2</sup>, Csetényi Bettina<sup>1,2</sup>, Karádi Zoltán<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Pécs; <sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Idegtudományi Centrum, Pécs; <sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, Molekuláris Neuroendokrinológiai Kutatócsoport, Pécs

A nucleus accumbens (NAcc) az előagyi limbikus rendszer kulcsfontosságú részeként fontos szerepet játszik a táplálkozás és a metabolizmus központi szabályozásában. A NAcc-ben és más előagyi struktúrákban is megtalálható glukóz-monitorozó (GM) idegsejtek regulációs jelentőségét éppen ezekben a funkciókban tartjuk meghatározónak. Jelen vizsgálataink célja a NAcc core és shell régiójában található neuronok endogén és exogén kémiai érzékenységének, sokrétű funkcionális szerepének a tanulmányozása volt.

Kísérleteink során extracellularis egysejttevékenységet vezettünk el altatott hím patkányok NAcc core és shell régiójából wolfram szálak multibarrel mikroelektrodával 1) mikroelektroforetikus kémiai anyagbeadások (D-glukóz, noradrenalin, dopamin, acetilkolin, stb.), 2) intraorális íz-ingerlések (az öt alapíz és narancslével), valamint 3) nátrium-glutamát, D-glukóz és NaCl oldatok intragasztrikus infúziója során.

A core régióban a GM idegsejtek aránya kétszerese volt a shell régióhoz képest, valamint az noradrenalin-érzékenység esetében is jelentős eltérést tapasztaltunk a két agyterület között. Mindkét vizsgált régióban kimutattunk intraorális íz-ingerlésre és intragasztrikus infúzióra érzékeny neuronokat. Az intragasztrikus infúziók esetében rövid és hosszú távú hatások is megfigyelhetők voltak.

Jelenlegi eredményeink alapján azt valószínűsítjük, hogy a NAcc mindkét vizsgált régiójában található GM neuronok az endogén és exogén környezetből jövő kémiai és más jelek integrációjával döntő szerepet játszhatnak a táplálkozás központi szabályozása adaptív mechanizmusainak szervezésében.

*Támogatás: PTE ÁOK KA 2013/34039/1; EFOP-3.6.1-16-2016-00004.*

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3-IV kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

---

#### **P1.46 A pupilla fényreflex nembeli különbségeinek vizsgálata patkányban**

Büki Alexandra<sup>1</sup>, Kalmár György<sup>2</sup>, Nyúl László<sup>2</sup>, Kékesi Gabriella<sup>1</sup>, Horváth Gyöngyi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Szeged; <sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Képfeldolgozás és Számítógépes Grafika Tanszék, Természettudományi és Informatikai Kar, Szeged

**Bevezetés:** Humán vizsgálatok számos paraméterben, beleértve a vegetatív funkciókat is, nembeli különbségeket mutattak ki. Ez, a pupilla fényreflexét illetően csak kismértékű (Fan X., és tsai. 2009), de erre vonatkozóan állatkísérletes vizsgálatok még nem történtek. Célkitűzésünk, az autonóm idegrendszeri szabályozás alatt álló pupillo-motoros funkciók nembeli különbségeinek feltárása egészséges és szkizofrén szerű (WISKET) patkányokban.

**Módszerek:** Felnőtt, hím és nőstény, WISKET és kontroll Wistar patkányokat diazepam és ketamin keverékével szedáltuk. A direkt pupilla fényreflexet 10 perc sötét adaptáció után digitális fényképezőgéppel (Nikon D7000) rögzítettük infravörös megvilágítás mellett, az úgynevezett



„BrightPupil” effektust alkalmazva. A reflexet intenzív, rövid fényingerrel váltottuk ki, ezzel egyidejűleg hangjelzés kísérte a fényadás pillanatát. Az offline videofelvételeket MATLAB-ban (R2015a) írt program segítségével analizáltuk. A program segítségével nyomon követtük az írisz és a pupilla átmérő hányadosának (relatív pupilla átmérő) változását, melyből számos paramétert származtattunk a reflex lefutásának jellemzésére.

**Eredmények:** A WISKET hím patkányok kezdeti pupilla átmérője szignifikánsan nagyobb volt, mint a nőtény állatoké, míg a kontroll állatokban nem volt nembeli különbség ebben a paraméterben. A kontrakció sebessége mindkét csoportban a nőtény állatokban jelentősen nagyobb volt, mint a hímekben. Egyéb paraméterben nem volt szignifikáns eltérés a nemek között egyik csoportban sem.

**Következtetés:** A pupilla fényreflex nemi különbségeit egészséges egyéneken vizsgáló humán tanulmányhoz hasonlóan, mi is minimális nemi különbséget mutattunk ki állatainkban. Ez a nemek közti kismértékű különbség nemcsak a kontroll állatokban, hanem a WISKET csoport állataiban is konzekvens volt.

---

#### **P1.47 Median raphe of male mice and social behavior in connection with thermoregulation**

Manon Bellardie<sup>1</sup>, Bibiána Török<sup>1,2</sup>, Csilla Lea Fazekas<sup>1</sup>, Eszter Sipos<sup>1</sup>, Dóra Zelena<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>HAS Institute of Experimental Medicine, Laboratory of Behavior and Stress Studies, Budapest;

<sup>2</sup>János Szentágothai School of Neurosciences, Semmelweis University, Budapest; <sup>3</sup>Centre for Neuroscience, Szentágothai Research Centre, Institute of Physiology, Medical School, University of Pécs, Pécs

Introduction: Median raphe (MR), known as a serotonergic nucleus, is at the intersection of ascending and descending cortical and subcortical pathways and involved in various behavioral and physiological processes (anxiety, depression, memory etc.). However, in relation to social behavior its contribution is rather controversial. The possibility also arose, that the behavior is influenced also through thermoregulation.

Materials and methods: Therefore, our aim was to investigate the effect of MR manipulation by DREADD (designer receptor) containing viral vector/clozapine-N-oxid system on social behavior (sociability, social interaction, aggression) and on parallel changes in core body temperature. Forced swim was used as a hypothermic effect.

Results: Neither stimulation nor inhibition of MR influenced the locomotion and sociability. Stimulation of MR reduced aggression and enhanced friendly social interaction in the resident-intruder test. Inhibition diminished the aggression-induced elevation in core body temperature as well as forced swim induced reduction of it.

Conclusions: Thus, in line with our previous finding using optogenetic technique, stimulation of the MR lead to a friendlier animal. The behavioral changes could not be due to an effect on core body temperature. On the other hand, inhibition of the MR might compensate heat fluctuations.

---

#### **P1.48 Az amygdala centrális magjába és a globus pallidusba injektált substance P hatása a helytanulásra Morris water maze tesztben**

Kertes Erika<sup>1,2</sup>, László Kristóf<sup>1,2</sup>, Péczely László<sup>1,2</sup>, Ollmann Tamás<sup>1,2</sup>, Kállai Veronika<sup>1,2</sup>, Berta Beáta<sup>1,2</sup>, Lénárd László<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>PTE ÁOK Élettani Intézet, Pécs; <sup>2</sup>PTE Idegtudományi Centrum, Pécs

A tachykininek családjába tartozó substance P (SP) szerepet játszik a tanulás- és memóriafolyamatok szabályozásában, mikroinjekciója számos agyterületen facilitálja a tanulást különböző paradigmákban. Az emlős idegrendszerben az SP három típusú (NK1, NK2 és NK3) receptorhoz tud kötni és hatást létrehozni, azonban legnagyobb affinitással NK1 típusú receptorához kötődik. A globus pallidus (GP) és az amygdala (AMY) gazdag SP tartalmú idegelemekben és NK receptorokban. Az AMY a limbikus rendszer részeként fontos szerepet játszik a tanulási és memóriafolyamatok szabályozásában, az egyes AMY magok lézióit követően ezen folyamatok zavarait írták le. A GP a törzsdúc-rendszer részeként nem csupán a motoros szabályozásban vesz részt, elektrolitikus vagy excitotoxikus lézióit követően tanulási zavarokat írtak le számos paradigmában. Munkacsoportunk korábbi eredményei alapján az SP javította a passzív elhárító tanulást a GP-be, illetve az AMY centralis magjába (CeA) injektálva. Nem ismert azonban az SP hatása a térbeli navigációra és a helytanulásra.

Kísérleteinkben felnőtt hím Wistar patkányokon Morris water maze teszt segítségével tanulmányoztuk az SP helytanulásra gyakorolt hatását. A SP-t 10 és 100 ng dózisban, bilaterálisan injektáltuk a GP-be, valamint a CeA-ba. A specifikus antagonistá, WIN51,708 ekvimoláris dózisú (5 ng) előkezelésével teszteltük az NK1 receptorok lehetséges szerepét a hatások közvetítésében. (Az egyes injekciók térfogata 0,4 µl volt.)

A 10 ng dózisú SP javította a helytanulást az úsztatási teszt során mind a GP-be, mind a CeA-ba injektálva, míg a 100 ng dózis hatástalan volt. Az NK1 receptor antagonistá előkezelés felfüggesztette az SP helytanulásra kifejtett pozitív hatását a CeA-ban, a GP-ben azonban az SP hasonló hatása nem volt kivédhető a specifikus antagonistá előzetes adásával.

Kísérleteink alapján tehát elmondható, hogy 1.) az SP facilitálja a helytanulást mind a GP-ben, mind a CeA-ban, 2.) ez a hatás dóziszfüggő, és 3.) a tanulást serkentő hatást NK1 receptorok közvetítik a CeA-ban, 4.) azonban a GP-ben NK1 receptorok nem játszanak szerepet ezen hatás közvetítésében. Az NK2 és NK3 receptorok lehetséges szerepének felderítése további vizsgálatokat igényel. Eredményeink tehát azt mutatják, hogy az SP a GP-ben és a CeA-ban fontos, de eltérő szerepet játszik a helytanulási folyamatok szabályozásában.

*A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával (EFOP-3.6.1.-16-2016-00004), valamint a PTE ÁOK Kari Kutatási Alap támogatásával (KA-2017-25) valósult meg.*

---

#### **P1.49 Az inzulin receptor eltérő expressziója szomatikus és viscerális primer szenzoros neuronokban**

Lázár Bence András<sup>1,2</sup>, Jancsó Gábor<sup>2</sup>, Horváth Viktor<sup>3</sup>, Nagy István<sup>4</sup>, Sántha Péter<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinika, Szeged; <sup>2</sup>SZTE ÁOK Élettani Intézet, Szeged; <sup>3</sup>SE ÁOK I.sz.

Belgyógyászati Klinika, Budapest; <sup>4</sup>Imperial College London, London

**Bevezetés:** A tranziens receptor potenciál vanilloid 1-es típusú receptort (TRPV1) expresszáló primer szenzoros neuronok alapvető szerepet játszanak a nociceptív és gyulladásozó folyamatokban. Korábbi vizsgálatok igazolták az inzulin receptor (InsR) expresszióját és ko-lokalizációját a TRPV1 receptorral, valamint az InsR aktiváció TRPV1 szenzitizáló hatását tenyésztett primer szenzoros neuronokon. Jelen kísérleteink célját az neuronális InsR célszerv-specifikus expressziójának vizsgálata képezte az azonosított szomatikus és viscerális primer szenzoros neuronokban.

**Anyag és módszer:** Vizsgálatainkat felnőtt, hím Wistar patkányokon (n=12) végeztük. A szomatikus és viscerális primer szenzoros neuronok azonosítására bitoin-konjugált búzacsíra agglutinin (bWGA)

oldatot injektáltunk a kísérleti állatok hátsó lábának talpbőrébe, musculus gastrocnemiusába, hasnyálmirigyébe és húgyhólyagjába. A bWGA-t, az InsR-t és a TRPV1-et immunhisztokémiai módszerekkel mutattuk ki.

**Eredmények:** Megállapítottuk, hogy a húgyhólyag és a hasnyálmirigy afferensek 52 illetve 54%-a, míg a bőr és izom afferensek 22 illetve 21%-a mutatott InsR immunpozitivitást. Az azonosított neuronok mintegy kétharmada mutatott TRPV1 immunreaktivitást. A visszajelölt neuronpopulációra vonatkoztatva az InsR/TRPV1 kettős jelölt neuronok aránya a hólyag-, a hasnyálmirigy-, a bőr- és az izom-afferensek esetében 30, 29, 16 illetve 15%-nak bizonyult.

**Következtetés:** Eredményeink először szolgáltatnak kvantitatív adatokat a szomatikus és viscerális primer szenzoros neuronok eltérő InsR expressziójára vonatkozóan. Megfigyeléseink arra utalnak, hogy az inzulin, InsR és TRPV1 interakciójának jelentős szerepe lehet a zsigeri afferensek által modulált nociceptív és gyulladáshoz vezető folyamatokban.

**Támogatók:** Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Program; GINOP-2.3.2-15-2016-00034

---

### **P1.50 Az atípusos antipszichotikumok elsődleges érző idegsejtek neuritogenezisére gyakorolt hatásának vizsgálata *in vitro***

Lázár Bence András<sup>1,2</sup>, Jancsó Gábor<sup>2</sup>, Dobos Ildikó<sup>2</sup>, Pálvölgyi Laura<sup>2</sup>, Sántha Péter<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinika, Szeged; <sup>2</sup>SZTE ÁOK Élettani Intézet, Szeged

**Bevezetés:** Az atípusos antipszichotikumoknak a pszichés működések effektív befolyásolása mellett olyan kedvezőtlen mellékhatásai lehetnek, mint az inzulinrezisztencia, továbbá a következményesen kialakuló diabetes mellitus, melynek pathomechanizmusa eddig ismeretlen. Az elmúlt években számos vizsgálat felvetette a hasnyálmirigybeidegző inzulin receptort (InsR) expresszáló primer szenzoros neuronok szerepét a diabetes mellitus kialakulásának hátterében. Jelen kísérleteink során a klozapin neuritnövekedést befolyásoló hatását vizsgáltuk elsődleges érző neuron kultúrákon, különös tekintettel az identifikált neuronok InsR pozitívására.

**Anyag és módszer:** Kísérleteinket Wistar patkányok (n=3) hátsógyöki ganglionjaiból készített elsődleges érző neuron kultúrákon végeztük. A neuronokat 48 óráig szérumentes tápoldatban tenyésztettük klozapin (0,1 µM, 1 µM, 10 µM) jelenlétében. A neuron specifikus βIII-tubulin alegységet és az InsR-t indirekt immunfluoreszcenciás módszerrel mutattuk ki. A fejlődő neuritek hosszát az ImageJ program segítségével határoztuk meg.

**Eredmények:** A kontroll kultúrában a neuronok 46,8±1,2%-a InsR immunpozitívnek bizonyult, melyet a klozapin kezelés nem befolyásolt. Az klozapin 10 µM dózisban szignifikánsan csökkentette a neurit növekedést, míg 0,1 µM dózisban fokozta azt (p<0,05, n=3). Kvantitatív morfológiai adataink alapján az InsR immunpozitív neuronok érzékenyebben reagáltak a klozapin kezelés neuritogenezisre gyakorolt hatására.

**Következtetés:** Eredményeink elsőként szolgáltatnak kvantitatív adatokat a klozapin kezelés primer szenzoros neuronok neuritogenezisére gyakorolt hatására vonatkozóan. Megfigyeléseink felvetik az InsR-t expresszáló elsődleges érző idegsejtek szerepének jelentőségét az antipszichotikus kezelés okozta diabetes mellitus kialakulásában.

**Támogatók:** Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Program; GINOP-2.3.2-15-2016-00034.

---

### **P1.51 Az inzulin receptor-pozitív elsődleges érző neuronok fokozott inzulin-függő neurit-növekedési képessége**

Pálvölgyi Laura<sup>1</sup>, Lázár Bence András<sup>1,2</sup>, Jancsó Gábor<sup>1</sup>, Dobos Ildikó<sup>1</sup>, Nagy István<sup>3</sup>, Sántha Péter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK Élettani Intézet, Szeged; <sup>2</sup>SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinika, Szeged; <sup>3</sup>Imperial College London, London

**Bevezetés:** Elsődleges érző neuronokon végzett korábbi vizsgálatokban kimutatták az inzulin receptor (InsR) expresszióját és ko-lokalizációját a nociceptív tranzien receptor potenciál vanilloid 1-es típusú receptorral (TRPV1), továbbá a kalcitonin gén-rokon peptiddel (CGRP) és az isolectin B4-gyel (IB4). Igazolták az InsR szerepét az inzulin neurotrófikus hatásainak közvetítésében és az InsR-aktiváció szenzitizáló hatását a nociceptív primer afferens neuronokban. Jelen kísérleteinkben az inzulin neurit-növekedésre kifejtett hatását vizsgáltuk neurokémiaailag jellemzett tenyésztett spinális ganglionsejteken.

**Anyag és módszer:** Kísérleteinket Wistar patkányok (n=9) hátsógyöki ganglionjaiból készített elsődleges érző neuron kultúrákon végeztük. A neuronokat 48 óráig szérummentes tápoldatban tenyésztettük inzulin (10 nM és 1 µM) jelenlétében. A neuron specifikus βIII-tubulin alegységet, az InsR-t, a TRPV1-t, a CGRP-t és az IB4-t indirekt immunfluoreszcenciás módszerrel mutattuk ki. A neuritek hosszát és arborizációs sajátosságait az ImageJ program segítségével határoztuk meg.

**Eredmények:** A kontroll kultúrában a neuronok 43,7±1,7%-a InsR immunopozitívnek bizonyult, melyet az inzulin kezelés szignifikánsan nem befolyásolt. A neuronok 26,5±2,2%-a, 24,3±3,3%-a és 13,8±2,4%-a mutatott InsR és TRPV1, InsR és CGRP valamint InsR és IB4 ko-lokalizációt. Az inzulin 10 nM dózisban szignifikánsan fokozta a neuritnövekedést (p<0,05, n=9). Kvantitatív morfometriai adataink alapján az InsR- és CGRP-pozitív neuronok neurit arborizációja szignifikánsan komplexebbnek bizonyult, mint az InsR- és CGRP-negatív neuronoké (p<0,05, n=9).

**Következtetés:** Eredményeink megerősítik az inzulin neurit-növekedést fokozó hatására vonatkozó korábbi adatokat és bizonyítékot szolgáltatnak az InsR-pozitív peptiderg neuronok fokozott regeneratív képességére vonatkozóan.

**Támogatók:** Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Program; GINOP-2.3.2-15-2016-00034.

---

### **PP1.52 Role of ventral pallidal dopamine-neurotensin interactions in the regulation of reward and anxiety**

Tamás Ollmann<sup>1,2</sup>, László Péczely<sup>1,2</sup>, Veronika Kállai<sup>1,2</sup>, Daniella Dusa<sup>1,2</sup>, Kristóf László<sup>1,2</sup>, Beáta Berta<sup>1,2</sup>, Anita Kovács<sup>1,2</sup>, Erika Kertes<sup>1,2</sup>, Rita Gálósi<sup>1,2</sup>, Olga Zagorác<sup>1,2</sup>, Zoltán Karádi<sup>1,2,3</sup>, László Lénárd<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Physiology, Pécs University, Medical School; <sup>2</sup>Centre for Neuroscience, Pécs University, Pécs, Hungary; <sup>3</sup>Molecular Neuroendocrinology and Neurophysiology Research Group, Pécs University, Szentágotthai Center, Pécs, Hungary

Neurotensin (NT) acts as a neurotransmitter and neuromodulator in numerous brain regions. Anxiolytic and rewarding effects of NT in the ventral pallidum (VP) have been demonstrated by earlier experiments of our research group. Interactions between dopamine (DA) and NT receptors have been shown in several limbic structures, however, DA-NT interactions in the ventral pallidum (VP) have not been investigated yet.

The aim of the present experiments was to investigate, whether inhibition of ventral pallidal D2 DA receptors can modify the rewarding and anxiolytic effects of NT.

In conditioned place preference paradigm, 100 ng dose of NT microinjected directly into the VP exerted rewarding effect. D2 DA receptor antagonist sulpiride pretreatment (15 min before NT) prevented the rewarding effect of 100 ng dose of NT. However, sulpiride did not influence place preference by itself (the result did not differ from the control group).

Anxiolytic effect of 100 ng dose of NT has been demonstrated by means of elevated plus maze test. Sulpiride pretreatment prevented the anxiolytic effect of NT, however, sulpiride by itself did not influence anxiety.

Our present results show that the activity of the D2 dopamine receptors is a necessary requirement for both rewarding and anxiolytic effects of NT, because both effects could be prevented by D2 DA receptor antagonist sulpiride.

*The project has been supported by the European Union, co-financed by the European Social Fund (EFOP 3.6.1-16-2016-00004, Comprehensive development for implementing smart specialisation strategies at the University of Pécs), Pécs University, Medical School (PTE ÁOK PD-2017-05) and the ÚNKP-16-3-III New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities.*

---

### **P1.53 A medián ráfe régió glutamáterg sejtjeinek szerepe a szociális érdeklődésben**

Fazekas Csilla Lea<sup>1</sup>, Török Bibiána<sup>1,2</sup>, Szöllőssy-Csoma Bálint<sup>1</sup>, Horváth Hanga Réka<sup>1</sup>, Manon Bellardie<sup>1</sup>, Sipos Eszter<sup>1</sup>, Zelena Dóra<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, Magatartás Neurobiológiai Osztály, Budapest;

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola, Budapest; <sup>3</sup>Szentágothai Kutatóközpont, Idegtudományi Központ, Pécsi Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettan Intézet, Pécs

**Bevezetés:** A medián ráfe régió (MRR) alapvető szerepet játszik a magasabbrendű agyi hálózatok aktivitásának szabályozásában. Hibás működéséhez több betegség is köthető (pl.: skizofrénia, szorongás, agresszivitás). Nemrég kiderült, hogy benne nagyszámban találhatóak vezikuláris glutamát transzporter (VGlut) 3-at tartalmazó neuronok is. Ezen idegsejtek szelektív tanulmányozására VGlut3-Cre egereken végeztünk viselkedés tesztek.

**Anyag és módszer:** VGlut3-Cre egerek MRR-jébe adenoasszociált vírus vektor segítségével DREADD (szintetikus receptor) kontroll, serkentő vagy gátló szekvenciát injektáltunk, melyek specifikusan csak a VGlut3 pozitív sejtekben fejeződtek ki. A ligand (clozapine-N-oxid) intraperitoneális adását követően 30 perccel vizsgáltuk az állatok 1. mozgékonyágát (nyílt tér), 2. szorongását (emelt keresztpalló), 3. rövidtávú memóriáját (Y-maze, szociális diszkrimináció) és 4. szociális érdeklődését (szociabilitás, szociális interakció, agresszió) kb 2 naponként végezve egy-egy tesztet.

**Eredmények:** Az stimulált csoportban csökkent a szorongás és a fajtársat tartalmazó doboz vizsgálatával töltött idő. A sejtek gátlása csökkentette a mozgékonyágot a nyílt téren, valamint növelte a tárgyak vizsgálatával töltött időt, illetve a baráti szociális kontaktusok számát is. Az emelkedett szociális érdeklődés az injekció beadása utáni napon is kimutatható volt. Az agresszió teszt során a VGlut3 gátolt állatok kevesebbszer kezdtek bele szociális jellegű interakcióba. A kezeléseknak nem volt hatása a memóriára.

**Következtetés:** Kísérleteink alátámasztották az MRR VGlut3 sejtjeinek szerepét a szorongás csökkentésében. Kimutattuk, hogy aktivitásuk fordítottan aránylik a szociális érdeklődéssel. Ezen felül demonstráltuk, hogy a DREADD manipuláció akár 24 órás hatást is kifejtethet.

---



A **szomatosztatin** fájdalom, gyulladáshoz, valamint stressz-indukált folyamatok szabályozásának fontos mediátora. Központi idegrendszerben leírták már az agykéregben, hippocampusban és amygdalában. Korábban kimutattuk, hogy a **szomatosztatin 4 receptor (Sst4)** közvetíti a perifériás fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatásokat. A mechanizmus tisztázásához fontos lenne az Sst4 központi idegrendszeri, sejtszintű expressziós mintázatának részletes ismerete.

Az egér Sst4 expressziójának feltérképezését az alábbi módszerekkel közelítettük meg: (i) X-gal festés Sst4<sup>lacZ</sup> egereken, (ii)  $\beta$ -galaktozidáz immunhisztokémia Sst4<sup>lacZ</sup> egereken, (iii) Sst4 specifikus *in situ* hibridizáció Sst4<sup>+/+</sup> egereken. Az Sst4<sup>lacZ</sup> egerekben a  $\beta$ -galaktozidáz Sst4 specifikus mintázat alapján expresszálódik, ezért az X-galt hozzáadva kék termék jelenik meg az Sst4 expresszió helyén.

Hasonlóan, az Sst4 specifikus  $\beta$ -galaktozidáz expressziót mind kolorimetriás, mind fluoreszcens immunhisztokémiával ki tudtuk mutatni. Mivel a Sst4<sup>lacZ</sup> egerek Sst4-t nem expresszálnak, ezért betegségmodellekben történő esetleges expresszió változást csak vad típusú egyedekben detektálhatunk. A fent említett két módszerrel vad típusú egyedekben specifikus antitest hiányában *in situ* hibridizációt (ISH) használtunk.

Eredményinket összefoglalva elmondhatjuk, hogy Sst4<sup>lacZ</sup> egerekben X-gal festés és immunhisztokémia segítségével kimutattuk a receptor expresszióját szomatoszenzoros cortexben, amygdalában és hippocampusban. Ezen kívül megterveztük, klónoztuk és *in vitro* transzkriptáltuk az Sst4 specifikus *in situ* hibridizációhoz szükséges próbákat. ISH-ban kapott előzetes eredmények (hippocampális expresszió) megerősítik az X-gal festéssel és immunhisztokémiával kapottakat. A továbbiakban az Sst4 pozitív sejtek karakterizálását végezzük GABAerg, glutamaterg és kolinerg neuronális markerekkel kolonizációban immunhisztokémiával, illetve *in situ* hibridizációval.

Támogatás: 2017-1.2.1-NKP-2017-00002; EFOP-3.6.1-16-2016-00004; GINOP-2.3.2-15-2016-00050-383 PEPSYS, GINOP-2.3.2 STAY ALIVE, ÚNKP-17-3-III-PTE-166, és Richter Gedeon Nyrt. Talentum Alapítvány

---

### **P1.56 Nagy tisztaságú mikroglia kultúra készítése primer és szekunder tenyészetekből**

Dulka Karolina, Nacska Kálmán, Lajkó Noémi, Gulya Károly

*Sejtbológia és Molekuláris Medicina Tanszék, ÁOK–TTIK, Szegedi Tudományegyetem*

A tenyésztett mikroglia morfológiai és funkcionális jellemzése az agyban betöltött szerepének megértéséhez nélkülözhetetlen. Míg egyes vizsgálatok (pl. az immunhisztokémián alapuló fenotípus analízis, fagocitózis stb.) kevert, mikroglia-dúsított tenyészetekben is elvégezhető, más vizsgálatokra tiszta mikroglia tenyészetek alkalmasak (transzkriptóma, proteóma stb.). Mivel az irodalomban számos, gyakran ellentmondó módszer található a mikroglia sejtek izolálására és dúsítására, kísérleteinkben azonosítottuk és kvantitatív módon analizáltuk azokat a sejtfeleségeket, amelyek állandó komponensei a primer kevert neuronális/gliális kultúráknak, illetve szennyezhetik a szekunder mikroglia tenyészeteket.

Az újszülött patkányok előagyából készített kevert primer kultúrákat 10 vagy 17 napon át tenyésztettük, majd 37°C-on 20 percig rázattuk, s a felülúszóban lévő, kisebb adhéziójú mikrogliaikat tovább tenyésztettük. A szekunder kultúrából 4 vagy 12 nap után tercier tenyészeteket készítettünk. A tenyészetek sejtjeit a passzálás előtt és után mikroglia-, neuron-, asztrocita- és oligodendrocita-specifikus immunmarkerekkel azonosítottuk és számoltuk meg. Az osztódó sejteket a Ki67 antitesttel jelöltük, amelynek alapján meghatároztuk a proliferációs indexet.

Immunitokémiai és morfometriai vizsgálatokkal megállapítottuk, hogy a szekunder tenyészetekben a mikroglia sejtek feldúsultak és a teljes sejtszám  $73,33 \pm 17,7\%$ -át alkották; a sejtek zöme neuroglia volt, idegsejtek csak elvétve fordultak elő. A tercier tenyészetek jóval tisztábbak voltak, a mikroglia részaránya  $92,2 \pm 6,7\%$ -ra nőtt, míg az asztrociták száma csökkent, az oligodendrocitáké nőtt. Átlagban minden 4. tercier tenyészetben haladta meg a mikroglia sejtek tisztasága a 98%-ot, ezek már transzkriptomikai vagy proteomikai vizsgálatokra is alkalmasak. A primer és szekunder tenyészetekből egy második rázattal mindig kevesebb mikroglia volt gyűjthető.

---

### **P1.57 A hemokinin-1 a neuropátiás fájdalom mediátora egér modellben – hatás közvetítése glia aktiváció és NGF-felszabadulás szabályozásának segítségével**

Hunyady Ágnes<sup>1</sup>, Borbély Éva<sup>1</sup>, Kemény Ágnes<sup>1</sup>, Scheich Bálint<sup>1</sup>, Gaszner Balázs<sup>2</sup>, Helyes Zsuzsanna<sup>1, 3</sup>  
<sup>1</sup>PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet & Szentágotthai János Kutatóközpont; <sup>2</sup>PTE ÁOK Anatómiai Intézet; <sup>3</sup>MTA-PTE NAP B Krónikus Fájdalom Kutatócsoport, Pécs

A hemokinin-1 (HK-1) a tachykinin család Tac4 gén által kódolt legújabb tagja, főként immunsejtekben és a kisagyban található meg. A P-anyaghoz immunológiailag és farmakológiailag hasonló, de eltérő expressziós mintázatot mutat, funkcionális jelentőségéről kevés adat áll rendelkezésre. Célunk a HK-1 krónikus neuropátiás fájdalomban betöltött szerepének vizsgálata volt vad típusú (WT) és HK-1 génhányos (Tac4<sup>-/-</sup>) egerek segítségével.

Traumás mononeuropátiát a n. ischiadicus 1/3-1/2 lekötésével idéztünk elő. Vizsgáltuk a mechanonociceptív küszöböt eszteziométerrel, a hideg-toleranciát 0°C-os vízből történő végtagkihúzási latencia mérésével, a motoros funkciót növekvő sebességű RotaRod segítségével. Az ideg-növekedési faktor (NGF) mennyiségét a lábak homogenizátumaiból határoztuk meg ELISA-val. A mikroglia (Iba1) illetve asztrociták (GFAP) számát immunhisztokémiai módszerrel határoztuk meg a fájdalompálya különböző területein.

WT egerekben a mechanonociceptív küszöb és a hidegtolerancia 35-40%-kal csökkent (hiperalgédia), a motoros működés nem változott. A motoros koordináció a kísérlet teljes időtartama alatt szignifikánsan rosszabb volt a Tac4<sup>-/-</sup> csoportban, míg a neuropátiás mechanikai és hideg hiperalgédia szignifikánsan kisebb volt. A Tac4<sup>-/-</sup> egerek lábaiban mért kontroll NGF-szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a WT-hoz viszonyítva, a műtét után az NGF-szint WT egerekben nem változott, a Tac4<sup>-/-</sup> csoportban szignifikánsan nőtt. Az asztrociták és mikroglia száma szignifikánsan kisebb volt Tac4<sup>-/-</sup> egerekben a gerincvelői hátsó szarvban, a többi vizsgált területen (PAG, amygdala, szenzoros cortex) nem volt különbség a csoportok között.

Eredményeink elsőként bizonyítják a HK-1 perifériás és centrális szenzitizációt eredményező hatásait neuropátia modellben. A HK-1 célmolekulájának és jelátviteli mechanizmusainak azonosítása új perspektívákat nyithat a fájdalomkutatásban.

Támogatás: NAP B (KTIA\_NAP\_13-2014-0022), EFOP-3.6.1-16-2016-00004, GINOP-2.3.2-15-2016-00050 „PEPSYS”.

---

### **P1.58 A mikroglia korlátozza az agykérgi terjedő depolarizáció során felszabaduló kálium mennyiségét és visszavételét**

Varga Dániel Péter<sup>1</sup>, Menyhárt Ákos<sup>1</sup>, Császár Eszter<sup>2</sup>, Martinecz Bernadett<sup>2</sup>, Lénárt Nikolett<sup>2</sup>, Farkas Eszter<sup>1</sup>, Dénes Ádám<sup>2</sup>



<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged; <sup>2</sup>MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Lendület Neuroimmunológia Kutatócsoport, Budapest

A mikroglia-sejtek szelektív eliminálása csökkenti a terjedő depolarizációk (spreading depolarization, SD) spontán kialakulásának gyakoriságát az iszkémiás egér agykéregben, fiziológiailag intakt agykéregben pedig emeli az SD kiválthatóságának küszöbét. Az SD kialakulásában meghatározó szerepet tölt be a kálium homeosztázis átmeneti felborulása. Ezek alapján azt feltételezzük, hogy a mikroglia a kálium szabályozás befolyásolásán keresztül módosítja az idegrendszer érzékenységét az SD-vel szemben. Kísérleteinkben továbbá arra kerestük a választ, hogy a mikroglia SD-t moduláló hatása a kemotaxisért felelős P2Y<sub>12</sub> purinerg jelátviteli úton keresztül valósul-e meg.

Felnőtt C57Bl/6j egerekben mikroglia-depléciót inudkáltunk CSF1 receptor antagonistá PLX3397-et tartalmazó diéta révén (n=7). P2Y<sub>12</sub> receptor génkiütött egereket (n=7) és a kontroll csoportot normál diétán tartottuk (n=7). A kísérlet napján a jobb oldali parietális kéreg felett két koponyaablakot alakítottunk ki izoflurán altatás mellett. Az SD-kezt 1M KCl topikális adagolással váltottunk ki, miközben helyi mezőpotenciált és extracelluláris kálium szintet mértünk.

A mikroglia-depléció csökkentette az SD-t jelölő DC potenciál kitérés amplitúdóját (17,8±1,3 vs 20,5±3 mV) és fél amplitúdóhoz tartozó idejét (21±3,5 vs. 28±8,9 s). Ezzel összhangban az SD-kkel rövidebb ideig tartó (22,6±4,1 vs. 34,4±10 s), de nagyobb amplitúdójú (29,3±6.5 vs. 23±6,1 mM) káliumválaszokat mértünk. A vizsgált paramétereket a P2Y<sub>12</sub> génkiütés szignifikáns mértékben nem befolyásolta.

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a mikroglia a P2Y<sub>12</sub> receptor jelátviteltől független úton korlátozza az SD során felszabaduló kálium mennyiségét, illetve annak az extracelluláris térből való eltávolítását. A jelenség hátterében álló mechanizmusok további kutatások tárgyát képezik.

---

## **P1.59 Tanulási támpontok az orvosi élettan oktatásában**

Benyhe András, Pertich Ákos, Sály Gyula

*Élettani Intézet, Általános Orvosi Kar, Szegedi Tudományegyetem*

### **Bevezetés**

Az orvosi élettan az egyik legmeghatározóbb alapozó tárgy az orvosi tanulmányok során. A hallgatóknak szükséges a jól hasznosítható, praktikus tudás, így az oktatásnak is ezeket a célokat kell szolgálnia.

### **Anyag és módszer**

Intézetünkben 2013-ban bevezetésre került egy tanulási támpontrendszer, ami az oktatás kimeneti követelményeit határozza meg. Ennek hatásait a szigorlati eredmények alapján és egy online kérdőív segítségével vizsgáltuk.

### **Eredmények**

A támpontok bevezetése után a bukások aránya emelkedett ugyan, de az átmenő jegyek átlaga nem változott. A kérdőívek alapján a bevezetés óta a hallgatók kevésbé okolják az oktatást a tanulásból fakadó nehézségeikért. A kérdőív eredményei további szempontokat vetnek fel, amiben a hallgatók és az oktatók elvárásait egymáshoz közelíthetnénk.

### **Következtetés**

Az oktatás fejlesztése érdekében bevezetett tanulási támpontok bár nem teszik az élettan tárgyat könnyebbé, de lehetővé teszik, hogy a hallgatók és az oktatók egyforma keretrendszerben gondolkodjanak, ezzel javítva az oktatás minőségét.

---

### **P1.60 Humán synovialis minták termikus vizsgálata a szeptikus arthritis azonosítására**

Dandé Árpád<sup>1</sup>, Nöt László G.<sup>1</sup>, Kocsis Béla<sup>2</sup>, Wiegand Norbert<sup>1</sup> és Lőrinczy Dénes<sup>3</sup>

PTE ÁOK <sup>1</sup>Traumatológiai és Kézsebészeti Klinika; <sup>2</sup>Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet;

<sup>3</sup>Biofizikai Intézet

A synovialis folyadék elemzése fontos a szeptikus arthritis diagnózisában és kezelésében. A terápia szempontjából kellene a mikrobiológiai kultúras vizsgálatnál gyorsabb eljárás. A differenciál pásztázó kalorimetria (DSC) egyre szélesebb körben alkalmazott vizsgálati módszer különböző patológiás problémák vizsgálatában. Napjainkban vérplazmák esetén már diagnosztikus értéke van különböző tumoros megbetegedések azonosításában. Célunk az volt, hogy ennek a módszernek a segítségével elkülöníthető-e az arthritis egyes fokozatai, ill. követhető-e a synovialis folyadék különböző baktérium törzsekkel történő fertőzése. A baktérium törzseket 200 µL bouillonban inoculáltuk 10<sup>3</sup>-10<sup>5</sup> CFU/mL koncentrációban. Ezekhez 500 µL aszeptikus synovialis folyadékot adva 24 órán keresztül 37 °C-on inkubáltuk a mintákat. Setaram Micro DSC-II kaloriméterben denaturáltuk a beoltott mintákat bouillon referencia mellett 20-90 °C tartományban 0,3 Kmin<sup>-1</sup> felfűtési sebességgel. A mérésekből meghatároztuk a minták maximális denaturációs hőmérsékletét (T<sub>m</sub>, ahol a teljes anyag 50%-a denaturálódik), valamint a tömegre normált kalorimetriás entalpiát (ΔH:Jg<sup>-1</sup>). A denaturációs görbék jól jellemezték az arthritis különböző fokozatait, valamint a használt baktérium törzstől való függés is szignifikáns volt. Ez a termoanalitikai módszer tehát alkalmas az osteoarthritis állapotok és a szeptikus arthritis diagnosztizálására. A beoltást követő szaporodási folyamatot izoperibolikus kalorimetriával vizsgáltuk. A fenti koncentrációjú, különböző baktérium törzseket egy keverési cella felső, dugattyúval ellátott terébe (~200 µL), míg az aszeptikus synovialis folyadék a cella alsó részébe (~500 µL) került. A referencia cellában mindkét térrészben aszeptikus synovialis folyadék volt. A mérést 37 °C-on végeztük a termikus egyensúly beálltát követő összekeverés után átlagban 20 órán keresztül. A szaporodási görbék alapján azonosíthatók a baktériumok típus és beoltási koncentráció alapján. Az ehhez szükséges idő napokkal kevesebb, mint a hagyományos mikrobiológiai út.

---

### **P1.61 A nyirokerek szerepének vizsgálata autoimmun arthritisben**

Aradi Petra<sup>1, 2</sup>, Kemecei Éva<sup>1, 2</sup>, Horváth Zalán<sup>1, 2</sup> és Jakus Zoltán<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Élettani Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest; <sup>2</sup>MTA-SE „Lendület” Nyirokélettani Kutatócsoport

**Bevezetés:** A rheumatoid arthritis napjainkban az egyik legelterjedtebb krónikus autoimmun betegség, mely az immunrendszer kóros aktivációján keresztül az ízületek károsodásához vezet. Jól ismert az immunrendszer és a nyirokrendszer szoros együttműködése a kórokozók elleni védekezésben. Nem tisztázott azonban, hogy a nyirokerek hogyan modulálják az autoimmun gyulladásoz betegségek lefolyását.

**Anyag és módszer:** A vizsgálatainkhoz vad típus és *Flt4<sup>kd/+</sup>* egértörzseket használtunk. Az *Flt4<sup>kd/+</sup>* allél a VEGFR3 (vascular endothelial growth factor receptor 3) kináz doménjében hordoz mutációt, aminek következtében a molekula elveszti a kináz aktivitását. Az autoimmun arthritist a K/BxN szérumsztransfer modell felhasználásával váltottuk ki. A szérums beadása után 14 napig monitoroztuk a kísérleti állatokat (bokavastagság, klinikai pontszám). Az ízületeket paraffin alapú szövettanra dolgoztuk fel, amelyeket rutin és immunfestést követően vizsgáltunk.

**Eredmények:** Kimutattuk, hogy az *Flt4<sup>kd/+</sup>* egerekben teljesen hiányoznak a felületes (fűl, bűr, ízületek környéke) nyirokerek, míg a mélyebben elhelyezkedű nyirokér struktűrák megtartották a belsű szervekben (bél, tűdű). Kísérleteinkben hatékonyan tudtuk követni az autoimmun arthritis lefolyását

a K/BxN szérumsztransfer modellben. A betegséghez kapcsolódóan jelentős nyirokér növekedést és a nyirokerek morfológiájának változását detektáltuk. A méréseinkben a bokavastagságot, a klinikai pontszámot, az immunsejt infiltrációt és a csontszövet destrukcióját monitorozva azt találtuk, hogy a vad típusú állatokhoz hasonlítva a *Flt4<sup>kd/+</sup>* egyedekben kevésbé alakultak ki elváltozások a kísérletes autoimmun arthritis modellben.

**Következtetés:** Az eredményeink arra utalnak, hogy kísérletes autoimmun arthritisben az ízülethez kapcsolódó nyirokerek morfológiája dinamikusan változik, nyirokerek hiányában kevésbé alakul ki gyulladás.

---

### **P1.62 A neurokinin-1 receptor szerepe az LPS-indukált láz kialakulásában**

Kéringer Patrik<sup>1</sup>, Pákai Eszter<sup>1</sup>, Tékus Valéria<sup>2,3</sup>, Zsiborás Csaba<sup>1</sup>, Rumbus Zoltán<sup>1</sup>, Oláh Emőke<sup>1</sup>, Khidhir Nóra<sup>1</sup>, Mátics Róbert<sup>1</sup>, Deres László<sup>3,4</sup>, Ördög Katalin<sup>3,4</sup>, Szentés Nikolett<sup>2,3</sup>, Pohóczky Krisztina<sup>2,3</sup>, Kemény Ágnes<sup>3,5</sup>, Hegyi Péter<sup>1,6</sup>, Pintér Erika<sup>2,3</sup>, Garami András<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PTE ÁOK Transzlációs Medicina Intézet, Pécs; <sup>2</sup>PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Pécs; <sup>3</sup>PTE ÁOK Szentágotthai János Kutató Központ, Pécs; <sup>4</sup>PTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs; <sup>5</sup>PTE ÁOK Orvosi Biológiai Intézet, Pécs; <sup>6</sup>SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

**Bevezetés:** A neurokinin-1 (NK1) receptor és ligandjának (P anyag) szerepét már korábban kimutatták a szisztémás gyulladás mediációjában, azonban a pontos hatásmechanizmusa még nem ismert.

**Anyag és módszer:** Felnőtt NK1 receptor génkiütött (*Tacr1*<sup>-/-</sup>) és vad típusú (*Tacr1*<sup>+/+</sup>) egerekben lipopoliszacharid (LPS, 120 µg/kg) intraperitoneális adását követően vizsgáltuk a termoregulációs válaszokat és a gyulladásos biomarkerek változását (szérumsz citokinszintek, szöveti ciklooxygenáz-2 [COX-2] expresszió, prosztaglandin E2 [PGE2] koncentráció). Az LPS beadása után 40 perccel a maghőmérséklet és az oxigénfogyasztás változásának mértéke elmaradt *Tacr1*<sup>-/-</sup> egerekben a vad típusúhoz képest (38,1 ± 0,2 vs. 38,5 ± 0,2°C és 173 ± 9 vs. 189 ± 6 ml/kg/min; p < 0.05).

**Eredmények:** Intracerebroventrikulárisan adott PGE2 esetén nem szuppresszáldott a lázválasz mértéke *Tacr1*<sup>-/-</sup> egerekben. LPS-infúziót követően nem különböztek a szérumsz citokin-szintek a két genotípus között. LPS hatására mindkét genotípusban emelkedett a COX-2 mRNS expresszió a tüdőben, a májban és az agyban. Ezzel szemben csökkent a COX-2 fehérje expressziója a tüdőben *Tacr1*<sup>-/-</sup> egerekben, a máj esetében tendencia mutatkozott a fehérje-expresszió csökkenésére. LPS hatására a PGE2 termelés fokozódott a tüdőben a *Tacr1*<sup>+/+</sup> egerek esetében, a *Tacr1*<sup>-/-</sup> genotípusban nem változott jelentősen a PGE2 koncentrációja a tüdőben.

**Következtetés:** Eredményeink alapján az NK1 receptor szerepet játszik a láz kialakulásában. Az NK1 receptor a perifériás COX-2 fehérje expressziójának fokozásán keresztül járul hozzá az LPS-indukált láz korai fázisához. Ezzel közelebb kerültünk a NK1 receptor jelátvitel és a citokin-COX-2-PGE2 tengely közötti kapcsolat megértéséhez, amely magában hordozza a szisztémás gyulladás további terápiás lehetőségeit.

Támogatás: NKFIH FK 124483, ÚNKP-17-2-I-PTE-66, UNKP-17-4-III-PTE-33.

---

### **P1.63 Antioxidant Activity of Quercetin Derivatives**

Peter Szabados-Furjesi<sup>1,2</sup>, Evelin Csepanyi<sup>1,2</sup>, Andras Czegledi<sup>2</sup>, Arpad Tosaki<sup>2</sup>, Istvan Bak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Debrecen, Faculty of Pharmacy, Department of Bioanalytical Chemistry, Debrecen, Hungary; <sup>2</sup>University of Debrecen, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Debrecen, Hungary

Flavonols are secondary plant metabolites containing 3-hydroxyflavone backbone and they are known for their antioxidant properties. During oxidative stress the balance between the antioxidants and ROS (reactive oxygen species) is upset which leads to the formation of the latter in excess. These reactive oxygen species will damage biological macromolecules causing the development and progression of numerous diseases.

Six, slightly different structured newly synthesized flavone derivatives were tested for their antioxidant activity. These compounds have methoxy functional groups in different key positions. One of our aims was to investigate the effect of this OMe (methoxy) group(s) in different positions on the antioxidant activity of the derivatives using quercetin as reference molecule. Scavenging of ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)) and DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radicals, ferric reducing antioxidant power (FRAP) and oxygen radical absorbance capacity (ORAC) were assessed using novel *in vitro* assay. The ABTS scavenger activity was tested using three concentrations of the investigated compounds, and three molecules showed good results. One compound was proven a very effective DPPH radical scavenger. The same molecule showed the highest FRAP value among the tested compounds. Oxygen radical absorption capacity was measured using the ORAC assay, where two molecules had high capacity for oxygen radical absorption. The molecules will be tested for their cytotoxic activity on H9c2 cell line using MTT assay. Oxidative transformation of the compounds will be modeled by novel biomimetic systems.

This study was supported by grants from EFOP-3.6.1-16-2016-00022 „Debrecen Venture Catapult Program”, GINOP-2.3.2-15-2016-0043. E. Cs. assisted in fundamental research in the frame of TÁMOP-4.2.4. A/2-11-1-2012-0001.

---

#### **P1.64 The anti-inflammatory effect of dimethyl trisulfide on cerulein-induced acute pancreatitis**

Lóránd Kiss<sup>1</sup>, Eszter Kormányos<sup>1</sup>, Gabriella Fűr<sup>1</sup>, Ahmad Totunji<sup>1</sup>, Richárd Pető<sup>1</sup>, Zsolt Balla<sup>1</sup>, Emese Réka Bálint<sup>1</sup>, Petra Pallagi<sup>2</sup>, József Maléth<sup>2</sup>, Viktória Venglovecz<sup>3</sup>, Péter Hegyi<sup>4,5</sup>, Zoltán Rakonczay Jr.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Pathophysiology, University of Szeged, Szeged, Hungary; <sup>2</sup>First Department of Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary; <sup>3</sup>Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged, Szeged, Hungary; <sup>4</sup>MTA-SZTE Momentum Research Group, University of Szeged, Szeged, Hungary; <sup>5</sup>Institute for Translational Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary

The pathogenesis of acute pancreatitis (AP) is not well understood and the disease has no specific therapy. Previous investigations have demonstrated that hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) and organic trisulfides are biologically active and have anti-inflammatory properties. Dimethyl trisulfide (DMTS) is an organic trisulfide found in some vegetables which also has analgesic effects.

Our aim was to investigate whether DMTS could alleviate the severity of experimental AP. AP was induced in FVB/N mice (n=6-8) by 8 or 10 hourly intraperitoneal (ip.) injections of 50 µg/kg cerulein. Some animals with AP received two intramuscular (im.) injections of 50, 75, or 100 mg/kg DMTS with an interval of 3 hours, the first DMTS injection was given at the time of AP induction. A group of animals received only DMTS. Control animals were injected ip. with physiological saline and/or vehicle instead of cerulein or DMTS, respectively. Animals were sacrificed 12 hours after the first cerulein injection. Laboratory and histological parameters were measured to evaluate disease severity.

DMTS treatments at doses of 2x75 and 2x100 mg/kg in animals with AP significantly reduced the pancreatic necrosis, edema and leukocyte infiltration compared to the AP group which did not receive DMTS. However, 2x50 mg/kg DMTS did not significantly affect the severity of AP. Our results suggest that DMTS could be a promising drug candidate in the treatment of AP. Further studies are needed to enhance the efficacy of DMTS and to reveal its mode of action. This study was supported by NKFIH, MTA, GINOP and EFOP (Live Longer).

---

### **P1.65 A TRPA1 receptorok gyulladáscsökkentő szerepe imiquimoddal kiváltott pszoriázis-szerű dermatitiszben**

Kemény Ágnes<sup>1,2</sup>, Horváth Szabina<sup>3</sup>, Komlódi Rita<sup>1</sup>, Xenia Kodji<sup>4</sup>, Sándor Zoltán<sup>1</sup>, Szőke Éva<sup>1</sup>, Perkecz Anikó<sup>1</sup>, Pintér Erika<sup>1</sup>, Gyulai Rolland<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet; <sup>2</sup>Orvosi Biológiai Intézet; <sup>3</sup>Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Intézet; <sup>4</sup>King's College, London

A Tranziens receptor potenciál ankyrin 1 (TRPA1) és vanilloid 1 (TRPV1) ioncsatornák jelen vannak a bőr számos sejtfeleségén. Ezen TRP csatornák aktivációja hozzájárul a bőr különböző gyulladásos folyamataihoz. Munkánk célja volt megvizsgálni a TRPA1 és TRPV1 szerepét az imiquimoddal (IMQ) kiváltott pikkelysömör-szerű bőrgyulladásban.

Az Aldara (5% IMQ) krémet Finn kamrákban alkalmaztuk TRPA1-/-, TRPV1-/- és TRPA1/V1 KO egerek hátbőrén a megfelelő vad típusú kontroll csoportokkal együtt. Az infiltrációt és a vérátáramlást mikrométerrel vagy lézer Doppler segítségével mértük naponta. Az IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-22 és IL-23 mRNS expresszióját RT-PCR készülékkel határoztuk meg. Kloroacetát észteráz festést és CD4 jelölést végeztünk a fixált bőrmintákon. Mértük a Ca<sup>2+</sup> beáramlását TRPA1-et vagy TRPV1-et expresszáló CHO sejteken. Az IMQ-indukálta centrális aktivációt Iba-1 expresszió mértékével határoztuk meg hátsó gyöki ganglion (DRG) mintákban.

A pszoriázis-szerű gyulladás fokozódott a TRPA1-/- csoportban vagy TRPA1 szelektív antagonisták kezelés után. A tünetek csökkentek a TRPV1-/- és a TRPA1/V1 KO egerekben. A TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  és IL-22 expressziója nőtt a TRPA1-/- mintákban, de az IL-17 és IL-23 hasonló volt a KO és a vad csoportban. Gyulladásos sejtbeszűródés volt megfigyelhető az epidermiszben és a dermiszben. Az IMQ Ca<sup>2+</sup> beáramlást váltott ki a TRPA1+ CHO sejteken, de a TRPV1-et expresszálóban nem. A TRPA1 hiánya fokozta az Iba-1 makrofág aktivációs marker szintjét a DRG mintákban.

Bizonyítottuk, hogy az IMQ direkt módon aktiválja a TRPA1 receptort, de a TRPV1-et nem. A TRPA1-nek védő hatása van ebben a modellben, mely neurális és nem-neurális TRPA1+ sejtek aktivációjával valósul meg. A TRPV1 receptor elengedhetetlen az IMQ-indukált pszoriázis-szerű reakció kialakulásához.

---

### **P1.66 Liposzomás készítményekkel okozott pszeudoallergia és a komplement aktiváció hatásainak összehasonlítása egérben**

Órfi Erik<sup>1,2</sup>, Mészáros Tamás<sup>2</sup>, Dézsi László<sup>1,2</sup>, Fülöp Tamás<sup>2</sup>, Rosivall László<sup>1,2,3</sup>, Szabó János<sup>1,2,3</sup>, Szénási Gábor<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kórélettani Intézet; <sup>2</sup>Nanomedicina Kutató és Oktató Központ, Semmelweis Egyetem, Budapest; <sup>3</sup>SeroScience Kft, Budapest

**Célkitűzés:** Az Európai Gyógyszerügynökség 2006 óta ajánlásokat tesz liposzómák preklinikai vizsgálatára, mivel az i.v. beadott liposzomás gyógyszerek a betegek egy részében súlyos, a keringést

is érintő mellékhatást okoznak. A mellékhatásokat részben a komplement (C) rendszer közvetíti, ezért komplement aktiváció-függő pszeudoallergiának (CARPA) nevezzük. Célunk a CARPA és a direkt C aktiválók hatásának összehasonlító vizsgálata volt. **Módszerek:** Pentobarbitállal (60mg/kg i.p.) altatott hím NMRI egereket a v. jugularisba adott „liposzómás” amfotericin B-vel (Abelcet, Ambisome, 30 ill. 300 mg/kg) ill. C aktiválókkal (kobra mérge faktor (CVF, 100 U/kg), zymosan, 30 mg/kg) kezeltünk. A vérnyomást az a. carotisban regisztráltuk. Más állatoktól vért vettünk, és a komplement aktivációt egér specifikus C3a ELISA (TECOMedical) teszttel mértük. **Eredmények:** A CVF és a zymosan már 3 percnél jelentős, 5x-20x C3a koncentráció-emelkedést okoztak, míg az Abelcet és Ambisome kisebb mértékű, 2x C aktivációhoz vezetett, ami 10-30 perc között már nem változott. A korai keringési hatások csúcsa minden esetben 2-4 percnél volt. A zymosan és a CVF kezelés után 20%-os ill. 43%-os hipertenziót regisztráltunk, majd vérnyomás 6-9 perc után gyorsan csökkent, és hipotenzív sokk alakult ki. Az Abelcet és az Ambisome esetében a vérnyomás 25 % ill. 35 %-kal emelkedett, de 10-15 percen belül visszatért a kiindulási értékekre. **Konklúzió:** A liposzómás gyógyszerek az egérben is CARPA-t okoztak, de csak kismértékben aktiválták a C rendszert. Hipotézisünk szerint csak a direkt C aktiválók beadása után keletkeznek nagy mennyiségben vérnyomás-csökkentő hatású C komponensek (C5a), ami a C5a receptorokat serkentve hipotenzív sokkot okoz.

---

#### **P1.67 Az ARHGAP25 hiánya csökkenti a rheumatoid arthritis tüneteit egér modellben**

Csépányi-Kömi Roland, [Pusztai Réka](#), Svanya Tim, Lévay Petra, Wisniewski Éva, Ella Krisztina, Sűdy Ágnes, Ligeti Erzsébet

*Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest*

#### **Bevezetés**

A munkacsoportunk kutatásának középpontjában az ARHGAP25, egy a Rac-ot szabályozó GTPáz aktiváló fehérje áll, mely elsősorban leukocitákban fejeződik ki. Korábbi eredményeink szerint az ARHGAP25 nélkülözhetetlen szabályozója a neutrofil granulociták extravazációjának, fagocitózisának és szuperoxid termelésének. Eddigi eredményeink felvetik, hogy az ARHGAP25-nek jelentős szerepe lehet a komplex, gyulladással járó folyamatokban is, így jelen munkánk során célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk ezen fehérje szerepét egy komplex, gyulladással járó betegségmodellben.

#### **Anyag és módszer**

A kutatások során szérum-transzfer arthritis egérmodellt alkalmaztunk. A kísérletekhez használt ARHGAP25-hiányos (KO) egértörzset a Knockout Mouse Project (KOMP)-től vásároltuk. Az arthritis indukciójához a K/BxN egértörzsből nyert szérumot használtuk, majd ezt követően 10 napon keresztül mértük az állatok bokavastagságát, valamint klinikai pontszámmal jellemeztük a gyulladás mértékét. A betegség okozta funkcióvesztést a rácson történő kapaszkodás képességével vizsgáltuk. A gyulladás helyére vándorló leukociták számát, illetve az ezen sejtekben mérhető filamentáris aktin mennyiségét áramlási citométerrel vizsgáltuk.

#### **Eredmények**

Az ARHGAP25 hiánya esetén azt tapasztaltuk, hogy a gyulladás mértékét jellemző klinikai pontszám, valamint a betegség mértékével arányos boka-megvastagodás szignifikánsan csökkent a WT állatokhoz képest. A végtag funkcióvesztése ugyancsak szignifikánsan kisebb volt a KO állatokban a WT-hez képest. Az ARHGAP25 hiányában csökkent a gyulladt ízületbe történő leukocita bevándorlás, valamint ezen leukocitákban a filamentáris aktin mennyisége.

#### **Következtetés**

Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az ARHGAP25 az elemi fagocita funkciók mellett elengedhetetlen résztvevője a komplex, gyulladással járó betegségek, így a rheumatoid arthritis patomechanizmusának is.

Támogatás: OTKA K108382

---

### **P1.68 A tribbles homolog 3 (TRIB3) aktivátor honokiol vizsgálata humán szebocitákon**

Tóth Kinga Fanni<sup>1</sup>, Faragó Petra<sup>1</sup>, Ádám Dorottya<sup>1</sup>, Sárkány Fruzsina<sup>1</sup>, Markovics Arnold<sup>1</sup>, Jack L. Arbiser<sup>2</sup>, Christos C. Zouboulis<sup>3</sup>, Oláh Attila<sup>1</sup> és Bíró Tamás<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Debrecen, Magyarország; <sup>2</sup>Department of Dermatology, Emory University School of Medicine, Winship Cancer Institute, Atlanta Veterans Administration Health Center, Atlanta, GA, USA; <sup>3</sup>Departments of Dermatology, Venereology, Allergology and Immunology, Brandenburg Medical School Theodore Fontane, Dessau, Németország; <sup>4</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Immunológiai Intézet, DE-MTA „Lendület” Sejtélettani Kutatócsoport, Debrecen, Magyarország

**Bevezetés:** A közelmúltban kimutattuk, hogy kannabidiol (CBD) a faggyúlipid-termelés (FLT), a proliferáció és a gyulladás egyidejű gátlásával képes komplex anti-acne hatások kialakítására. A honokiol (HNK) egy *Magnolia* (liliomfa) fajokban megtalálható vegyület, amelynek számos kedvező (egyebek mellett tumorelles) biológia hatását írták már le. Újabb tanulmányok a HNK hatásait (legalábbis részben) a tribbles homolog 3 (TRIB3) pszeudokináz aktiválásával hozták összefüggésbe. Tekintettel arra, hogy a TRIB3 fontos szerepet játszik a CBD anti-acne hatásainak kialakításában, jelen kísérleteink során a célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a HNK humán, immortalizált SZ95 szebociták biológiai folyamataira gyakorolt hatásait.

**Anyag és módszer:** Az SZ95 szebociták életképességét és proliferációját MTT-, illetve CyQUANT-assay-vel, a FLT-t Nile Red jelöléssel, a gyulladáscitokinek kifejeződését Q-PCR-ral, felszabadulásukat pedig ELISA technikával követtük nyomon.

**Eredmények:** Megállapítottuk, hogy a HNK 20  $\mu$ M-os koncentrációig nem csökkenti a szebociták életképességét (24 és 48 órás kezeléseket), azonban dóziszfüggő módon mérsékli a bazális FLT-t. A vegyület lehetséges anti-acne hatásait kutatva a következőkben megvizsgáltuk, hogy miként befolyásolja az arachidonsavval (AA) indukált, acne-t modellező, kórosan fokozott FLT-t. Megállapítottuk, hogy a HNK nem-citotoxikus koncentrációi (a CBD-hoz hasonlóan) kivédtek az AA lipogén hatását. Kimutattuk azt is, hogy a HNK kis, de szignifikáns mértékben csökkentette a szebociták proliferációját, így, tekintettel arra, hogy *in vivo* a faggyútermelést az egyedi sejtek FLT-e mellett a sejtek száma is nagymértékben befolyásolja, feltételezhető, hogy az *in vitro* tapasztalt liposztatikus hatása *in vivo* is megnyilvánulhat. Végezetül a HNK-nak a szebociták gyulladáscitokinek kifejeződésére gyakorolt hatásait vettük górcső alá lipopoliszachariddal (LPS) kiváltott *in vitro* modell gyulladásban. Előzetes eredményeink alapján a HNK szignifikánsan csökkentette több gyulladáscitokin (interleukin [IL]-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 és tumornekrózis faktor- $\alpha$ ) mRNS szintű expresszióját, illetve felszabadulását (IL-8), azaz gyulladásgátló hatásának bizonyult.

**Következtetés:** Eredményeink arra utalnak, hogy a TRIB3 aktivátor HNK komplex anti-acne hatásokkal rendelkezik, így (más TRIB3 aktivátorokkal együtt) felmerül esetleges jövőbeli alkalmazásának lehetősége az acne kezelésében.

**Támogatók:** NKFIH 120552, 121360, 125055, GINOP-2.3.2-15-2016-00015 "I-KOM Teaming"; Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (OA).

---

### **P1.69 A TRPV3 ioncsatorna aktivációja csökkenti a faggyúlipid-termelést, és gyulladásoos választ vált ki humán szebocitákban**

Oláh Attila<sup>1</sup>, Szántó Magdolna<sup>1</sup>, Tóth Kinga Fanni<sup>1</sup>, Kelemen Balázs<sup>1</sup>, Szöllősi Attila Gábor<sup>1</sup>, Pór Ágnes<sup>2</sup>, Kovács Ilona<sup>2</sup>, Christos C. Zouboulis<sup>3</sup>, Bíró Tamás<sup>4</sup>, Tóth István Balázs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Debrecen, Magyarország; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Patológiai Osztály, Debrecen, Magyarország; <sup>3</sup>Departments of Dermatology, Venereology, Allergology and Immunology, Brandenburg Medical School Theodore Fontane, Dessau, Németország; <sup>4</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Immunológiai Intézet, DE-MTA „Lendület” Sejtélettani Kutatócsoport, Debrecen, Magyarország

**Bevezetés:** A korábbiakban kimutattuk, hogy a tranziens receptorpotenciálú (TRP) ioncsatorna szuperfamilia több tagja (TRPV1 és TRPV4) is kifejeződik humán szebocitákon, aktiválódásuk pedig gátolja a faggyúlipid-termelést (FLT). A szintén a családhoz tartozó és a bőr különböző sejtjeleiségein (pl. epidermális keratinociták) megtalálható TRPV3 ioncsatorna expressziójáról és esetleges biológiai hatásairól azonban ez ideig semmilyen információ sem állt rendelkezésre. Jelen kísérleteink során ezért a célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a TRPV3 szerepét a humán szebociták biológiai folyamatainak szabályozásában.

**Anyag és módszer:** A humán, immortalizált SZ95 szebociták életképességét, FLT-ét és Ca<sup>2+</sup>-homeosztázisát rendre MTT-assay, Nile Red jelölés és Fluo-4 AM-alapú fluoreszcens Ca<sup>2+</sup>-mérés segítségével vizsgáltuk. A génextpressziót Q-PCR, immunhisztokémia és Western blot, a citokinfelszabadulást pedig ELISA technikával követtük nyomon. A TRPV3 szelektív géncsökkentéséhez siRNA transzfekciót végeztünk.

**Eredmények:** Kísérleteink kezdetén kimutattuk, hogy a TRPV3 mind mRNS, mind fehérje szinten kifejeződik *in vitro* humán szebocitákon, valamint *in situ* humán faggyúmirigyeken is. Különböféle TRPV3 aktivátorok (karvakrol [CRV], 2-aminoetoxidifenil-borát [2-APB]) segítségével igazoltuk azt is, hogy a csatorna funkcionálisan aktív, hiszen az agonisták alkalmazását jelentős Ca<sup>2+</sup>-beáramlás követte a szebocitákon. A csatorna biológiai hatásait vizsgálva kimutattuk azt is, hogy a TRPV3 aktiváció jelentősen csökkentette a különböző ágensekkel (pl. arachidonsav) indukált FLT-t, és fokozta egyes gyulladásoos citokinek mRNS szintű expresszióját (interleukin [IL]-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 és tumornekrózis faktor- $\alpha$ ), illetve felszabadulását (IL-6). A hatások a TRPV3 szelektív géncsökkentésekor jelentősen csökkentek.

**Következtetés:** Eredményeink alapján a TRPV3 a FLT egy új negatív regulátora, a csatorna aktivációja pedig jelentős gyulladásoos választ vált ki. Mindezek alapján a TRPV3 gátlása ígéretes terápiás eszköz lehet egyes bőrszárazsággal és gyulladással kísért betegségek kezelésében.

**Támogatók:** NKFIH 105369, 120187, 121138, 121360; GINOP-2.3.2-15-2016-00050; ÚNKP 17-4; Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (OA, SzM, TIB).

---

### **P1.70 A nikotinsav a „hydroxycarboxylic acid receptor 2” (HCA<sub>2</sub>) aktiválásával csökkenti a humán szebociták faggyúlipid-termelését**

Markovics Arnold<sup>1</sup>, Tóth Kinga Fanni<sup>1</sup>, Sós Katalin Eszter<sup>1,2</sup>, Magi József<sup>1</sup>, Gyöngyösi Adrienn<sup>3</sup>, Benyó Zoltán<sup>4</sup>, Christos C. Zouboulis<sup>5</sup>, Bíró Tamás<sup>3</sup> és Oláh Attila<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Debrecen, Magyarország; <sup>2</sup>Magyar Tudományos Akadémia, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest, Magyarország; <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Immunológiai Intézet, DE-MTA „Lendület” Sejtélettani Kutatócsoport, Debrecen, Magyarország; <sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Budapest, Magyarország; <sup>5</sup>Departments of Dermatology, Venereology, Allergology and Immunology, Brandenburg Medical School Theodore Fontane, Dessau, Németország

**Bevezetés:** A B3 vitaminkomplexbe tartozó nikotinsav (NA) széles körben használt szer a különféle diszlipidémiák kezelésében. Tekintettel arra, hogy a kezelés egyik lehetséges mellékhatása a bőrszárazság, a NA hiánya (pellagra) pedig gyakran jár az arcon található faggyúmirigyek (FM) megnagyobbodásával, jelen kísérleteink során arra voltunk kíváncsiak, hogy a NA miként befolyásolja bőr professzionális lipidtermelő sejtjei, a szebociták biológiai folyamatait.

**Anyag és módszer:** A humán, immortalizált SZ95 szebociták életképességét és proliferációját MTT- és CyQUANT-assay-vel, a sejthalált DilC<sub>1</sub>(5)-SYTOX Green, míg a faggyúlipid-termelést (FLT) Nile Red jelöléssel, a Ca<sup>2+</sup>-homeosztázist pedig Fluo-4 AM-alapú fluoreszcens jelöléssel vizsgáltuk. A génexpressziót Q-PCR és immunfluoreszcens jelölés, a citokinfelszabadulást pedig ELISA technikával követtük nyomon. A NA receptor „hydroxycarboxylic acid 2” (HCA<sub>2</sub>) kifejeződését siRNS transzfekcióval csendesítettük.

**Eredmények:** Kísérleteink kezdetén megállapítottuk, hogy 100 µM-os koncentrációig a NA a citotoxicitás veszélye nélkül alkalmazható (≤72h), és nem befolyásolja a homeosztatisztikus FLT-t, de jelentősen csökkenti számos lipogén, „pro-acne” ágens (pl. arachidonsav) által kiváltott, kórosan fokozott FLT-t és (más liposztatikumokhoz hasonlóan) Ca<sup>2+</sup>-beáramlást okoz. Kimutattuk azt is, hogy a NA kis, de szignifikáns mértékben csökkenti a szebociták proliferációját, azonban érdekes módon nem befolyásolja a vizsgált gyulladásos citokinek alapszintű, illetve lipopoliszachariddal indukált expresszióját (interleukin [IL]-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, tumornekrózis faktor-α) és felszabadulását (IL-6 és IL-8). A mechanizmus vizsgálata során megállapítottuk, hogy a szebociták mind mRNS, mind fehérje szinten kifejezik a NA fő receptorát, a HCA<sub>2</sub>-t, melynek szelektív géncsökkentése kivédte a NA liposztatikus és [Ca<sup>2+</sup>]<sub>IC</sub>-t fokozó hatását. Adataink tehát arra utalnak, hogy a NA celluláris hatásai humán szebocitákon a HCA<sub>2</sub> receptor aktiválásához köthetőek.

**Következtetés:** Eredményeink alapján a HCA<sub>2</sub> a humán szebociták biológiai folyamataink egy fontos, új szabályozója; a NA, valamint a HCA<sub>2</sub> szintetikus agonistái pedig kedvező mellékhatás-profilú, hatékony szerek lehetnek a fokozott faggyútermeléssel járó kórképek (pl. az acne) jövőbeli kezelésében.

**Támogatók:** NKFIH 120552, 121360, 125055, 112964, GINOP-2.3.2-15-2016-00050; Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (OA).

---

**P1.71 Neutrofil granulocitákból származó biológiailag ellentétes hatású extracelluláris vezikulák**  
Kolonics Ferenc Zoltán<sup>1</sup>, Lőrincz Márton Ákos<sup>1</sup>, Farkas Ádám Zoltán<sup>2</sup>, Farkas Veronika Judit<sup>2</sup>, Ligeti Erzsébet<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet, Budapest

Bevezetés

Az extracelluláris vezikulák (EV) a biológiailag aktív anyagok sejtek közötti transzportjának egy új lehetséges útját jelentik. Korábbi eredményeink alapján a neutrofil granulociták (PMN) előaktivációjuktól függően képesek antibakteriális tulajdonságokkal rendelkező és anélküli EV-k termelésére is. Több munkacsoport beszámolt különböző stimulusok hatására keletkező pro- és antiinflammatorikus PMN eredetű EV-kről. Munkánk során három különböző, jól jellemzett PMN eredetű EV populáció trombo- és immunmodulációs hatását vizsgáltuk.

Anyag és módszer

Humán PMN-eket opsonizált részecskékkel 20 percig vagy stimulus nélkül 20 percig illetve 24 óráig inkubáltunk. Differenciáló centrifugálással és szűréssel a sejteket eltávolítottuk, és a közepes méretű EV frakciót leüleptítettük. A különböző körülmények között keletkezett EV populációkat (aktivált sejtekből aEV, spontán termelt sEV, apoptotikus sejtekből apoEV) PMN, monocita vagy limfocita sejtekkel, illetve kevert humán vérplazmával inkubáltuk. Az EV-k felvételét és fagocitózisa, sejtvándorlásra, szuperoxid-termelésre és alvadásra gyakorolt hatását vizsgáltuk.

Eredmények

Az sEV és aEV is felvételre került mindhárom vizsgált sejtípusba. A PMN fagocitózis kinetikájára és maximális kapacitására nem volt szignifikáns hatása az EV-knek. Az aEV tendenciózusan erősebb sejtvándorlást váltott ki ellentétben az sEV-vel. A szuperoxid-termelést az aEV fokozta, az sEV és apoEV csökkentette. Az apoEV erős prokoaguláns hatást mutatott rekalcifikált plazmában tromboplasztin (TP) jelenlétében és nélküle is, míg az sEV csak a TP nélküli mintákban fokozta az alvadást, az aEV-nek pedig nem volt hatása az alvadásra.

Következtetés

Eredményeink rámutatnak, hogy humán PMN sejtek különböző EV populációkat adnak le, melyeknek szelektív és specifikus – esetenként akár ellentétes – hatása van egyes élettani folyamatokra.

---

### **P1.72 A systematic screen of FDA-approved drugs identifies novel inhibitors of macropinocytosis.**

Huiping Lin<sup>1</sup>, Pushpankur Ghoshal<sup>1</sup>, Bhupesh Singla<sup>1</sup>, Jessica Faulkner<sup>1</sup>, Mary Cherian-Shaw<sup>1</sup>, O'Connor Paul<sup>2</sup>, Jin-Xiong She<sup>3</sup>, Eric Belin de Chantemele<sup>1</sup>, and Gabor Csanyi<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Vascular Biology Center; <sup>2</sup>Department of Physiology; <sup>3</sup>Center for Biotechnology and Genomic Medicine; <sup>4</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Augusta University, United States

**Aims:** Macropinocytosis has been implicated in cardiovascular disorders, cancer, allergic diseases, viral and bacterial infections, and other pathologies. Unfortunately, the currently available inhibitors of macropinocytosis interrupt other endocytic processes and have non-specific endocytosis-independent effects. The goal of the present study was to perform a systematic screen of FDA-approved drugs to identify new, clinically relevant inhibitors of macropinocytosis. **Methods:** In the present study, 640 FDA-approved compounds were tested for their ability to inhibit macropinocytosis. A series of secondary assays were performed to confirm inhibitory activity, determine IC<sub>50</sub> values, and investigate cell toxicity. The ability of identified hits to inhibit phagocytosis, clathrin- and caveolin-mediated endocytosis was also investigated. **Results:** The primary and secondary screens identified 11 compounds that at ~10 μM concentration inhibit >95% of macropinocytotic solute internalization. Our results demonstrated that three lead compounds, namely imipramine, phenoxybenzamine, and vinblastine, potently inhibit (IC<sub>50</sub> ≤ 130 nM) macropinocytosis without exerting cytotoxic effects or inhibiting other endocytic pathways. Mechanistically, we found that imipramine inhibits translocation of ADP-ribosylation factor 6 to the plasma membrane and prevents membrane ruffle formation, a critical early step leading to initiation

of macropinocytosis. Finally, imipramine has been shown to inhibit macropinocytosis in multiple cell types, including cancer cells, dendritic cells, and macrophages. Conclusions: We anticipate that imipramine will prove useful as a pharmacological tool to more fully discern the role of macropinocytosis in pathological processes. This study also suggests that imipramine and potentially other tricyclic antidepressants might be compelling candidates for repurposing as therapeutic agents in pathological processes involving macropinocytosis.

---

### **P1.73 Az extrakorporális keringést követő gyulladással válasz befolyásolása metán kezeléssel klinikailag releváns nagyállat modellben**

Érces Dániel<sup>1</sup>, Bari Gábor<sup>2</sup>, Varga Gabriella<sup>1</sup>, Szűcs Szilárd<sup>1,2</sup>, Varga Zoltán<sup>1</sup>, Boros Mihály<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>SZTE ÁOK Sebészeti Műtéttan, Szeged; <sup>2</sup>SZTE ÁOK II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Szívsebészeti Osztály, Szeged

**Bevezetés:** A szívsebészeti műtétekben alkalmazott extrakorporális keringés (ECC) alatt a vér érintkezése az ECC-berendezés idegen felületeivel gyulladással kapcsolatos kaskádrendszereket aktivál. Az így kialakuló szisztémás reakció befolyásolása nagy jelentőségű az invazív beavatkozások szövődésének mérséklésére. Első célunk egy *in vivo* ECC modell kialakítása volt, hogy ECC-t követően klinikailag releváns körülmények között megvizsgáljuk a korábbi tanulmányainkban gyulladáscsökkentő hatásának bizonyult exogén metán alkalmazásának következményeit.

**Módszerek:** Kísérleteinket altatott, lélegeztetett, hemodinamikailag monitorozott törpesertések két csoportján (n=5, mindkettő) végeztük. Centrális ECC kanulálás után 120 perc ECC-t követően 180 percre figyeltük meg az állatokat. A kezelt csoport egyedeként az ECC alatt az oxigenátoron átáramoltatott oxigénhez 2,5%-os metán-levegő gázkeveréket adagoltunk. A post-ECC szakasz során szükség szerint a keringés támogatására pozitív inotróp kezelést alkalmaztunk (Arterenol). A kísérletek végén ileum és szív biopsziákat vettünk biokémiai (mieloperoxidáz (MPO) és xantin-oxidoreduktáz (XOR) enzim) vizsgálatokra.

**Eredmények:** Az ECC-t követő 3. órában az ileumban és a szívben is jelentősen emelkedett az MPO és XOR enzimek aktivitása, azonban a metánnal kezelt csoportban az ileum MPO aktivitás (M=2,285±0,2 vs M=3,260±0,6), valamint az ileum (M=3,54±1,6 vs M=10,45±1,4) és szív (M=0,9±0,5 vs M=3,0±1,2) XOR aktivitás szignifikánsan alacsonyabb volt a kezeletlen csoport értékeihez képest. A kezelt állatok esetében a post-ECC időszakban jelentősen kisebb (~ 30%) pozitív inotróp igény jelentkezett.

**Megbeszélés:** Kísérletes nagyállat modellünk alkalmas a klinikai ECC következményeinek, köztük az ECC-t követő gyulladással válasz vizsgálatára. Eredményeink szerint az ECC alatt alkalmazott metán kezelés hatékonyan csökkenti az oxidatív stressz jellegzetes biokémiai paramétereinek változásait.

**Támogatók:** OTKA K104656; NKFIH K116861; GINOP 2.3.2-15-2016-00034; EFOP 3.6.2.

---

### **P1.74 A kéz másodfokú égési sérülésének kezelése ezüst tartalmú habkötszer és cink tartalmú gél kombinált használatával gyermekkorban**

Csenkey Alexandra<sup>1,2</sup>, Vajda Péter<sup>1</sup>, Juhász Zsolt<sup>1</sup>, Józsa Gergő<sup>1</sup>, Garami András<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika, Manuális Tanszék, Sebészeti Osztály; <sup>2</sup>PTE ÁOK Transzlációs Medicina Intézet, Pécs

**Bevezetés:** Az égési sérülés a szövetek olyan károsodása, amit hő, elektromos áram, vegyi anyagok, súrlódás vagy sugárzás okozhat. Magyarországon, mint világszerte általában, a gyermekek között az 5

évesnél fiatalabb korosztály a leginkább érintett. Napjainkban számos kötszer érhető el a másodfokú égési sérülések konzervatív kezeléséhez. Jelen vizsgálatunkban az ezüst tartalmú habkötszer és cink tartalmú gél kombinált használatának hatékonyságát tanulmányoztuk a seb gyógyulásának és a szükséges altatások számának figyelembe vételével.

Anyag és módszer: A pécsi gyermeksebészeti osztályon 2014 január 1. és 2017. január 31. között 37 gyermek konzervatív kezelése történt Aquacel Ag Foam antimikrobiális habkötszerrel és Zn-hialuronát tartalmú Curiosa géllal. Minden beavatkozás a betegek beleegyezésével és az intézményi bíráló bizottság jóváhagyásával történt. A betegek többsége 5 év alatti gyermek, a fiú-lány arány 27:10 volt, amely összhangban áll az irodalmi adatokkal.

Eredmények: A 37 gyermek közül egy esetben sem alakult ki sebfertőzés az alkalmazott kezelés mellett. A kezelést követő 6-7. npra teljes hámosodást figyeltünk meg. A kötszer minden esetben elősegítette az epitelizációt. A Zn-hialuronát gél további előnye volt, hogy fokozta a sejtek regenerációját, és meggátolta a habkötszer sebbe való letapadását. A kötőscserék számának csökkenése miatt az altatások száma jelentősen alacsonyabb volt.

Következtetés: Eredményeink alapján az általunk alkalmazott speciális kötszer-kombináció egy hatékony, gyermekbarát, kevesebb altatással járó, kedvező kozmetikai eredményt nyújtó, költséghatékony módszer a másodfokú égések kezelésében.

Támogatás: FK 124483, UNKP-17-4-III-PTE-33.

---

### **P1.75 Expression of Nod like receptors in C2C12 cells after cytokine treatment**

Maglóc Muzamíl, Kovács Gergő, Gönczi Mónika, Csernoch László, Benkő Szilvia

*Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen*

Introduction: Myoinjury induces inflammatory responses. Nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs) are a specialized group of intracellular proteins that play a critical role in the regulation of the host innate immune response. We know that the inflammation has a very profound role in both myogenesis and regeneration. Whether these NLR,s impact the immune response in muscle is not known.

We aimed to investigate the basal expression of NLRs and their induction via cytokine treatment in cultured murine skeletal muscle cell line C2C12.

Methods: We performed experimental studies on C2C12 myoblast and myotube muscle cells using LPS, IL-1 $\beta$  or IFN-gamma treatment. Cells were collected for analyzing NLR expression using RT-QPCR technique, while supernatant was used to measure cytokine production using ELISA method.

Results: Our results show that many of the NLRs are already expressed in these cells even without stimulation, however some of them (like NLRP3) requires cell stimulation for expression.

Interestingly, we also found NLRs that of expression was significantly reduced following cell activation.

Conclusion: Our preliminary data favoures the notion that NLR,s should regulate immune response via both upregulation and downregulation to adjust roles in both muscle regeneration and degeneration. These data provide *in vitro* evidence supporting an association between NLR expression and cytokine production in skeletal muscle

Funded by: OTKA K-129176 to BS, Stipendium Hungaricum SH- 135438 fellowship to MM, GINOP-2.3.2-15-00044, János Bolyai Fellowship to BS

---

### **P1.76 Role of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase-1 in TNBS-induced colitis in rat colon**

Amin Al-awar<sup>1</sup>, Nikoletta Almási<sup>1</sup>, Renata Szábo<sup>1</sup>, Zsolt Murlasits<sup>2</sup>, Szilvia Török<sup>1</sup>, Anikó Pósa<sup>1</sup>, Csaba Varga<sup>1</sup>, Krisztina Kupai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Szeged University, Faculty of Science and Informatics, Department of Physiology, Anatomy and Neuroscience, H-6726, Szeged, Hungary;* <sup>2</sup>*Laboratory Animal Research Center, College of Arts and Sciences, Qatar University, Doha, Qatar*

**Introduction** Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by impaired function of intestinal barrier. In addition to the changes in some of the proteins during inflammation like high mobility group box-1 protein (HMGB1) and NADPH oxidase 4 (NOX4), nuclear factor NF-κB acts as a key transcription factor in the production of pro-inflammatory mediators, and its regulated activity through ubiquitin-proteasome system and ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase (UCHL-1) stands as an important link in inflammatory processes. Therefore, the aim of the present investigation was to study the changes in HMGB1, NOX4 and UCHL-1 and NF-κB - inflammatory mediators in TNBS-induced inflammation in rat colon.

**Materials and Methods** Male wistar rats were divided into three groups: Absolute control (ABS), 2,4,6-Trinitrobenzenesulfonic acid (10 mg TNBS in 250 ul 50 % EtOH) to induce colitis, and ethanol (50% EtOH) treated groups. Three days after treatment, animals were subjected to cervical dislocation and colon samples were collected for lesion measurement and protein expression level of HMGB1, NOX4, UCHL-1, and NF-κB subunits (p65, p105, p50) by western blot analysis.

**Results** Results of HMGB1 and NOX4 proteins showed no significant change in protein expression in EtOH and TNBS groups compared to ABS control group, while a significant increase in UCHL-1 expression was clearly displayed in TNBS group ( $623.93 \pm 56.16 \text{ mm}^2$ ) compared to ABS control group ( $362.40 \pm 117.50 \text{ mm}^2$ ), but not in EtOH group. Similarly, protein expression of NF-κB (p65) increased significantly only in TNBS group ( $380.72 \pm 41.8 \text{ mm}^2$ ) vs. ABS control group ( $208.92 \pm 50.12 \text{ mm}^2$ ). Western blot results of NF-κB p105 and p50 subunits revealed a significant increase in the expression level of both precursors in TNBS vs. ABS control; p105 ( $519.14 \pm 49$  vs.  $320.02 \pm 27 \text{ mm}^2$ ) and p50 ( $1125.35 \pm 52.4$  vs.  $934.51 \pm 64.09 \text{ mm}^2$ ), respectively.

**Conclusion** Colitis is associated with excessive proteolysis that can lead to pathological gastrointestinal conditions, causing an increased expression of some deubiquitinating enzymes like UCHL-1.

**Acknowledgements** This research was supported by GINOP-2.3.2-15-2016-00030

---

### **P1.77 A κ opioid receptor (KOR) hatásainak vizsgálata humán epidermális keratinocitákon**

Sárkány Fruzsina<sup>1</sup>, Ádám Dorottya<sup>1</sup>, Tóth Kinga Fanni<sup>1</sup>, Faragó Petra<sup>1</sup>, Michael Soeberdt<sup>2</sup>, Christoph Abels<sup>2</sup>, Oláh Attila<sup>1</sup> és Bíró Tamás<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Debreceni Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Debrecen, Magyarország;* <sup>2</sup>*Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel, Bielefeld, Németország;* <sup>3</sup>*Debreceni Egyetem, ÁOK, Immunológiai Intézet, DE-MTA „Lendület” Sejtélettani Kutatócsoport, Debrecen, Magyarország*

**Bevezetés:** Egyes, a közelmúltban publikált adatok alapján κ opioid receptor (KOR) kifejeződik humán epidermális keratinocitákon, expressziója pedig a viszketés súlyosságával arányosan csökken pikkelysömörös betegek lézionális hámjában. Ezen eredmények alapján felmerül, hogy a homeosztatikus KOR jelátvitel csökkenése hozzájárulhat egyes gyulladás- és viszketésmediátorok

hámsejtekből történő fokozott felszabadulásához, és ezzel számos bőrgyulladás kialakulásához, illetve rosszabbodásához. Mindezek ismeretében jelen kísérleteink során a célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a KOR szerepét a hámsejtek gyulladási folyamatainak szabályozásában.

**Anyag és módszer:** Kísérleteinket humán, immortalizált HaCaT keratinociták, valamint egy specifikus KOR agonista (nalfurafin; [NALF]) és antagonistá/inverz agonista (nor-BNI) felhasználásával végeztük. Az életképesség és a proliferáció vizsgálatára MTT- és CyQUANT-assayt, míg a sejthalál folyamatok nyomon követésére DiIC<sub>1</sub>(5)-SYTOX Green jelölést és glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD)-felszabadulás assay-t végeztünk. A KOR expressziót Western blottal, a gyulladási választ pedig Q-PCR-rel monitoroztuk.

**Eredmények:** Kísérleteink kezdetén megerősítettük, hogy a KOR valóban expresszálódik humán keratinocitákon. Megállapítottuk továbbá, hogy a NALF 10 µM-os koncentrációig nem csökkenti a keratinociták életképességét (24-48h), és nem befolyásolja a sejtproliferációt sem (24-72h). Ezt követően az esetleges korai, sejtszámváltozással még nem járó apoptotikus és nekrotikus folyamatok kizárására DiIC<sub>1</sub>(5)-SYTOX Green jelölést, valamint G6PD-felszabadulás assay-t végeztünk, és kimutattuk, hogy a NALF nem indukál sejthalál folyamatokat (≤10 µM; 24-48 órás kezelések). Miután meggyőződünk róla, hogy a NALF széles koncentrációtartományban a citotoxicitás veszélye nélkül alkalmazható, kísérleteink második felében megvizsgáltuk, hogy miként befolyásolja a hámsejtek gyulladási folyamatait. Megállapítottuk, hogy a NALF hatékonyan csökkenti számos gyulladási citokin (interleukin [IL]-1α, IL-1β, IL-8 és tumornekrózis faktor-α) up-regulációját a Toll-like receptor 3 aktivátor poly-(I:C)-vel indukált gyulladási válasz során (24h), a hatás pedig a KOR szelektív inverz agonista nor-BNI együttes alkalmazásával kivédhetőnek bizonyult.

**Következtetés:** Eredményeink alapján a KOR egy ígéretes, új terápiás célpont lehet a bőr különféle gyulladással járó kórképeinek jövőbeli kezelésében.

**Támogatók:** NKFIH 120552, 121360, 125055, GINOP-2.3.2-15-2016-00015 "I-KOM Teaming"; Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel; Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (OA).

---

### **P1.78 Immunsejtek és szubcelluláris partikulák antibakteriális hatásának vizsgálatára kidolgozott új, áramlási citometrián alapuló módszer**

Szeifert Viktória, Lőrincz M. Ákos, Bartos Balázs, Ligeti Erzsébet  
*Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest*

**Bevezetés:** Biológiai minták antibakteriális hatásának meghatározása a jelenleg széles körben alkalmazott módszerekkel is kihívást jelentő feladat. Munkacsoportunk által leírt neutrofil granulocita (PMN) eredetű extracelluláris vezikulák (EV-k) antibakteriális hatásának dóziszfüggését vizsgálva dolgoztunk ki egy áramlási citometrián alapuló módszert, ami erre a problémára megoldást kínálhat. Az új eljárást két másik általánosan elterjedt módszerrel összehasonlítva validáltuk, különös tekintettel a reprodukálhatóságra és a szórásra.

**Anyag és módszer:** Kísérleteink során egészséges donorokból preparált sejteket használtunk. A PMN-ek, illetve a belőlük lefűződő EV-k antibakteriális hatását *S. aureus* és *E. coli* törzseken vizsgáltuk. Vizsgáltunk továbbá vad és NOX2-hiányos egér csontvelőből preparált PMN-eket. Az EV-k preparálását kétlépcsős centrifugálással végeztük, és hatásuk dóziszfüggésének vizsgálatához a mintákból különböző hígításokat készítettünk. A minták antibakteriális hatását 40 perces baktériummal történő koinkubáció után mindkét módszerrel meghatároztuk. Korábban kidolgozott módszerünkkel 12 órán keresztül követtük a minták optikai denzitásának változását

spektrófotométerben, emellett klasszikus CFU számolást is végeztünk. Az áramlási citometriás módszerünk során azonos térfogatban mértük meg a baktériumszámot a kiindulási mintában, majd a koinkubációt követően. Megbízhatóbb meghatározás érdekében a baktériumokat fluoreszcensen jelöltük, vagy GFP-t expresszáló *S. aureus* törzset (USA300) használtunk. Az eredményekből mindkét esetben százalékosan fejeztük ki az antibakteriális hatást.

**Eredmények:** Az elvégzett korreláció-analízisek során a regressziós együttható minden esetben 0,9 feletti értéknek adódott, emellett az új, áramlási citometriás módszerrel kapott eredmények szórásai szignifikánsan kisebbnek adódtak. Az EV-k hatásában dóziszfüggést figyeltünk meg az *S. aureus* törzsek esetén.

**Következtetés:** A PMN-ek, és a belőlük származó EV-k dóziszfüggő antibakteriális hatásának meghatározása során egymással kiválóan korreláló eredményeket kaptunk. Az áramlási citometrián alapuló új módszer eredményeinek kisebb szórása, jobb reprodukálhatósága, a teszt nagyobb áteresztőképessége, valamint gyorsasága komoly előnyt jelent az antibakteriális hatás kutatási és klinikai célú vizsgálataiban. A teszt például alkalmas lehet krónikus granulomatózis (CGD), vagy egyéb immundeficienciák mérésére, diagnosztikájára is.

---

### **P1.79 *Circulus vitiosus* akut pancreatitisben: klinikai megfigyeléstől a kísérletes megerősítésig**

Rumbus Zoltán<sup>1,\*</sup>, Tóth Emese<sup>2,3,\*</sup>, Pótló László<sup>4</sup>, Vincze Áron<sup>5</sup>, Veres Gábor<sup>6</sup>, Czakó László<sup>3</sup>, Oláh Emőke<sup>1</sup>, Márta Katalin<sup>1,7</sup>, Mikó Alexandra<sup>1,7</sup>, Ifj. Rakonczay Zoltán<sup>8</sup>, Balla Zsolt<sup>8</sup>, Kaszaki József<sup>9</sup>, Földesi Imre<sup>10</sup>, Maléth József<sup>3,11</sup>, Hegyi Péter<sup>1,2,7</sup>, Garami András<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Transzlációs Medicina Intézet, ÁOK, PTE, Pécs; <sup>2</sup>Lendület Gasztroenterológiai Multidiszciplináris Kutatócsoport, MTA–SZTE, Szeged; <sup>3</sup>I. sz. Belgyógyászati Klinika, SZTE, Szeged; <sup>4</sup>Bioanalitikai Intézet, ÁOK, PTE, Pécs; <sup>5</sup>Gasztroenterológiai Tanszék, I. sz. Belgyógyászati Klinika, PTE, Pécs; <sup>6</sup>I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, SE, Budapest; <sup>7</sup>Transzlációs Medicina Tanszék, I. sz. Belgyógyászati Klinika, PTE, Pécs; <sup>8</sup>Kórélettani Intézet, SZTE, Szeged; <sup>9</sup>Sebészeti Műtéttani Intézet, SZTE, Szeged; <sup>10</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, SZTE, Szeged; <sup>11</sup>Lendület Eritrócyta Szignalizáció és Szekréció Kutatócsoport, MTA – SZTE, Szeged

\*Osztott első szerzők

**Bevezetés:** Az akut pancreatitist (AP) gyakran kísérik a sav-bázis egyensúly eltérései, azonban kevésbé ismert, hogy az artériás vér pH hogyan befolyásolja az AP kimenetelét. Az artériás vér pH és az AP kapcsolatát klinikai vizsgálatok metanalízisével vizsgáltuk, majd célul tűztük ki a vér pH és AP közötti összefüggés állatkísérletes vizsgálatát.

**Anyagok és módszerek:** PubMed, EMBASE és Cochrane Controlled Trials Registry adatbázisokban végeztünk irodalomkeresést 2017 januárjáig. Azokat a humán vizsgálatokat vontuk be meta-analízisünkbe, amelyekben az AP-ben szenvedő betegcsoportokban a pH státusz és az egyes kimenetek (mortalitási ráta, súlyossági pontszámok és kórházi napok száma) is szerepeltek. Új, krónikus metabolikus acidózis modellt dolgoztunk ki, illetve enyhe és súlyos AP-t indukáltunk egerekben. Laboratóriumi vizsgálatok mellett meghatároztuk a pancreas ödéma és nekrosis kiterjedését és a leukocytá infiltrációt szövettani metszetekben.

**Eredmények:** Tizenhárom klinikai vizsgálat közölt megfelelő adatot az AP betegcsoportokban (n=2311). A meta-analízis lényegesen magasabb mortalitást, emelkedett súlyossági pontszámot és hosszabb kórházi tartózkodást tárt fel az alacsonyabb vér pH és bázisfelesleg esetén AP-ben szenvedő betegekben (p<0.001 minden kimenetel esetében). A meta-regressziós vizsgálat szignifikáns negatív korrelációt igazolt a vér pH és a mortalitás között súlyos AP-ben. Egérmodellünkben a metabolikus

acidózis fokozta a pancreas károsodást enyhe és súlyos AP-ben, és vice versa, egerekben a súlyos AP tovább csökkentette a vér pH-t metabolikus acidózisban.

Következtetés: A metabolikus acidózis rontja az AP kimenetlét, míg a súlyos AP fokozza a vér pH csökkenését. Eredményeink új terápiás lehetőségekre hívják fel a figyelmet az ördögi kör megszakítása révén AP-ben.

---



Június 29. péntek

Szimposium II. - MMVBT szimpózium: A mikrokeringés szerepe agyi és perifériás kórállapotokban

### **S6 A mintázatfelismerő receptorok expressziója és inflammaszóma aktiváció agyi endotélsejtekben és pericitákban**

Nyúl-Tóth Ádám, Kozma Mihály, Molnár Kinga, Haskó János, Fazakas Csilla, Farkas E. Attila, Mészáros Ádám, Wilhelm Imola és Krizbai István

*MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biofizikai Intézet, Szeged*

#### Bevezetés

A neuroinflammáció a központi idegrendszeri megbetegedések egy igen fontos patogenetikai eleme. Ezen túlmenően az öregedésben, illetve kognitív és memória zavarokban is jelentős tényező lehet a gyulladás. A gyulladások inicializálásában fontos szerepe van a veleszületett immunrendszernek illetve e rendszer receptorainak, a mintázatfelismerő receptoroknak. Ezért célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a mintázatfelismerő receptorok expresszióját és szerepét a neurovaszkuláris egység két fontos alkotóelemében, az agyi endotélsejtekben és pericitákban.

#### Anyag és módszer

A mintázatfelismerő receptorok expresszióját és annak szabályozását agyi endotélsejtekben és pericitákban valós idejű polimeráz láncreakció segítségével vizsgáltuk. Az inflammaszóma aktivációt az aktív interleukin-1beta mennyiségi meghatározásával követtük nyomon, a funkcionális vizsgálatokhoz in vitro vér-agy gát modellt használtunk.

#### Eredmények

Az agyi endotélsejtek és periciták számos mintázatfelismerő receptort expresszálnak, amelyek expresszióját gyulladásos mediátorok szabályozzák. Az expresszált mintázatfelismerő receptorok között találhatóak olyan NOD-szerű receptorok is, amelyek inflammaszómaalkotókat alkotnak. Kimutattuk, hogy az agyi endotélsejtek képesek inflammaszóma aktiválására a kanonikus útvonalon, míg pericitákban az aktiváció nem-kanonikus útvonalon történik.

#### Következtetés

Eredményeink alapján arra következtetünk, hogy a neurovaszkuláris egység sejtjei fontos szerepet játszhatnak a központi idegrendszer gyulladásos folyamataiban.

---

### **S7 A mikrokeringési és mitokondriális reszuszcitáció lehetőségei szepszisben**

Kaszaki József, Poles Marietta, Juhász László, Tallósy Szabolcs Péter, Rutai Attila, Fejes Roland, Boros Mihály, Szabó Andrea

*Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Műtéttani Intézet*

A szepszis továbbra is az egyik vezető halálok az intenzív osztályokon világszerte, jelenleg sincs hatékony oki terápiája. A szepszis nem definitív betegség, sokkal inkább gyulladásos folyamatok rendkívül komplex kaszkádszerű láncolata, így a helyes diagnózis, a súlyosság megítélése nehézségbe ütközik az aspecifikus tünetek miatt. Szepszis során alapvető probléma az oxigénszállítás és felhasználás között kialakuló aránytalanság, amely szükségszerűen a sejtek energiaellátásában meghatározó szerepet játszó mitokondriumok károsodásához, így a sejtek energiadeficitjéhez vezet. A korai, hatékony ellátás alappillére az oxigénadósság megelőzése, felismerése és kezelése mind

globálisan, a makroszinteken, valamint a mikrokeringés, az endothelialis glikokalix és a mitokondriumok szintjén is. A szepszis kezelésének egyik fő célpontja ezért a szervezet oxigén- és energiaellátása lehet, a mikrokeringési és mitokondriális funkciózavarok együttes befolyásolása révén, amely a súlyos szervkárosodás és gyulladásos reakció csökkenését eredményezheti. A előadás célja, hogy áttekintést adjon a mikrokeringési és a mitokondriális zavar háttéréről és a kapcsolódó terápiás lehetőségekről, (1) a szepszis-indukálta gyulladásos biomarkerek farmakológiai hatástalanításáról, (2) endogén és szintetikus N-metil-D-aszpartát receptor antagonisták (3) és az endothelialis glikokalix megőrzését segítő célvezérelt folyadékterápia alkalmazásáról.

**Kutatási támogatás:** NKFIH K116689; GINOP-2.3.2-15-2016-00015; EFOP-3.6.2-16-2017-00006

---

## **S8 A terjedő depolarizációval járó intersticiális káliumhullám BK csatornákon keresztül valósul meg, és vazokonstriktiót indukál egér agykéregben**

Menyhárt Ákos,<sup>1</sup> Farkas Elek Attila<sup>2</sup>, Varga Dániel Péter<sup>1</sup>, Frank Rita<sup>1</sup>, Tóth Réka<sup>1</sup>, Bálint Armand Raffael<sup>1</sup>, Krizbai István,<sup>2</sup> Bari Ferenc<sup>1</sup>, Farkas Eszter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Agyi Keringés és Metabolizmus Kutatócsoport, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Általános Orvostudományi Kar & Természettudományi és Informatikai Kar, Szegedi Tudományegyetem;* <sup>2</sup>*A Véragy Gát Élettana és Kórlettana Kutatócsoport, Molekuláris Neurobiológia Kutatóegység, Biofizikai Intézet, Szegedi Biológiai Kutatóközpont – Az Európai Unió Kiválósági Központja, Magyar Tudományos Akadémia, Szeged*

Az idegszövetben az extracelluláris kálium szintjének ( $[K^+]_e$ ) markáns emelkedése ( $>20$  mM) az agyi erek összehúzódását okozza. A terjedő depolarizáció (spreading depolarization, SD), mely a sérült agyban kialakuló pathofiziológiai jelenség, a  $[K^+]_e$ -t a vazokonstriktív tartományba emeli, ám ennek szerepe az SD-t követő hemodinamikai válasz kialakításában nem tisztázott.

Célul tűztük ki, hogy azonosítsuk az SD-vel járó  $[K^+]_e$ -emelkedés vazoaktív hatását és az érválaszt kialakító szignalizációs kaszkádot.

Hím, altatott (1,5-2 % izoflurán, vagy 4 mg/kg Avertin) C57BL/6 egerek parietális kérge felett két koponyaablakot alakítottunk ki. Az SD-eket 1 M KCl topikális rámosásával váltottunk ki, miközben helyi mezőpotenciált,  $[K^+]_e$ -t és agyi vérátáramlást (cerebral blood flow, CBF) monitoroztunk ( $n=6$ ). Az SD-vel járó káliumhullámot kálium-szenzitív fluoreszcens festékkel (APG-2) tettük láthatóvá *in vivo* multifoton mikroszkópiában ( $n=5$ ). A BK csatornák szelektív gátlását topikális paxillin (500 nM) rámosásával valósítottuk meg.

Az SD-vel járó káliumhullám során az APG-2 fluoreszcencia-intenzitásának erősödése ( $0,14 \pm 0,03 \Delta F/F$ ) az interstíciumban  $38,01 \pm 10$  mM  $K^+$  koncentrációnak felelt meg. A kérgi arteriolák összehúzódása ( $16,4 \pm 3,2$  vs.  $6,7 \pm 5,1$   $\mu m$ ) térben és időben megfelelt az APG-2 fluoreszcencia-intenzitásának maximumával. A paxillin csökkentette az SD-vel járó  $[K^+]_e$  emelkedés amplitúdóját ( $29,7 \pm 5,4$  vs.  $37,0 \pm 3,5$  mM) és mérsékelte a CBF csökkenés mértékét ( $5,22 \pm 2,18$  vs.  $22,45 \pm 11,43$  %). Az SD-vel járó káliumhullám az arteriolák konstriktióját és a CBF csökkenését okozza. Eredményeink rámutatnak a BK csatornák meghatározó szerepére az SD-vel járó intersticiális  $K^+$  felhalmozódásban és azonosítják a BK csatornák részvételét az iszkémiás agysérülések kialakulásában.

---

## **S9 The effect of IGF-1 deficiency on the regulation of cerebral blood flow**

Toth, Peter

<sup>1</sup>Cerebrovascular Laboratory, Department of Neurosurgery, University of Pecs Medical School, Pecs Hungary; <sup>2</sup>Department of Translational Medicine, University of Pecs Medical School, Pecs, Hungary; <sup>3</sup>Reynolds Oklahoma Center on Aging, University of Oklahoma HSC, Oklahoma City, OK, USA

Aging impairs autoregulatory protection in the brain, which is associated with increased hypertension-induced cerebromicrovascular injury and neuroinflammation. IGF-1 levels decline with aging, however, the effects of IGF-1 deficiency on adaptation of autoregulatory function of cerebral arteries to high blood pressure remain elusive. We tested whether IGF-1 deficiency impairs autoregulatory protection, hypertension was induced in control and IGF-1 deficient mice (*Igf1<sup>fl/fl</sup>*+TBG-iCre-AAV8) by chronic infusion of angiotensin-II. In hypertensive control mice autoregulation of CBF was extended to higher pressure values and the pressure-induced constriction of isolated middle cerebral arteries (MCA) was increased. In hypertensive IGF-1 deficient mice autoregulation was disrupted, and MCAs did not show adaptive enhanced myogenic tone. In control mice the mechanism of adaptation to hypertension involved up-regulation of TRPC channels in MCAs and this mechanism was impaired in hypertensive IGF-1 deficient mice. 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). In summary, IGF-1 deficiency impairs autoregulatory protection in the brain of hypertensive mice, likely exacerbating cerebromicrovascular injury and neuroinflammation mimicking the aging phenotype.

---

## **S10 Impaired neurovascular coupling in aging: novel mechanisms**

Zoltan Ungvari<sup>1,2</sup>, Stefano Tarantini<sup>1</sup>, M Noa Valcarcel-Ares<sup>1</sup>, Andriy Yabluchanskiy<sup>1</sup>, Gabor A. Fulop<sup>1,3</sup>, Peter Hertelendy<sup>1,2</sup>, Peter Rabinovitch<sup>4</sup>, William E. Sonntag<sup>1</sup>, Eszter Farkas<sup>2</sup>, Anna Csiszar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Reynolds Oklahoma Center on Aging, University of Oklahoma HSC, Oklahoma City; <sup>2</sup>Department of Medical Physics and Informatics, University of Szeged, Szeged; <sup>3</sup>Division of Clinical Physiology, University of Debrecen, Debrecen; <sup>4</sup>Department of Pathology, University of Washington, Seattle

**Introduction:** Moment-to-moment adjustment of cerebral blood flow (CBF) via neurovascular coupling has an essential role in maintenance of healthy cognitive function. In advanced age increased oxidative stress and cerebromicrovascular endothelial dysfunction impair neurovascular coupling, likely contributing to age-related decline of higher cortical functions. There is increasing evidence showing that mitochondrial oxidative stress plays a critical role in a range of age-related cellular impairments, but its role in neurovascular uncoupling remains unexplored. The present study was designed to test the hypothesis that attenuation of mitochondrial oxidative stress may exert beneficial effects on neurovascular coupling responses in aging. **Methods:** To test this hypothesis 24 month old C57BL/6 mice were treated with a cell permeable, mitochondria-targeted antioxidant peptide (SS-31; 10 mg/kg/day, i.p.) or vehicle for 2 weeks. Neurovascular coupling was assessed by measuring CBF responses (laser speckle contrast imaging) evoked by contralateral whisker stimulation. **Results:** We found that neurovascular coupling responses were significantly impaired in aged mice. Treatment with SS-31 significantly improved neurovascular coupling responses by increasing NO-mediated cerebromicrovascular dilation, which was associated with significantly improved spatial working memory, motor skill learning and gait coordination. These findings are

paralleled by the protective effects of SS-31 on mitochondrial production of reactive oxygen species and mitochondrial respiration in cultured cerebromicrovascular endothelial cells derived from aged animals. Conclusions: Thus, mitochondrial oxidative stress contributes to age-related cerebromicrovascular dysfunction, exacerbating cognitive decline. We propose that mitochondria-targeted antioxidants may be considered for pharmacological microvascular protection for the prevention/treatment of age-related vascular cognitive impairment.

---

### **S11 A biglikán kardiocitoprotektív hatása szimulált iszkémia/reperfúziós károsodás ellen**

Gáspár Renáta, Pipicz Márton, Hawchar Fatime, Diószegi Petra, Csonka Csaba, Csont Tamás  
*Szegedi Tudományegyetem, ÁOK Biokémiai Intézet, MEDICS kutatócsoport, Szeged*

**BEVEZETÉS:** Az ateroszklerózis talaján kialakuló miokardiális infarktus során a szívizomsejtek pusztulásának farmakológiai mérséklése máig nem megoldott probléma. Egyes proteoglikánokról bebizonyosodott, hogy nem csak az extracelluláris mátrix strukturális alkotói, hanem különféle fiziológiás és patológiás folyamatokban alapvető szerepet játszó szignál molekulák is. Jelen tanulmányban a proteoglikán biglikán potenciális kardiocitoprotektív hatásának vizsgálatát tűztük ki célul.

**MÓDSZEREK:** Újszülött Wistar patkányok szívéből primer sejt kultúrákat készítettünk, melyeket előkezeltünk glikán oldalláncokat is tartalmazó biglikánnal, biglikán magfehérjével, kondroitin-szulfáttal, és dermatán szulfáttal, majd pedig 4 h szimulált iszkémiának és 2 h szimulált reperfúzióknak (I/R) tettük ki őket.

**EREDMÉNYEK:** A biglikán dózisfüggően mérsékelte a szimulált I/R következtében kialakuló sejtelhalást a szívizom tenyészetekben. A biglikán magfehérje ugyancsak védő hatást mutatott, azonban a GAG láncok nem. A biglikán magfehérje kedvezően befolyásolta a szimulált I/R hatását a nekrozis, apoptózis, mitokondriális membrán potenciál, autofágia, és oxidatív stressz markereire. A toll like receptor 4 (TLR4) szignalizáció farmakológiai gátlása mérsékelte a biglikán magfehérje kardiocitoprotektív hatását.

**KÖVETKEZTETÉS:** A biglikán kardiocitoprotektív hatással rendelkezik, s a védő hatásában a magfehérje által kiváltott TLR4 aktiváció fontos szerepet játszhat.

---

Előadások III.

### **E18 A szfingozin-1-foszfát potenciózó hatása az $\alpha_1$ -adrenoreceptorok által közvetített vazokonstriktóra**

Panta C. Rita<sup>1</sup>, Ruisanchez Éva<sup>1</sup>, Móré Dorottya<sup>1</sup>, Dancs Péter T.<sup>1</sup>, Balogh Andrea<sup>1</sup>, Stefan Offermanns<sup>2</sup>, Tigyi Gábor<sup>3</sup>, Benyó Zoltán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Budapest;* <sup>2</sup>*Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Bad Nauheim, Németország;* <sup>3</sup>*Department of Physiology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, USA*

**Bevezetés.** A szfingozin-1-foszfát (S1P) egy lipid mediátor, mely számos élettani folyamatban részt vesz. Munkánk során arra kívántunk választ adni, hogyan befolyásolja az erek alaptónusát, valamint az  $\alpha_1$ -adrenerg receptorok által közvetített vazokonstriktót. **Módszerek.** Felőtt hím egerekből preparált mellkasi aorta-szegmentumokon az S1P, valamint az  $\alpha_1$ -adrenerg agonista fenilefrin (PE)

hatásait vizsgáltuk miográf segítségével. A vizsgálatokat vad típusú (WT), S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub><sup>-</sup>, S1P<sub>3</sub><sup>-</sup>, receptorokra ill. Gα<sub>12/13</sub>, eNOS<sup>-</sup>, valamint LARG- és LSC RhoGEF fehérjékre knock out (KO) állatok erein végeztük. **Eredmények.** Alaptónusra adva az S1P (5 μM) nem okozott szignifikáns változást az értónusban. Ezzel szemben PE-el történő prekontrakció után, ép endotheliummal rendelkező WT erekben vazorelaxációt, míg endothel irtott és eNOS KO erekben az értónus további növekedését figyeltük meg. Az ezen megfigyelések alapján feltételezett potencírozó hatás vizsgálata során S1P-vel való inkubációt követően a PE-re adott kontrakciós válaszokban bekövetkező változásokat vizsgáltuk. A kontrakciós válaszok növekedését mértük vad típusú, valamint S1P<sub>1</sub>- és S1P<sub>3</sub>-KO erekben, míg S1P<sub>2</sub>-KO erekben a növekedés elmaradt. A jelátvitel vizsgálata során a potencírozó hatás hiányát tapasztaltuk Gα<sub>12/13</sub>-KO erekben, míg LSC KO erekben a potencírozódás megfigyelhető volt. Az S1P hatását gátolta a vele egyidejűleg alkalmazott Rho-kináz inhibitor Y-27632 (2 μM). Az S1P potencírozó hatásának tartósságát S1P-vel inkubált erekben PE 20 percnként történő ismételt adásával teszteltük. WT és S1P<sub>3</sub> KO erekben a válaszkészség az inkubációt követő 3 óra során is folyamatosan fokozott volt, míg S1P<sub>2</sub>-KO erekben nem volt megfigyelhető ez a jelenség. **Következtetések.** Az S1P önmagában az élő szervezetben előforduló koncentrációban nincs közvetlen hatással a nyugalmi értónusra, azonban képes megnövelni az α<sub>1</sub>-adrenoreceptor által közvetített vazokonstriktációt. A hatás az S1P<sub>2</sub> receptor - Rho-kináz jelátviteli útvonalon jön létre. A jelenség kórélettani jelentőségét jelzi, hogy a kontrakciós válaszok fokozódása még 3 órával az S1P kimosását követően is mérhető volt. **Kutatási támogatás:** OTKA K-112964, K-125174 és ÚNKP-17-2-I-SE-13.

---

### **E19 Az öregedés hatása a vese iszkémia-reperfúziós károsodására egerekben**

Kaucsár Tamás<sup>1,2</sup>, Tod Pál<sup>2</sup>, Róka Beáta<sup>1</sup>, Godó Mária<sup>2</sup>, Sárközy Henrietta<sup>2</sup>, Szénási Gábor<sup>2,\*</sup>, Hamar Péter<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest; <sup>2</sup>Kórélettani Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

**Bevezetés:** A stressz-adaptációs készség az öregedés során jelentősen beszűkül, ezért az öregedés hatását vizsgáltuk a vese iszkémia-reperfúziós károsodására egerekben.

**Anyag és módszer:** Felnőtt (9,4±0,3 hónapos, n=7) és öreg (28,5±1,2 hónapos, n=8) C57BL/6N egerek bal oldali vesehilusát 20 percig szorítottuk le, a jobb vese eltávolítása nélkül. Megmértük a műtét előtti és 7. napi plazma urea és vizelet NGAL értékeket. A reperfúzió 7. napján megvizsgáltuk a tubulus károsodást szövettani metszeteken (PAS, HE) valamint a KIM1 mRNS (qPCR) expressziót, és mértük (qPCR) a fibrózis (FN1), a proliferáció (PCNA) és a szenescencia (p21) mértékét a károsodott és a kontroll vesékben.

**Eredmények:** Az öreg egereknek magasabb volt a kiindulási vizelet NGAL koncentrációja (öreg: 285,7±93,8 ng/mgCrea vs. felnőtt: 78,0±9,1 ng/mgCrea, p<0.05) és az öreg egerek nem iszkémiás veséjében súlyosabb tubulus károsodást (p<0,05) és emelkedett KIM1 (8,3x; p<0,001), FN1 (2x; p=0.05) és p21 (3,8x; p<0,05) mRNS szinteket mértünk a felnőtt csoporthoz képest. A kiindulási időpontban a plazma urea szintben nem találtunk különbséget a két csoport között (öreg: 75,9±10,2 mg/dl vs. felnőtt: 57,6±5,3 mg/dl). Az IR hatására mindkét csoportban nőtt a tubulus károsodás (p<0.05), a KIM1 (felnőtt: 202x; öreg: 19,5x; p<0,0001), a FN1 (felnőtt: 8,5x; öreg: 3x; p<0,001), a PCNA (felnőtt: 1,6x; öreg: 1,4x; p<0,01) mRNS expresszió az ellenoldali vesében mérhető képest és a vizelet NGAL szint az iszkémia előtti értékekhez képest (öreg: 3817±1975 ng/mgCrea, p<0,0001; felnőtt: 2833±1201 ng/mgCrea, p<0,001). A p21 mRNS expresszió csak a felnőtt csoportban emelkedett az iszkémiás vesében (4,5x; p<0,01) az ellenoldali veséhez képest. Az iszkémia hatására

csak a plazma urea koncentráció volt magasabb az öreg csoportban ( $140,7 \pm 25,6$  mg/dl,  $p < 0,01$ ) a 7. napon, a felnőtt csoporthoz képest.

Következtetés: Az irodalmi adatokkal egybehangzó eredményeink jelentős tubulus károsodást és vesefunkció csökkenést igazoltak az idős egerek veséiben. Bár az IR okozta károsodás hasonlóan súlyos volt mind az öreg, mind a felnőtt egerek veséiben, a 7. napon csak az öreg csoportban észleltünk urea emelkedést meglévő ép jobb vese mellett. A jelenség hátterében zajló folyamatok megismerésére további kísérleteket tervezünk.

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-4-I-SE-79 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

---

## **E20 Humán láb vénás varikozitás betegség modellje patkányban**

Nádasy György<sup>1</sup>, Hetthéssy Judit<sup>2</sup>, Dörnyei Gabriella<sup>3</sup>, Patai Bettina<sup>5</sup>, Jäckel Márta<sup>6</sup>, Zoltan Varady<sup>7</sup> és Monos Emil<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Élettani Intézet; <sup>2</sup>Orthopédiai Klinika ÁOK; <sup>3</sup>Morphológiai és Élettani Tanszék ETK; <sup>4</sup>Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Semmelweis Egyetem Budapest; <sup>5</sup>Traumatológiai és <sup>6</sup>Pathológiai Osztály; Honvédkórház, Budapest; <sup>7</sup>Venenklinik, Frankfurt a.M., Deutschland

**Bevezetés:** A láb krónikus vénás betegségei a populáció csaknem negyedét érintik, mégis, mindmáig nincs ezen betegségeknek megfelelő állatkísérletes modellje. Varikózus vénás elváltozásokat szándékoztunk létrehozni patkányok vena saphena rendszerében részleges krónikus okklúzióval és ferde ketrecben való tartással. **Anyag és módszer:** Patkányok lábában a vena saphena főágát illetve a mély femoralis vena kezdeti szakaszát krónikusan 500 mikrométerre szűkítettük. A kialakult kollaterális vénás hálózatokat 4-8-12 hét elmúltával in situ videomikroszkópiával, methilénkék festéssel, Batson 17 plasztik feltöltéssel és szövettani metszeteken tanulmányoztuk. Egyes csoportokban 4 hetes ferde ketrecben való tartással fokoztuk a gravitációt. **Eredmények:** Kis vénák tömegeiből zegzugos megkerülő vénás hálózatok alakulnak ki, mely vénák közül a hemodinamikailag kedvezőbbek később megerősödnek. A vénás hálózatok növekedése 12 hétig időben növekvő ( $p < 0,01$ ), az újdonszerűtlen vénák fala denz elasztinban szegényebb ( $p < 0,01$ ) és érzékenyebbek a gravitációs terhelésre is. **Következtetés:** Saphena részleges okklúzióval *retikuláris vénás hálózatokat, seprűvénákat, hullámzó lefutású vénás szakaszokat, gravitációs terhelésükkel venaektáziát, a mélyvéna részleges okklúziójával inkompetens perforáns ágakat és pókvénákat* sikerült létrehozunk. Vizsgálataink valószínűsítik, hogy a krónikus vénás áramlási zavar során fellépő morfológiai remodellálás folyamatában lévő vénafal meggyengült, gravitációs nyomásterhelésre érzékenyebb és ez segíti elő a korai és késői varikózus morfológia kialakulását.

OTKA 32019, 42670, Magyar Vese Alapítvány, SE AOK Dékánja

---

## **E21 A lizofoszfátidsav okozta vazokonstriktió erősségének összefüggése a zsírsavlánc telítetlenségi fokával és az életkorral**

Vén Krisztina, Kerék Margit, Balogh Andrea, Benyó Zoltán és Ruisanchez Éva  
*Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Budapest*

Ismert, hogy érsérülés helyén létrejövő vérlemezke-aktivációkor főként többszörösen telítetlen lizofoszfátidsavak (LPA) – elsősorban 18:2 – szabadulnak fel. Korábbi eredményeink alapján az LPA<sub>1</sub>-receptor aktiváció endotéliumban vazorelaxációhoz, míg érsimaizomban ciklooxygenáz-1 (COX1)

aktiváció segítségével tromboxán A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) felszabaduláshoz, és TXA<sub>2</sub> (TP)-receptoron keresztül vazokonstrikciónak vezet.

Célunk a szervezetben előforduló LPA-k vazorelaxáns és vazokonstriktor hatásának összehasonlítása, és a hozzájuk kapcsolt jelátviteli útvonal azonosítása volt. Megvizsgáltuk a 18:2 LPA okozta konstrikciónak való változását is.

Vad típusú, géndeficiens (KO), fiatal (8 hetes) és idősebb (32 hetes) egerek aorta szegmenseit vizsgáltuk. Az izometriás értónusváltozásokat miográfon regisztráltuk. Kísérleteinkben különböző lánchosszúságú és telítettségű LPA-kat használtunk. Az általános kontraktilis készség tesztelésére fenilefrin- (PE), a TP-receptor érzékenységének vizsgálatára U-46619 dózis-hatás összefüggést vizsgáltunk. Az érsimaizom LPA<sub>1-3</sub>-receptor mRNS-expresszióját qPCR-ral határoztuk meg.

A különböző lánchosszú telített LPA-k a lánccsökkenésével csökkenő relaxáns és gyenge konstriktor hatással bírtak. A 18 szénatom hosszúságú LPA-k a telítetlenség fokának növekedésével csökkenő relaxációt és erősödő konstrikciónak okoztak. Az idősebb populációban a 18:2 LPA hatása jelentősen nagyobb volt, mint a fiatalokban. Sem az aorta simaizom LPA<sub>1-3</sub> receptor expressziós mintázata, sem a PE és az U-46619 dózis-hatás görbék nem különböztek a két populációban. Mind a fiatal, mind az idős COX1-KO egerek aortáiból a konstrikciónak eltűnt. A LPA<sub>1</sub>-KO egerek aortáiban az LPA-nak nem volt konstriktor hatása, az összehúzóerő az idősebb KO populáció aortáiból is eltűnt.

Konklúzióként elmondható, hogy a kardiovaszkuláris kórképekben felszabaduló, többszörösen telítetlen lánccú LPA-k erős vazokonstriktor hatással rendelkeznek, mely idősebb életkorban jelentősen nő.

NVKP 16-1-2016-0042, OTKA K-125174

---

## **E22 Hypoxia, mint kóroki tényező az intima kalcifikáció pathogenezisében**

**Balogh Enikő, Tóth Andrea, Paragh György, Jeney Viktória**

*Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Debrecen*

**Bevezetés:** A hipoxia és a kalcifikáció együttesen megfigyelhető folyamat az atheroszklerotikus plakkokban. A vaszkuláris kalcifikáció hátterében a vaszkuláris simaizomsejtek (VSMCs) oszteogenikus differenciációja áll. Jelen munkánk célja annak a vizsgálata volt, hogy vajon a hipoxia befolyásolja-e a VSMCs oszteogenikus differenciációját.

**Módszerek:** Humán aorta simaizomsejteket (VSMCs) normoxiás (21% O<sub>2</sub>) és hipoxiás (5% O<sub>2</sub>) körülmények között tenyésztettünk. Kvantitatív valós idejű PCR-ral (qRT-PCR) határoztuk meg az oszteogenikus markerek (RUNX2, SOX9, MSX2, oszteokalcin (OCN), alkalikus foszfatáz (ALP)) mRNS szintjét. A RUNX2 és a SOX9 fehérjék expresszióját Western Blot-tal, az OCN expresszióját ELISA módszerrel határoztuk meg. Alizarin vörös festéssel vizsgáltuk az extracelluláris mátrix (ECM) mineralizációját. Az ECM Ca tartalmát Calcium Kit, a reaktív oxigén gyökök (ROS) mennyiségét DCFDA Kit-tel határoztuk meg.

**Eredmények:** 12 órás hipoxia kezelést követően megemelkedett az oszteokondrogenikus markerek (RUNX2, SOX9, MSX2, OCN, ALP) mRNS és fehérje expressziója VSMCs-ben, a normoxián tartott sejtekhez viszonyítva. Hosszabb idejű hipoxia alkalmazása időfüggő módon fokozta az ECM kalcifikációját. Hipoxia indukálta faktor-1 (HIF-1) inhibitorokkal a hipoxia által indukált VSMCs mineralizáció gátolható. A HIF-1 farmakológiai aktiválása egerekben fokozza az aorta oszteogén marker mRNS szintjét. A hipoxia jelentősen fokozta a VSMCs ROS termelését. A ROS termelésének

gátlása N-acetil-ciszteinnel csökkenti a RUNX2, SOX9 és az OCN mRNS hipoxia által keltett indukcióját, és csökkentette az ECM mineralizációját.

**Következtetés:** A hipoxia fokozza a VSMCs oszteogén differenciációját és az ECM mineralizációját és a sejtek ROS termelését. A ROS képződésének gátlása csökkenti a hipoxia oszteogén hatását, ami a ROS jelentős szerepére utal a hipoxia oszteogén hatásában.

*Kulcsszavak:* hipoxia, oszteogén differenciáció, VSMCs, ROS

**Támogató projektek:** OTKA-K116024 JV, GINOP-2.3.2.-15-2016-00005

---

### **E23 Egészséges egyetemi hallgatók kardiorespiratorikus-, vér- és testszerkezeti paramétereinek változása rendszeres testmozgás hatására**

Gyebrovski Ádám<sup>1</sup>, Garai Kitti<sup>3</sup>, Kvell Krisztián<sup>3</sup>, Ádám Zoltán<sup>2</sup>, Wilhelm Márta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PTE TTK Biológiai és Sportbiológiai Doktori Iskola; <sup>2</sup>PTE TTK Sporttudományi és Testnevelési Intézet;

<sup>3</sup>PTE GYTK Gyógyszerészeti Biotechnológia Tanszék

*Bevezetés:* Az egészséges életmód, az egészségtudatos életvezetés, mára divattá vált a világ nagy részén, főként a nyugati társadalmakban. A wellness iparágként pozicionálta magát a legnagyobb üzletágak közé. Az ehhez kapcsolható információ áradat hatására a táplálkozási irányzatok és edzés módszerek között megfelelő felkészültséget igényel az egyénre szabott egészséges megoldások felkutatása. A szükséges tudományos háttér ismerete fontos az egyén számára megfelelő megoldások megtalálása érdekében. Az egészség megőrző program hatékonysága érdekében a megfelelő intenzitású és gyakoriságú testmozgás, rendszeres egészséges táplálkozás és új életviteli szokások beiktatása is szükséges. Vizsgálatunk célja igazolni, hogy rendszeres, közepes intenzitású testmozgás alkalmazásával egy életmódváltó csoport egyetemista alanyai szignifikáns javulást fognak mutatni önmagukhoz képest a mért vizsgálati paraméterekben. A programban rendszeres közepes intenzitású testmozgást alkalmaztunk, a vizsgálati személyek együttműködésével. Vizsgálatunkban személyre szabott, a várható fejlődési tempónak megfelelő edzéseket biztosítottunk, heti 3, alkalmanként 1 órás időintervallumban a terhelés csoportos formában, az alanyok aktuális edzettségi szintjének megfelelően történtek, edzésenként erőfejlesztő és keringés fokozó munka (maximum 65%-os illetve 85%-os terhelés mellett) is folyt. A vizsgálat időtartama 6 hónap volt, 3 állapotfelméréssel (kiindulási adatok /T0, 3. havi /T1 és záró vizsgálat/T2). Antropometriai, kardiorespiratorikus alapértékek (pulzus/HR és vérnyomásmérés/BP, O<sub>2</sub>-szaturáció) vizsgálata, állóképességi mérés a 6 perces gyaloglóteszttel (6MWT) és kézi szorítóerő mérés is zajlott. A vérparaméterek közül a glükózt, inzulint, CK-t, laktát szintet vizsgáltuk, és aktivitásmérőt használtunk.

*Eredmények:* Az életmódváltó csoportban a mért paraméterek többségénél változás történt. Az antropometriai vizsgálat eredményei alapján a csoport átlag BMI értékei nem változtak, azonban testzsírtartalmuk csökkent (átlagosan T0: 31,5±6,3%, T1: 29,4±6,8%, T2:29,51±5,99), valamennyi mért bőrredő és kerület értéke kisebb lett, a testzsírtartalom szignifikánsan csökkent (p<0,05 T1 és T2 esetében is), az izomtömeg szignifikánsan nőtt (p<0,01, T1 és T2 esetében is) mely utóbbi növekedését igazolja a szignifikáns kéziszorítóerő változása is (p<0,05). A kardio-respiratorikus rendszer adaptációja a HR nyugalmi értékek változásában is látszik, átlagosan 5bpm-el kisebb a T0 adatokhoz képest. A 6MWT teszt eredményei alapján a megtett táv nőtt ez a becsült VO<sub>2max</sub> esetében szignifikáns javulást jelent (p<0,05). A vérparaméterek esetében a CK- és glükóz-szint szignifikánsan csökkent (p<0,05), az inzulin érzékenység nőtt (p<0,05) a vizsgálati időpontok között. *Következtetés:* Az eredmények alapján elmondható, hogy az egészséges életmódváltó egyetemisták esetében is szignifikáns és kedvező változások mérhetők az egészségi és fittségi mutatóik többségében.



Előadások IV.

**E24 The role of different training protocols on arterial hypertension: evidence from recent experimental data**

Vladimir Jakovljevic

*University of Kragujevac · Department of Physiology, Serbia · Kragujevac*

Abstract not available

---

**E25 Subchronic methionine overload induce adverse cardiovascular effects: non-homocysteine dependent mechanisms**

Dragan Djuric

*Institute of Medical Physiology "Richard Burian", Faculty of Medicine, University of Belgrade, str. Visegradska 26/II, 11000 Belgrade, Serbia*

Abstract not available

---

**E26 Expression of Orai1 restores normal sarcoplasmic calcium release in *Cmpt* mice**

Sztretye Mónika, Balogh Norbert, Szentesi Péter, Csernoch László, Dienes Beatrix

*Department of Physiology, Faculty of Medicine. University of Debrecen, 4002 Debrecen, Hungary*

**Introduction:** In our mouse model, a naturally occurring 12-bp deletion in the myostatin gene is considered responsible for the compact phenotype ( $Mstn^{Cmpt-dl1Abc}$ , *Cmpt*) labeled by a tremendous increase in body weight along with signs of muscle weakness, easier fatigability and decreased store operated calcium entry (SOCE, Sztretye *et al.*, 2017).

**Methods:** We used *in vivo* electroporation to manipulate the Orai1 levels of the flexor digitorum brevis muscles and performed whole cell voltage clamp in parallel with confocal  $Ca^{2+}$ - imaging.

**Results:** While the voltage dependence of calcium release was not statistically different between wild type (WT) and *Cmpt* fibers (26.03±1.35 mV for WT vs. -28.86±0.77 mV for *Cmpt*), the amount of releasable calcium was significantly reduced in the latter, indicating smaller store content. To assess the immediate role of SOCE in replenishing the sarcoplasmic reticulum (SR), the evolution of intracellular calcium concentration during a train of long-lasting depolarizations to a maximally activating voltage were monitored. *Cmpt* mice exhibited a faster decline in calcium release suggesting a compromised ability to refill the SR. We found SOCE having a role in maintaining and refilling SR  $Ca^{2+}$  stores not only in repetitive tetanic stimulation, but on an immediate basis. When reconstructing the *Cmpt* fibers with venus-Orai1, we found a slight shift to more positive potentials in the voltage dependence of SR calcium release (23.57±0.85 mV). When *Cmpt* cells were loaded with 50 nM TMRE fiber segments with damaged mitochondria were identified covering on average. 27.7±1.7% of the fiber area (n=8).

**Conclusion:** Our results favor the idea that SOCE is immediately activated upon voltage-dependent SR calcium release. By doing so it plays an important role in regulating SR calcium content both on

the long run and also during a contraction-relaxation cycle. A new finding is that the *Cmpt* phenotype in mice is associated with abnormal mitochondrial function.

Funded by: OTKA PD-108476 and Bolyai János fellowship to SzM, GINOP-2.3.2-15-2016-00044 to CsL

---

### **E27 Az acetilkolin mérsékli a pinacidil akciós potenciál időtartamot rövidítő hatását kutya Purkinje-rostokon és papillaris izmokon**

Árpádfy-Lovas Tamás<sup>1</sup>, Magyar Tibor<sup>1</sup>, Pászti Bence<sup>1</sup>, Gurabi Zsolt<sup>1</sup>, Jost Norbert<sup>1</sup>, Charles Antzelevitch<sup>2</sup>, Varró András<sup>1</sup>, Virág László<sup>1</sup>, Koncz István<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SZTE-ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged; <sup>2</sup>Lankenau Institute for Medical Research, Wynnewood, USA

Korábban vizsgáltuk, hogy korai repolarizációs (KR) wedge modellekben az acetilkolin (ACh) szívritmuszavarokat indukálhat. A Purkinje-rendszerből kiinduló extra ütések kamrai tachycardia és kamrafibrilláció kiindulásáért tehető felelőssé KR körülmények között, de a pontos szívelektrofiziológiai részletek tisztázatlanok. Számos különböző mutáció állhat oki kapcsolatban a KR szindróma kialakulásával, pl: az  $I_{K-ATP}$  és az  $I_{to}$  áramok funkciónyeréses, illetve az  $I_{Ca-L}$  áram funkcióvesztéses mutációi.

Standard mikroelektrod technika alkalmazásával vizsgáltuk az ACh (5  $\mu$ M) hatásait kutya Purkinje-rostokon és papillaris izmokon, pinacidil (5  $\mu$ M) vagy NS5806 (7  $\mu$ M) vagy nizoldipin (1  $\mu$ M) előkezelés után, az említett mutációkat modellezve. A muszkarinos jelút feltételezhető szerepének vizsgálatára atropint (1  $\mu$ M) alkalmaztunk.

A pinacidil szignifikánsan ( $p < 0.01$ ) rövidítette az akciós potenciál időtartamát (APD), majd ACh hozzáadása szignifikánsan ( $p < 0.05$ ) megnyújtotta az APD-t, mindkét szövettípuson parciálisan ellensúlyozva a pinacidil-indukálta APD rövidülést. Az ACh emellett szignifikánsan ( $p < 0.05$ ) emelte a platót, és 4/7 Purkinje-rost esetében aritmiákat indukált. Atropinnal az ACh hatása kivédhető volt. NS5806 előkezelést követően az ACh szignifikáns ( $p < 0.05$ ) APD nyújtást és platóemelést hozott létre. Nizoldipin előkezelés után az ACh mérsékelt APD nyújtó hatást hozott létre. Az ACh önmagában Purkinje-rostokon kismértékű platóemelést hozott létre, papillaris izmok esetében változatos szívelektrofiziológiai hatásokat alakított ki.

Az acetilkolin ellensúlyozni képes a pinacidil APD rövidítő hatását kutya Purkinje-rostokon és papillaris izmokon. Az ACh ezen újszerű hatása hozzájárulhat a Purkinje-rostokról kiinduló ektópiás elektromos aktivitás létrejöttéhez KR körülmények között.

Támogatók: NKFI Hivatal PD 116011 és K-199992; GINOP-2.3.2-15-2016-00047; EFOP-3.6.2-16-2017-00006 (LIVE LONGER); MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (Koncz István részére)

---

### **E28 Idős sportolók szív edzettségi jelei**

Pavlik Gábor<sup>1</sup>, Kováts Tímea<sup>1</sup>, Seress Leila<sup>1</sup>, Nemcsik János<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Testnevelési Egyetem, Egészségtudományi és Sportorvosi Tanszék, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Családorvosi Tanszék, Budapest

**Bevezetés** – az utóbbi évtizedekben egyre több idős ember vesz részt szervezett formájú rendszeres edzésben, szenior versenyeken. Jelen vizsgálat célja volt megállapítani, hogy a szív edzettségi jelei mennyiben mások, mint fiatal életkorban.

**Anyag és módszer** – 97 szenior, 60 évnél idősebb sportoló (59 férfi, 38 nő) adatait hasonlítottuk hasonló életkorú egészséges vagy gyógyszeresen egyensúlyban tartott nem-edzettekéhez (21 férfi, 19 nő). A szív állapotát kétdimenzionálisan irányított M-mód, Doppler és szöveti Doppler vizsgálatokkal állapítottuk meg.

**Eredmények** – a legnagyobb különbséget a morfológiai edzettségi jelekben észleltük. A fiatal sportolók bal kamra hipertrófiájával szemben idősebb korban az edzetteknek kisebb bal kamra izomtömegük volt, mint a nem-edzetteknek (férfiak:  $236 \pm 57,2$  vs.  $307,5 \pm 139,7$ , nők:  $184,4 \pm 50,7$  vs.  $231,2 \pm 77,2$ ). A különbség csak részben magyarázható a sportolók kisebb testsúlyával. A jobb kamra területében a fiatal korban látott különbség az idősebb korosztályban nem mutatkozott. Tekintettel arra, hogy a nyugalmi pulzusszám az életkorral nem-edzett emberekben is csökken, a fiatalkori edzésbradycardia idősebb korban már nem mutatkozik.

Eredményeink megerősítik korábbi megállapításunkat, amely szerint a rendszeres edzés mérsékli a bal kamra relaxációjának életkorfüggő romlását. A diasztolés funkciót jellemző E/A magasabb volt a sportoló idősekben, mint a passzív életmódot folytatókban (férfiak:  $1,11 \pm 0,48$  vs.  $0,83 \pm 0,24$ , nők:  $1,13 \pm 0,38$  vs.  $0,94 \pm 0,24$ ), a különbséget megerősítették a szöveti Doppler vizsgálatok eredményei is.

**Következtetés** – az edzettségi jelek az idősebb korosztályban különböznek a fiatalabb korban tapasztaltaktól, a rendszeres edzés megelőzni látszik a bal kamra kóros hypertrophiáját.

---

## **E29 A hipertrófiás miR-212/132 klaszter kardiális expressziója megemelkedik radiogén szívkárosodásban**

Sárközy Márta<sup>1</sup>, Gáspár Renáta<sup>1</sup>, Zvara Ágnes<sup>2</sup>, Kiscsatári Laura<sup>3</sup>, Varga Zoltán<sup>3</sup>, Kóvári Bence<sup>4</sup>, Kovács G. Mónika<sup>1</sup>, Szűcs Gergő<sup>1</sup>, Diószegi Petra<sup>1</sup>, Fábíán Gabriella<sup>3</sup>, Cserni Gábor<sup>4</sup>, Puskás G. László<sup>2</sup>, Thomas Thum<sup>5</sup>, Kahán Zsuzsanna<sup>3</sup>, Csont Tamás<sup>1</sup>, Bátka Sándor<sup>5</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK, Biokémiai Intézet, MEDICS munkacsoport, Szeged; <sup>2</sup>SZBK Funkcionális Genomika Laboratórium, Szeged; <sup>3</sup>SZTE ÁOK, Onkoterápiás Klinika, Szeged; <sup>4</sup>SZTE ÁOK, Patológiai Intézet; <sup>5</sup>Hannover Medical School, IMTTS, Hannover

**Bevezetés:** A mellkasi tumorok kezelésében gyakran alkalmazott sugárterápia egyik késői mellékhatása lehet a radiogén szívkárosodás kifejlődése, amelynek következtében bal kamrai hipertrófia illetve diasztolés diszfunkció alakulhat ki. Hipertónia talaján kialakult szívelégtelenségben a mikroRNS-212/132 (miR-212/132) klaszter az egyik fő szabályozó molekulája a hipertrófia kifejlődésének. Ezért jelen kísérletünkben a miR-212/132 klaszter és hipertrófiával kapcsolatba hozható célmolekuláinak a szerepét vizsgáltuk radiogén szívkárosodásban.

**Anyag és módszer:** A radiogén szívkárosodást klinikailag releváns patkány modellben hoztuk létre szívre lokalizált egyszeri besugárzás (50 Gy) leadásával. A besugárzást követő 19. héten transztorakális echokardiográfiát végeztünk a szív morfológiájának és funkciójának a megítélésére, továbbá szívizomszövet mintákat gyűjtöttünk szövettani és biokémiai vizsgálatokra.

**Eredmények:** Echokardiográfias és szövettani eredményeink szerint a besugarazott csoportban bal kamrai hipertrófia, diasztolés diszfunkció és intersticiális fibrózis fejlődött ki. A besugarazott csoportban a miR-212/132 kardiális expressziója szignifikánsan megnőtt, illetve direkt mRNS targetjének, a FOXO3 molekulának a kifejeződése szignifikánsan lecsökkent. Ezzel szemben fehérje szinten a FOXO3 kardiális expressziója nem mutatott csökkenést a besugarazott csoportban a kontrollhoz képest. Viszont a kardiális foszfo-FOXO3 fehérje szintje illetve a foszfo-FOXO3/totál FOXO3 arány nem szignifikáns emelkedést mutatott a besugárzás hatására. A FOXO3 fehérjét

szabályozó AKT fehérje össz mennyisége, ill. a foszfo-AKT/totál AKT arány nem változott a besugarazott szívekben a kontrollhoz képest.

**Következtetés:** Radiogén szívkárosodásban a miR-212/132 klaszter expresszió emelkedése összefüggésben állhat a bal kamrai hipertrófia kifejlődésével. Azonban a hipertrófia kifejlődése feltehetőleg az AKT/FOXO3 mediálta jelutaktól függetlenül valósul meg radiogén szívkárosodásban.

---

Poszterszekció II.

### **P2.1 Modulált elektrohipertermia hatása endotélsejtekre**

Besztercei Balázs, Benedek Anett, Major Enikő, Hricisák László, Fülöp Ágnes, Benyó Zoltán, Balogh Andrea

*Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest*

#### **Bevezetés**

A modulált elektrohipertermiát (mEHT) a klasszikus daganat terápiai eljárások (kemo- illetve sugárterápia) kiegészítő kezeléseként alkalmazzák. A kívánt hőmérséklet eléréséhez 13,56 MHz-es kapacitívan kicsatolt amplitúdó modulált rádió-frekvenciás áramot használunk. Az irodalmi adatok általában az mEHT tumorra, tumorsejtekre gyakorolt hatását tárgyalják. Kísérleteinkben a kezelés endotélsejtekre gyakorolt hatását vizsgáltuk *in vivo* matrigel plug módszerrel.

#### **Módszer**

C57Bl/6 hím, 8-10 hetes egerek jobb és bal oldali ágyék régiójába 0,5 ml fibroblaszt növekedési faktort (600 ng/ml) tartalmazó matrigelt injektáltunk (n=6). Az injektálást követő harmadik, ötödik, hetedik napon a jobb oldali plugot 30 percig kezeltük legfeljebb 42 °C-os mEHT-val. A 8. napon a plugokat eltávolítottuk, egysejtes szuszpenziót készítettünk belőlük Liberase TM enzimkeverékkel, majd a sejtszám meghatározása után a sejteket megfestettük fluoreszcens jelölő antitestekkel és a mintáinkat áramlási citométerrel analizáltuk. A plugokban megmértük a hemoglobintartalmat, és vizsgáltuk a véráramlást laser speckle módszerrel.

#### **Eredményeink**

Az mEHT hatására szignifikáns HSP70 expressziót mutattunk ki, ami bizonyítja a kezelésre adott stresszválasz kialakulását a kezelt plugban. Míg a teljes sejtpopuláció HSP70 expressziója háromszorosára emelkedett a kezeletlen plugban mért értékhez viszonyítva, az endotélsejtekben ez a növekedés hússzoros volt. Két további stresszválasz gén (hasított kaspáz-3 és CHOP) expressziója csökkent a kezelés hatására, ezzel egy időben az endotél sejtszámban szignifikáns emelkedést mértünk. A hemoglobin koncentráció szignifikánsan nőtt, a véráramlás fokozódott a kezelt oldali plugokban.

#### **Következtetés**

Eredményeink arra utalnak, hogy a mEHT kedvezően hat az endotélsejtek életképességére, ellensúlyozva a matrigel plug oxigén- és tápanyaghiányos mikrokörnyezetét.

**Kutatási támogatás: NVKP 16-1-2016-0042**

---

## **P2.2 A kalcium/kalmodulin-függő protein kináz II aktiválódásának szerepe kutya kamrai szívizomsejtek káliumáramainak $\beta$ -adrenerg stimulációjában**

Horváth Balázs<sup>1,2</sup>, Veress Roland<sup>1</sup>, Baranyai Dóra<sup>1</sup>, Kurtán Bettina<sup>1</sup>, Kiss Dénes<sup>1</sup>, Kovács Zsigmond<sup>1</sup>, Dienes Csaba<sup>1</sup>, Szentandrassy Norbert<sup>1</sup>, Bányász Tamás<sup>1</sup>, Magyar János<sup>1</sup>, Nánási Péter Pál<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem ÁOK Élettani Intézet; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem GYTK, Debrecen

**Bevezetés és célkitűzések:** A  $\beta$ -adrenerg receptorok ( $\beta$ -AR) akut stimulációjának hatására a kamrai szívizomsejtek akciós potenciálja (AP) rövidül. Ezt a hatást a káliumáramok  $\beta$ -adrenerg jelátviteli út általi szabályozása okozza. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a kalcium/kalmodulin-függő protein kináz II (CaMKII) szerepét a legfontosabb káliumáramok  $\beta$ -AR aktiválódás hatására bekövetkező szabályozásában.

**Módszerek:** Kísérleteinket kutyák bal kamrájából származó izolált szívizomsejteken végeztük. Négy káliumáram (a gyors és lassú késői egyenirányító káliumáram –  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ; a tranziens kifelé irányuló káliumáram –  $I_{to}$ ; és a befelé egyenirányító káliumáram –  $I_{K1}$ ) profilját határoztuk meg egy „kanonikus” kamrai akciós potenciál (AP) alatt, ún. „AP feszültség clamp” körülmények között. Kísérleteinket négy csoportban végeztük:

- [1] Tyrode oldat (CTRL),
- [2] 10 nM isoproterenollal történt  $\beta$ -AR stimuláció után (ISO),
- [3] 1  $\mu$ M KN-93-mal CaMKII gátlás (KN-93),
- [4] gátolt CaMKII mellett  $\beta$ -AR stimuláció (KN-93+ISO).

**Eredmények:** A négy csoportban az  $I_{to}$ , és az  $I_{Kr}$  nem mutatott szignifikáns eltérést. Az  $I_{Ks}$  legnagyobb áramsűrűsége kb. 6-szor, míg az  $I_{Ks}$  által szállított töltés mintegy 8-szor akkora volt az ISO csoportban, mint CTRL vagy KN-93 körülmények között. A KN-93+ISO csoportban az  $I_{Ks}$  kb. 2,5-szer kisebb amplitúdójú volt és nagyjából feleannyi töltést szállított, mint az ISO csoportban. Az  $I_{K1}$  áram amplitúdója nem különbözött szignifikánsan a csoportok között. Az  $I_{K1}$  által szállított össztöltés az ISO csoportban kb. 25%-kal nagyobb volt a CTRL csoporthoz, míg kb. 15%-kal nagyobb volt a KN-93+ISO csoporthoz viszonyítva. Megfigyeltük továbbá, hogy  $\beta$ -AR stimuláció során az  $I_{K1}$  az AP során hamarabb aktiválódott. Az  $I_{K1}$  áramsűrűsége a „kanonikus” AP alatt +20 mV és 0 mV membránpotenciálokon vizsgálva mintegy háromszor nagyobb volt az ISO csoportban, mint a CTRL csoportban és kb. 60%-kal (+20 mV-nál), ill. 90%-kal (0 mV-nál) volt nagyobb a KN-93+ISO csoportban a KN-93 csoporthoz képest.

**Összegzés:** Eredményeink alapján a CaMKII fontos szerepet játszik az  $I_{Ks}$  és  $I_{K1}$  áramok  $\beta$ -AR stimuláció hatására bekövetkező szabályozásában.

## **P2.3 A PDE9A enzim upregulációja diasztolés diszfunkcióban szenvedő, atherosclerosis-os nyúl modellen**

Priksz Dániel<sup>1</sup>, Bombicz Mariann<sup>1</sup>, Varga Balázs<sup>1</sup>, Kurucz Andrea<sup>1</sup>, Gesztelyi Rudolf<sup>1</sup>, Lampé Nóra<sup>1</sup>, Tóth Attila<sup>2</sup>, Papp Zoltán<sup>2</sup>, Szilvassy Zoltán<sup>1</sup>, Juhász Béla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Debrecen; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

**Bevezetés:** A szív mikrovaskuláris károsodásai és a nitrogén-monoxid (NO) – ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) jelátviteli út zavarai diasztolés diszfunkcióhoz vezetnek, mely a diasztolés szívelégtelenség előfutára. Újabb eredmények a foszfodiészteráz enzim (PDE) 9A altípusának szerepét hangsúlyozzák a patobiokémiai folyamatok hátterében. A tanulmány célja diasztolés

diszfunkcióban szenvedő nyúl modell létrehozása, valamint a PDE9A enzim expressziójának vizsgálata.

**Anyagok és módszerek:** A vaszkuláris károsodást és a diasztolés diszfunkciót atherogén (1% koleszterin + 1% triglicerid) étrenddel váltottuk ki (HC csoport). A kontroll állatokhoz viszonyítva vizsgáltuk a morfológiai paraméterek változását, 2D, Doppler és strain echocardiográfiával monitoroztuk a szívfunkciókat. Vénás vérből meghatároztuk a betegség biomarkereit. Vaszkuláris válaszkészség módszerrel vizsgáltuk az endothelfüggő vazorelaxációt, szövettani festésekkel az interstitialis fibrózis és az atherosclerosis mértékét, valamint meghatároztuk a bal kamrai PDE9A expressziót és a cGMP szinteket.

**Eredmények:** A végpontban egyértelmű diasztolés diszfunkció volt kimutatható a HC csoportban (bal pitvari area, E/A és e'/a', decelerációs idő, IVRT, E/e' változása). A szisztolés funkció (ejekciós frakció, EF) megtartott volt, de a rostok tömörödése (Global Longitudinal Strain (GLS)) csökkent. Koncentrikus hipertrófiát és az intersitialis fibrózist igazoltunk. Az aorta lumene beszűkült, a bal kamrai kiáramlás (LVOT) nyomása és sebességgradiense megnőtt. A kontroll állatokhoz képest az endothelfüggő vazorelaxáció szignifikáns romlása volt tapasztalható. A bal kamrában a PDE9A expressziója szignifikánsan megnövekedett a kontroll csoporthoz képest.

**Következtetés:** Az atherogén diéta diasztolés diszfunkciót okoz a PDE9A enzim upregulációja mellett, nyúl modellen. **Támogatás:** The publication was supported by the GINOP-2.3.4-15-2016-00002 project.

---

#### **P2.4 A késői nátriumáram szerepe a kamrai szívritmuszavarok kialakulásában**

Veress Roland<sup>1</sup>, Dienes Csaba<sup>1</sup>, Kiss Dénes Zsolt<sup>1</sup>, Baranyai Dóra<sup>1</sup>, Kurtán Bettina<sup>1</sup>, Kovács Zsigmond<sup>1</sup>, Kistamás Kornél<sup>1</sup>, Magyar János<sup>1,2</sup>, Bányász Tamás<sup>1</sup>, Nánási Péter Pál<sup>1,3</sup>, Szentandrassy Norbert<sup>1,3</sup>, Horváth Balázs<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Sportélettani Nem Önálló Tanszék; <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, FOK, Fogorvosi Élettani és Gyógyszertani Tanszék;

<sup>4</sup>Debreceni Egyetem, GYTK

**Bevezetés:** A megnövekedett késői nátriumáram ( $I_{(Na,L)}$ ) szerepet játszik súlyos szívbetegségek kialakulásában. Ennek ellenére a  $I_{(Na,L)}$  szerepét a kamrai szívizom akciós potenciáljának (AP) létrehozásában eddig még nem vizsgálták élettani körülmények között. Kutatásunk célja a kamrai AP alatt folyó  $I_{(Na,L)}$  áramprofiljának meghatározása, továbbá az áramgátlás AP paramétereire és AP időtartamának (APD) rövid távú variabilitására (SV) gyakorolt hatásának vizsgálata volt.

**Anyag és módszer:** A kísérleteket kutyák szívének bal kamrájából enzimatikusan izolált szívizomsejteken végeztük. A  $I_{(Na,L)}$ -ot "saját AP feszültség clamp" (sAPVC) módszerrel tettük láthatóvá. Az áram gátlására annak specifikus gátlószert: 1  $\mu$ M GS-458967-et (GS) használtunk. Az áram gátlásának akciós potenciálra gyakorolt hatásait hagyományos mikroelektróda technikával határoztuk meg, az alkalmazott ingerlési ciklushossz 0,3-2 s volt.

**Eredmények:** A sAPVC kísérletekkel meghatározott GS-szenzitív ionáram a plató fázis mentén volt jelen, maximális áramsűrűsége 0,5 A/F volt.

A  $I_{(Na,L)}$  gátlása csökkentette a depolarizáció maximális sebességét ( $V_{max}$ ) (35%), az AP amplitúdóját (APA) (15%), az APD-t (14%), a platópotenciált (6 mV) és a SV-t (8%) 1 s ingerlés esetén. A GS rövidebb ingerlési ciklushosszokon az APA-t és a  $V_{max}$ -ot még kifejezettebben csökkentette, azonban az APD-ra, a plató magasságára valamint a SV-ra kisebb mértékű hatást gyakorolt.

**Következtetés:** A  $I_{(Na,L)}$  profilját sikeresen regisztráltuk élettani körülmények között kamrai szívizomsejteken. A  $I_{(Na,L)}$  gátlása befolyásolja az AP morfológiáját és rövid távú variabilitását, ezáltal a  $I_{(Na,L)}$  jelentősen hozzájárul a kamrai szívizomsejtek elektrofiziológiai tulajdonságainak kialakításához élettani körülmények között is.

---

## **P2.5 Az NCX szelektív gátlása csökkenti a hypokalaemia indukált emelkedett intracelluláris $Ca^{2+}$ szintet és a kamrai aritmiák kialakulását**

Vígh Dóra<sup>1</sup>, Gazdag Péter<sup>1</sup>, Oravecz Kinga<sup>1</sup>, Nagy Norbert<sup>2</sup>, Acsai Károly<sup>2</sup>, Tóth András<sup>1</sup>, Jost Norbert<sup>1,2</sup>, Papp J. Gyula<sup>1,2</sup>, Varró András<sup>1,2</sup>, Prorok János<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged; <sup>2</sup>MTA-SZTE Keringéscsökkentőfarmakológiai Kutatócsoport, Szeged

**Bevezetés:** A hypokalaemia (HK) egy gyakori rizikó faktor mely kialakulhat vizelethajtó kezelés, hányás, hasmenés vagy intenzív mozgást követően, növelve a kamrai aritmiák és a hirtelen szívhalál előfordulását. A HK csökkenti a Na-K-ATPáz aktivitást, ezáltal növeli az intracelluláris  $Na^+$  koncentrációt, aktiválva a  $Na^+/Ca^{2+}$ -cseremechanizmus (NCX)  $Ca^{2+}$ -beviteli módját, mely hozzájárulhat az aritmiák kialakulásához. Jelen munkánkban a szelektív NCX gátlás lehetséges protektív hatását vizsgáltuk, megakadályozza-e a HK-indukált fiziológiai változásokat és a fokozott aritmia gyakoriságot.

**Módszerek:** A kísérleteket izolált tengerimalac és patkány szíveken, és izolált kamrai szív sejteken végeztük. Az EKG-t és a bal kamrai nyomást (LVP) folyamatosan regisztráltuk és off-line analizáltuk. A HK-t mérsékelt és súlyos  $K^+$  deplációval (2,7 és 1mM) váltottuk ki. Az NCX-et  $1\mu M$  ORM10962-vel (ORM) gátoltuk.

**Eredmények:** A mérsékelt HK markánsan növelte az LVP-t tengerimalac szíven, ami celluláris  $Ca^{2+}$  növekedésre utal. ORM alkalmazása szignifikánsan gátolta a HK okozta LVP növekedést. Az EKG paraméterek nem változtak. Ezzel a megfigyeléssel összhangban az ORM effektíven csökkentette a HK indukált sejtkontrakció növekedést, patkány kamrai szívsejtekben. Izolált patkányszíven a HK megnövelte az aritmiák számát, ellenben ORM jelenlétében lecsökkent az aritmiák száma. A HK továbbá az akciós potenciál (AP) időtartamának megnyúlását okozta melyet az ORM szignifikánsan csökkentett. Súlyos hypokalémiában az ORM előkezelés szignifikánsan késleltette a kamrai fibrilláció kialakulását.

**Következtetés:** A HK megnövekedett  $Ca^{2+}$  terhelés és megváltozott AP morfológia fokozta az aritmia gyakoriságot, melyet az NCX-gátlás hatásosan csökkentett, leginkább az NCX  $Ca^{2+}$ -beviteli módjának gátlásával. Eredményeink azt sugallják, hogy az NCX gátlás hatékony út lehet az aritmiák kivédésében az intracelluláris  $Ca^{2+}$  túlterheléssel járó patofiziológiai körülmények között.

**Támogató:** OTKA ANN-113273; GINOP-2.3.2-15-2016-00006 és GINOP-2.3.2-15-2016-00048

---

## **P2.6 Az alacsony penetrancia mechanizmusa hosszú QT szindróma 5. típusában**

Hartai Teodóra, Déri Szilvia, Jost Norbert, Varró András, Ördög Balázs

SZTE, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

**Bevezetés:** A Hosszú QT szindróma 5. típusát (LQT5) a minK fehérjét kódoló KCNE1 génben bekövetkező funkcióvesztéses mutációk okozzák. A minK a késői egyenirányító kálium áram lassú komponenséért ( $I_{Ks}$ ) felelős ioncsatornák fontos szabályozó alegysége. Ismert, hogy a minK-kel rokon MiRP fehérjék is kifejeződnek szívizomsejteken és képesek modulálni az  $I_{Ks}$  csatornák működését. Vajon a MiRP fehérjék befolyásolhatják az LQT5 fenotípus kialakulását is?

**Anyagok és módszerek:** Az  $I_{Ks}$  csatornák pórusképző alegységét (KvLQT1) heterológ expressziós rendszerben fejeztük ki a minK vad típusú (WT-minK) és mutáns variánsai (G52R és D76N), valamint MiRP1 és MiRP2 fehérjékkel kombinációban. A kifejeződő ionáramokat a patch clamp technikával karakterizáltuk.

**Eredmények:** Az ismert LQT5 mutációt hordozó minK variánsok szignifikáns mértékben csökkentették (WT- + -G52R-minK: 40 pA/pF, n=15; WT- + D76N-minK: 32 pA/pF, n=15,  $p < 0,05$ ) a KvLQT1 és WT-minK alegységek jelenlétében kifejeződő áramot (85 pA/pF, n=20), amely gátló hatás nem volt megfigyelhető a MiRP2 szabályozó alegység jelenlétében (G52R-minK + MiRP2: 69 pA/pF, n=16; D76N-minK + MiRP2: 57 pA/pF, n=17). A MiRP1 nem volt képes kiküszöbölni a G52R-minK variáns gátló hatását (G52R-minK + MiRP1: 47 pA/pF, n=10,  $p < 0,05$ ).

**Következtetés:** Az LQT5 ismert kóroki mutációi, a G52R és a D76N minK mutációk domináns negatív módon gátolják a KvLQT1 és WT-minK alegységekből álló ioncsatornákat, a MiRP2 ugyanakkor képes kiküszöbölni mindkét mutáció gátló hatását. A MiRP1 esetében menekítő hatás nem volt megfigyelhető. A MiRP2 menekítő hatása egyaránt érvényesül a G52R és a D76N minK allélok jelenlétében is, amely arra enged következtetni, hogy a MiRP2 módosíthatja a tünetek manifesztációját LQT5 betegekben. A MiRP2 menekítő hatása magyarázatot adhat a tünetmentes hordozók relatíve nagy prevalenciájára LQT5-ben.

---

## **P2.7 A szelektív $Na^+/Ca^{2+}$ cseremechanizmus gátlás pozitív inotróp hatása jelentősen függ az akciós potenciál morfológiájától**

*Szlovák Jozefina<sup>1</sup>, Kohajda Zsófia<sup>1,2</sup>, Gazdag Péter<sup>1</sup>, Prorok János<sup>1</sup>, Szépe Tamás<sup>3</sup>, Tizslavicz László<sup>4</sup>, Rázga Zsolt<sup>4</sup>, Virág László<sup>1</sup>, Jost Norbert<sup>1,2</sup>, Tóth András<sup>1,2</sup>, Papp Gyula<sup>1,2</sup>, Leprán István<sup>1</sup>, Varró András<sup>1,2</sup>, Nagy Norbert<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>SZTE-ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged; <sup>2</sup>MTA-SZTE Keringéscserefarmakológiai Kutatócsoport, Szeged; <sup>3</sup>SZTE-TTIK Műszaki Informatikai Tanszék, Szeged; <sup>4</sup>SZTE-ÁOK Patológiai Intézet, Szeged*

**Bevezetés:** A  $Na^+/Ca^{2+}$  cseremechanizmus (NCX) alapvető szerepet játszik az ütészől-ütésre sejtbe áramló  $Ca^{2+}$  mennyiség eltávolításában, ezért teoretikusan, szelektív gátlása  $Ca^{2+}$  felhalmozódáshoz és pozitív inotrópiához vezethet, amely szívelégtelenségben terápiás jelentőséggel bírhat. Korábbi eredményeink alapján pozitív inotróp hatást kizárólag patkány szívizomban találtunk, míg kutya és ember szívből az NCX gátlás hatástalannak bizonyult. A patkány és kutya szívizomsejtek jelentősen eltérő akciós potenciál (AP) morfológiája alapvetően befolyásolhatja az NCX gátlás pozitív inotróp hatását, amelynek megértése, információval szolgálhat a jövőbeni terápiás lehetőségek szempontjából.

**Módszerek:** Kísérleteinkben hím Wistar patkányokat és Beagle-kutyákat használtunk. Az ionáramokat patch-clamp technika egész sejt konfigurációjával vizsgáltuk, a sejtrövidülést videóra rögzítettük és off-line értékeltük. Az intracelluláris  $[Ca^{2+}]_i$  mozgásokat fluoreszcens optikai módszerrel követtük. Patkány modelleken a bal kamrai nyomást Langendorff-szerint perfundált szívekben latex ballonnal mértük.

**Eredmények:** A szelektív NCX gátló ORM-10962 pozitív inotróp hatású volt azokon a patkány sejteken ahol az ingerlést patkányra jellemző AP-val végeztük, azonban elveszítette hatását ha kutyára jellemző AP-val ingereltük. Patkány AP esetében az NCX áram az AP teljes időtartama alatt aktív, kutyában a terminális repolarizáció idején éri el maximumát.



**Konklúzió:** Eredményeink alapján az NCX áram AP alatti lefutása határozza meg a pozitív inotróp hatás kimenetelét. Mivel patkányban az NCX áram a  $[Ca^{2+}]_i$  emelkedésével egyidőben aktivizálódik, a magas  $Ca^{2+}$  szint feltehetőleg igénybe veszi a teljes NCX kapacitást, így gátlása  $Ca^{2+}$  felhalmozódáshoz vezet. Ezzel szemben kutyában az NCX aktiváció alacsonyabb  $Ca^{2+}$  szint mellett megy végbe, így gátlása nem okoz jelentős eltérést. Elmondható tehát, hogy az NCX gátlás kevésbé lesz hatékony pozitív inotróp szer humán szívelégtelenségben, mert a hosszú AP miatt a  $Ca^{2+}$  eltávolítás a kutyához hasonlóan megy végbe.

---

## **P2.8 A dihidropiridin-származék LA1011 nincs hatással az agyi vérkeringésre intakt és iszkémiás körülmények között patkányban**

Szabó Írisz,<sup>1</sup> Varga Dániel Péter,<sup>1</sup> M. Tóth Orsolya,<sup>1</sup> Menyhárt Ákos,<sup>1</sup> Bari Ferenc,<sup>1</sup> Horváth Ibolya,<sup>2,3</sup> Török Zsolt,<sup>2,3</sup> Vigh László,<sup>2,3</sup> Farkas Eszter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Általános Orvostudományi Kar & Természettudományi és Informatikai Kar, Szegedi Tudományegyetem; <sup>2</sup>Biokémiai Intézet, Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Magyar Tudományos Akadémia, Szeged; <sup>3</sup>LipidArt Kutató Fejlesztő és Tanácsadó Kft., Szeged

A dihidropiridin származék LA1011 Alzheimer kóros transzgen egér modellben hősokek proteinek szabályozásán keresztül neuroprotektív hatásának bizonyult. Az egyes dihidropiridin származékokkal szemben az LA1011 nem rendelkezik L-típusú kalcium csatorna blokkoló hatással. Kísérletünkben lehetséges hatását vizsgáltuk a neurovaszkuláris csatolásra intakt és iszkémiás körülmények között.

Hím Sprague-Dawley patkányok parietális agykérge felett két nyílt koponyaablakot készítettünk. Üvekapilláris-elektrodával helyi mező potenciált, valamint lézer-Doppler áramlásmérés segítségével agyi véráramlás-változást regisztráltunk. Az állatok kontralaterális bajuszpárnáját mechanikailag ingereltük, majd 1 M KCl rámosásával a kaudális kraniotómiából terjedő depolarizációkat (SD) váltottunk ki. Kísérleteinket globális előagyi iszkémia alatt is megismételtük. Első kísérletsorozatunkban az LA1011-et vagy annak oldószerét adagoltuk ismételtlen i.p. (n=12, 2-szer 1mg/ttkg/nap/2 hét), második kísérletsorozatunkban az oldatokat topikálisan az agyfelszínre mostuk (n=32, 100µM).

Az LA1011-nek nem volt szignifikáns hatása sem az alapáramlásra, sem a bajusz ingerlésre adott (pl. hiperémia relatív amplitúdója:  $8,0 \pm 3,8$  vs.  $6,2 \pm 2,9$  %, LA1011 vs. hordozó 2VO csoport) sem pedig az SD-t követő hiperémiás válasz mértékére ( $110,9 \pm 30,4$  vs.  $150,7 \pm 96,5$  %, LA1011 vs. hordozó 2VO csoport). Ezzel ellentétben az LA1011 szignifikánsan növelte az SD amplitúdóját ( $19,0 \pm 1,9$  vs.  $15,1 \pm 2,1$  mV, LA1011 vs. hordozó, intakt, akut csoport) minden vizsgált csoportban.

Eredmények alapján elmondható, hogy az LA1011 az agyi perfúziót és a neurovaszkuláris csatolást nem befolyásolja, de fokozza a kiváltott depolarizációk intenzitását. Feltételezzük, hogy az LA1011 lehetséges gyulladáscsökkentő hatásán keresztül okozza az SD elmélyülését.

---

## **P2.9 The role of autophagy in AT-II induced hypertrophy**

Istvan Lekli, Laszlo Szoke, Alexandra Gyongyosi, Attila Czompa, Arpad Tosaki, Kitti Szoke  
Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen, Hungary

**Background and aims:** The hypertension induced cardiac hypertrophy is one of the most common cause of heart failure and predictor of cardiovascular morbidity and mortality. Several studies show that autophagy plays an important role in the cardiac hypertrophy. However, it is unclear that this

self-digest process serves as a survival (remodelling) process or contributes to cell death. Autophagic activity can be triggered by starvation, oxidative stress or by pharmacological agents, like rapamycin. This induced autophagy can promote cell survival during starvation or pathological stress. In this study we investigated the autophagic process in H9c2 cells in response to different concentration of AT-II treatment and and effect of rapamycin induced autophagy on hypertrophy.

**Material and methods:** To induce hypertrophy H9c2 cells were exposed to different amount of AT-II as follows: I: 100 nM, II: 400 nM, III: 1000 nM, IV: 10000 nM, V. control. To activate autophagy we used 100 nM rapamycin pre-treatment at 10000nM AT-II group. To asses cell viability MTT assay was performed. The cells were stained with rhodamine-conjugated phalloidin and DAPI to visualize F-actin filaments and cell nuclei then the cell size alteration was examined in fluorescence microscope. To visualize autophagic vacuoles Cyto-ID staining were carried out. Furthermore, the expression levels of autophagic protein (Beclin-1, LC3B-II and p62) and apoptotic proteins (Cleaved-caspase3) were evaluated by Western blot.

**Results:** MTT assay result suggest that the used pharmaceutical agents in the tested concentrations did not have toxic effect. Based on our microscopy experiments the cell size was significantly (approximately 15-20 %) greater in the AT-II treated groups indicating the hypertrophy. However rapamycin pretreatment slightly reduced the cell size. Cyto-ID staining showed an increasing fluorescence signal in the treated groups. In our Western Blot result an enhance LC3B-II and Beclin-1 level were found in response to the lower AT-II treatment. At the 10000nM AT-II treatment group also was found induced autophagy (increased expression of Beclin-1, p62, LC3B-II), but probably due to the incomplete autophagy the apoptotic Cleaved Caspase-3 expression also increased. Rapamycin pretreatment up-regulated Beclin-1 and LC3B-II, but down-regulated p62 and Cleaved Caspase-3, indicating that rapamycin induced autophagy restored normal autophagic flux.

**Conclusion:** Taken together our results suggest that in case of the AT-II induced hypertrophy the autophagy is increasing, but at a higher AT-II concentration apoptosis is more prominent. However, rapamycin activated autophagy reduces angiotensin-II induced hypertrophy.

Támogatások: GINOP-2.3.2-15-2016-00043, ÚNKP-17-4-III-DE-219, EFOP-3.6.1-16-2016-00022

---

## **P2.10 Az E293K Andersen-Tawil szindróma mutáció funkcionális vizsgálata: a domináns negatív hatás új molekuláris mechanizmusa**

Déri Szilvia<sup>1</sup>, Hartai Teodóra<sup>1</sup>, Jost Norbert<sup>1</sup>, Sepp Róbert<sup>2</sup>, Varró András<sup>1</sup>, Ördög Balázs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézet, Szegedi Tudományegyetem; <sup>2</sup>II. sz.

Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szegedi Tudományegyetem

**Bevezetés:** Az Andersen-Tawil szindróma (ATS) egy ritka genetikai rendellenesség, amelyben a periodikus paralízis, fejlődési rendellenességek, valamint kamrai arrhythmiaák együttesen fordulnak elő. A betegséget az esetek többségében a KCNJ2 génben bekövetkező funkcióvesztéses mutációk okozzák. A KCNJ2 a Kir2.1 fehérjét kódolja, amely az I<sub>K1</sub> csatornák alegysége.

**Anyag és módszer:** Tanulmányunkban ATS betegekből izolált KCNJ2 mutációk, az R218Q és az E293K funkcionális analízisét végeztük heterológ expressziós rendszerben, az alegységek közötti fizikai interakciót strukturális komplementációs esszével vizsgáltuk.

**Eredmények:** A vad típusú Kir2.1-et (WT) kifejező sejtekben a -120 mV teszt-pulzus potenciálon mért átlagos áramdenzitás -176 pA/pF (n=15) volt, a WT+R218Q csoportban -97 pA/pF (n=10; p<0,01), a

WT+E293K esetében pedig  $-99 \text{ pA/pF}$  ( $n=10$ ;  $p<0,05$ ) volt mérhető. A Kir2.1 mutáns variánsait kifejező sejtekben kimutatható áram amplitúdó nem volt detektálható.

A strukturális komplementációs kísérletekben megfigyeltük, hogy a WT+E293K csoportban gyengébb a fizikai interakció a WT és E293K alegységek között a WT alegységekhez képest. Az átlagos RLU érték  $734,8$  ( $n=5$ ) volt a WT csoportban,  $797,6$  ( $n=5$ ) a WT+R218Q és  $285,2$  ( $n=5$ ;  $p<0,05$ ) a WT+E293K esetében.

**Következtetés:** Az R218Q és az E293K egyaránt domináns módon okoznak funkcióvesztést a Kir2.1 ioncsatornák működésében a  $K^+$  konduktancia nagymértékű csökkentésével. Az E293K mutáció jelenlétében az alegységek közötti interakció gyengébb, amely a 293. pozícióban lévő glutaminsav fontos szerepére utal az alegységek összeszerelődésében és az  $I_{K1}$  csatorna fiziológias működésében. Eredményeink alátámasztják a vizsgált mutációk kóroki szerepét ATS betegekben.

---

## **P2.11 A ventralis pallidumba injektált szulpirid hatása a tanulási folyamatokra Morris-féle úsztatási tesztben egészséges és MAM-E17 skizofrénia modell állatokon**

László Péczely<sup>1,2</sup>, Tamás Ollmann<sup>1,2</sup>, Veronika Kállai<sup>1,2</sup>, Daniella Dusa<sup>1,2</sup>, Kristóf László<sup>1,2</sup>, Beáta Berta<sup>1,2</sup>, Anita Kovács<sup>1,2</sup>, Erika Kertes<sup>1,2</sup>, Rita Gálosi<sup>1,2</sup>, Olga Zagorácz<sup>1,2</sup>, Attila Tóth<sup>1,2</sup>, László Lénárd<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Physiology, Pécs University, Medical School*; <sup>2</sup>*Centre for Neuroscience, Pécs University, Pécs, Hungary*; <sup>3</sup>*Molecular Neuroendocrinology and Neurophysiology Research Group, Pécs University, Szentágotthai Center, Pécs, Hungary*

A skizofrénia egy igen súlyos pszichiátriai betegségcsoport, amely a világ teljes népességének mintegy 1%-át érinti. A szulpirid a skizofrénia kezelésében antipszichotikumként alkalmazott D2 DA receptor antagonistá szer. A gestáció 17. napján methylazoxy-methanol-acetáttal (MAM) kezelt patkányok (MAM-E17) esetében olyan elváltozások figyelhetőek meg, amelyek hasonlítanak a skizofréniaiban leírt tünetekhez. Jelen kísérleteinkben arra kerestük a választ, hogy a VP-ba injektált D2 DA receptor antagonistá szulpirid hogyan befolyásolja a tanulási folyamatokat egészséges és MAM-E17 modellállatokban.

Kísérleteinket az általunk tenyésztett egészséges és MAM-E17 modell hím Wistar patkányokon végeztük. A magatartási kísérleteket megelőzően sztereotaxikus technika segítségével bilaterális vezető kanülöket építünk az állatok VP-a fölé, az anyagbeadáást a vezető kanülökbe helyezett beadó kanülön keresztül végeztük. A D2 DA receptor antagonistá szulpiridet három dózisban ( $0.1 \mu\text{g}$ ,  $1 \mu\text{g}$  és  $4 \mu\text{g}$  /  $0.4 \mu\text{l}$ ) oldottuk fel. Négy 'egészséges' és négy MAM-E17 modell csoportot alakítottunk ki (mindkét esetben három antagonistával kezelt és egy kontroll csoportot). A tanulást Morris-féle úsztatási (MWM) tesztben vizsgáltuk.

Az egészséges állatokban a harmadik nap során az összes csoport állatai szignifikánsan gyorsabban megtalálták a platformot helyét az első naphoz képest, ugyanakkor a teszt úsztatás eredményei azt mutatták, hogy az antagonistá kezelt csoportok nem specifikus térbeli tájékozódási stratégiát alkalmaztak a tanulási folyamat során. A MAM-E17 állatcsoportok közül a kontroll és a  $0.1 \mu\text{g}$  szulpirid kezelt csoportok szignifikánsan hamarabb megtalálták a platformot a két nagy dózisú antagonistát kapott csoporthoz képest. Mindkét csoport (kontroll és a  $0.1 \mu\text{g}$  szulpirid kezelt csoport) gyorsan megtalálta a platform helyét a teszt úsztatás során, ugyanakkor az előbbi nem térbeli, míg az utóbbi térbeli tájékozódási stratégiát használt.

Eredményeink alapján a MAM-E17 modellállatok tanulási folyamatai az egészséges állatokéhoz képest érzékenyebbek a VP-ba történő lokális szulpirid injekcióra.



A projekt az *Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-4-I és ÚNKP-17-3-IV kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának (egyedi azonosító: ÚNKP-17-4-I-PTE-144 és ÚNKP-17-3-IV-PTE-143), illetve az EFOP 3.6.1-16-2016-00004 (Comprehensive development for implementing smart specialisation strategies at the university of Pécs) támogatásával készült.*

---

## **P2.12 A MAM-E17 skizofrénia patkánymodell: kognitív képességek vizsgálata 3 különböző életkorban**

*Kállai Veronika<sup>1,3</sup>, Ollmann Tamás<sup>1,3</sup>, Péczely László<sup>1,3</sup>, Gálosi Rita<sup>1,3</sup>, Tóth Attila<sup>1,3</sup>, Kovács Anita<sup>1,3</sup>, Dusa Daniella<sup>1,3</sup>, Berta Beáta<sup>1,3</sup>, Kertes Erika<sup>1,3</sup>, László Kristóf<sup>1,3</sup>, Karádi Zoltán<sup>1,3,4</sup>, Kállai János<sup>2,3</sup>, Szabó Imre<sup>2</sup>, Lénárd László<sup>1,3,4</sup>*

*<sup>1</sup>PTE ÁOK Élettani Intézet, Pécs; <sup>2</sup>PTE ÁOK Magatartástudományi Intézet, Pécs; <sup>3</sup>Idegtudományi Centrum, Pécs; <sup>4</sup>PTE SZKK Molekuláris Neuroendokrinológiai és Neurofiziológiai Kutatócsoport, Pécs*

A skizofrénia a népesség 1%-át érintő neuropszichiátriai betegség. Összetett fenotípusos és etiológiai jellege miatt kezelése máig sem elég hatékony. Állatkísérletes kutatási modellként az egyik legelfogadottabb a MAM-E17 skizofrénia patkánymodell. Az embrionális 17. napon történő metilazoximetanol-acetát (MAM) kezelés a betegség idegfejlődési teóriájának megfelelően az egyedfejlődés későbbi szakaszában idéz elő skizofréniaira emlékeztető tüneteket.

Jelen kísérleteink a MAM-E17 modellállatok kognitív képességeit, valamint ezek életkorfüggő (prepubertás, késői pubertás és felnőttkori) változásait vizsgálták. A tanulási folyamatokat, a munkamemóriát, valamint a magatartási flexibilitást 8 karú labirintusban (radial arm maze, RAM) vizsgáltuk.

A kísérlet kondicionálási fázisában az állatoknak a RAM apparátus 4 karjába elhelyezett jutalom helyét kellett megtanulniuk, majd reverz kondicionálás során a jutalmak egy új elrendezését kellett elsajátítaniuk. Az állatok mozgását Noldus Ethovision rendszer segítségével elemeztük, teljesítményüket az általuk elkövetett hibák számával jellemeztük. Hibának tekintettük, ha az állatok nem jutalmazó karba léptek (1. típusú hiba); ha olyan jutalmazó karba léptek, ahol az adott ülés során már megették a jutalmat (2. típusú hiba); illetve ha olyan karba léptek, amely kondicionálásban jutalmazó volt, a reverz paradigmában azonban már nem (3. típusú hiba). Adatainkat ANOVA segítségével elemeztük.

Eredményeink szerint kondicionálás során a MAM-E17 állatok a kontrollokhoz hasonlóan teljesítettek mindhárom paraméter esetén, reverz paradigmában azonban szignifikánsan több hibát vétettek. Az 1. típusú hiba a hosszú távú memória, a 2. típusú hiba a munkamemória, a 3-as típusú hiba a magatartási flexibilitás vizsgálatára alkalmas. Eredményeink alapján a MAM-E17 állatoknál mindhárom funkció zavart szenved. A reverz paradigmában megfigyelt teljesítményromlás azt jelzi, hogy a MAM-E17 állatok nehezebben alkalmazkodnak az új feladathoz. Kísérleteink jelentősége abban áll, hogy kimutattunk három olyan kognitív tünetet, amelyek skizofrén betegeknel is megfigyelhetők és meghatároztuk ezek életkori megjelenési mintázatát.



Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-4-I és ÚNKP-17-3-IV kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült (egyedi azonosító: ÚNKP-17-4-I-PTE-144 és ÚNKP-17-3-IV-PTE-143)

### **P2.13 A rövidtávú diszparitás memória pszichofizikai vizsgálata**

Nemes Vanda<sup>1</sup>, Radó János<sup>1</sup>, Mikó-Baráth Eszter<sup>1</sup>, Fülöp Diána<sup>1</sup>, Buzás Péter<sup>1</sup>, Török Béla<sup>2</sup>, Jandó Gábor<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PTE ÁOK, Élettani Intézet, Pécs; <sup>2</sup>Kantonsspital St. Gallen, Augenklinik, St. Gallen, Svájc

A rövidtávú vizuális emlékezet (RTVE) képes a látott emlényomokat rövid ideig tárolni (max. 30s), így a képi információ aktív, gyorsan hozzáférhető de az idő előrehaladtával veszít pontosságából. A RTVE és az észlelési folyamatok sok tekintetben hasonlóak, a RTVE neurális szubsztrátjai túlnyomórészt a szenzoros területek. Ez a szerveződési elv érvényes a kontúr, szín, textúra, irány, téri frekvencia, mozgás és forma információ tárolására, de a diszparitás információra vonatkozóan jelenleg kevés az irodalmi adat. Célingerként véletlen pont sztereogramokat alkalmaztunk, melyek speciális, ún. dichoptikus mintázatok, ép sztereopszis esetén mélységészleletet váltanak ki. Késleltetett diszkriminációs paradigmában 10 normál térlátású egyén esetében vizsgáltuk a keresztezett és keresztesetlen diszparitás megkülönböztetési képességet, 1, 2 illetve 4s memóriaintervallumot követően. Az egyéni teljesítményt szimultán diszkriminációban kapott teljesítménymutatókkal normalizáltuk.

Előzetes eredményeink alapján kimutatható a diszparitás memória pontosságának csökkenése a tárolási idő növelésével, mely mind a diszkriminációs küszöbök tekintetében, mind a tárolt diszparitás érték memória eltolódásában megmutatkozik. Továbbá, minél kisebb a referencia és teszt inger közötti diszparitás különbség, annál jobban romlik a teljesítmény, kellően nagy diszparitás érték különbségek esetében pedig ez elhanyagolható. Keresztesetlen diszparitás esetében a tárolási idő hatása kifejezettebb.

Módszerünkkel kvantitatívan meg tudjuk határozni, mennyit veszít a diszparitás információ a pontosságából a tárolás során. Távlati célunk vizsgálni, mely paraméterek lehetnek specifikusak öregedés, vagy kórjelzők diffúz agyi károsodás esetében.

---

### **P2.14 A krónikus olanzapin kezelés magatartásra gyakorolt hatása.**

Horváth Gyöngyi, Büki Alexandra, Kékesi Gabriella, Benedek György  
SZTE, ÁOK, Élettani Intézet, Szeged

#### **Bevezetés**

A szkizofrénia kezelésre alkalmazott hosszan ható olanzapin injekció hosszútávú metabolikus hatásait vizsgálták meg akut szkizofrénia állatkísérletes modellekben, de nem tértek ki a magatartási hatásokra. Célkitűzésünk, hogy feltárjuk ezen kezelés hatásait a locomotoros és explorátoros aktivitásra, a szenzoros kapuzásra és tanulási képességre egészséges és szkizofrénia-szerű (Wisket) patkányokban.

**Anyag és módszer:** Felnőtt, hím Wistar és Wisket patkányok 3\*100 mg/kg olanzapine kezelést kaptak, hetente egy alkalommal. Az állatok tanulási tesztben (AMBITUS) és szenzoros kapuzási vizsgálatban vettek részt a kezelésekek előtt (10. hetes korban) és a 3. kezelés után néhány nappal 6 héttel később.

#### **Eredmények:**

A kontroll kezeletlen csoportban a szenzoros kapuzás (PPI) jelentősen csökkent a korrallal, melyet az olanzapine kezelés kivédett. A Wisket kezeletlen csoportban mind a kezelés előtt, mind utána alacsony PPI értéket regisztráltunk, míg az olanzapine kezelés javította ezt.

Az olanzapin kezelés mind a lokomotoros és az explorátoros aktivitást is csökkentette mind a Wistar és Wisket csoportban, mely a tanulási képesség romlásával is társult.

#### **Következtetés:**

Eredményeink arra mutattak rá, hogy a krónikus olanzapin kezelés bár javítja a szenzoros kapuzást, de jelentősen csökkentik az állatok aktivitását és tanulási képességét is.

---

### **P2.15 WISKET állatok szociális felismerőképességének vizsgálata**

Kékesi Gabriella, Szmilkó Anna, Büki Alexandra, Horváth Gyöngyi

*Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Szeged*

Szkizofrén betegek jellemző a szociális viselkedés megváltozása, mely aszocialitásban, a szociális felismerőképesség károsodásában nyilvánul meg, és gyakran agresszivitással párosul. Előző vizsgálataink a szociális érdeklődés csökkenését mutatták ki WISKET hím patkányokban a szociális-interakció tesztben, mely fokozott agresszivitással és menekülő magatartással párosult. A továbbiakban szociális felismerőképesség vizsgálatát tűztük ki célul.

A szociális felismerési tesztben 11 hetes hím, Wistar és WISKET állatokat vizsgáltunk. A két szélső rekeszben egy-egy stimulus állat számára fenntartott ketrec került elhelyezésre. A habituációs fázisában a vizsgált állatok a középső rekeszt deríthették fel. Az 1. fázisban az egyik oldalra egy stimulus állatot helyeztünk, a másik üresen maradt (szociális érdeklődés vizsgálata). A 2. fázisban az egyik ketrec a már megismert stimulus 1 (S1) állatot tartalmazta, míg a másikba egy ismeretlen (S2) állatot tettünk (szociális felismerőképesség vizsgálata).

A WISKET állatok a habituációs fázisban kisebb érdeklődést mutattak az új környezet iránt, amit az alacsonyabb ágaskodási aktivitás jellemez; és több időt töltöttek mosakodással, mely szorongásra utalhat. A WISKET állatok, hasonlóan a kontrollhoz, különbséget tudtak tenni az ismert és idegen állat között, de szociális érdeklődésük szignifikánsan alacsonyabb volt, ugyanis a stimulus állat szaglászásával szignifikánsan kevesebb időt töltöttek. A WISKET állatokban a kisebb mértékű orr-szaglás az elkerülő magatartásra, az anogenitális régió fokozott szaglászása pedig az offenzív agresszióra utalhat.

Eredményeink alátámasztják, hogy a WISKET állatok szociális magatartása sok paraméter tekintetében eltér a Wistar állatokétól, s hasonlóságot mutat azzal, amit szkizofrén betegeknél megfigyelnek. Eredmények tovább erősítik a WISKET modell fenotípiás validitását, így alkalmasak lehetnek a negatív tünetek kezelését célzó gyógyszermolekulák tesztelésére.

---

### **P2.16 A ventromediális prefrontális kéreg szerepe az íz-preferenciában**

Berta Beáta<sup>1,2</sup>, Kertes Erika<sup>1,2</sup>, Péczely László<sup>1,2</sup>, Ollmann Tamás<sup>1,2</sup>, Kállai Veronika<sup>1,2</sup>, Lénárd László<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>PTE ÁOK Élettani Intézet, Pécs; <sup>2</sup>Idegtudományi Centrum, PTE

A ventromediális prefrontális kéreg (vmPFC) szerepet játszik a tanulásban, memóriában, része az agyi jutalmazó rendszernek és szoros kapcsolatban áll a táplálkozás szabályozásában valamint az íz-információk feldolgozásában szerepet játszó agyi struktúrákkal. Korábbi vizsgálataink szerint patkányban ezen agyterület befolyásolja az íz-információkkal kapcsolatos tanulási folyamatokat: kondicionált íz-averziós kísérleteinkben a vmPFC léziói zavart okoztak a tanulásban és a

tanulási folyamattal kapcsolatos információk memóriából történő előhívásában. Kimutattuk továbbá, hogy a vmPFC lokális neuronjainak és katecholaminergiás afferens beidegzésének károsodása befolyásolja az íz-oldatok hedonikus értékelését.

Jelen kísérletünkben azt tanulmányoztuk, hogy a vmPFC léziója megváltoztatja –e az édes íz iránti preferenciát. Vizsgálatainkat két-üveges teszttel végeztük vmPFC ledált állatokon. A hím wistar patkányok bilaterális mikrolézióját kainsav, vagy 6-hydroxidopamin (6-OHDA) iontoforézisével végeztük. A kainsav excitátoros aminosav, mely glutamáterg kainát receptorokhoz kötődve a neuronok túlstimulációjával neuron-léziót okoz, míg a területen áthaladó axonok nem károsodnak. A 6-OHDA a dopamin hidroxilált analógja, a katecholaminergiás rostok retrográd degenerációját okozza. A felépülést követően 4 napon keresztül két üveget prezentáltunk az állatok számára, amelyek közül az egyik vizet, a másik 0.137 %-os szacharin oldatot vagy 10 %-os glükóz-oldatot tartalmazott.

Eredményeink azt mutatják, hogy a vmPFC neuronjainak kainsavval végzett mikroléziója növelte a szacharin oldat preferenciáját a kontroll állatok fogyasztásához képest, míg a glükóz preferenciáját nem változtatta meg. A vmPFC katecholaminergiás afferenseinek degenerációja nagymértékben megnövelte mind a 0.137 % szacharin, mind a 10 % glükóz preferenciáját. Eredményeink szerint a vmPFC növeli a magas hedonikus értékű, kellemes íz-oldatok preferenciáját. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával (EFOP-3.6.1.-16-2016-00004) valósul meg.

---

## **P2.17 Rendhagyó katabolikus támadás a neurotoxikus aggregátumok ellen: egy *in vivo* megoldás**

Datki Zsolt<sup>1</sup>, Oláh Zita<sup>1</sup>, Hortobágyi Tibor<sup>2,3</sup>, Mácsai Lilla<sup>1</sup>, Zsuga Katalin<sup>4</sup>, Fülöp Lívia<sup>5</sup>, Bozsó Zsolt<sup>5</sup>, Galik Bence<sup>6</sup>, Ács Éva<sup>7,8</sup>, Földi Angéla<sup>8</sup>, Szarvas Amanda<sup>1</sup>, Kálmán János<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, Kutatólaboratórium, Szeged. <sup>2</sup>MTA-DE, Neuropatológiai Kutatócsoport, Neuropatológia Tanszék, Patológiai Intézet, Debrecen. <sup>3</sup>King's College London, Department of Old Age Psychiatry, Institute of Psychiatry Psychology & Neuroscience, London. <sup>4</sup>Agrint Kft., Gödöllő. <sup>5</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Vegytani Intézet, Szeged. <sup>6</sup>Vienna Biocentre Core Facilities, Bioinformatics & Scientific Computing, Vienna. <sup>7</sup>MTA-ÖK Duna-kutató Intézet, DKI Hidro- és Növényökológiai Osztály, Budapest. <sup>8</sup>MTA Ökológiai Kutatóközpont, Fenntartható Ökoszisztémák Csoport, Tihany.

### **Bevezetés:**

Neurodegeneratív kórképeket (Alzheimer-kór, Parkinson-kór, prion betegségek) kiváltó és súlyosbító toxikus aggregált peptidek és fehérjék hatékony *in vivo* katabolizmusa ismeretlen, de *in vitro* is nehezen megoldható biokémiai probléma. Kutatásaink során egy új, eddig nem ismert biológiai jelenséget dokumentáltunk.

**Módszerek:** Humán *in vitro* fertilizációs technikából adaptált olaj alatti mikro-cseppben végeztük méréseinket. Az így elkülönített bdelloid rotifereknél (pl. *Philodina acuticornis*), viabilitási markereket (mastax frekvencia, testméret-index, fényérzékenység, redukációs kapacitás), valamint más mikro-entitásokkal párhuzamosan (*Nematoda*, *Tardigrada*, *Monogononta*, *Protozoa*) túlélési élettartamot napi szintű monitorozással mértünk. A neurotoxinnal (mint kizárólagos anyag- és energiaforrás) kezelt, „etetett” gerinctelen modelleket az éheztetett kontroll társaik ellenében vizsgáltuk.

**Eredmények:** Kimutattuk, hogy az *in vivo* öregedési modellként is alkalmazott rotiferek különösebb károsodás nélkül képesek az eltérő típusú toxikus aggregált peptideket és fehérjéket (béta-amiloidok,

alfa-szinuklein, prion) katabolizálni. A kezelt állatok szignifikánsan jobb eredményeket produkáltak, mint kezeletlen (éheztetett) kontrolljaik. Normál- és elektronmikroszkópos felvételeken sikerült kimutatnunk az exogén béta-amiloid disztribúcióját a vizsgált egyedek szervezetében. A többi párhuzamosan monitorozott mikroszkopikus gerincteleneknél a kezelések toxikusnak, vagy élettartamra nézve semlegesnek bizonyultak. A kezelőanyagokat differenciált SH-SH5Y humán neuroblasztóma sejtvonalon validáltuk és toxikusnak találtuk az aggregációs állapotuk függvényében, az irodalomban leírtaknak megfelelően.

**Következtetés:** Jelen munkánkban a neurotoxikus aggregátumok *in vivo* katabolizmusának eddig ismeretlen jelenségét írtuk le, melynek háttere még tisztázatlan. A kauzalitások az aggregátumok jellemzői miatt ellentmondásosnak tűnhetnek, de tény, a szakirodalomban nem dokumentáltak hasonló állati képességet. További kutatások a háttérmechanizmus feltárását és lehetséges humán relevanciát célozzák.

*Támogató: OTKA (83667)*

---

## **P2.18 Statisztikus tanulás korrelátumainak vizsgálata makákó inferotemporális kéregben.**

Puskás Tamás, Bognár Anna, Kaposvári Péter, Sály Gyula

*SZTE ÁOK Élettani Intézet, Szeged*

A környezetben való sikeres tájékozódás érdekében elengedhetetlen az abban rejlő szabályszerűségek felismerése. Ilyen jellegű térbeli és időbeli információk implicit módon történő rögzülését a statisztikus tanulás írja le. Ezt a folyamatot neurális változások is követik. Egy megjósolható stimulus feldolgozása másképpen történik, mint egy váratlan stimulusé. Ezt a *prediction coding* elmélet foglalja össze.

Célunk a statisztikus tanulás nyomon követése idegi korrelátumok segítségével. Kísérleti alanyaink, 2 makákó majom inferotemporális kérgéből vezettünk el idegi aktivitást, mialatt vizuális diszkriminációs feladatot végeztek. A bemutatott pszeudorandom szekvencia 12 képet tartalmaz, melyekből 4 önállóan, 8 pedig párban jelent meg. A stimulusok szerepét hetente változtattuk, így minden héten új szabályszerűséget tanulhattak az állatok. A párosítások második tagját az esetek negyedében egy deviáns stimulusra cseréltük. Az állatok a hét első napján tanulták az alap szekvenciát majd a következő három napon a deviánst tartalmazó szekvenciákat alkalmaztuk. A feladat során többsejt-aktivitást és mezőpotenciált regisztráltunk. A felvételeket a random, párosított stimulusok első és második tagjának illetve a deviáns stimulusoknak megfelelő bontásban elemeztük. Így a tanulásban résztvevő stimulus párok neurális reprezentációja változhat, azonban a stimulus pár második tagjának megjósolhatósága attól függően változik, hogy standard vagy deviáns kondícióban szerepel.

A többsejt-aktivitások között csak az egyik állatban találtunk a tanulás korrelátumaként megjelenő aktivitás különbséget. A párba állított és deviáns stimulusokra nagyobb aktivitást mutattak a sejtek mint a random elemekre. A *prediction suppression* és a *prediction error* jelenségeket nem tudtuk kimutatni.

---

## **P2.19 Multifraktális dinamika a prefrontális kéreg funkcionális konnektivitásában**

Rácz Frigyes Sámuel<sup>1,2</sup>, Mukli Péter<sup>1,2</sup>, Nagy Zoltán<sup>2</sup>, Eke András<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Semmelweis Egyetem Élettani Intézet, Budapest;* <sup>2</sup>*Semmelweis Egyetem Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, Budapest*



Az agy működése több milliárd idegsejt összehangolt együttműködésén alapszik. A különböző agyi területek közötti funkcionális konnektivitás vizsgálata sokáig statikus elv alapján történt, az utóbbi időben azonban számos tanulmány igazolta ezen kapcsolatok fluktuáló jellegét nyugalmi állapot során is. Jelen tanulmány célja annak vizsgálata volt, hogy a prefrontális kéreg (PFC) funkcionális hálózatának fluktuációja mutat-e skálafüggetlen (fraktális), ezen felül multifraktális (MF) jelleget. 13 fiatal, egészséges alanyon ( $23 \pm 2$  év, 7 nő) regisztráltuk 18 percen át, 3Hz-es felbontással a PFC 16 régiójának nyugalmi aktivitását funkcionális közeli-infravörös spektroszkópiával. A dinamikus kapcsolati hálózatok definiálása csúsztatott ablakos korrelációs analízissel történt (5 különböző időablak mellett), majd a topológiát minden pillanatban három paraméterrel, a kapcsolati denzitással (D), a csoporterősségi együtthatóval (C) és a hatékonysággal (E) jellemeztük. Végül a kapott D, C és E idősorokat MF analízisnek vetettük alá, melynek során a globális fraktális tulajdonságot a monofraktális Hurst-exponenssel ( $H(2)$ ), a multifraktalitás erősségét pedig a  $\square H15$  paraméterrel jellemeztük. A valódi multifraktalitást pótadatsorokkal szemben igazoltuk, a D, C és E idősorok MF tulajdonságait ismétléses ANOVA vizsgálattal hasonlítottuk össze ( $p < 0,05$ ).

A funkcionális hálózatok az esetek túlnyomó részében valódi multifraktális dinamikát mutattak mind D, C és E alapján, ablakmérettől függetlenül. Mind  $H(2)$ , mind  $\square H15$  tekintetében a C idősorok értékei alacsonyabbnak bizonyultak, mint D és E esetében. Az ablakméret növelésével mind a  $H(2)$ , mind a  $\square H15$  értékek eleinte emelkedtek, majd szaturálódtak.

Vizsgálatunkban megmutattuk, hogy a PFC funkcionális hálózata valódi multifraktális dinamika szerint fluktuál. Ez a fluktuáció továbbá eltérő jellegűt mutatott a hálózat topológiájának különböző aspektusaiban. A dinamikus konnektivitás MF analízise hasznos elemét alkothatja a jövőben alapvetési, illetve klinikai tanulmányoknak egyaránt.

---

## **P2.20 A colliculus superior neuronok fáziskapcsoltságának vizsgálata**

Giricz Zsófia, Nyujtó Diána, Pusztai András, Pertich Ákos, Görög Nándor, Bodosi Balázs, Barkóczi Balázs, Nagy Attila

*Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Szenzomotoros Kutató Laboratórium*

A colliculus superior (CS) egy páros agyi struktúra a középagyban, mely részt vesz a szenzoros információk integrálásában és ezáltal a szem és a fej mozgásának koordinálásban. Habár a CS funkcionális lamináris rétegződéséről számos adat áll rendelkezésünkre, a struktúrában található sejtek elektrofiziológiai sajátságai kevésbé ismertek. Célunk, hogy különböző elektrofiziológiai tulajdonságok alapján csoportosítsuk a CS sejtjeit, és megnézzük, követi-e a lamináris rétegződés az elektrofiziológiai csoportokat.

Vizsgálataink során 64-csatornás extracelluláris felvételeket készítettünk altatott házimacska modell CS-ból. A regisztrált nyers jelet megszürtük, majd az egyes idegsejtekhez tartozó spikeokat a Klusta programcsomag segítségével csoportosítottuk. Az adatok elemzése során az egyes neuronok tüzelési idejéhez tartozó különböző frekvencia spektrumú (delta ( $< 4$ Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), beta (12-30 Hz), gamma (31-100 Hz), és epsilon (100 Hz < )) mezőpotenciál-fázisainak eloszlását (fáziskapcsolat) vizsgáltuk Rayleigh-féle uniformitás-teszttel.

Mindösszesen 697 CS idegsejt fáziskapcsolatát elemeztük. A fáziskapcsolt CS neuronok elsődlegesen a magasfrekvenciájú oszcillációkhoz voltak kapcsolatosak (alacsony gamma: 104/697; magas gamma:

349/697, epsilon: 316/697). Emellett azt találtuk, hogy az idegsejtek eloszlása a kapcsoltág irányát tekintve bifázisos volt (magas gamma: 117/349: 0-180°; 232/349: 180-360°). Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a fáziskapcsoltág egy új kategorizációs szempont lehet a CS neuronjainak elektrofiziológiai csoportosítása során. További kérdésként felmerül, hogy a fázis-kapcsolat szerinti csoportosítás összhangban van-e más tulajdonságok alapján történő csoportosítással.

---

## **P2.21 Statisztikus tanulás viselkedéses és EEG korrelátumainak vizsgálata**

Kaposvári Péter, Bognár Anna

*SZTE ÁOK Élettani Intézet, Szeged*

A környezet szabályszerűségeinek kiemelése statisztikus tanulás által lehetséges. Ennek során bekövetkező változásokat követjük nyomon humán vizsgálati személyek viselkedéses és kiváltott válaszaival. A "prediction coding" elmélet szerint a stimulus megjósolhatósága befolyásolja annak idegi feldolgozását. Ugyanakkor korábbi eredmények azt mutatják, hogy a tanulásban részt vevő stimulus reprezentációja megváltozik.

Parallel diszkriminációs teszttel vonjuk el az alanyok figyelmét a vizuális szekvenciába rejtett szabályszerűségről. A tanulás "object related", tehát a képsorozat egyes tagjait kell diszkriminálni, amelyek ugyanakkor meghatározzák a szekvenciát, vagyis a szabályszerűséget. Ugyanakkor a tanulási feladat független, "task unrelated", mivel a feladatnak nem tárgya a szabályszerűség. A kísérleti személyek nem figyeltek fel a szekvenciába rejtett szabályszerűségekre, így "unsupervised" implicit tanulásról beszélhetünk. A vizsgálati személyek 12 stimulusból, 4 db egyedüli és 4 stimulus párból álló pszeudorandom szekvenciát láttak. Tréninget követően az esetek 25 %-ában a stimulus párok második tagját egy deviáns stimulus váltja fel, ami egy másik stimulus pár második tagja. Így ezek a stimulusok azonos mértékben vesznek részt tanulási folyamatban. Tehát a reprezentációjuk azonos mértékben változhat, megjósolhatóságuk azonban eltér.

A viselkedéses adatok 4 kondícióban vizsgáltuk (egyedülálló stimulus, a stimulus párok első és második tagja, deviáns stimulus). A 4 kondíció reakcióidejét variancia analízissel összehasonlítva nem mutattak szignifikáns különbséget ( $n=11$ ,  $p = 0.251714$ ). A stimulus pár második tagjára kapott teljesítmény Tukey post hoc teszttel nagyobbak bizonyult a stimulus pár első tagjától, illetve a deviáns stimulustól ( $n=11$ ,  $p=0.00282$ ).

A viselkedéses adatok alapján kimutatható tanulás, de a deviáns stimulus reprezentációjában történő változást nem támasztja alá az alacsony teljesítmény ebben a kondícióban. A párhuzamosan regisztrált EEG analízisét prezentáljuk a poszteren.

---

## **P2.22 Az oxytocin modulálja a kemoszenzitív hátsógyöki ganglion sejtek TRPV1 receptor aktivációját**

Kis Gyöngyi, Dobos Ildikó, Sántha Péter, Dux Mária, Jancsó Gábor

*SZTE ÁOK Élettani Intézet, Szeged*

**Célkitűzés:** A tervezett vizsgálatok alapvető célját az oxytocin tranziens receptor potenciál vanilloid 1-es (TRPV1)/capsaicin receptort kifejező primer szenzoros neuronokra kifejtett lehetséges antinociceptív hatásának alapját képező celluláris/molekuláris mechanizmusok megismerése képezte.

**Módszerek:** A vizsgálatokat felnőtt hím Wistar patkányok (250-300 g) hátsó gyöki ganglionjaiból (DRG) készített tenyészeteken végeztük. Az oxytocin hatását a TRPV1 receptor capsaicinnel kiváltott aktivációjára a neuronális kobalt-felvétel hisztokémiai kimutatását követően kvantitatív morfológiai módszerekkel értékeltük ki.

**Eredmények:** A capsaicin ( $10^{-6}$  M) a DRG neuronok mintegy  $38 \pm 4.56\%$ -ában váltott ki hisztokémiaiag detektálható kobalt akkumulációt. A capsaicin adását megelőzően 10 percg adagolt oxytocin ( $10^{-6}$  M) és/vagy Atosiban (oxytocin receptor antagonist) ( $10^{-6}$  M) a capsaicinnel aktivált neuronok számát nem befolyásolta ( $35.78 \pm 4.87\%$  vs  $31.51 \pm 7.96\%$ ). Három napos oxytocin expozíciót követően azonban a capsaicinnel aktiválható neuronok számában jelentős csökkenést tapasztaltunk a kontrollhoz viszonyítva ( $n=5-7$ ,  $p>0.05$ ). Az Atosiban az oxytocin előkezelés kobalt-akkumulációra kifejtett hatását felfüggesztette.

**Következtetés:** A kvantitatív kobalt-felvétel esszével kapott eredményeink arra utalnak, hogy az oxytocin modulálhatja a kemoszenzitív elsődleges érző neuronokban kifejeződő TRPV1/capsaicin receptorok aktiválódását. A nociceptorok aktivációját az oxytocin illetve receptora által közvetített szigáltranszdukciós folyamatok jelentősen befolyásolhatják.

Támogatók: GINOP-2.3.2-15-2016-00034.

---

## **P2.23 Epidermális TRP csatornák szerepe a viszketés kialakulásában szerepet játszó szignalizációs folyamatokban**

Vladár Anita<sup>1</sup>, Herczeg-Lisztes Erika<sup>2</sup>, Kelemen Balázs<sup>1</sup>, Bíró Tamás<sup>2</sup>, Tóth István Balázs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Immunológia Intézet

**Bevezetés:** A tranziens receptor potenciál (TRP) ioncsatornák 6 transzmembrán doménnel rendelkező, többségükben  $Ca^{2+}$  ionokra is permeábilis non-specifikus kationcsatornák. A bőr szenzoros funkciói szempontjából elsősorban a TRP család multimodális termoszenzitív tagjai, a TRPV1-4, TRPA1, és a TRPM8 bírnak bizonyított jelentőséggel. A bőrben az érző neuronok mellett - részben munkacsoportunk korábbi munkái során - számos nem neurális sejten is leírták szenzoros TRP csatornák jelenlétét és kimutatták szerepüket a keratinociták és a bőrfüggelékek (pl. faggyúmirigy, szőrtüsző) élettani és patológias biológiai folyamataiban. Jelen project keretében a keratinociták és a rajtuk kifejeződő hőérzékeny TRP csatornák szerepét vizsgáljuk a viszketés és az ehhez kapcsolódó pruriceptív szignálok kialakulásában.

**Módszerek:** Sebészeti mintákból izolált primer normál humán epidermális keratinocitákon (NHEK) és HaCaT immortalizált keratinocita sejtvonalon tanulmányozzuk a pruritogén szignalizációban szerepet játszó molekulák és a TRP csatornák expresszióját (RNASeq, Q-PCR) és funkcióját (intracelluláris  $Ca^{2+}$  koncentráció mérése).

**Eredmények:** NHEK sejteken számos szenzoros TRP csatorna expresszióját kimutattuk, közülük legnagyobb mértékben a TRPV3 és a TRPV4 expresszálódott. Ezek funkcionalitását  $Ca^{2+}$  mérések segítségével is igazoltuk. A TRP csatornák mellett a keratinociták számos olyan receptort is expresszáltak amelyek szerepet játszhatnak a viszketés vagy viszketéssel járó bőrgyógyászati kórképek kialakulásában (pl. proteináz aktivált receptor 2, TLR3, H1 hisztamin receptor stb.). Ezt követően azt vizsgáltuk, hogy ezen potenciálisan pruritogén receptorok szignalizációjában szerepet játszanak-e a keratinocitákon kifejeződő TRP csatornák. Eddigi vizsgálataink alapján az NHEK sejtek előkezelése a TLR3 aktivátor polyinosinic:polycytidylic savval (poly(I:C)) fokozta a TRPV3 aktiváció

által kiváltott Ca<sup>2+</sup> jeleket, de nem befolyásolta a TRPV4 aktivitását. Más pruritogén molekulák (IL-4, hisztamin, imiquimod, endothelin-1 stb.) nem befolyásolták a TRPV3 mediált válaszokat.

**Következtetések:** Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a keratinociták szerepet játszhatnak egyes viszketést kiváltó szignálok transzdukciójában. További vizsgálataink során a keratinociták mediátor termelésében kialakuló változásokat vizsgáljuk.

**Támogatók:** NKFIH 120187; GINOP-2.3.2-15-2016-00050; ÚNKP 17-4 (TIB); Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (TIB)

---

## **P2.24 Kisspeptin-13 hatása a térbeli tanulásra és memóriára Alzheimer-kór patkány modelljében**

Dobó Éva, Leem Nassib, Csabafi Krisztina Anna, Szabó Gyula

*Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Kóréletteni Intézet, Szeged*

A hypothalamus- hypophysis- gonadalis (HPG) tengely hatással lehet az Alzheimer-kór (AD) kialakulására és progressziójára. A HPG tengely szabályozó neuropeptidje az 54 aminosavból álló kisspeptin (KP), mely többek között módosítja az antioxidáns enzimek expresszióját. *Milton és munkatársai* igazolták in vitro humán SH-SY5Y neuroblastoma sejtenyészetben, hogy a KP különböző derivátumai képesek az amyloid peptidet megkötni. Továbbá, a KP receptorok megtalálhatóak számos agyi régióban, köztük a hippocampus gyrus dentatus régiójában. *Telegdy és Adamik* egerekben vizsgálták, hogy a Kisspeptin-13 (KP-13), a KP endogén derivátuma, megkönnyítette a tanulást és a memória konszolidációt passzív elkerülési tesztben.

Jelenlegi kísérleteinkben vizsgáltuk, hogy a KP-13 hogyan befolyásolja a térbeli tanulást és memóriát amyloid- $\beta$  (1-42) által kiváltott AD-ben. Kutatásunk során egyszeri centrálisan (icv) adott amyloid- $\beta$  peptiddel váltottunk ki AD-t hím és nőstény Wistar patkányokban. A térbeli memória vizsgálatára Morris Water Maze (MWM) tesztet végeztünk. A teszt során az állatok 5 napon keresztül 4 trial-t úsztak le naponta, majd a 6. napon, 30 perccel az úzás előtt történt az icv KP-13 (2  $\mu$ g/2 $\mu$ l) kezelés. Továbbá, a MWM után izoláltuk az állatok hippocampusát és mértük az KP-13 (1 $\mu$ g/1ml) kezelés kiváltotta acetilkolin felszabadulás-változást szuperfúzió rendszerben.

Eredményeink azt mutatták, hogy az AD csoport tanulási képessége szignifikánsan csökkent a kontrollhoz képest, melyet a KP-13 kezelés mérsékelte. A szuperfúzióban a kontroll csoporthoz képest az AD csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az acetilkolin felszabadulás. KP-13-val kezelt AD csoport esetén a neurotransmitter felszabadulás szignifikánsan magasabb volt az AD csoporthoz hasonlítva. Eredményeink alapján a KP-13-nak kedvező hatása lehet a tanulásra és memóriára AD-ben.

Támogatás: EFOP-3.6.2-16-2017-00006.

---

## **P2.25 Tanteremben végezhető gyakorlatsor hatásának vizsgálata**

Soós Rita<sup>1</sup>, Gyebrovski Ádám<sup>2</sup>, Laski Vivien<sup>2</sup>, Wilhelm Márta<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar, Pécs Egészségtudományi Doktori Iskola; <sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Kar, Pécs Biológiai és Sportbiológiai Doktori Iskola; <sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Kar, Pécs Sporttudományi és Testnevelési Intézet

### **Bevezetés**

A WHO útmutatója szerint az egészség megőrzéséhez az 5-17 éves fiataloknak naponta 60 perces mérsékelt erő testmozgást kellene végezniük. A testnevelés, mint az egészségi állapotot javító

tevékenység nagyon fontos a gyermekek mozgásfejlesztésében, melyben nagy szerepe van a testnevelő tanároknak (Beauchamp és mtsai, 2014). A rendszeres fizikai aktivitás hasznos a betegségek megelőzésében, teljesítménynövekedéshez vezet (Pavlik, 2015). Mivel a tanulók egészséges fejlődéséhez kulcsfontosságú a mindennapi testmozgás, de az infrastrukturális feltételek nem minden iskola számára adottak, így szükséges egy olyan mozgásanyag kidolgozása, amely egyszerű körülmények között végrehajtható. Feltételeztük, hogy ilyen egyszerűbb mozgásanyag is pozitív, mérhető változásokat okoz a tanulók kondicionális képességeiben.

### **Anyag és módszer**

A vizsgálatunkba egy általános iskola 12-15 éves tanulóit vontuk be (N=53, átlagéletkor: 13,26±1,1 év), akik az általunk összeállított gyakorlatokat három hónapon keresztül, heti két alkalommal tanteremben végezték a testnevelő tanáruk koordinálásával. A mozgásprogram megkezdése előtt és a 12 hetes program befejezése után a következő méréseket végeztük: antropometriai alapadatok és a NETFIT® rendszer fizikai tesztjei, a pulzusváltozás monitorozásához Polar ProTrainer5 szettet alkalmaztunk. A kapott pulzusadatok elemzésével a keringési rendszer állapotát, illetve a program adaptációs hatásait a szívfrekvencia variabilitás (HRV) adatok összehasonlításával vizsgáltuk.

### **Eredmények**

A mozgásprogram befejezése után szignifikánsan javult ( $p \leq 0,05$ ) a vizsgált minta aerob kapacitása ( $p=0,044$ ). A HRV paramétereknél szignifikánsan növekedtek a HF ( $p=0,010$ ) és VLF ( $p=0,048$ ) mutatók, valamint csökkent a testedzést megelőzően mért nyugalmi pulzusérték ( $p=0,000$ ). A résztvevők jelentős javulást mutattak az ütemezett hasizom ( $p=0,000$ ) és fekvőtámasz tesztben ( $p=0,000$ ), törzsemelés tesztben ( $p=0,000$ ), helyből távolugrásban ( $p=0,000$ ), kézi szorítóerőben ( $p=0,000$ ).

### **Következtetés**

A vizsgálat eddigi eredményei igazolják, hogy az általunk összeállított mozgásanyag heti két alkalommal történő alkalmazása alkalmas a tanulók kondicionális képességeinek fejlesztésére, komolyabb infrastrukturális feltételek nélkül.

---

## **P2.26 Possible connection between the anti-aging klotho protein and autophagy**

Kitti Szoke, Attila Czompa, Alexandra Gyongyosi, Istvan Lekli, Arpad Tosaki

*University of Debrecen, Department of Pharmacology, Debrecen*

**Background and aims:** The average age of the population is increasing, according to the WHO. Age is considered as main risk factor for the non-communicable diseases including cardiovascular disease in the developed countries. The klotho gene was identified in 1997. It functions as an aging suppressor gene in mammals. The anti-ageing protein produced in several tissues but predominantly in the kidney. Several studies show that autophagy plays an important role in aging. Numerous studies revealed that autophagy decreases with aging. In this study our aim was to investigate the connection between autophagic process and the level of klotho protein.

**Material and methods:** Aged C57BL/6 mice (24 months old) were treated with intraperitoneal injection of rapamycin (1.5mg/bwkg) weekly for 12 weeks to induce klotho protein. We have monitored the body weight during the treatment. Thereafter the organs were isolated. The expression levels of anti-aging klotho protein and autophagic proteins such as LC3B-II and p62 were evaluated by Western blot. We have also measured the level of serum cytokines. Furthermore, we have visualized the immunohistochemical localization of klotho protein in the different organs.

**Results:** We have noticed decreased lifespan in control group compared to mice received rapamycin, where the prolonged lifespan suggests that klotho functions as an anti-aging protein. We have found an increased expression level of the klotho in most of the organs, especially in the kidney, brain and liver. Furthermore, a decreased p62 protein level was found in the treated group, which is involved in the regulation of apoptosis and autophagy.

**Conclusion:** Taken together our results suggest that rapamycin induced klotho protein expression is accompanied by enhanced autophagy, which may help to reduce damaged proteins and organelles.

Acknowledgements: OTKA-PD-111794, TÁMOP 4.2.4 A/2-11-1-2012-0001, GINOP-2.3.2-15-2016-00043, EFOP-3.6.1-16-2016-00022

---

## **P2.27 Volumetrikus kapnográfia patkányban: alaktényezők és holtterek becslése**

Tolnai József<sup>1</sup>, Südy Roberta<sup>1,2</sup>, Babik Barna<sup>2</sup>, Peták Ferenc<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged; <sup>2</sup>SZTE ÁOK, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged

### **Bevezetés**

A kapnográfia a kilélegzett CO<sub>2</sub> koncentráció folyamatos monitorozása, része a lélegeztetett betegek rutin megfigyelésének. A kapnogram alakja hasznos információt hordoz a ventilációs-perfúziós illeszkedésről, illetve a légzési holtterekről. Kutatásaink célja annak vizsgálata volt, hogy egy újdonságnak számító kisállat kapnográf alkalmas-e humán mérésekben már elismert alaktényezők és holtterek meghatározására patkányban.

### **Anyag és módszer**

Vizsgálatainkat altatott, lélegeztetett hím Sprague-Dawley patkányokon végeztük (n=7) három lélegeztetési frekvencián (60, 45 és 30/perc). Méréseinket alapállapotban és 0,8ml-es lélegeztetési holttér hozzáadása alatt hajtottuk végre. Az adatok gyűjtését megismételtük 16-24 µg/kg/perc dózisu intravénás metakolin provokációval kiváltott bronchokonstriktió során. A megcélzott legalább kétszeres légúti ellenállás növekedést kényszerített oszcilláció módszerével ellenőriztük. A volumetrikus kapnogram második és harmadik fázisának ETCO<sub>2</sub>-re normalizált meredekségét (S<sub>n2V</sub>, S<sub>n3V</sub>), illetve a Bohr és Fowler-féle anatómiai holttereket (V<sub>DB</sub>, V<sub>DF</sub>) mellékáramú kisállat kapnográf (Harvard Apparatus type 340) nyert adatokból számítottuk.

### **Eredmények**

A lélegeztetési frekvenciától független szignifikáns emelkedést tapasztaltunk az S<sub>n3V</sub>-ben (44,5±6[SE]%, p<0,05) a bronchokonstriktió hatására, illetve az S<sub>n2V</sub>-ben (29,1±2,7%, p<0,05) a lélegeztetési holttér hozzáadását követően. Mind a lélegeztetési frekvenciától, mind pedig a metakolin provokációval kiváltott bronchokonstriktiótól függetlenül, a hozzáadott instrumentális lélegeztetési holttér megjelent a V<sub>DF</sub> (36,6±2,8%, p<0,05) és a V<sub>DB</sub> (36,2±3,1%, p<0,05) holttérparaméterekben.

### **Következtetés**

A mellékáramú volumetrikus kisállat kapnográf alkalmazása lehetővé teszi a kapnogram alaktényezők és a holttérparaméterek becslését patkánymodellben. Így alkalmas a ventilációs-perfúziós egyenetlenséggel járó tüdőbetegségek vizsgálatára rágcsálókban a lélegeztetési frekvenciából és a gáz mintavételből származó torzítások figyelembevételével.

---

Támogatók: TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001, GINOP-2.3.2-15-2016-00006, OTKA-NKFIH K115253

## **P2.28 Az öregedés hatásának vizsgálata a Ca<sup>2+</sup>-hoz és a proteaszómához köthető fehérjékre, nőstény patkány colonban**

Almási Nikoletta<sup>1</sup>, Amin Al-awar<sup>1</sup>, Szabó Renáta<sup>1</sup>, Török Szilvia<sup>1</sup>, Murlasits Zsolt<sup>2</sup>, Pósa Anikó<sup>1</sup>, Varga Csaba<sup>1</sup>, Kupai Krisztina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék, Szeged; <sup>2</sup>Laboratory Animal Research Center, College of Arts and Sciences, Qatar University, Doha, Qatar

**Bevezetés:** Az öregedési folyamat során a proteaszómális degradációs rendszer csökkent hatékonysága és a Ca<sup>2+</sup> homeosztázis felborulása is megfigyelhető, azonban az ezek háttérben álló mechanizmusok még nem teljesen tisztázottak.

**Módszerek:** Kísérleteink során fiatal (10 hetes) és idős (13 hónapos) nőstény Wistar patkányokat alkalmaztunk. Colon mintákból ELISA módszerrel ubiquitin, calcitonin-gén-függő peptid (CGRP), tranziens receptor potenciál vanilloid receptor 1 (TRPV1) fehérjét, Western blot technikával Ubiquitin C terminális hidroláz-1 (UCHL-1) expressziót, továbbá kolorimetriás módszerrel a Ca<sup>2+</sup> szintet határoztuk meg.

**Eredmények:** Kísérleteink során, a CGRP szintjében szignifikáns növekedést figyeltünk meg az idős csoportban a fiatalhoz képest, amelynek tendenciája megegyezett a Ca<sup>2+</sup>-szintben tapasztaltakkal. A TRPV-1 és az ubiquitin szintjében nem tapasztaltunk szignifikáns változást a csoportok között. A proteaszómális rendszerhez köthető UCHL-1 enzim expressziójának vizsgálata során szignifikáns csökkenést tapasztaltunk az idős csoportban.

**Konklúzió:** Az öregedés befolyásolja a Ca<sup>2+</sup> homeosztázist, illetve a de-ubiquitinációt, melynek szerepe lehet ezáltal a kóros fehérjék akkumulációjában.

Munkánk a GINOP-2.3.2-15-2016-00030 támogatásával készült.

---

## **P2.29 Az urocortin II akut centrális energetikai hatásainak elemzése a középkorú elhízás kialakulásában**

Kovács Dóra Krisztina, Tenk Judit, Pétervári Erika, Balaskó Márta  
PTE, ÁOK Transzlációs Medicina Intézet

**Bevezetés:** A középkorúak elhízása világszerte súlyos egészségügyi probléma. Mivel ilyen eltérés nemcsak emberben, hanem más emlősökben is megfigyelhető, a háttérben szabályozási okokat is feltételezhetünk. Számos anorexigén mediátor (pl. leptin, melanocortinok, corticotropin-releasing faktor) hatékonysága csökken a középkorúakban, mely hozzájárulhat a középkorú elhízáshoz. Az UrocortinII (UcnII) a corticotropin család tagja, melynek akut anorexigén és hipermetabolikus hatását korábbi vizsgálatainkban megerősítettük. Jelen vizsgálatunkban tesztelni kívántuk, hogy az UcnII hozzájárulhat-e a középkorú elhízás magyarázatához.

**Anyag és módszer:** Fiatal felnőtt és középkorú (3- és 12-hónapos) hím Wistar patkányok jobb oldalsó agykamrájába (ICV) 1, illetve 5 ug UcnII-t adtunk. Az oxigénfogyasztást indirekt kaloriméterben, a maghőmérsékletet colonba vezetett, a hőleadást a farokbőr felszínére rögzített termoelemekkel regisztráltuk. A tápfelvételt (FI) FeedScale rendszerben mértük. Állatkísérletes engedélyünk száma: BA02/2000-34/2016. Statisztikai analízisre ismételt-méréses ANOVA-t használtunk.

**Eredmények:** Az UcnII mind a két korcsoportban csökkentette az FI-t. A középkorú állatokban a hatás lassabban fejlődött ki, de tartósabbnak bizonyult. A kissé késleltetett hipertermiás hatás háttérben 12 hónapos patkányokban szignifikáns oxigénfogyasztás-emelkedést mértünk. Az UcnII testtömeg-

csökkentő hatása is tartósabb volt középkorúakban: míg a fiatal felnőtt csoportban a testtömeg a 3. napra tért vissza a kontroll szintre, a középkorúakban a testtömeg az injekciót követő 7 nap során végig alacsonyabb maradt.

**Következtetés:** Az UcnII akut centrális anorexigén és hipermetabolikus hatása a középkorú csoportban – várakozásainkkal ellentétben – nem gyengült, sőt tartósabbnak bizonyult. Így, az UcnII feltehetően nem járul hozzá középkorú elhízás kifejlődéséhez, inkább annak megelőzésében lehet szerepe. (PTE ÁOK-KA No: 2017/13)

---

### **P2.30 A máj zsírosodásának mérése új típusú non-invazív bioimpedancia mérőeszközzel**

Tóth Attila<sup>1</sup>, Vízvári Zoltán<sup>2</sup>, Gál Adrián Róbert<sup>1,3</sup>, Kovács Anita<sup>1</sup>, Mintál Kitti<sup>1</sup>, Klincsik Mihály<sup>4</sup>, Sári Zoltán<sup>5</sup>, Odry Péter<sup>6</sup>, Vereczkei András<sup>3</sup>, Lénárd László<sup>1</sup>, Karádi Zoltán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Élettani Intézet, Általános Orvosi Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Magyarország;

<sup>2</sup>Környezetmérnöki Tanszék, Mérnöki és Smart Technológiák Intézet, Műszaki és Informatikai Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Magyarország; <sup>3</sup>Sebészeti Klinika, Klinikai Központ, Pécsi

Tudományegyetem, Pécs, Magyarország; <sup>4</sup>Rendszer és Szoftvertchnológia Tanszék, Informatika és Villamos Intézet, Műszaki és Informatikai Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Magyarország;

<sup>5</sup>Műszaki Informatikai Tanszék, Informatika és Villamos Intézet, Műszaki és Informatikai Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Magyarország; <sup>6</sup>Informatikai Intézet, Dunaújvárosi Egyetem, Dunaújváros,

Magyarország

**Bevezetés:** Korunk egyik legnagyobb egészségügyi kockázatú, társadalmi méretekben is súlyos gondot okozó problémája a kóros elhízás. Az elhízás egyik leggyakoribb szövődménye az úgynevezett zsírmáj kialakulása. Ennek a betegségnek az előfordulása a teljes lakosság körében 15%, míg az elhízottakban a 70%-ot is elérheti. Az egészséges máj zsírtartalma mintegy 5%, ami a betegség előre haladtával akár 50% fölé nőhet. Az ilyen arányú zsírfelhalmozódás károsítja a májszövetet, hegesedéshez, a májsejtek következményes, fokozatos pusztulásához, májzsugor kialakulásához vezethet, s fokozódik a májban létrejövő tumoros elváltozások kockázata is. E kóros állapotok gyors felismerésében, nyomon követésében, sikeres leküzdésében új típusú vizsgáló eszközök kifejlesztése sokat segíthet.

**Anyag és módszer:** Kísérleti megfigyeléseinket kórosan elhízott betegek részvételével, illetve speciális, magas zsírtartalmú folyadékkal táplált rágcsáló modell állatokon végeztük. Az impedancia mérés során kapott adatainkat standard, natív CT felvételek és májbiopsziás vizsgálatok leleteivel validáljuk.

**Eredmények és Következtetések:** A klinikai megfigyeléseink és az állatkísérletes eredményeink felhasználásával kutatócsoportunk kifejlesztett egy multifrekvenciás, bioelektromos impedancia analízisen (MF-BIA) alapuló módszert, amely komoly alternatívája lehet a májzsírosodást mérő jelenlegi eszközöknek, mivel relatíve alacsony az ára, hordozható, csekély képzettséget igényel a használata, és esetlegesen sem okoz a vizsgált személyeknél egészségkárosodást. A teljes testösszetétel méréseknél alkalmazott Cole-Cole modell alacsony frekvencia esetén azonban nem biztosított megfelelő közelítést a májzsírosodás mértékének meghatározásában. Az általunk kifejlesztett, módosított egyenlet segítségével a májzsírosodás mértékét az eddigiéknél pontosabban határozhatjuk meg, s ezáltal, hangsúlyozottan non-invazív módon, a kórfolyamat korábbi stádiumban történő felismerése és leírása lesz lehetséges.

---



### **P2.31 Elemi kalcium felszabadulási események és hullámok házi méh (*apis mellifera*) lábából izolált harántcsíkolt izomrostokon**

Szentesi Péter<sup>1</sup>, Collet Claude<sup>2</sup>, Takács Marianna<sup>3</sup>, Szabó László<sup>4</sup>, Csernoch László<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Debrecen; <sup>2</sup>INRA UR406 Méh és Környezet Kutatóközpont, Avignon, Franciaország; <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Mezőgazdaság-, Élelmiszertudományi és Környezetgazdálkodási Kar, Állattenyésztési Tanszék, Debrecen; <sup>4</sup>Sapientia Erdélyi Magyar Tudományegyetem, Villamosmérnöki Tanszék, Marosvásárhely, Románia

A méhek egészsége rendkívül fontos, hiszen ők végzik az európai termények és vadnövények beporzásának több mint 80 százalékát, valamint mézzel látják el az embereket. E hasznos tevékenység elmaradása beláthatatlan következményekkel járna az élővilágra és az emberiségre nézve is. A kutatók az utóbbi időben számtalan házi méh mérgezéses esetet vizsgáltak, és több mint 50-féle rovarirtó szer jelenlétét mutatták ki az állatok szervezetében. Célzott neuro-muszkuláris vizsgálatokra van szükség, hogy jobban megismerjük a növényvédő szerek hatásmechanizmusát, melyek többsége ioncsatornákon fejt ki hatását a rovar idegrendszerében és izmaiban. Elektron mikroszkópos és konfokális képalkotás alapján már ismert, hogy a méhek izomrostjainak struktúrája hasonlít az emlősökéhez.

Munkánkban 1-3 napos méhek lábából enzimatikusan izolált izomrostok elektro-mechanikai kapcsolatát és intracelluláris kalcium-homeosztázisát vizsgáltuk. Fluo-8 AM kalcium érzékeny festékkel töltött izomrostokon kétdimenziós és vonal-menti pásztázást végeztünk konfokális mikroszkóppal

fiziológiás Tyrode's oldatban. Spontán kalcium felszabadulási eseményeket és tovaterjedő kalciumhullámokat regisztráltunk. A spontán aktivitást mutató izomrostokon az események frekvenciája  $2200 \pm 470$  Hz/mm<sup>2</sup> (n=15 rost) volt. Egy saját fejlesztésű analízáló programmal meghatároztuk az események jellemző paramétereit. A térbeli félértékszélességük nagyobb ( $3,71 \pm 0,02$   $\mu$ m párhuzamosan és  $3,28 \pm 0,02$   $\mu$ m merőlegesen a rost hossz tengelyére; n=5174 esemény), mint az emlősökön mért értékek. Az események átlagos amplitúdója ( $0,220 \pm 0,001$ ) ugyanakkor hasonló az emlősökön találtakéhoz.

Először sikerült méhekből izolált izomrostokon elemi kalcium-felszabadulási eseményeket rögzíteni. Méréseink azt mutatják, hogy ezen események frekvenciája és térbeli kiterjedése eltér a korábban szívizom sejteken és emlős izomrostokon megfigyelt eseményekétől. Módszerünk új utat nyit a növényvédő szerek káros hatásának tanulmányozására méhek vázizmaiban.

---

### **P2.32 A beidegzés alapfeltétele a patkány soleus izom regeneráció SERCA1b RNAi általi serkentésének**

Gagy Kinga-Borbála és Zádor Ernő

SZTE ÁOK Biokémiai Intézet, Izomdifferenciálódási Csoport, Szeged

Bevezetés: A patkány soleus izma az ausztráliai tigriskígyó méregkivonatának (notexin) injektálásával teljes mértékű regenerációra készíthető, amely kiválóan alkalmas az izomdifferenciálódás és rostnövekedés molekuláris szintű vizsgálatára. Korábbi munkáink kimutatták, hogy a regenerálódó soleus miotubulusai plazmid DNS injektálásával transzfektálhatók. A transzfektáció a miotubulusok mindössze néhány sejtmagjában történik meg, de a tömeg- és rostnövekedés az egész regenerálódó izomban tapasztalható. A növekedés akár 20-30%-al is magasabb lehet, mint a kontrollé, ha a transzfektáló plazmid terméke bizonyos géneket, pl. Ras, szarkoplazmás/endoplazmás retikulum

kalcium ATP-áz neonatális formája (SERCA1b) gátol. Azt is kimutattuk, hogy a transzfektált rostok interleukin-4 termelése feltétele a növekedés-serkentésnek. Ebben a munkában azt vizsgáltuk, hogy van-e szerepe a beidegzésnek a SERCA1b RNAi (RNS interferencia) általi regeneráció-serkentésben. Anyag és módszer: 300±15 g-os hím Wistar patkányok soleus izmát a bal lábukban a notexin beinjektálása előtt szelektíven denerváltuk. Ebben az állapotban lehetséges maradt a soleus többi végtagizom általi passzív mozgása. Ezután a 200 µl 20 µg/ml notexint injektáltunk az izomba és a bőrt összevarrtuk. Négy nap múlva a sebet ismét felnyitottuk és 50 µl 30%-os szukrózban oldott 30 µg plazmidot injektáltunk a regenerálódó soleus izomba. A bőr ismét összevarrtuk és a soleust egy hétig hagytuk regenerálódni, majd kimetszettük, lemértük a tömegét és fagyasztva metszés után a rostok keresztmetszeti területét fénymikroszkóppal mértük. A kontroll denerváltan regenerálódó soleust üres plazmiddal transzfektáltuk. Külön kísérletben vizsgáltuk a SERCA1b mRNS és fehérje szintű kifejeződését a denerváltan regenerálódó soleus izomban RT PCR és immunoblott segítségével.

**Eredmények:** A SERCA1b RNAi nem serkentette a tömeg és rostrnövekedést a denerváltan regenerálódó soleusban. A nem transzfektált denerváltan regenerálódó soleusokban a SERCA1b mRNS kimutatható volt, de a fehérje nem.

**Következtetés:** Az innerváció alapfeltétele a SERCA1b fehérje szintű kifejeződésének, s a SERCA1b RNAi azért nem serkentette a regenerációt a denervált izomban, mert hiányzott hozzá a SERCA1b fehérje. Megállapítható továbbá, hogy a passzív mozgás a beidegzés nélkül nem elegendő a SERCA1b protein kifejeződéséhez.

---

### **P2.33 A syndecan-4 szerepe a mioblasztok differenciációjában és fúziójában**

Szabó Kitti<sup>1</sup>, Al-Gaadi Dána<sup>2</sup>, Szentesi Péter<sup>2</sup>, Csernoch László<sup>2</sup>, Dux László<sup>1</sup>, Keller-Pintér Anikó<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai Intézet, Szeged; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Debrecen

**Bevezetés:** A vázizom-sérülést követő regeneráció során a nyugvó szatellita-őssejtek aktiválódnak, proliferálnak, mioblasztokká differenciálódnak, majd multinukleáris miotubulusokká fuzionálnak. A fúzióban kulcsszerepet játszik az aktin citoskeleton átépülését szabályozó Rac1 GTP-áz. Ismert, hogy a syndecan-4 (SDC4) proteoglikán szabályozza a Rac1-GTP és az intracelluláris kalcium szintjét. Mivel a SDC4 génkiütött egerekben megfigyelhető vázizom regenerációs zavar háttere nem ismert, így célunk volt a SDC4 mioblaszt differenciációjában és fúziójában betöltött szerepének vizsgálata.

**Anyag és módszer:** A SDC4 expresszióját shRNS-sel csökkentettük C2C12 egér mioblaszt sejtekben. Az *in vitro* differenciációt szérummegvonással indukáltuk, meghatároztuk a fúziós (miotubulus sejtmag/összes sejtmag) és differenciációs (multinukleáris/összes sejtszám) indexet dezmin immuncitokémiát követően, valamint mértük a miotubulusok területét és hosszát. A Rac1 aktivitását NSC23766 (50 µM) adásával gátoltuk. A nyugalmi intracelluláris kalciumkoncentrációt ( $[Ca^{2+}]_i$ ), és a depolarizációval (120 mM KCl) kiváltott kalcium felszabadulást a Fura-2-AM-el feltöltött sejteken mértük normál Tyrode oldatban.

**Eredmények:** A SDC4 csendesített sejtekben a MyoD szintje a differenciáció 36. és 48. órájában szignifikáns emelkedést mutat, jelezve a differenciáció fokozódását. A csendesítés hatására a fúziós és differenciációs index megemelkedett, szignifikánsan megnőtt a miotubulusok területe és hossza, valamint a miotubulusokban levő sejtmagok száma. NSC23766 hatására a SDC4 csendesített sejtekben a MyoD emelkedés és miotubulus képződés elmaradt. A differenciálódás 4. 5. és 7. napján

a nyugalmi  $[Ca^{2+}]_i$  és a depolarizációval kiváltott  $[Ca^{2+}]_i$  változás szignifikáns eltérést mutatott SDC4 csendesítés hatására.

**Következtetés:** A SDC4 csendesítése fokozza a mioblasztok differenciációját és fúzióját, amely folyamatokban az SDC4/Rac1 útvonal játszhat szerepet. Eredményeink hozzájárulhatnak a SDC4 vázizom fejlődésében és regenerációjában betöltött esszenciális szerepének megértéséhez.

Támogatások: GINOP 2.3.2-15-2016-00040, az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

---

### **P2.34 Új mechanizmusok a vázizom glükózfelvételében**

Köhler Zoltán Márton, Dux László, Keller-Pintér Anikó

*Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai Intézet, Szeged*

**Bevezetés:** A GLUT4 glükóz transzporter tartalmú vezikulák plazmamembránba való kihelyeződésének szignálja lehet a receptorához kötődött inzulin, mely indukálja az inzulinfüggő útvonalat ( $PI_3K$ , Akt, AS160 (Akt substrate of 160 kDa)), vagy a vázizom kontrakciója lehet a kiváltó stimulus ( $Ca^{2+}$ , CaMKK, AMPK, AS160). Az AS160 Rab GAP (GTPase activating protein) a Rab GTP-ázok aktivitásának szabályozásával befolyásolja a GLUT4 transzlokációt. A GLUT4 vezikulák transzportjában szerepet játszó molekulák azonban más jelátviteli útvonalak által is szabályozottak lehetnek. A syndecan-4 (SDC4) transzmembrán, heparán-szulfát proteoglikán az  $\alpha$ -aktininen keresztül kapcsolatban van az aktin citoskeletonnal, melynek átrendeződése nélkülözhetetlen az excitáció során. Továbbá a SDC4 hiánya megemeli az intracelluláris  $Ca^{2+}$  szintet. Célunk annak vizsgálata, hogy a SDC4 csendesítés befolyásolja-e a vázizomsejtek glükóz felvételét szabályozó jelutakat.

**Anyag és módszer:** Kísérleteinket C2C12 egér mioblaszt sejteken végeztük, a SDC4 expresszióját shRNS-sel csökkentettük. Az inzulinkezelés (10 perc, 100 nM) 60-70%-os konfluenciát mutató, proliferáló sejteken történt, 1 óra szérum megvonást követően. A fehérje aktivációt Western blot technikával vizsgáltuk.

**Eredmények:** Kísérleteink alapján a SDC4 csendesített sejtekben az AMPK foszforilációja szignifikánsan magasabb a kevert szekvenciával transzfectált sejtvonalakhoz képest. A SDC4 csendesítés csökkenti az AS160 szintjét, és inzulin adását követően a csendesített sejtekben szignifikánsan magasabb volt az AS160 foszforilációja, amely az inaktivációját okozza.

**Következtetés:** A SDC4 hatással van a GLUT4 transzlokációban résztvevő molekulák szabályozására. Így eredményink fontosak lehetnek a népegészségügyileg is jelentős, 2-es típusú diabetes mellitus gyógyításában, ahol a kialakult inzulin-rezisztencia során a GLUT4 inzulin stimulusra bekövetkező, citoplazmából a plazmamembránba történő transzlokációja zavart.

Támogatások: EFOP-3.6.2-16-2017-00006. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

---

### **P2.35 A TRESK háttér $K^+$ csatorna PKC általi szabályozása**

Pergel Enikő, Enyedi Péter, Czirják Gábor

*Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest*

A TRESK (TWIK-related spinal cord  $K^+$  channel) a két pórusdoménnal rendelkező  $K_{2P}$  csatornák családjába tartozik. Működése háttér  $K^+$  áramot hoz létre, amely hozzájárul az érző neuronok nyugalmi membránpotenciáljának fenntartásához. A TRESK nagy mennyiségben fejeződik ki a hátsógyöki és trigeminális ganglionok érző neuronjaiban.

A csatorna szabályozásában fontos szerepe van a kalcium-függő kalcineurinnak, mely defoszforilálja a csatornát és többszörösére aktiválja annak működését. A kalcineurin hozzákötődik a csatornához és annak több szerinjét defoszforilálja. A csatorna nyugalmi állapotba való visszatérését különböző kinázok segítik. A PKA (protein kinase A) az S252-t foszforilálja, míg az S262, S264 és S267 szerineket MARK (microtubule-affinity regulating kinase) kinázok foszforilálhatják. A közelmúltban leírták, hogy a humán TRESK csatorna PKC-t (protein kinase C) aktiváló PMA (phorbol 12-myristate-13-acetate) hatásra szintén aktiválódik.

A mutáns fehérjéket PCR alapú mutagenézissel hoztuk létre. A konstrukciókból ezt követően cRNS készült, mellyel *Xenopus laevis* oocytákat injektáltunk. A kifejeződő csatorna áramát két-elektrodos voltage clamp módszerrel mértem.

Először tisztázni szeretnénk volna, hogy vajon a PKC hatása a kalcineurin közvetítésével jön-e létre. Eredményeink e lehetőséget kizárták: kalcium kelátor EGTA nem védte ki a PMA kezelés áramfokozó hatását. További kísérleteink azonban a korábbról ismert szabályozóhelyek szerepét bizonyították: olyan mutáns csatornák, melyekben a kalcineurin egyik célpontját a szerin 264-es aminosavat alaninra, ill. glutamátra cseréltük, nem aktiválódtak PMA kezelésre.

A csatornát foszforiláló MARK2 kinázzról ismert, hogy a PKC foszforilálja, ezáltal gátolja a működését. Annak vizsgálatára, hogy a PKC csatornaaktiváló hatásának hátterében állhat-e a MARK PKC általi foszforilációja (vagyis a gátlás gátlása), olyan mutáns csonkolt MARK2-t hoztunk létre, melyet a PKC nem tud foszforilálni. E konstrukciót koexpresszáva a TRESK csatornával a PMA elvesztette áramnövelő hatását.

A PKC hatását nPKC (novel protein kinase C) koexpressziójával is vizsgáltuk. Ez a PMA-hoz hasonlóan aktiválta a csatornát. A mutáns (tehát nPKC gátlásra érzéketlen) MARK2 koexpressziója azonban kivédte az nPKC csatornaaktiváló hatását.

Eredményeinkből arra következtethetünk, hogy a PKC nem a kalcineurinon keresztül szabályozza a TRESK csatornát. A PKC-függő aktiváció lehetséges mechanizmusa az, hogy a PKC gátolja a TRESK-et foszforiláló egyik kinázt, a MARK-ot, így a csatornák nagyobb hányada kerül defoszforilált/aktív állapotba.

---

## **P2.36 A nagy konduktanciájú, kalcium-aktivált kálium (BK) csatorna szerepe a terjedő depolarizáció kialakulásában**

Frank Rita, Menyhárt Ákos, Bari Ferenc, Farkas Eszter

*Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar & Természettudományi és Informatikai Kar, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged*

A terjedő depolarizáció (spreading depolarization, SD) az ideg- és gliasejtek összehangolt depolarizációja, amely iszkémiás sérülések során spontán jelentkeznek, 2-6 mm/perc sebességgel terjed végig a cortexen, és a primer lézió kiterjedését eredményezi. Az SD során a kálium ( $K^+$ ) magas koncentrációban halmozódik fel az interstíciumban, ám nem tisztázott, hogy milyen ioncsatornákon keresztül hagyja el a sejteket. Célul tűztük ki, hogy bizonyítsuk a BK csatorna szerepét az SD kialakulásában.

Hím, Sprague-Dawley patkányokat ( $n=13$ ) mély altatásban dekapitáltunk, az eltávolított agyakból vibratómmal 350  $\mu$ m vastag coronalis metszeteket készítettünk. A kísérleteket fiziológiás mesterséges cerebrospinalis folyadékban inkubált és oxigén-glükóz megvonásnak (OGD) alávettett, élő szeleteken végeztük. Az agykéregből üvegkapilláris-elektrodával helyi mezőpotenciált (LFP) vezettünk el. Az SD-eket az ép szeletekben elektromos ingerléssel (50-1500  $\mu$ C) váltottunk ki, az OGD

során spontán kialakuló SD-eket regisztráltunk. A BK csatorna blokkoló paxillint mindkét kísérletsorozatban 500 nM-os koncentrációban mostuk a szeletekre.

Az elektromosan kiváltott SD-k esetén paxillin hatására csökkent az SD-t jelző, DC módban szűrt, negatív LFP kitérés amplitúdója a kontrollhoz képest ( $9.1 \pm 5.3$  vs.  $17.2 \pm 5.5$  mV). OGD modellünkben a paxillin hasonlóképp csökkentette az SD mértékét az oldószeres kontrollhoz viszonyítva ( $2.36 \pm 1.39$  vs.  $7.29 \pm 2.23$  mV).

Eredményeink alapján elmondható, hogy a BK csatornák meghatározó szerepet töltenek be a  $K^+$  intersticiális felhalmozódásában SD során mind az ép, mind az iszkémiás agykéregben. Mivel az SD- okozta  $K^+$  felszaporodás érösszehúzó hatásán keresztül rontja az idegszövet vérellátását, a BK csatornák nyitásának modulálása enyhítheti a szöveti hipoperfúziót.

---

### **P2.37 Az asztrocita-függő lassú befelé irányuló áramok (SIC-ek) szerepet játszanak a nucleus pedunculopontinus neuromodulációs folyamataiban**

Kovács A.<sup>1</sup>, Szücs P.<sup>2</sup>, Pál B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DE ÁOK Élettani Intézet; Debrecen; <sup>2</sup>DE ÁOK Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet; Debrecen

A lassú befelé irányuló áramok (SIC-ek) a neuronokon mérhető serkentő események, melyek az asztrocitákból felszabaduló glutamát és a neuronális extraszinaptikus NMDA receptor aktiváció eredménye. Kísérleteink során az asztrocita-függő serkentő események megjelenését vizsgáltuk a retikuláris aktivációs rendszer egyik kolinerg magjában, a nucleus pedunculopontinusban (PPN). Ez a kolinerg mag köztudottan, nemcsak más struktúrák összehangolt működéséért felelős, hanem fontos neuromodulációs központként az alvás homeosztázis szabályozásában is részt vesz.

Szelet elektrofiziológiát, optogenetikát és morfológiai rekonstrukciót alkalmazva kimutattuk, hogy a PPN neuronjain is mérhetőek SIC-ek. A PPN neuronjain megjelenő SIC-ek frekvenciája egyenesen arányos volt a neuron-asztrocita szóma távolsággal. Ezek a SIC-ek nem jelennek meg egyidejűleg a szomszédos neuronokon, így feltehetően nem játszanak szerepet azok szinkronizációjában. A SIC-eket egyaránt modulálják kannabinoid, muszkarinerg és szerotoninerg neuromodulációs mechanizmusok is, ezen kívül számos esetben függetlenek voltak a velük párhuzamosan kialakuló neuronális tónusos áramoktól. A fenti neuromodulációs hatások hasonló eredményt váltottak ki kísérleteink során: amennyiben a kontroll SIC aktivitás alacsony volt, a hozzáadott szer megemelte azt, viszont amennyiben a kontroll SIC aktivitás magasabb volt, ugyanaz a szer csökkentette a kialakulását. A PPN neuronjain megjelenő SIC-ek hálózati aktivitástól független tüzelési aktivitást képesek generálni bizonyos PPN neuronokon, egy alternatív, asztrocita-függő neuromodulációs mechanizmust létrehozva.

---

### **P2.38 Az ORP3 fehérjék szerepe a plazmamembrán foszfoinozítid tartalmának és a kapacitív kalcium-influx szabályozásában**

Gulyás Gergő, Matuska Rita, Hunyady László, Várnai Péter

*Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest*

A sejtek plazmamembránjában (PM) négy eltérő foszfoinozítid található meg: a PI-4-foszfát (PI4P), a PI-3,4- és PI-4,5-biszfoszfát (PI(3,4)P<sub>2</sub> és PI(4,5)P<sub>2</sub>), illetve a PI-3,4,5-triszfoszfát (PIP<sub>3</sub>). A sejtek membránjai között kontaktpontok jöhetnek létre, melyek egyik funkciója a membránok közötti nem-vezikuláris lipidtranszport elősegítése. Ebben az oxiszterol-kötő fehérjével rokon fehérjéknek (ORP) kiemelt szerepük van. A PM és az endoplazmás retikulum (ER) közötti kontaktpontokban az ORP5, az

ORP8 és az ORP3 található meg. Az ORP5/8 fehérjék PM és ER kötése, illetve az általuk katalizált reakciók ismertek. Az ORP3 esetében a PM kötés protein kináz C függő, míg ER-kötéséhez a VAP-fehérjék jelenléte szükséges. Az általa katalizált cseretranszportról, illetve a fehérje egyéb hatásairól azonban csak kevés adat áll rendelkezésre. Célunk az ORP3 fehérje által közvetített hatások felderítése volt a fehérje PM és ER kötése esetén.

Az ORP3 lokalizációját a fehérje fluoreszcens formájának felhasználásával, konfokális mikroszkóppal ellenőriztük. A PM lipid-változásait, illetve a citoplazmatikus  $[Ca^{2+}]$  követését BRET-módszerrel, az általunk korábban kifejlesztett BRET alapú szenzorokkal végeztük. A kísérleteket a szükséges konstrukciókkal tranziensen transzfektált COS-7 és HEK293T sejteken végeztük.

Eredményeink alapján az ORP3 fehérje PMA-val indukált PM kötésekor a PM PI4P és PI(3,4)P<sub>2</sub> tartalma csökken, míg a PI(4,5)P<sub>2</sub> és PIP<sub>3</sub> esetében nem tapasztaltunk változást. A kapott csökkenéseket az ORP3 ER-kötése tovább fokozta. Az ORP3 fehérje ER-lokalizált formája ezen túlmenően gátolta a hormonstimulus során megfigyelhető kapacitív kalcium-influxot is. Következtetésünk szerint az ORP3 szerepet játszik a PM lipid-anyagcseréjében és a kapacitív kalcium-influx szabályozásában.

---

### **P2.39 Termo- és ozmoszenzitív ioncsatornák vizsgálata humán dermális fibroblasztokon: fókuszban a TRP fehérjék**

Herczeg-Lisztes Erika<sup>1</sup>, Kelemen Balázs<sup>2</sup>, Vladár Anita<sup>2</sup>, Puskás Zsófia<sup>2</sup>, Gyetvai Ágnes<sup>1</sup>, Bíró Tamás<sup>1</sup>, Tóth István Balázs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet

**Bevezetés:** A tranziens receptor potenciál (TRP) kation csatornák a szenzoros rendszer fontos alkotói, részt vesznek az ozmotikus-, mechanikus-, termális- és kémiai ingerek. A TRP család számos tagja kifejeződik a bőr epidermális keratinocytáin, és a bőrfüggelékekben is, ahol kiemelkedő szereppel bírnak az epidermális barrier funkció kialakításában, a szőrnövekedés, a faggyútermelés, és a gyulladásos mediátorok szintézisének szabályozásában. A bőr mélyebb, dermális rétegének sejtjein funkciójuk azonban kevésbé ismert, ezért munkánk során humán dermális fibroblasztokon (HDF-okon) vizsgáltuk a termo- és ozmoszenzitív TRP csatornák kifejeződését és funkcióját.

**Anyag és módszer:** Sebészeti beavatkozásokból származó humán bőrből izolált primer HDF sejteken Q-PCR és immuncitokémia alkalmazásával vizsgáltuk a csatornák expresszióját. A sejtek intracelluláris kalcium koncentráció ( $[Ca^{2+}]_{ic}$ ) változását fluoreszcens  $Ca^{2+}$  indikátorok segítségével követtük nyomon.

**Eredmények:** A HDF-okon kifejeződő TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4 és TRPA1 csatornák közül a TRPV4 expressziója volt a legmagasabb, TRPM3-at csekély mértékben, míg TRPM8-at egyáltalán nem detektáltunk. Az  $[Ca^{2+}]_{ic}$  mérése során megállapítottuk, hogy a TRPV4 funkcionális ioncsatornát alkot HDF sejteken: specifikus agonistái (GSK1016790A, 4 $\alpha$ PDD) dóziszfüggően emelték az  $[Ca^{2+}]_{ic}$ -t, amit a TRPV4 szelektív antagonistája HC-067047 erőteljesen gátolt. Hipotóniás ingerek alkalmazására a HDF sejtek az  $[Ca^{2+}]_{ic}$  tranziens emelkedésével reagáltak, ami a HC-067047 jelenlétében jelentősen csökkent, utalva a TRPV4 szerepére a hipotóniás ingerre adott válaszban. A továbbiakban vizsgáltuk a TRPV4 szerepét a HDF sejtek biológiai funkcióinak szabályozásában is. Eddigi eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a TRPV4 aktivációja jelentősen befolyásolhatja bizonyos, az extracelluláris mátrix kialakításában fontos szereppel bíró gének (kollagén, mátrix metalloproteinázok) expresszióját valamint egyes gyulladásos citokinek termelődését.

**Következtetés.** Eredményeink alapján felmerül a TRPV4 lehetséges szerepe az extracelluláris mátrix dinamikus átépülésének szabályozásában és a sebgyógyulás regulációjában valamint egyes gyulladássos bőrbetegségek és fibrotikus elváltozások kialakulásában.

---

#### **P2.40 A TRPM3 ioncsatorna pruriceptív szerepének vizsgálata**

Kelemen Balázs<sup>1,2</sup>, Silvia Pinto<sup>2</sup>, Thomas Voest<sup>2</sup>, Bíró Tamás<sup>3</sup>, Tóth István Balázs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Immunológiai Intézet;

<sup>3</sup>Laboratory of Ion Channel Research (VIB-KU Leuven Center for Brain & Disease Research)

Department of Cellular and Molecular Medicine, KU Leuven, Leuven, Belgium

Bevezetés: A viszketés az egyik legelterjedtebb bőrgyógyászati tünet, amely milliók életét nehezíti meg világszerte. Különösen a krónikus viszketés kialakulásának mechanizmusa nem teljesen ismert, és kezelése a mai napig az egyik legnagyobb kihívás a klinikumban. A viszketés kialakulásában a bőrt beidegző egyes szenzoros neuronok aktivációja kulcsszerepet játszik, amit jelentősen befolyásolhat a környező nem-neurális sejtekkel folytatott kommunikáció is. A viszketés transzdukciója során a külső pruritogén ingerek vagy belső szignálok tipikusan metabotróp receptorokat aktiválnak, ami egy ioncsatorna aktivációján vagy szenzitizációján keresztül depolarizálja az idegsejt membránját. Az elmúlt évek kutatásai szerint ezek az ioncsatornák elsősorban a tranziens receptor potenciál (TRP) ioncsatornák családjából kerülnek ki és jelentős átfedést mutatnak a fájdalom érzékelésében is szerepet játszó csatornákkal (TRPV1 és TRPA1). A TRPM3 a TRP család hőérzékeny tagja, aminek a fájdalomérzésben játszott szerepét nemrégiben azonosították, de a viszketés kialakulásában játszott szerepét eddig még nem vizsgálták. Ezért, célul tűztük ki a TRPM3 viszketés transzdukciójában játszott potenciális szerepének vizsgálatát.

Módszerek: A projekt során különböző pruritogének viszketést keltő hatását vizsgáljuk vad típusú és TRPM3<sup>-/-</sup> C57/Bl6 egereken az ún. „cheek model” alkalmazásával, ami lehetővé teszi a fájdalomra és viszketésre adott viselkedéses válaszok elkülönítését. A viszketéskutatásokban általánosan használt módszer során az egerek pofájába 10 µl sóoldatban oldott pruritogéneket subcutan injektálunk és regisztráljuk, majd kvantitatívan elemezzük a viszketéses és fájdalmas viselkedéses válaszokat.

Eredmények és megbeszélés: A kutatás első szakaszában n=8-13 vad típusú és TRPM3<sup>-/-</sup> egereken vizsgáltuk a pruritogén hisztamin, az algogén kapszaicin és a TRPM3 specifikus agonista pregnenolon szulfát hatására kialakuló vakarózást és fájdalmas viselkedéses válaszokat vívőanyag kontrollal (PBS+7%TWEEN-80) összehasonlítva. A viselkedéses válaszok jellemzésére és a viszketés és fájdalom elkülönítésére új paramétert (itch ratio) vezettünk be. Eredményeink egyértelműen igazolják, hogy a korábban leírtaknak megfelelően, a „cheek-model” alkalmas a fájdalmat és viszketést kiváltó ingerekre adott viselkedéses válaszok elkülönítésére az injektált pruriceptív és nociceptív anyagok subcutan alkalmazása után, míg az oldószer önmagában nem indukálja a viszketés és vagy fájdalom kialakulását. Vizsgálataink folytatásaként más pruritogének hatásában is vizsgáljuk a TRPM3 szerepét. Támogatók: NFKIH 120187; GINOP-2.3.2-15-2016-00050; ÚNKP 17-4 (TIB); Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (TIB)

---

## **P2.41 Ion transzporterek elhelyezkedésének vizsgálata parotis acinussejteken**

Almássy János<sup>1</sup>, Magyar Zsuzsanna Édua<sup>1</sup>, Skaliczki Mariann<sup>1</sup>, Elias Siguenza<sup>2</sup>, James Sneyd<sup>2</sup>, David I Yule<sup>3</sup>, Nánási Péter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Debreceni Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet;* <sup>2</sup>*Department of Mathematics, University of Auckland, New Zealand;* <sup>3</sup>*Department of Pharmacology and Physiology, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA*

**Bevezetés** A nyálmirigyek mirigyvégkamrái polarizált szerkezetű és működésű acinussejtekből állnak, melyek tevékenységének eredménye a primer nyál. A nyáltermelés folyamatát leíró jelenlegi modell szerint a folyadékszekréció hajtóerejét az acinussejtek bazális membránjában elhelyezkedő  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpák biztosítják azáltal, hogy az általuk felépített  $\text{Na}^+$ -gradiens terhére a  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  kotranszporter a bazális membránon keresztül  $\text{Cl}^-$ -okat juttat az intracelluláris térbe és megemeli a sejt  $\text{Cl}^-$  koncentrációját. A  $\text{Cl}^-$  a lumenális membránban lévő  $\text{Cl}^-$  csatornákon keresztül az acinus lumenébe áramlik és elektromos hajtóerőt generál a  $\text{Na}^+$  számára. A primer nyál úgy keletkezik, hogy a paracelluláris útvonalon keresztül  $\text{Na}^+$  szekretálódik a lumenbe, amit a víz az ozmotikus gradiense mentén követ. Ugyanakkor a  $\text{K}^+$ -ok a pumpával azonos oldalon (a bazális membránon) ioncsatornákon keresztül hagyják el a sejtet.

**Eredmények** Teljes sejten végzett áramméréssel kombinált  $\text{Ca}^{2+}$  méréseink szerint azonban a  $\text{K}^+$  csatornák parotis acinussejteken főleg a lumenális membránban helyezkednek el, ami minden bizonnyal nagyfokú lumenális  $\text{K}^+$  szekréciót eredményez. Ennek ellenére a primer nyál  $\text{K}^+$  koncentrációja viszonylag alacsony (kb. 11 mM), ami felveti annak a lehetőségét, hogy a  $\text{K}^+$  a lumenális oldalon  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpák segítségével reabszorbeálódik.

A hipotézis ellenőrzéséhez immunfluoreszcenciás eljárással és fluorescens jelöléssel ellátott ouabain alkalmazásával vizsgáltuk a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpa elhelyezkedését.

Következtetés Konfokális mikroszkóppal készített felvételeink szerint a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpa a lumenális membránban is megtalálható. (A lumenális membránt a TMEM16A  $\text{Cl}^-$  csatorna és az  $\text{IP}_3$  receptor jelölésével azonosítottuk.)

Eredményeink felhasználásával egy új nyálszekréciós modellt alkottunk, melyben a  $\text{K}^+$  csatornák nagy része a lumenális membránban helyezkedik el és a szekretált  $\text{K}^+$ -t a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpa reabszorbeálja, miközben  $\text{Na}^+$ -t pumpál a lumenbe, ezzel részben kiváltja a paracelluláris  $\text{Na}^+$  szekréciót.

---

## **P2.42 A TRPM2 csatorna evolúciója: medúzáktól az emberig**

Tóth Balázs, Csanády László

*Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémia Intézet, Budapest*

**Bevezetés:** A humán TRPM2 (hTRPM2) nem szelektív  $\text{Ca}^{2+}$  permeábilis kation csatorna, amely főként az agyban, immunsejtekben és a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiben fejeződik ki. Élettani körülmények között a glükóz kiváltotta inzulin szekrécióban és az immunválaszban van szerepe. Emellett fokozza a sejtek érzékenységét az oxidatív stresszre, ezért patológiás körülmények között felelős lehet a neuronok ischémiás/reperfúziós károsodásáért.

Az ősi TRPM2 csatornák már olyan egyszerű többsejtű élőlényekben is megjelentek, mint a *Nematostella vectensis* (nvTRPM2). A hTRPM2 és nvTRPM2 csatornák biofizikai tulajdonságait összehasonlítva bepillantást nyerhetünk a TRPM2 evolúciójába.

**Anyag és módszer:** Kutatásunkat elektrofiziológiai, molekuláris biológiai és fehérje biokémiai módszerek felhasználásával végeztük.



**Eredmények:** A TRPM2 csatornát az ADPR és a  $\text{Ca}^{2+}$  együttes jelenléte aktiválja. Bár a két ortológ ADPR iránti látszólagos affinitása hasonló, az ADPR hirtelen elvonását követően a hTRPM2 körülbelül 20x lassabban záródik be. Ez arra utal, hogy a hTRPM2 esetében a nyitott konformáció jóval stabilabb, ami hosszabb nyitvatartási időt eredményez. A csatornák  $\text{Ca}^{2+}$  iránti látszólagos affinitása viszont jelentősen eltér. Az nvTRPM2 csatornái 10x nagyobb. Végezetül azt találtuk, hogy az nvTRPM2 csatornák jelentősen nagyobb  $\text{Ca}^{2+}$  permeabilitással, illetve  $\text{Na}^+$  és  $\text{Ca}^{2+}$  vezetőképességgel rendelkeznek. Sőt, míg a hTRPM2 csatornák a mérés során néhány percn belül irreverzibilisen inaktiválódnak, addig az nvTRPM2 csatornák még egy óra elteltével is aktívak maradnak.

**Következtetés:** A különbségek ellenére az nvTRPM2 kedvezőbb tulajdonságai miatt kiváló modell a hTRPM2 csatorna tanulmányozására. A két csatorna biofizikai tulajdonságainak összehasonlítása pedig rávilágít egyes evolúciós kompenzációs mechanizmusokra. A hTRPM2 csatorna kisebb  $\text{Ca}^{2+}$  permeabilitása és irreverzibilis inaktivációja megakadályozza, hogy a megnövekedett nyitvatartási idő miatt károsan sok  $\text{Ca}^{2+}$  áramoljon a sejtekbe az extracelluláris térből.

---

### **P2.43 Az inaktív $\text{AT}_1$ angiotenzin receptor, mint szignalizációs állványfehérje: új lehetőség a receptorok közötti interakcióra**

Tóth András Dávid<sup>1</sup>, Prokop Susanne<sup>1</sup>, Gyombolai Pál<sup>1,2</sup>, Várnai Péter<sup>1,2</sup>, Balla András<sup>1,2</sup>, Vsevolod V. Gurevich<sup>3</sup>, Turu Gábor<sup>1,2</sup>, Hunyady László<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest; <sup>2</sup>MTA-SE Molekuláris Élettani Kutatócsoport, Budapest; <sup>3</sup>Department of Pharmacology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Az általánosan elfogadott nézet szerint az  $\text{AT}_1$  angiotenzin receptor ( $\text{AT}_1\text{R}$ ) jelátvitelét az angiotenzin II kötése és az általa kiváltott konformációs változás indítja el. Az aktív receptor számos útvonal aktiválódását hozza létre, azonban jelenlegi ismereteink szerint az inaktív formának nincs szerepe a jelátviteli folyamatokban. Tekintettel azonban arra, hogy az  $\text{AT}_1\text{R}$  foszforilációját számos receptor indukálhatja, a foszforilált receptor esetleges  $\beta$ -arresztin kötése új lehetőséget teremthet a szignalizációra és receptorok közötti keresztaktiválódásra.

Jelen kísérleteinkben kimutattuk, hogy a protein kináz C (PKC) aktiválása forbol-észterrel (PMA),  $\text{G}_{q/11}$ -kapcsolt receptorral vagy EGF receptor stimulálásával kiváltja a  $\beta$ -arresztin2 kötődését az  $\text{AT}_1\text{R}$ -hoz. Az interakcióhoz szükség van az  $\text{AT}_1\text{R}$  C-terminálisán található foszforilált szerin-treonin aminosav csoportokra és a  $\beta$ -arresztin2-ben található két konzervált lizinre. A két régió együttesen stabilizálja a fehérjék kapcsolódását. FIAsh-alapú konformációs bioszenzorokkal kimutattuk, hogy a  $\beta$ -arresztin2 kapcsolódása a receptorhoz eltérő konformációkban jöhet létre, attól függően, hogy milyen úton hozzuk létre az interakciót. Azonban PKC hatására is létrejön receptor internalizációja és a MAP kináz fehérjék kihelyeződése a receptorhoz.

Eredményeink arra utalnak, hogy az  $\text{AT}_1\text{R}$  állványfehérjeként is működhet a jelátviteli folyamatokban, ezáltal felmerül az  $\text{AT}_1\text{R}$  egy teljesen új szerepének a lehetősége a sejtek szignalizációjában és receptorok közötti interakciókban.

Támogatás: Emberi Erőforrások Minisztériuma (ÚNKP-17-3-III-SE-23), Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K116954, NVKP\_16-1-2016-0039).

---

## **P2.44 A szindekán-4 és a Rac1 GTP-áz szerepe a mioblasztok random migrációjában**

Becsky Dániel<sup>1</sup>, Szabó Kitti<sup>1</sup>, Gyulai-Nagy Szuzina<sup>1</sup>, Bálint Árpád<sup>2</sup>, Horváth Péter<sup>2</sup>, Dux László<sup>1</sup>, Keller-Pintér Anikó<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem ÁOK Biokémiai Intézet; <sup>2</sup>MTA SZBK Biokémiai Intézet

**Háttér:** Fokozott fizikai igénybevételt, sérülést követően a vázizomzat regenerációra képes, melynek javításával a sportsérülések, mozgásszervi betegségek rehabilitációja gyorsítható. A regeneráció során az izomban jelen levő nyugvó szatellita (ős)sejtek aktiválódnak, a képződő mioblasztok proliferálnak, migrálnak, differenciálódnak, majd csőszerű, sokmagvú miotubulusokká fúzionálnak. Ehhez a sejtmigráció jelensége nélkülözhetetlen mely a sejt-mátrix kapcsolatok és az aktinváz átépülésével, valamint a sejtek polarizációjával jár. A folyamat fontos szabályozója a kis GTP-áz Rac1. Ismert, hogy a szindekán-4 (SDC4) proteoglikán hiánya megemeli a Rac1 aktivitását. Mivel a SDC4 géniütött egerekben megfigyelhető vázizom regenerációs zavar pontos mechanizmusa nem ismert, így célunk volt a SDC4 és a Rac1 mioblaszt migrációban betöltött szerepének tanulmányozása.

**Módszerek:** A SDC4 expresszióját shRNS-sel csökkentettük C2C12 egér mioblaszt sejtekben. Élősejtes mikroszkópia során készített sorozatfelvételeken a sejtek (n=84-150 sejt/sejtvonal) mozgását CellTracker és FIJI képfeldolgozó programokkal analizáltuk. A Rac1 aktivitását NSC23766 kezeléssel (50 µM) gátoltuk.

**Eredmények:** A csendesített sejtvonalakban a 18 óra alatt megtett teljes út hossza (kevert szekvencia vs. shSDC4#1 vs. shSDC4#2: 512,4±15,35 vs. 262,9±6,63 vs. 281,7±8,56 µm), a sejtek kezdőponttól mért vektoriális elmozdulása (140,5±7,74 vs. 72,96±3,85 vs. 77,35±4,25), a sejtek átlagsebessége (0,48±0,014 vs. 0,25±0,01 vs. 0,27±0,008 µm/perc) és maximális sebessége (2,06±0,06 vs. 1,2±0,04 vs. 1,34±0,06 µm/perc) szignifikánsan csökkent a kontroll vonalhoz képest. A Rac1 gátló NSC23766 kezelés hatására a megtett út hossza, a sejtek maximális és átlagsebessége szignifikánsan csökkent a csendesített és kontroll sejtekben a kezeletlenhez képest.

**Következtetések:** A SDC4 csendesítése és a Rac1 aktivitásának gátlása egyaránt csökkenti a mioblasztok migrációját. Eredményeink konzekvensek az eddigi kutatási eredményekkel, miszerint az aktív Rac1 szintjét érintő kismértékű változások jelentős hatással vannak a migrációra, a túl magas és a túl alacsony aktív Rac1 szint is gátló hatású.

Támogató: Szegedi Orvosbiológiai Kutatások Jövőéért Alapítvány, GINOP 2.3.2-15-2016-00040. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

---

## **P2.45 A szindekán-4 befolyásolja a mioblasztok direkcionális migrációját**

Becsky Dániel<sup>1</sup>, Szabó Kitti<sup>1</sup>, Bálint Árpád<sup>2</sup>, Horváth Péter<sup>2</sup>, Dux László<sup>1</sup>, Keller-Pintér Anikó<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem ÁOK Biokémiai Intézet; <sup>2</sup>MTA SZBK Biokémiai Intézet

**Bevezetés:** A vázizomzat sérülését követően nagyfokú regenerációra képes, melynek során a prekursor sejtek (aktivált szatellita sejtek / mioblasztok) a sérülés helyére migrálnak. A sejtmigráció a sejt-mátrix kapcsolatok átépülésével jár. A fokális adhézciók egyik komponense a transzmembrán proteoglikán szindekán-4 (SDC4). A SDC4 géniütött egerekben a vázizom morfológiája és regenerációja sérült, de nem ismert a jelenség pontos mechanizmusa. Célunk volt a SDC4 mioblaszt migrációban betöltött szerepének tanulmányozása.

**Módszerek:** A SDC4 expresszióját shRNS-sel csökkentettük C2C12 egér mioblaszt sejtekben. A direkcionális, 2D migráció vizsgálatához a sejt-kultúra inszert eltávolítását követően, élősejtes

mikroszkópia során készített sorozatfelvételeken az individuálisan mozgó sejteket (n=74-88 sejt/sejtvonal) CellTracker és ImageJ képfeldolgozó programokkal analizáltuk, valamint mértük a sejtmentes zóna nagyságát. A fokális adhézios kináz (FAK) foszforilációját Western blottal vizsgáltuk.

**Eredmények:** Mindkét csendesített sejtvonalban a 8 óra alatt megtett teljes út hossza (kevert szekvencia vs. shSDC4#1 vs. shSDC4#2:  $279,9 \pm 3,24$  vs.  $142,0 \pm 4,8$  vs.  $162,8 \pm 4,9$   $\mu\text{m}$ ), a kezdőponttól mért maximális távolsága ( $184 \pm 5,69$  vs.  $57,32 \pm 2,64$  vs.  $80,54 \pm 4,2$   $\mu\text{m}$ ), vektoriális távolsága ( $182,7 \pm 9,2$  vs.  $29,17 \pm 2,91$  vs.  $35,57 \pm 2,8$   $\mu\text{m}$ ) a sejtek átlagsebessége ( $0,55 \pm 0,009$  vs.  $0,29 \pm 0,009$  vs.  $0,34 \pm 0,01$   $\mu\text{m}/\text{perc}$ ) és maximális sebessége ( $1,29 \pm 0,021$  vs.  $0,83 \pm 0,03$  vs.  $0,9 \pm 0,03$   $\mu\text{m}/\text{perc}$ ) szignifikánsan csökkent a kontrollhoz képest. A SDC4 csendesítés hatására az inszert eltávolítását követően a sejtmentes terület záródása csökkent a kontrollhoz képest. A FAK foszforilációja szignifikánsan csökkent a SDC4 csendesített sejtekben.

**Megbeszélés:** Kutatásaink alapján a SDC4 csendesítése csökkenti a mioblasztok migrációját, amely magyarázhatja a SDC4 KO egerekben megfigyelhető izomregenerációs zavart.

Támogatások: GINOP 2.3.2-15-2016-00040. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

---

## **P2.46 Fentanyl administration increases the severity of experimental acute necrotizing pancreatitis**

Emese Réka Bálint<sup>1</sup>, Zsolt Balla<sup>1</sup>, Balázs Kui<sup>1</sup>, Lóránd Kiss<sup>1</sup>, Gabriella Fűr<sup>1</sup>, Viktória Venglovecz<sup>3</sup>, Petra Pallagi<sup>2</sup>, József Maléth<sup>2</sup>, Péter Hegyi<sup>4,5</sup>, Zoltán Rakonczay Jr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathophysiology, University of Szeged, Szeged; <sup>2</sup>First Department of Medicine, University of Szeged, Szeged; <sup>3</sup>Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged, Szeged; <sup>4</sup>Institute for Translational Medicine, University of Pécs, Pécs; <sup>5</sup>MTA-SZTE Momentum Translational Gastroenterology Research Group, University of Szeged, Szeged

**Introduction:** Pain is a predominant symptom of acute pancreatitis (AP). Opioids are widely used for the management of pain associated with AP. Due to its good safety profile, the application of fentanyl is increasing. Saluja et al have demonstrated that morphine treatment worsened the severity of AP in mice. In our study we aimed to assess the effect of fentanyl on the severity of AP.

**Materials and Methods:** Wistar rats (200-250 g) received  $3 \times 0.1$  or  $3 \times 0.2$  mg/kg fentanyl intraperitoneally (i.p.) at 10 hourly intervals. AP was induced by 3g/kg L-ornithine i.p. 1 hour before (pre-treatment) or after the first fentanyl injection (post-treatment). Rats treated with L-ornithine and/or fentanyl were compared to their respective saline-treated controls. To determine AP severity, pancreatic water content, serum amylase, pancreatic myeloperoxidase activities were measured and histological parameters were evaluated.

**Results:** In the pre-treatment group  $3 \times 0.2$  mg/kg fentanyl significantly increased serum amylase, myeloperoxidase activities and necrosis in L-ornithine-induced AP. However, in case of pancreatic leukocyte infiltration  $3 \times 0.1$  mg/kg fentanyl administration induced significant elevation compared to the AP group without analgesia, while the higher dose did not cause significant difference. Fentanyl injected after AP induction did not alter any histological or laboratory parameters. Fentanyl in itself did not significantly influence any of the measured parameters compared to the respective control groups.

**Conclusion:** Fentanyl treatment exacerbated the severity of experimental AP in rats administered before AP induction, while it did not change the outcome of the disease injected after AP induction. Timing of analgetic administration may be crucial in determining disease severity.

### **P2.47 Kynurenic acid and its novel analogue SZR-72 reduce the severity of experimental acute necrotizing pancreatitis through NMDA-1 receptors in rats**

Zsolt Balla<sup>1</sup>, Balázs Kui<sup>2</sup>, Eszter Kormányos<sup>2</sup>, Emese Réka Bálint<sup>2</sup>, Lóránd Kiss<sup>1</sup>, Béla Iványi<sup>3</sup>, László Vécsei<sup>4,7</sup>, Ferenc Fülöp<sup>5,8</sup>, András Harazin<sup>9</sup>, Mária A. Deli<sup>9</sup>, Viktória Venglovecz<sup>10</sup>, Tamara Madácsy<sup>2</sup> József Maléth<sup>2</sup>, Péter Hegyi<sup>2,6,11</sup>, Zoltán Rakonczay Jr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathophysiology, University of Szeged, Szeged, Hungary; <sup>2</sup>First Department of Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary; <sup>3</sup>Department of Pathology, University of Szeged, Szeged, Hungary; <sup>4</sup>Department of Neurology, University of Szeged, Szeged, Hungary; <sup>5</sup>Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Szeged, Szeged, Hungary; <sup>6</sup>MTA-SZTE Transl. Gastroenterology Research Group, University of Szeged, Szeged, Hungary; <sup>7</sup>Neuroscience Research Group, Hungarian Academy of Sciences – University of Szeged, Szeged, Hungary; <sup>8</sup>Stereochemistry Research Team, Hungarian Academy of Sciences – University of Szeged, Szeged, Hungary <sup>9</sup>Molecular Neurobiology Research Unit, Hungarian Academy of Sciences – Biological Research Centre, Szeged, Hungary; <sup>10</sup>Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged, Szeged, Hungary; <sup>11</sup>Institute for Translational Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary

Background: The pathogenesis of acute pancreatitis (AP) is not well understood, the disease has no specific therapy. L-kynurenic acid (KYNA) and its analogue SZR-72 have immune modulatory roles in several inflammatory diseases. Furthermore, KYNA and SZR-72 function as antagonists of endogenous glutamate N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors.

Aim: We investigated the effects of KYNA and SZR-72 on NMDA receptors in experimental AP.

Methods: mRNA and protein expression of pancreatic NMDA receptors was detected by RT-PCR and immunohistochemistry, respectively. In the AP groups, SPRD rats (n=6-8) were injected i.p. with 3g/kg L-ornithine 1 hour after the administration of physiological saline (PS), 30-300mg/kg SZR-72 or KYNA. Control animals were injected with PS instead of L-ornithine and/or SZR-72 or KYNA.

Laboratory and histological parameters were measured to evaluate disease severity. We determined propidium-iodide fluorescence to evaluate the viability of isolated pancreatic acini in response to L-ornithine, KYNA and/or SZR-72 administration.

Results: NMDA-1, but not NMDA-2 receptors were expressed in pancreatic tissue. Pre-treatment of AP rats with 30mg/kg SZR-72 or KYNA did not affect L-ornithine-induced AP severity. However, all laboratory and histological parameters in AP rats were significantly reduced in response to 300mg/kg SZR-72 or KYNA treatment. Incubation of L-ornithine-treated (10-20mM) isolated acini with 250µM/l KYNA or SZR-72 significantly increased cell viability.

Conclusions: SZR-72 and KYNA have dose-dependent protective effects on L-ornithine-induced AP. Furthermore, we confirmed that NMDA-1 receptors are involved in this response.

This study was supported by OTKA, GINOP, EFOP and MTA.

---

### **P2.48 Examination of blood PACAP level in different clinical disorders**

Polgar Beáta<sup>1</sup>, Szántó Zalán<sup>2</sup>, Reglődi Dóra<sup>3</sup>, Jüngling Adél<sup>3</sup>, Vicena Viktória<sup>3</sup>, Vass Réka Anna<sup>3</sup>, Sárszegi Zsolt<sup>4</sup>, Szabó Dóra<sup>3,4</sup>, Szabó Zoltán<sup>5</sup>, Kovacs Norbert<sup>6</sup>, Balás István<sup>7</sup>, Pál Endre<sup>6</sup>, Varga Ádám<sup>2</sup>, Szakály Péter<sup>2</sup>, Csontos Csaba<sup>5</sup>, Rozanovic Martin<sup>5</sup>, Loibl Csaba<sup>5</sup>, Tamás Andrea<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Microbiology and Immunology; <sup>2</sup>Department of Surgery; <sup>3</sup>Department of Anatomy, MTA-PTE PACAP Research Team, Centre for Neuroscience; <sup>4</sup>Heart Institute; <sup>5</sup>Department of

*Anaesthesiology and Intensive Therapy; <sup>6</sup>Department of Neurology; <sup>7</sup>Department of Neurosurgery, University of Pécs, Pécs*

Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) has well known anti-apoptotic, anti-inflammatory, neurotrophic, neuroprotective and general cytoprotective effects. In the last few years numerous studies examined the presence and the changes of (PACAP) level in different human samples to show alterations in various physiological and pathological conditions. Most of these data have been published in the last few years, showing that it is a rapidly developing and promising topic. In this study we focus on clinical examinations where preliminary data showed significant alterations such as certain neurological, cardiovascular, anaesthesiological, surgical and neoplastic disorders. In the present study we collected blood samples from patients with lung cancer (n=9), myocardial infarction (n=8), Parkinson's disease (n=133), polytraumatic injury (n=13) and kidney transplantation (n=18); and we measured the alterations of PACAP-38 level in different time points with ELISA and radioimmunoassay methods.

We found significantly elevated PACAP-38 level in patients with severe acute myocardial infarction and moderate elevation was observed in polytraumatic patients. We also found significantly elevated PACAP-38 levels after deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease compared to non-treated or levodopa-treated groups. On the other hand, serum PACAP level showed significant decrease after kidney transplantation due to chronic renal failure. Our aim is to identify the prognostic and/or diagnostic biomarker value of PACAP for diseases affecting a large population.

Support: K104984; K119759; GINOP-2.3.2-15-2016-00050; EFOP-3.6.1.-16-2016-00004; PTE AOK KA Research Grant; KTIA\_13\_NAP-A-III/5; TAMOP-4.2.4.A/2-11-1-2012-0001; UNKP-16-4-IV; MTA-TKI-14016; Bolyai Scholarship.

---

#### **P2.49 The expression and function of CFTR and SLC26A6 transporters in cerulein-induced acute pancreatitis**

Gabriella Fűr<sup>1</sup>, Lóránd Kiss<sup>1</sup>, Dénes Péter Kovács<sup>1</sup>, Emese Réka Bálint<sup>1</sup>, Zsolt Balla<sup>1</sup>, Viktória Venglovecz<sup>2</sup>, Petra Pallagi<sup>3</sup>, József Maléth<sup>3</sup>, Péter Hegyi<sup>4,5</sup>, Zoltán Rakonczay, Jr<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>*Department of Pathophysiology, University of Szeged, Szeged, Hungary;* <sup>2</sup>*Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged, Szeged, Hungary;* <sup>3</sup>*First Department of Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary;* <sup>4</sup>*MTA-SZTE Momentum Translational Gastroenterology Research Group, University of Szeged, Szeged, Hungary*

<sup>5</sup>*Institute for Translational Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary*

**Introduction:** Several apical ion transporters like cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and the SLC26A6 anion exchanger are involved in Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> and fluid secretion of pancreatic ductal cells. Previous studies have shown that impaired function of CFTR worsens the course of acute pancreatitis (AP). However, it is unclear, how AP affects the function of CFTR and SLC26A6 transporters. Therefore, our aims were to examine the expression and function of CFTR and SLC26A6 in normal and pathological conditions of the pancreas.

**Materials & methods:** AP was induced in FVB/n mice by intraperitoneal injection of 6 or 10x50 µg/kg cerulein, whereas control animals received physiological saline. Six to 72 hours after the first injection the severity of the disease was assessed by measuring laboratory and histological parameters. CFTR, SLC26A6 and CK-19 (as a marker of ductal epithelial cells) expression was

determined by immunofluorescence staining. The function of transporters was tested by intracellular pH measurement on isolated ducts stimulated with the cAMP agonist forskolin.

**Results:** In control animals, immunofluorescence staining of CFTR, SLC26A6 and CK-19 proteins were detected in intercalated and intralobular ducts with 3-10  $\mu\text{m}$  in internal diameter. However, 6-48 hours after cerulein-induced AP, the staining pattern of CFTR was markedly disturbed. The expression of CFTR was reduced after 48 hours of cerulein treatment compared to the control. 12 hours after cerulein injection, the intracellular pH measurement revealed decreased apical transporter activity compared to the control group. This change refers mainly to the function of CFTR and SLC26A6. However, transporters showed normal activity at other time points.

**Conclusion:** AP reduced the expression of CFTR in intralobular ducts. However, microdissected larger pancreatic ducts had active and functional apical transporters (including CFTR and SLC26A6) at almost every investigated time point.

This study was supported by OTKA, GINOP, EFOP and MTA.

---

## **P2.50 Sigma-1 receptor agonista hatása a diabéteszes patkány vérlemezkék *ex vivo* eikozanoid szintézisére**

Váczai Sándor, Puskás Ákos, Réda Beáta, Tobak Myrtil, Nagy Tamás, Horváth Krisztián, Szabó Gyula, Mezei Zsófia

*SZTE ÁOK Kórleletani Intézet, Szeged*

**Bevezetés:** Diabétesz mellitusz vaszkuláris szövődményeinek kialakulásában fontos szerepet játszik a vérlemezkék aktiválódása. E folyamatban fontos szerepe van, az ic.  $\text{Ca}^{2+}$  növekedésnek, és az ezáltal előidézett arachidonsav metabolizmus fokozódásnak. A Sigma-1 receptor (S1R) szerepet játszik a  $\text{Ca}^{2+}$  és foszfolipid transzport regulálásában. Vizsgálatunk célja volt a S1R agonista (PRE-084) diabéteszes patkányok vérlemezkéinek eikozanoid szintézisére kifejtett hatásának tanulmányozása.

**Módszerek:** Diabéteszes Wistar-Kyoto hím patkányokat ( $n=8$ ) Streptozotocinnal (i.p. 50mg/tskg) hoztunk létre. Cukorbetegség kialakulását laboratóriumi vizsgálatokkal igazoltuk. A vérlemezkék ( $2 \times 10^8/\text{ml}$  Médium 199) eikozanoid szintézisét  $^{14}\text{C}$ -arachidonsav (0,172 pmol/mL) és 0-1-2-3-4-5- $6 \times 10^{-6}$  mol/L PRE-084 jelenlétében, *ex vivo* vizsgáltuk. A keletkezett eikozanoidokat etilacetáttal extraháltuk, majd túlnyomásos vékonyréteg kromatográfiával szétválasztottuk. Szeparálást, és Bioscannel történő detektálást követően, az izotóppal jelzett termékek radioaktivitását cpm-ben fejeztük ki.

**Eredmények:** Diabéteszes állatok szérum glükóz, koleszterin, ASAT, ALP és karbamid szintje szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges állatoké.  $2 \times 10^{-6}$  mol/L S1R agonista fokozta az egészséges (31,8%-kal) és a diabéteszes állatok (39,5%-kal) vérlemezkéinek tromboxán szintézisét is. E peptid koncentráció a lipoxigenáz úton képződött arachidonsav metabolitok összmenyiségét csak az egészséges patkányok vérlemezkéiben fokozta (35%-kal) jelentős mértékben.

**Megbeszélés:** A laboratóriumi eltérések a Streptozotocin direkt és indirekt toxikus hatását igazolják. S1R agonista eltérő hatása a diabéteszes patkány vérlemezkék lipoxigenáz és ciklooxygenáz úton képződő eikozanoidjaira, arra enged következtetni, hogy a S1R agonista, nem csak az ic.  $\text{Ca}^{2+}$  növekedés előidézte foszfolipáz aktiválódás által, hanem más ic. folyamatok regulálása révén is kifejtheti hatását.

**Támogatók:** EFOP-3.6.2-16-2017-00006, Richter Gedeon Talentum Alapítvány 5A157 A5 05

---

## **P2.51 Nefrogén diabetes insipidust okozó V2 vazopresszin receptorban elhelyezkedő S127F mutáció jellemzése és funkcionális vizsgálata**

Szalai Laura<sup>1</sup>, Sziráki András<sup>1</sup>, Erdélyi László<sup>1</sup>, Porkoláb Edit<sup>1</sup>, Balla András<sup>1,2</sup>, Hunyady László<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet és <sup>2</sup>MTA SE Molekuláris Élettani Kutatócsoport

A vese koncentráció és hígító funkciójának jelentős szerepe van a szervezet vízháztartásának fenntartásában, melyet az arginin-vazopresszin rendszeren keresztül a 2-es típusú vazopresszin receptor (V2R) szabályoz. A V2-es receptor funkcióvesztő mutációja a vesében nefrogén diabetes insipidust okozhat (NDI), amely különböző tüneteket eredményezhet, mint a polyuria, polydipsia és a hyposthenuria.

Ebben a tanulmányban funkcionálisan jellemeztük a V2 receptor missense mutációjának (S127F) sejtélettani következményeit és megvizsgáltuk a károsodott receptor funkciók helyreállításának lehetőségét. A konfokális mikroszkópos kísérletek alapján az S127F mutáns V2 receptor csak az endoplazmatikus retikulumban (ER) volt kimutatható, míg a plazmamembránban nem volt jelen. További kísérleteinkben a mutáns receptor cAMP jelátviteli képességét is meghatároztuk biolumineszcencia energiatranszfer (BRET) mérésekben. Az S127F-V2R nem volt képes növelni az intracelluláris cAMP szintet a vazopresszin stimulációra adott válaszként. Irodalmi adatok alapján bizonyos ER retenciós mutáns receptorokat az úgynevezett farmakológiai chaperonok alkalmazásával meg lehet menteni, mivel ezek rosszul hajtogatódó és így az ER-ban maradó receptorokat a plazmamembránba jutását elősegíthetik. Megvizsgáltuk, hogy a tolvaptán (V2R antagonist) farmakológiai chaperon hatását az S127F V2 receptorra. HEK293 sejteket tranziensen transzfektáltuk a mutáns receptor plazmákkal, majd egy nappal ezután a sejteket 18 órán keresztül tolvaptánnal inkubáltuk. Az előkezelést követően a sejtek reagáltak a vazopresszinre és kimutatható volt a cAMP jel generáció a mutáns receptorok esetén. Megvizsgáltuk, hogy a tolvaptán előkezelést követő eredmény a receptor helyreállított plazmamembrán helynek köszönhető-e. Áramlási citometriával kimutattuk a mutáns receptor szignifikáns emelkedését a plazmamembránban. További kísérleteinkben megvizsgáltuk az MCF14 vegyület (sejt permeabilis, nagy-affinitású V2R agonista) hatását a mutáns receptornál és megállapítottuk, hogy az MCF14 is képes volt visszaállítani a receptor cAMP jelátviteli funkcióját.

Eredményeink elősegíthetik olyan NDI betegek személyre szabott terápiájának kifejlesztését, akikben a V2R S127F mutációja áll a háttérben.

Támogatás: Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NKFI K116954 és NVKP\_16-1-2016-0039

---

## **P2.52 A CRF és az urokortinok hatásai a binge drinking affektív tüneteire**

Bagosi Zsolt, Karasz Gergely, Buzás András, Csabafi Krisztina, Telegdy Gyula, Szabó Gyula

SZTE, ÁOK, Kórélettani Intézet, Szeged

A corticotropin-releasing faktor (CRF) és a CRF-fel rokon neuropeptidek, az urokortinok (Ucn1, Ucn2 és Ucn3) fontos szerepet töltenek be a „binge drinking”-ben vagyis a rohamokban történő alkoholvásban. A jelenlegi kísérleteink célja az volt, hogy kiderítsük, hogy ezek a neuropeptidek milyen hatással vannak a binge drinking által kiváltott affektív tünetekre. A kísérleteinkhez hím C57BL/6 egereket használtunk, amelyeken a „drinking in the dark” vagyis a sötétben történő alkoholvás klasszikus módszerét alkalmaztuk. A módszernek megfelelően az egerek cirkadián

ritmusát 2 hét alatt megfordítottuk, majd 4 napon át az egerek itatására szolgáló vizes palackokat 20%-os alkoholos palackokra cseréltük. Az egerek első három nap sötét fázisában 2 órán keresztül, a negyedik nap sötét fázisában pedig 4 órán keresztül ihattak alkoholt. Az alkoholívás után az egereket intracerebroventrikulárisan 5 µg/2 µl CRF-fel, Ucn1-gyel, Ucn2-vel vagy Ucn3-mal kezeltük. Harminc perc elteltével az egereket „elevated plus-maze” vagyis emelt keresztpalló tesztben, valamint „forced swim” vagyis erőltetett úszás tesztben 5, illetve 6 percen át vizsgáltuk. Az elevated plus-maze teszt során a binge drinking-nek kitett egerek a kontrollhoz képest többször léptek be a nyitott karba, mint a zártba és többet tartózkodtak a nyitott karban, mint a zártban, ami az alkohol szorongásoldó hatására utal. A CRF és az Ucn1 kezelés tovább fokozta ezt a hatást, viszont az Ucn2 és az Ucn3 kezelés nem befolyásolta azt. A forced swim teszt során a binge drinking-nek kitett egerek a kontrollhoz képest a vízben több időt töltöttek úszással és mászással, mint lebegéssel, ami az alkohol antidepresszáns hatására utal. Ez a hatás a CRF és az Ucn1 adása után tovább fokozódott, viszont az Ucn2 és Ucn3 adása után nem változott. Eredményeink azt sugallják, hogy a 4 napos binge drinking szorongásoldó és antidepresszáns hatásokat vált ki egerekben, valamint, hogy a CRF és az Ucn1 centrális adása tovább erősíti ezeket a hatásokat.

Támogató: EFOP-3.6.2-16-2017-00006

---

### **P2.53 A kisspeptin-234 hatása a vércukorszintre**

Csabafi Krisztina, Ibós Katalin Eszter, Szakács Júlia, Szabó Gyula

*Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kóréletani Intézet, Szeged*

**Bevezetés:** A kisspeptin (KP) a hypothalamus-hypophysis-gonád tengely serkentőjeként ismert, az RF-amidok családjába tartozó neuropeptid. A KP és saját G-fehérje kapcsolt receptora, a KISS1 receptor, számos szövetben expresszálódik, többek között az endokrin pancreas  $\alpha$ - és  $\beta$ -sejtjeiben. Bowe és munkatársai már 2009-ben kimutatták, hogy a kisspeptin fokozza a glükóz-indukált inzulinszekréció mindkét fázisát. Azóta az irodalomban ellentmondásos adatok jelentek meg: egyes közlemények a kisspeptin inzulinszekréciót stimuláló, míg mások gátló hatásáról számoltak be, melynek hátterében eltérő receptorok állhatnak. Emellett a kisspeptint a szigetsejtek közti kommunikáció mediátoraként is azonosították: a glukagon stimulálja a máj kisspeptin-szekrécióját, az pedig csökkenti az inzulinszekréciót. Kísérletünk célja az volt, hogy felmérjük, hogyan befolyásolja a vércukorszintet a kisspeptin-234, ami egy KISS1-receptor antagonistá.

**Anyag és módszer:** Hím Wistar patkányokat 5 óráig éhezettünk, majd kezelésük előtt 30 és 15 perccel megmértük a vénás vércukorszintjüket. Ezután az állatok egyik csoportjának 10 µg KP-234-et és 2g/ttkg glükózt adtunk intraperitoneálisan, míg a másik csoport csak 2g/ttkg glükózt kapott. A kezelés után 15, 30, 60 és 120 perccel ismét megmértük a farokvénából a vércukorszintet.

**Eredmények:** A kezelés után 15 és 30 perccel a kisspeptin-234-gyel és glükózzal kezelt csoportban szignifikánsan magasabb vércukorszintet mértünk a csak glükózzal kezelt csoporthoz képest. A többi időpontban nem volt eltérés a két csoport között.

**Következtetés:** A vércukorszint emelkedését KP-234 hatására magyarázhatja, hogy a KISS1 receptor gátlása az inzulinszekréció csökkenéséhez, és ezáltal magasabb vénás glükózkoncentrációhoz vezetett. Tehát a KP-234 gátolhatta a kisspeptin inzulinszekréciót serkentő hatását, ami feltehetőleg a KISS1 receptoron keresztül valósul meg. A KISS1 receptor aktivációjának hatására megnövekszik az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -szint, ami az inzulin kidobását eredményezheti a pancreas  $\beta$ -sejtjeiből.

Támogatta: EFOP-3.6.2-16-2017-00006

---



## **P2.54 Gesztációs diabéteszben mérhető emelkedett oxidatív-nitratív stressz összefüggései klinikai paraméterekkel**

Benkő Rita<sup>1</sup>, Sárjai-Szabó Boglárka<sup>1</sup>, Gerszi Dóra<sup>1,2</sup>, Penyige Áron<sup>1,2</sup>, Mezei Zsuzsanna<sup>1</sup>, Bányai Bálint<sup>1</sup>, Várbíró Szabolcs<sup>2</sup>, Halász György L.<sup>2</sup>, Horváth Eszter M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Semmelweis Egyetem Élettani Intézet, Budapest;* <sup>2</sup>*Semmelweis Egyetem II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

Ismert, hogy gesztációs diabétesz mellituszban (GDM) emelkedett oxidatív-nitratív stressz figyelhető meg. Kevés tanulmány foglalkozik az ebben az időszakban mérhető oxidatív-nitratív paramétereknek a klinikai laboratóriumi értékekkel, valamint a terhesség kimenetelével való összefüggésének elemzésével.

Vizsgálatunkban a 24-28. terhességi héten a véralkotókban mérhető oxidatív-nitratív paraméterek klinikai paraméterekkel, valamint a gyermek születéskori antropometriai adataival mutatott összefüggéseit határoztuk meg.

A II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika gondozásában álló egészséges (n=17) és GDM-es (n=15) várandós nőktől a terhesség 24-28. hete között vérmintákat gyűjtöttünk, melyekből a klinikai laboratóriumi paraméterek meghatározása mellett plazma és mononukleáris leukocita frakciókat izoláltunk. Meghatároztuk a plazma összperoxid (PRX) szintjét és fehérvérsejt keneteken immunhisztokémiai módszerrel nitrotirozint (NT) és a poli(ADP-ribóz) polimereket (PAR) jelöltünk. Az újszülöttek adatait rögzítettük.

A két csoport között nem volt eltérés a szülés módjában, az újszülött súlyában és fej-mellkas arányában. GDM-ben a korábbi megfigyeléseinknek megfelelően emelkedett PRX, NT és PAR szinteket mértünk. A teljes kohorszban a NT szint pozitívan korrelált a BMI-vel, a triglicerid (TG) szinttel és az újszülöttkori hipoglikémia megjelenésével. Az PRX egyenesen aránylott a BMI-vel, az OGTT során mért 120 perces glükóz értékkel, a graviditással, az összkoleszterin, a TG és az LDL szintekkel. A PAR szintek a 120 perces glükóz értékekkel arányosan emelkedtek. A 24-28. heti vérmintában mért oxidatív-nitratív paraméterek nem mutattak összefüggést a terhesség kimenetelével és a gyermekek antropometria adataival.

Ugyan a terhesség 24-28. hetében a véralkotókban mérhető oxidatív-nitratív paraméterek összefüggést mutattak az akkori metabolikus klinikai paraméterekkel, a terhesség kimenetelét nem befolyásolták. A magas NT szint viszont, előre jelezheti az újszülöttben kialakuló hipoglikémia nagyobb valószínűségét.

Forrás: OTKA PD 113022

---

## **P2.55 Pmca pump dysfunction leads to ca<sup>2+</sup> overload and pancreatic ductal cell damage in cystic fibrosis**

Madácsy Tamara<sup>1,2</sup>, Varga Árpád<sup>1,2</sup>, Schmidt Anna<sup>1</sup>, Fanczal Júlia<sup>1,2</sup>, Pallagi Petra<sup>3</sup>, Rakonczay Zoltán<sup>4</sup>, Hegyi Péter<sup>5,6</sup>, Rázga Zsolt<sup>7</sup>, Kleger Alexander<sup>8</sup>, Németh István<sup>9</sup>, Gray Mike<sup>10</sup>, Maléth József<sup>1,2,11</sup>

<sup>1</sup>*University of Szeged, First Department of Medicine, Szeged, Hungary;* <sup>2</sup>*MTA SZTE Momentum Epithel Cell Signalling and Secretion Research Group, Szeged, Hungary;* <sup>3</sup>*University of Szeged, Department of Pharmacology, Szeged, Hungary;* <sup>4</sup>*University of Szeged, Department of Pathophysiology, Szeged, Hungary;* <sup>5</sup>*University of Pécs, Institute for Transl. Med. & 1st Dep. of Medicine, Pécs, Hungary;* <sup>6</sup>*MTA-SZTE Transl. Gastroenterology Research Group, Szeged, Hungary;* <sup>7</sup>*University of Szeged, Department*

*of Pathology, Szeged, Hungary; <sup>8</sup>Department of Internal Medicine I, University Medical Center Ulm, Ulm, Germany; <sup>9</sup>University of Szeged, Department of Dermatology, Szeged, Hungary; <sup>10</sup>Newcastle University, Institute for Cell and Molecular Biosciences, Newcastle, United Kingdom; <sup>11</sup>University of Szeged, Department of Public Health, Szeged, Hungary*

**Introduction:** The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) has a major role in pancreatic ductal secretion and its genetic defects damage the pancreas. It is known that intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis is disturbed in bronchial epithelial cells in cystic fibrosis (CF), but the connection of CFTR and the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  signaling has never been suggested in pancreatic damage in CF before.

**Aims:** Our aim was to characterize the  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis of CFTR-deficient PDEC.

**Materials&methods:** Wild type (WT) and CFTR knockout (KO) mouse pancreatic ductal (PDEC) and acinar cells (PAC), human CF pancreatic cell line (CFPAC-1) and human pancreatic organoids generated from induced pluripotent stem cells (iPSC) of controls and CF patients were used in the study. Intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  levels, mitochondrial membrane potential ( $\Delta\Psi_m$ ) and mitochondrial morphology was assessed using fluorescent probes and transmission electron microscopy, respectively. Immunofluorescent staining and quantitative PCR measurements were performed to detect changes of protein expressions. Protein ligation assay (PLA) was performed to detect contact between proteins.

**Results:** The plateau phase of the agonist-induced  $\text{Ca}^{2+}$  signal was significantly elevated in CFTR KO PDEC caused by decreased function of the plasma membrane  $\text{Ca}^{2+}$  pump (PMCA). Functional inhibition of CFTR had no effect on the PMCA activity. Whereas native CFPAC-1 cells, CF human organoids and murine PDEC treated with siCFTR showed similarly impaired PMCA activity. On the other hand, different strategies to restore the CFTR expression, such as Sendai virus mediated gene delivery in CFPAC-1, or VX-809 treatment of CF organoids completely restored PMCA function. As a downstream consequence, sustained  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  elevation decreased  $\Delta\Psi_m$  and released cytochrome c in CFTR KO PDEC without significant alteration of mitochondrial morphology. Immunostaining revealed the colocalisation of PMCA4 and CFTR on the apical membrane of polarized, primary PDEC and PLA confirmed the intimate proximity of the proteins. Calmodulin, a possible link among CFTR and other proteins, showed plasma membrane localization in WT PDEC, which was shifted to the cytosol of CFTR KO cells.

**Conclusion:** Impaired expression of the CFTR leads to disturbed  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis and mitochondrial damage in primary PDEC due to the decreased activity of PMCA. These changes can contribute to the pancreatic damage seen in cystic fibrosis.

---

## **P2.56 Human pancreatic ductal organoids as a new model in pancreas physiology**

Németh Margit<sup>1,2</sup>, Katona Xénia<sup>1,2</sup>, Varga Árpád<sup>1,2</sup>, Madácsy Tamara<sup>1,2</sup>, Molnár Réka<sup>1,2</sup>, Takács Tamás<sup>1</sup>, Farkas Gyula<sup>3</sup>, Maléth József<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>University of Szeged, First Department of Medicine; <sup>2</sup>MTA SZTE Momentum Epithel Cell Signalling and Secretion Research Group, Szeged, Hungary; <sup>3</sup>University of Szeged, Department of Surgery, Szeged, Hungary; <sup>4</sup>University of Szeged, Department of Public Health, Szeged, Hungary

**Introduction:** Fluid and bicarbonate secretion of the pancreatic ductal epithelial cells play a key role in pancreas physiology. The characterisation of transporters and mechanism were mainly focused on animal models so far due to the difficulty of obtaining and culturing primary human pancreatic cells. A recently developed model, organoid cultures (OC), which are 3D cell cultures grown in basement

membrane matrix (matrigel), mimic the tissues *in vitro* and may overcome the previous difficulties and lead to a better understanding of human physiology.

Aim: Our aim was to characterize the ion transport mechanisms in human pancreatic ductal differentiated and not differentiated OCs.

Methods: Human pancreatic ductal cells were obtained by brush cytology during endoscopic retrograde cholangiopancreatography and by cadaver donor operations. Cells were grown in matrigel on 37°C in OC media. Passaged after one week and used for fluorescent measurements 4 days after passage. Differentiated organoids were placed into differentiation media (DM) 5 days after passage then were given 4 days in DM before measurements. Changes of the intracellular pH was measured with BCECF-AM to characterize the ion transporter activities of the epithelial cells. The  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  cotransporter was inhibited with S0859 and  $\text{H}_2\text{DIDS}$ .

Results: Readdition of  $\text{Na}^+$  to the extracellular solution resulted in the elevation of the intracellular pH suggesting the activity of the basolateral  $\text{Na}^+$  transporters, the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger and  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  cotransporter. Addition of 10  $\mu\text{M}$  S0859 and 200  $\mu\text{M}$   $\text{H}_2\text{DIDS}$  to the extracellular solutions show a significant decrease in the response for  $\text{Na}^+$  readdition suggesting the activity of the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger. The reactions of the  $\text{Na}^+$  transporters in differentiated and non differentiated human pancreatic organoids showed no significant difference in our *in vitro* measurements.

---

## **P2.57 Possible connection of Notch and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) signalling in teeth of PACAP-deficient mice**

Balazs Daniel Fulop<sup>1</sup>, Balazs Sandor<sup>1,2</sup>, Eszter Szentleleky<sup>3</sup>, Edina Karanyicz<sup>3</sup>, Dora Reglodi<sup>1</sup>, Roza Zakany<sup>3</sup>, Tamas Juhasz<sup>3\*</sup>, Andrea Tamas<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Anatomy, MTA-PTE PACAP Research Team, Centre for Neuroscience, University of Pecs, Hungary; <sup>2</sup>Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, University of Pecs, Hungary; <sup>3</sup>Department of Anatomy, Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Hungary. \*These authors contributed equally to this work.

PACAP is a neuropeptide of the glucagon/secretin/VIP peptide family. PACAP has neuroprotective and neurotrophic effects and also affects the development of hard tissues including teeth. Earlier we have shown that PACAP plays an important role in tooth development partly via influencing Shh (Sonic hedgehog) signalling cascade. The role of Notch signalling in tooth development is well described and we wanted to elucidate the possible connection between PACAP and the Notch signalling pathway during tooth development.

We applied immunohistochemistry of Notch receptors (Notch1, 2, 3, 4), their ligands (DLL1, 3, 4, Jagged1, 2) and intracellular target molecules (CSL, TACE, Numb) in the molar teeth of 5-day-old wild type, homozygous and heterozygous PACAP-deficient mice. We have measured the immunopositivity of the enamel producing ameloblast cells and dentin producing odontoblast cells in the case of all Notch signalling pathway molecules.

We found elevated Notch2 receptor and DLL1 expression in the ameloblast cells of PACAP-deficient mice compared to the wild-type ones. The expression of CSL yielded similar results both in the ameloblast and odontoblast cells. Jagged1 ligand showed higher expression in the odontoblast cells of homozygous PACAP-deficient mice than in the wild-type mice. The other elements of Notch signalling have not shown significant differences between the genotype groups.

Our results suggest that the lack of PACAP leads to the upregulation of several elements of the Notch signalling pathway in the odontoblast and ameloblast cells. The underlying molecular mechanisms

are yet to be elucidated but we propose probable Shh dependent and independent processes. Notch signalling, similarly to PACAP, is responsible for affecting cell proliferation and apoptosis. We hypothesize that Notch could serve as a salvage pathway in the case of the lack of PACAP.  
Support: K104984; K119759; GINOP-2.3.2-15-2016-00050; EFOP-3.6.1.-16-2016-00004; KTIA\_13\_NAP-A-III/5; TAMOP-4.2.4.A/2-11-1-2012-0001; UNKP-16-4-IV; MTA-TKI-14016, Bolyai Scholarship, Szodoray Lajos Foundation.

---

## **P2.58 Diabétesz mellitusz légzőrendszeri vonatkozásainak vizsgálata patkánymodellben**

Südy Roberta<sup>1,2</sup>, Peták Ferenc<sup>1</sup>, Schranc Álmos, Ballók Bence, Tolnai József, Babik Barna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SZTE Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet; <sup>2</sup>SZTE Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged

**Bevezetés:** Diabétesz mellituszban (DM) a simaizomsejtek és az intersticiális mátrixproteinek mint a kollagén és az elasztin is károsodnak. A légúti simaizomsejtek és a nagy mennyiségben megtalálható kollagén a tüdőben érintettek lehetnek. Célunk ezen elváltozások légzésfunkciós következményeinek feltárása volt DM modelljében.

**Anyag és módszer:** Wistar patkányokat (n=42) három csoportba soroltunk. A DM csoportokban a diabéteszt streptozotocin alacsony (DM2) és magas dózissal (DM1) ip. injekciójával hoztuk létre 7 hetes korban, míg a kontroll csoport állatai (C) az oldószert kapták. Három végkilégzési nyomásszinten (PEEP 0, 3 és 6 H<sub>2</sub>Ocm) kényszerített oszcillációval meghatároztuk a légzőrendszer mechanikai tulajdonságait, valamint artériás és centrális vénás vérgázmintákból kiszámítottuk az intrapulmonális söntfrakciót (Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub>). Bronchoprovokációs tesztek végeztünk iv. metakolinnal (MCh) (2-32 µg/kg/min).

**Eredmények:** A szöveti csillapítási és rugalmasági tényezők értékei szignifikánsan magasabbak voltak PEEP0 mellett a DM1 (1147±155[SE] és 5647±613 H<sub>2</sub>Ocm/l) és a DM2 (889±44 és 3826±311 H<sub>2</sub>Ocm/l) csoportokban a C csoporthoz képest (749±40 és 2813±191 H<sub>2</sub>Ocm/l, p<0,05). Ezek a különbségek magasabb PEEP mellett csökkentek. A Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub> minden PEEP mellett szignifikánsan magasabb volt a DM1 csoportban. A MCh-indukált bronchokonstrikció mértéke szignifikánsan alacsonyabb volt a DM1 csoportban a C csoporthoz képest (71±9 vs. 238±29%, 32 µg/kg/min MCh, p<0,05).

**Következtetés:** Az általunk alkalmazott DM modellben a tüdőszövet viskoelasztikus tulajdonságai jelentősen romlottak, azonban a PEEP emelésével ezek mérsékelhetőek voltak. A DM romló gázcserehez és légúti hiporeaktivitáshoz vezetett. Ezek arra utalnak, hogy a létrejövő károsodás nem csak az alveolust érinti, hanem az alveolo-kapilláris diszfunkcióhoz és rendellenes adaptációs mechanizmusokhoz vezethet.

Támogatók: GINOP-2.3.2-15-2016-00006, OTKA-NKFIH K115253, UNKP-17-3

---

## **P2.59 A táplálékfelvétel és megvonás befolyásolja az obestatin magatartási hatásait**

Szakács Júlia, Csabafi Krisztina, Kovács Dániel, Szabó Gyula

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Kóréletani Intézet, Szeged

**Bevezetés:** A ghrelin és az obestatin a tápcsatorna-agy tengely peptidjei, amelyek hatásai különbözőek a kísérleti protokolltól függően. Az obestatin egy 23 aminosavból álló, preproghrelinből származó peptid, amelynek először ghrelin-antagonista, anorexigén hatását írták le (2005), később ismertté váltak kedvező hatásai a szénhidrát anyagcserére, a szív működésre, az idegi funkciókra. Táplálékfelvételre és a magatartásra gyakorolt hatásainak összefüggései azonban nem ismertek, ezért

jelen munkánkban ezt vizsgáltuk egérmodellen, kompjuterizált nyílt tér teszt (Open Field Test– OFT) segítségével.

*Anyag és módszer:* Kísérleteink során akut, intracerebroventricularis obestatin (0.5µg, 1 µg, 1.5 µg/2 µl mesterséges liquor) kezelést alkalmaztunk, *ad libitum* táplált és 24 órás táplálékmevönást követően. A hatásmechanizmus felderítéséhez az obestatin kezelés előtt 30 perccel ghrelin receptor és corticotropin-releasing factor-1 receptor antagonistá (antalarmin) előkezelést is adtunk.

*Eredmények:* Az obestatin nem befolyásolta az általános lokomóciót (ugrások/ágaskodások száma, megtett út, mozgással töltött idő). A centrális zónában megtett út (centrális /összes megtett út) és a centrális zónában eltöltött idő (centrális/ összes mozgással töltött idő) csökkent az obestatin kezelés hatására az *ad libitum* táplált és a táplálékmevönásos állatcsoportban is, amely anxiogén-szerű hatásra utal. Ezt a hatást az antalarmin valamint a ghrelin receptor antagonistá kezelés felfüggesztette, amely a stressz tengely valamint a ghrelin szignalizációs útvonal szerepét feltételezi a hatás közvetítésében.

*Következtetés:* A metabolikus zavarok (elhízás, diabetes mellitus és szövödményei) valamint a neuropszichiátriai kórképek (szorongás, depresszió) közötti összefüggések a klinikai gyakorlatból jól ismertek. Az obestatin ilyen értelemben egy pleiotróp hatású és potenciális terápiás jelentőségű peptid, ehhez azonban további kiterjedt vizsgálatokat kell végezni.

*Támogatás:* EFOP-3.6.2-16-2017-000006

---

## **P2.60 A szelektív CB2-receptor agonista HU-910 gátolja a hepatorenális szindróma kialakulását egy egér májelégtelenség modelben**

Zoltan V. Varga<sup>1,2</sup>, Katalin Erdelyi<sup>1</sup>, Resat Cinar<sup>1</sup>, Raphael Mechoulam<sup>3</sup>, George Kunos<sup>1</sup>, and Pal Pacher<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratories of Cardiovascular Physiology and Tissue Injury and Physiological Studies, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA;

<sup>2</sup>Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary;

<sup>3</sup>School of Pharmacy- Institute for Drug Research, The Hebrew University of Jerusalem, Israel

A tubuláris funkció zavara a májelégtelen betegekben kifejlődő hepatorenális szindróma (HRS) egyik fontos komponense. Azonban a HRS-ben kialakuló vesekárosodás mechanizmusa még nem ismert, és nem állnak rendelkezésre a betegséget megfelelően modellező, jól karakterizált állatmodellek. Jelen munkánkban a közös epevezeték lekötéssel (BDL) létrehozott májelégtelenség kialakulása során létrejövő vesekárosodás mechanizmusát és a szelektív CB2-receptor aktiváló HU-910 terápiás alkalmazhatóságának lehetőségét vizsgáltuk egy in vivo egér modellben, molekuláris biológiai módszerek (qRT-PCR, Western blot), tömegspektrometria, valamint hisztológiai és elektronmikroszkópos technikák segítségével.

BDL hatására masszív májkárosodás jött létre, amelyet tubuláris dilatáció és tubulointersticiális nephritis követett. A vesekárosodás a mikrovaszkuláris funkció párhuzamos károsodásával társult. A génexpressziós vizsgálatok igazolták a proximális tubulus epithelsejtek károsodását, szöveti hipoxia kialakulását, valamint a gyulladáshoz és a fibrotikus gén program aktiválódását. A naponta adagolt HU-910 kezelés enyhítette mind a máj- mind pedig a vese károsodását, markánsan csökkentette gyulladáshoz és fibrotikus gének expressziójának emelkedését, és helyreállította a mikrovaszkuláris funkciót mindkét szervben.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a BDL indukált májelégtelenség a vesefunkció drasztikus károsodásával jár, amely a csökkent mikrovaszkuláris véráramlás, a fokozott gyulladás és a

következményes tubuláris sejtelhalás és fibrózis miatt jön létre. A CB2 receptorok farmakológiai aktiválásával helyreállítható a mikrocirkuláció, és csökkenthetőek mind a vaszkuláris, mind pedig a celluláris gyulladásos folyamatok. Tanulmányunk igazolja, hogy a BDL egérben egy klinikailag releváns, és jól alkalmazható modell a végstádiumú májelégtelenségben kialakuló vesekárosodás modellezésére.

---

## **P2.61 Bile acids increase MUC4 expression and proliferation in pancreatic ductal adenocarcinoma**

Eleonóra Gál<sup>1</sup>, Attila Ébert<sup>1</sup>, László Tiszlavicz<sup>2</sup>, Viktória Venglovecz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged;* <sup>2</sup>*Department of Pathology, University of Szeged, Szeged, Hungary*

**Introduction:** Pancreatic cancer (PC) is the fourth leading cause of cancer death worldwide. 70% of PC occurs in the head of the pancreas and can block the main pancreatic duct and the common bile duct, thus increasing the concentration of bile acids (BAs) in the serum. It is hypothesized that levels of BA's increase the tumorigenic potential of PC cells by changing the expression of oncogenic mucins. MUC4 is a transmembrane glycoprotein that is overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) but not in the normal pancreatic tissues.

Our aim was to study the effect of various bile acids on MUC4 expression and proliferation in normal and PDAC cell lines.

**Patients and methods:** We treated a normal (HPDEC) and PDAC cell line (Capan-1) with bile acids (glycocholic acid (GCA), taurocholic acid (TCA), glycodeoxycholic acid (GDCA), taurodeoxycholic acid (TDCA), glycochenodeoxycholic acid (GCDCA), and taurochenodeoxycholic acid (TCDCA)) in two different concentrations at 24h, 48h, and 72h. After the treatments we investigated the rate of proliferation and the changes in the mRNA expression of MUC4 using real-time PCR. Expression of MUC4 was also investigated in human pancreas tissues.

**Results:** We have shown that in normal pancreatic cell line MUC1, -2, -12, -13, -20 are expressed whereas Capan-1 shows MUC1, -2, -4, -5A, -5B, -12, -13, -15, -17, -20 expression. Among the BA's TCA, GDCA, TDCA and TCDCA dose- and time- dependently elevated MUC4 expression and increased the proliferation of these cells. BA's treatment did not influence MUC4 expression in the normal cell line, however long-term incubation with BA's induced cell death. In those patients where PC is associated with obstructive jaundice strong MUC4 positive staining was detected, whereas in the normal pancreas or in the case of pancreatic neuroendocrine tumor MUC4 staining was completely negative.

**Conclusion:** We found that in PDAC bile acids increase the proliferation of the cells and the expression of MUC4, an oncogenic mucin, which may have significance in the pathophysiology of PC. This study was supported by the National Research, Development and Innovation Office (FK123982 to VV), the Economic Development and Innovation Operative Programme Grants (GINOP-2.3.2-15-2016-00015 to PH, GINOP-2.3.2-15-2016-00020 to PH), the National Research, Development and Innovation Office, by the Ministry of Human Capacities (EFOP 3.6.2-16-2017-00006 to ZR).

---

## **P2.62 The effect of alcohol on the iontransporter mechanisms of guinea pig esophageal epithelial cells**

Eszter Becskeházi, Katalin Vér, Bettina Rábóczki, Viktória Venglovecz

*Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged, Szeged, Hungary*

**Introduction:** Several clinical studies indicate that alcohol predisposes the consumers to esophageal inflammatory diseases, but the cellular mechanism is not completely clear. Iontransporters play an important protective role in the esophageal epithelial cells, however the effect of ethanol (EtOH) on them is not known. Our aim in this study was to examine the effect of EtOH on the esophageal epithelial iontransport mechanisms.

**Methods:** Esophageal epithelial cells (EECs) were isolated from guinea pig after an enzymatic digestion. Changes in intracellular pH were measured using a fluorescent dye, BCECF. For the determination of the starting pH the high-K<sup>+</sup>/nigericin method was used. Total buffering capacity of EECs was measured by the NH<sub>4</sub> pre-pulse technique. The effect of EtOH (0.1%, 1% and 10%) on NHE activity was estimated by the NH<sub>4</sub>Cl pulse technique.

**Results:** We have improved an EEC isolation technique which allows the functional characterization of these cells. The starting pH of the EEC preparation was 7.59±0.011. EtOH dose-dependently decreased the intracellular pH of EECs and the activity of NHE (control group: 5,319, 0,1 % EtOH: 2,985 ±0,505; control group: 3,386, 1% EtOH: 2,347±0,33; control group: 3,424, 10% EtOH: 1,754±0,245).

**Conclusion:** We optimized an EEC isolation technique by which the iontransport activity of EECs can be investigated. Our results have shown that alcohol induce acidosis and significantly impair NHE function thus decreases the defensive mechanisms. In order to estimate the importance of these results in the pathology of inflammatory esophageal diseases further investigations are needed. This study was supported by the National Research, Development and Innovation Office (FK123982 to VV), the Economic Development and Innovation Operative Programme Grants (GINOP-2.3.2-15-2016-00015 to PH, GINOP-2.3.2-15-2016-00020 to PH), the National Research, Development and Innovation Office, by the Ministry of Human Capacities (EFOP 3.6.2-16-2017-00006 to ZR), and by Bolyai Postdoctoral Fellowship of the Hungarian Academy of Sciences (HAS) to VV (bo\_509\_16)

---

## **P2.63 Protocol for studying the synergistic therapeutic effect of modulated electro-hyperthermia and aspirin on melanoma lung metastasis in a mouse model**

Jeremiah Thomas, Enikő Major, Anett Benedek, Balázs Besztercei, Ágnes Fülöp, Zoltán Benyó, Andrea Balogh

*Institute of Clinical Experimental Research, Semmelweis University, Budapest, Hungary*

### **Introduction**

Modulated electro-hyperthermia (mEHT) is a non-invasive method of locally targeting tumor cells for destruction by applying a radiofrequency (RF) of 13.56-MHz. Tumors have elevated glycolysis due to Warburg effect. As a result, there is increased lactate production and reduced electric impedance in tumor tissue, leading to increase permittivity and conductivity, which support mEHT to selectively induce apoptosis in malignant tumor cells. The objective of our study was to look at the effect of mEHT on B16-F10 melanoma combined with aspirin in a mouse lung metastasis model.

### **Materials and Methods**

Lung metastasis was induced by tail vein injection of B16-F10 melanoma cells into C57BL/6 mice. The following day mice were treated with mEHT alone, with mEHT and aspirin (ASA, 11.1 mmol/L) administered in drinking water during the entire experiment or left untreated (n=6). 30 min mEHT treatment of the lungs was performed every third day for a total of 6 times with LabEhy200 (Oncotherm TM) with a treatment protocol set up to maintain 41-42°C inside the mice lung. Mice were sacrificed on day 18 and metastatic nodules were counted.

**Results**

Treatment in both mEHT group and the ASA + mEHT group resulted in a reduction in the number of metastatic nodules in lungs when compared with the control group. This reduction in metastatic nodules was significantly higher in the ASA + mEHT group, suggesting that a synergistic therapeutic effect may exist when aspirin is combined with mEHT treatment.

**Conclusion**

Our results demonstrate that the mEHT treatment was effective in reducing the number of B16-F10 melanoma nodules in the lung and this effect is enhanced when mEHT was combined with aspirin.

**Supporting Grant**

NVKP 16-1-2016-0042 by NKFIH

---



## Június 30. szombat

Előadások V.

### **E30 A mitokondriális cAMP-jel szerepe az organellum $\text{Ca}^{2+}$ anyagcseréjében és a szteroidtermelésben**

Szanda Gergő<sup>1,2</sup>, Wisniewski Éva<sup>1</sup>, Rajki Anikó<sup>2</sup> és Spät András<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest; <sup>2</sup>MTA-SE Molekuláris Élettani Laboratórium, Budapest

A citoplazma  $\text{Ca}^{2+}$  jelet kísérő mitokondriális  $\text{Ca}^{2+}$  válasz több jelentős folyamatnak (piridin nukleotid-redukció, ATP-termelés, apoptózis, inzulin- és szteroidtermelés) önálló szabályozó faktora. A mitokondriális  $\text{Ca}^{2+}$  jel továbbá aktiválja a matrix szolubilis adenilát cikláz (sAC) s ezáltal mitokondriális cAMP (mt-cAMP)-jel kialakulásához is vezet. Munkacsoportunk korábban kimutatta, hogy a  $\text{Ca}^{2+}$  jelet kísérő mt-cAMP-válasz hozzájárul az aldoszteron-termelés fokozásához H295R humán adrenokortikális sejtben. Mivel az intramitokondriális  $[\text{Ca}^{2+}]$  a szteroidtermelés szabályozásának egyik jelentős tényezője, megvizsgáltuk annak lehetőségét, hogy az mt-cAMP a  $\text{Ca}^{2+}$ -anyagcsere megváltoztatásával fejti ki hormontermelést fokozó hatását.

Az sAC gén csendesítése után mind intakt, mind pedig permeabilizált H295R sejtben csökkent a mitokondriális  $\text{Ca}^{2+}$ -felvétel sebessége. Fordítva: membrán-permeábilis cAMP-analóg jelenlétében, a matrix foszfodiészteráz (PDE2A) gátlásakor és mitokondriumba irányított rekombináns sAC termeltetése esetén pedig gyorsult az organellum  $\text{Ca}^{2+}$  akkumulációs sebessége. Ezzel egybehangzó mt-cAMP-függést tapasztaltunk HeLa sejtek mitokondriális  $\text{Ca}^{2+}$  felvételében is. Kiemelendő, hogy az mt-cAMP  $\text{Ca}^{2+}$ -felvételt fokozó hatása megszűnt az Epac1 (guanin nukleotid kicserélő faktor, GEF) gátlása esetén. Emellett a rekombináns mitokondriális sAC kifejezésével fokozható volt a H295R sejtek aldoszteron-termelése.

Adataink alapján a mitokondriális  $\text{Ca}^{2+}$  jelet kísérő mt-cAMP-válasz fokozza a további  $\text{Ca}^{2+}$  felvételt az organellumba s ezen pozitív visszacsatoláson keresztül gyorsíthatja a szteroidtermelést.

NKFI-6/FK\_124038; OTKA 108382 és K116954; Magyar Tudományos Akadémia; Bolyai János ösztöndíj (MTA)

---

### **E31 *In vitro* antibiotikum kezelés hatása a mitokondriális légzési láncra**

Baráth Bálint, Szilágyi Ágnes Lilla, Tuboly Eszter, Márton Anett, Jász Dávid Kurszán, Boros Mihály, Hartmann Petra

SZTE-ÁOK Sebészeti Műtéttani Intézet, Szeged

**Bevezetés:** Számos baktericid antibiotikum esetén igazolták a fokozott reaktív oxigén gyök (ROS) termeléssel és mitokondriális diszfunkcióval járó mellékhatásokat. A gyomor-béltraktus sebészi profilaxisa során alkalmazott Rifaximin (nem felszívódó rifamicin) és Ceftriaxon (harmadik generációs cefalosporin) kombináció vonatkozásában a mitokondriális hatásokat még nem vizsgálták.

Kísérleteink célja ezen antibiotikumok mitokondriumokra gyakorolt esetleges hatásának tisztázása volt. **Anyag és módszerek:** Hím Sprague-Dawley patkányok májából mitokondriumot izoláltunk Gnaiger és mtsai módszere szerint. A mintákat 1 órán át inkubáltuk 4 °C-on 0,01mM, 0,1mM és 1mM

koncentrációjú Rifaximinnal és Ceftriaxonnal, ezt követően mértük az oxigénfogyasztást nagy érzékenységgű oxigráf segítségével (Oroboros Instruments, Ausztria), az oxigráf kamráiban párhuzamos mérések történtek antibiotikummal nem kezelt kontroll mintákkal (n=5-5). Az I-es komplex inhibitorának (rotenon) és a II-es komplex szubsztrátjának (szukcinát) adását követően mértük a II-es komplexhez kötött alap légzési aktivitást (state II). Az oxidatív foszforilációs kapacitásra (state III) telítő mennyiségű ADP adásával következtettünk. A mitokondriális elektronvesztés mértékét (LEAK) oligomycin adását követően (state IV) vizsgáltuk. A kapott értékeket a minta fehérjetartalmára normalizáltuk. **Eredmények:** A II-es komplex state II oxigén fogyasztása  $130 \pm 2$  pmol/ml/s-ról  $90 \pm 11$  pmol/ml/s-ra és  $58 \pm 19$  pmol/ml/s-ra csökkent 1 mM-os Rifaximin és Ceftriaxon kezelést követően. Az ugyanezen koncentrációban alkalmazott antibiotikumok az oxidatív foszforilációt ~50%-al csökkentették a kontrollhoz képest. Oligomycin adását követően mindkét antibiotikum kezelt csoportban alacsonyabb oxigénfogyasztást mértünk, mely fokozott elektronvesztésre, és ezáltal fokozott mitokondriális eredetű ROS képződésre utal. **Következtetés:** Mindkét antibiotikum koncentrációfüggő módon gátolta a mitokondriális elektron transzportot és az oxidatív foszforilációt, a diszfunkciót megnövekedett elektronvesztés kíséri. Kísérleti adataink a Rifaximin és Ceftriaxon antibiotikumok eddig nem ismert mitokondriális mellékhatását igazolták. NKFI K120232, GINOP-2.3.2-15-2016-00015, EFOP-3.6.2-16-2017-00006, az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-4 kódszámú új Nemzeti Kiválóság programjának támogatásával készült.

---

### **E32 Metánnal dúsított perfúziós folyadék hatása szív iszkémia-reperfúzió során kialakuló mitokondriális diszfunkcióra ex vivo patkány modellben**

Szilágyi Ágnes Lilla<sup>1</sup>, Tuboly Eszter<sup>1</sup>, Márton Anett<sup>1</sup>, Jász Dávid Kurszán<sup>1</sup>, Diószegi Petra<sup>2</sup>, Szabó Márton<sup>2</sup>, Csonka Csaba<sup>2</sup>, Szabó Anna<sup>3</sup>, Mohácsi Árpád<sup>3</sup>, Boros Mihály<sup>1</sup>, Hartmann Petra<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>SZTE-ÁOK Sebészeti Műtéttani Intézet, Szeged; <sup>2</sup>SZTE-ÁOK Biokémiai Intézet, Szeged; <sup>3</sup>MTA-SZTE Fotoakusztikus Kutatócsoport, Szeged

**Bevezetés:** Korábbi kísérleti eredmények a metán (CH<sub>4</sub>) lélegeztetés mitokondriumokra gyakorolt védő hatását igazolták iszkémia-reperfúziós (IR) károsodások során. Mivel a keringésen át történő bevitel következményei eltérők lehetnek, és a CH<sub>4</sub> inhaláció számos kísérleti és klinikai helyzetben nehezen kivitelezhető, célul tűztük ki a CH<sub>4</sub> folyadékokban történő alkalmazásának vizsgálatát. Kísérleteink célja a CH<sub>4</sub>-al dúsított szerv perfúzió biológiai hatásának meghatározása volt ex vivo IR során. **Anyag és módszerek:** Altatott hím Sprage-Dawley patkányok szívét eltávolítottuk, majd az aortán keresztül Langendorff perfúziós rendszerhez rögzítettük. A stabilizációs periódust követően 30 percig teljes iszkémiát hoztunk létre, majd a reperfúzió megindulásakor a kontroll csoportot (n=11) hagyományos Krebs-Henseleit (KH) oldattal, a másik csoportot (n=11) telítő koncentrációjú CH<sub>4</sub>-nal (0.054mg/100ml 37°C-on) dúsított KH oldattal perfundáltuk. Összehasonlítottuk az 1 órás (n=3-3), illetve 2 órás (n=8-8) reperfúzió hatását, ahol végpontként a mitokondriális elektrontranszport-lánc (METC) működését és intaktságát jellemeztük, illetve az oxidatív foszforilációs kapacitást és a mitokondriumok intaktságát vizsgáltuk nagy felbontású respirometriával (Oxygraph-O2K, Innsbruck, Ausztria). Az IR által okozott szívizom károsodás méretét trifeniltetrazoliumklorid (TTC) festés segítségével vizsgáltuk. **Eredmények:** Az 1 és a 2 órás perfúzió esetében is megtartott volt a METC I-II. komplexek funkciója és az oxidatív foszforilációs kapacitás a CH<sub>4</sub> kezelt csoportban, 2 órás perfúziót követően pedig szignifikánsan kisebb volt a mitokondriumok károsodását jelző citokróom c-re adott válasz (p=0.0289 vs. kontroll) és az IR által okozott infarktus nagysága (p=0.0146 vs. kontroll). **Következtetés:** A metánnal dúsított KH perfúziós oldat protektív hatású ex vivo IR során, a

mitokondriumok struktúrájának és funkciójának megőrzése hozzájárul az infarktus méretének csökkentéséhez.

NKFI K120232, GINOP-2.3.2-15-2016-00015, EFOP-3.6.2-16-2017-00006, az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-4 kódszámú új Nemzeti Kiválóság programjának támogatásával készült.

---

### **E33 Szoros sejtkapcsolatok kialakulása és bikarbonát transzport folyamatok jellemzése HAT-7 ameloblaszt sejtes in vitro modellben**

Rácz Róbert<sup>1</sup>, Bori Erzsébet<sup>1</sup>, Földes Anna<sup>1</sup>, Zsembery Ákos<sup>1</sup>, Gerber Gábor<sup>2</sup>, Pamela DenBesten<sup>3</sup>, Varga Gábor<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Orálbiológiai Tanszék, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Anatómiai Intézet, Budapest; <sup>3</sup>University of California, San Francisco, Department of Orofacial Sciences

**Bevezetés:** A HAT-7 ameloblaszt sejtvonalat felhasználva létrehoztunk egy, a transzport folyamatok tanulmányozására alkalmas 2D funkcionális modellt. Célunk a szoros sejtkapcsolatok kialakulásának, egyes ion transzporterek lokalizált aktivitásának, a sejtek bikarbonát transzportjának és életképességének vizsgálata fluorid expozíció hatására.

**Módszer:** A HAT-7 sejteket Transwell membránon tenyésztettük és a transzepitél rezisztencia (TER) változását 5 napig követtük. Az intracelluláris pH változását mikrofluorometriával, a BCECF fluorokróm segítségével detektáltuk. A transzepitél bikarbonát transzportot specifikus inhibitorok és Ca<sup>2+</sup> illetve cAMP mobilizáló stimulátorok alkalmazásával, míg a sejtek életképességét AlamarBlue reagens segítségével vizsgáltuk.

**Eredmények:** A sejteken bazolaterális oldali nátrium/proton-cserélő, anion-cserélő, nátrium-bikarbonát-kotranszporter és nátrium-kálium-klorid-kotranszporter aktivitást mutattunk ki. Akut 0,03-1mM fluorid alkalmazása a bikarbonát szekréciót nem befolyásolta szignifikánsan. 1mM fluorid nem bizonyult toxikusnak, de szignifikánsan gátolta a szoros kapcsolatok kialakulását. 3mM fluorid mellett a sejtek elpusztultak.

**Következtetés:** Modellünk alkalmas a zománcképződés molekuláris mechanizmusainak funkcionális vizsgálataira. A pH regulációban fontos transzporterek aktivitását tudtuk kimutatni. A bikarbonát bazolaterális-apikális irányú transzportját a fluorid expozíció nem befolyásolta. A sejtek pusztulását még nem indukáló fluorid dózis a szoros kapcsolatok kialakulását hátráltatta, Ez a zománc fluorózis egy lehetséges új, eddig fel nem derített mechanizmusának lehetőségét veti fel.

Támogatás: EFOP 3.6.2-16-2017-00006 és NKFI K-125161

---

### **E34 The role of CFTR Cl<sup>-</sup> channel on exocrine/endocrine pancreatic dysfunction**

Glória Stefán<sup>1</sup>, Attila Ébert<sup>1</sup>, Emese Tóth<sup>2</sup>, Petra Pallagi<sup>2</sup>, Viktória Venglovecz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Pharmacotherapy; <sup>2</sup>First Department of Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary

**Background.** The exocrine and endocrine part of the pancreas work in close interaction with each other in which the CFTR Cl<sup>-</sup> channel plays an essential role by regulating the secretory processes. Although, the role of the channel and the relation between the exocrine/endocrine pancreas under certain pathological conditions is not completely known, therefore our **aim** in this study is to investigate the role of CFTR in the case of diabetes and/or pancreatitis and to study the effect of exocrine inflammation on pancreatic function both in control and diabetic mice.

**Methods.** Intra-interlobular pancreatic ductal fragments were isolated from FVB/N and CFTR knock out mice by enzymatic digestion. Pancreatic ductal  $\text{HCO}_3^-$  secretion was measured by the alkali load technique using fluorescence microscopy, whereas pancreatic ductal fluid secretion was examined by videomicroscopy. Pancreatitis was induced by intraperitoneal injection of cerulein and disease severity was assessed by measuring laboratory and histological parameters. Diabetes was induced by ip. administration of streptozotocin and disease development was confirmed by measurement of serum level of glucose and insulin.

**Results.** The absence of CFTR decreased the fluid and  $\text{HCO}_3^-$  secretion of the ductal cells, worsened the severity of pancreatitis and decreased the number of  $\alpha$  and  $\beta$  cells. Exocrine inflammation decreased the serum level of insulin and glucagon and also strongly impaired exocrine secretion. The presence of diabetes only slightly inhibited  $\text{HCO}_3^-$  secretion, and increased the fluid secretory rate in the ducts.

**Conclusion.** Our results suggest that the CFTR  $\text{Cl}^-$  channel plays a key protective role both in the exocrine and endocrine pancreas and that exocrine inflammation probably involved in the endocrine secretory defects, however further investigations are needed to confirm this hypothesis.

This project was supported by CFRD-SRC Grant (No.: SRC 007) and the HAS-USZ Momentum Grant to PH (LP2014-10/2017).

---