

DEBRECENI EGYETEM

Laki Kálmán Doktori Iskola

Doktorandusz hallgatóinak 2016. évi konferenciája

2016. június 11.

Program

Előadás kivonatok

Helyszín: DE, Klinikai Központ, Augusztá nagyelőadó terem

Program

9:20 Megnyitó **Prof. Dr. Balla György**

9:30-10:45 **Szekció I.**

Moderátor: **Prof. Dr. Muszbek László**

Prof. Dr. Soltész Pál

9:30-9:45 **Fekete Attila**

A cisztein proteáz reakció modellezése diszperziós korrekciót tartalmazó sűrűségfüggő funkciók alkalmazásával ONIOM-típusú, hibrid számításokban; a papain proteolitikus mechanizmusa

Témavezető: Dr. Komáromi István

Intézet: Debreceni Egyetem, ÁOK, LMI, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék

9:45-10:00 **Kun Mária**

Autoantitest okozta szerzett FXIII deficiencia

Témavezető: Prof. Dr. Muszbek László

Intézet: Debreceni Egyetem, ÁOK, LMI, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék

10:00-10:15 **Posta Niké**

Ferryl-hemoglobin multimerek elválasztása és szerepük az atherosclerosis pathomechanizmusában

Témavezető: Prof. Dr. Balla József

Intézet: Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Vaszkuláris Biológiai Kutató Labor

10:15-10:30 **Bogáti Réka**

A XIII-as véralvadási faktor hatása a vaszkuláris simaizomsejtekre

Témavezető: Dr. Katona Éva

Intézet: Debreceni Egyetem, ÁOK, LMI, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék

10:30-10:45 **Dr. Kovács Dávid Ágoston**

Vesetranszplantált betegek artériás funkciójának non-invazív követéses klinikai vizsgálata, összevetve perifériás vaszkuláris paraméterekkel

Témavezető: Prof. Dr. Soltész Pál

*Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Belgyógyászati Intézet, Angiológiai Tanszék, Sebészeti Intézet
Transzplantációs Tanszék*

10:45-11:05 **Szünet, frissítő italok és sütemények**

11:05-12:35 **Szekció II.**

Moderátor: **Prof. Dr. Papp Zoltán**

Dr. Papp Mária

11:05-11:20 **Gáspár Imre**

Célzott terápiás lehetőségek a gyermekkori Non-Hodgkin lymphomák kezelésében

Témavezető: Dr. Szegedi István

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Gyermekgyógyászati Klinika

11:20-11:35 **Dr. Kovács György**

Szerológiai markerek jelentősége colitis ulcerosa kórlefolyásában

Témavezető: Dr. Papp Mária

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék

11:35-11:50 **Dr. Sándorfi Gábor**

Intenzív aritmia monitorozási stratégia pitvarfibrilláció katéterablációja után

Témavezető: Dr. Csanádi Zoltán

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Klinika

11:50-12:05 Földi Ildikó

A lektin komplement rendszer molekuláinak szérumszintje döntően nem befolyásolja a bakteriális fertőzések kialakulásának kockázatát májcirrhosisos betegekben

Témavezető: Dr. Papp Mária

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék

12:05-12:20 Tornai Tamás

A bél barrier elégtelenség biomarkerei primer sclerotizáló cholangitisben összefüggést mutatnak a betegség súlyosabb lefolyásával

Témavezető: Dr. Papp Mária

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék

12:20-12:35 Myhran Martirosyan

Learning curve in circular multipolar phased radiofrequency ablation of atrial fibrillation

Témavezető: Dr. Csanádi Zoltán

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Klinika

12:35- Összegzés – Prof. Dr. Balla György

A ciszteín proteáz reakció modellezése diszperziós korrekciót tartalmazó
sűrűségfunkcionálok alkalmazásával ONIOM-típusú, hibrid számításokban; a
papain proteolitikus mechanizmusa

Fekete Attila

Témavezető: Dr. Komáromi István

Intézet: Debreceni Egyetem, ÁOK, LMI, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék

A papain proteolitikus reakcióját vizsgáltuk N-metil-acetamid szubsztráton. Célunk kettős volt. Elsősorban, potenciális energiafelületekkel és analitikus második deriváltak segítségével igazolt stacionárius pontokkal kívántunk egy helyes reakciómechanizmust felállítani. Másodsorban vizsgáltuk a diszperziós korrekciót tartalmazó sűrűségfunkcionál módszerek alkalmazhatóságát, szemben a DFT-k (Density Functional Theory) között „gold standard”-ként emlegetett Becke 3-paraméteres Lee-Yang-Parr (B3LYP) kicserélődési és korrelációs funkcionált tartalmazó hibrid GGA (Generalized Gradient Approximation) típusú módszerrel, QM/MM (Quantum mechanical/molecular mechanical) hibrid potenciál alkalmazása mellett.

Azt találtuk, hogy a papain nyugvó állapotában az ionpár és a semleges Cys-His diád közel azonos energiájú és csupán egy nagyon kicsiny gát választja el őket egymástól. Ugyanakkor a zérusponti korrekció enyhén eltolja a reakciót a semleges forma irányába. Kombinálva az ONIOM eredményeket PB/SA (Poisson-Boltzmann/Surface Area) számításokkal, azt találtuk, hogy az ionpár forma lesz termodinamikailag stabilabb, amely összhangban van a kísérleti eredményekkel.

Az általunk alkalmazott módszerek két elemi lépést jósolnak az acilezési lépésre (ikerionos intermedieren keresztül). A tioészter (S-C) kötés kialakulása és a proton transzfer az imidazol gyűrű N δ atomjáról az amid nitrogénre, egy elemi lépésben történik, de nem teljesen szinkronban. A protontranszfer hátramarad (de legalábbis nem előzi meg) a tiolát nukleofil támadását a karbonil szenen. Ugyanakkor a diszperzió-korrigált funkcionálok olyan átmeneti állapotot mutatnak, ahol a nukleofil támadás dominál és a hidrogén még a hisztidinen van. Ezzel szemben a B3LYP módszer esetében nagyobb bázis függvények alkalmazásával azt kapjuk, hogy az S-C kötés szinte teljesen kialakul és az átmeneti állapotban a protontranszfer dominál. A dezacilezési lépés (tioészter hidrolízis) egy vízmolekula segítségével, koncertikus átmeneti állapoton keresztül, egy elemi lépésben történik meg, minden általunk alkalmazott módszer esetében.

Kun Mária

Témavezető: Prof. Dr. Muszbek László

Intézet: Debreceni Egyetem, ÁOK, LMI, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék

Bevezetés: A FXIII deficiencia egy ritka vérzéses rendellenesség, melynek öröklött és szerzett formája egyaránt ismert. A FXIII elegységek ellen termelt autoantitestek súlyos szerzett FXIII hiányt okozhatnak. Az anti-FXIII-A antitestek jellegüket tekintve több alcsoportra oszthatók, neutralizáló-, nem neutralizáló és kombinált hatású antitestek. Ezen belül a neutralizáló antitestek gátolhatják a trombin hatást és/vagy a Ca^{2+} indukálta konformáció változást (I-es típus), a már aktív FXIII-t (II-es típus), FXIIIa-fibrin interakciót (III-as típus) vagy összetett módon is kifejthetik hatásukat (IV-es típus). Lehetőségünk volt egy kanadai autoantitest okozta szerzett FXIII hiányos beteg plazmájának vizsgálatára és a XIII-as faktor ellen termelődött autoantitest karakterizálására.

Beteg és módszerek: A beteg látás kieséssel került felvételre a montreali Sainte-Justine kórházba, ahol a koponya CT kiterjedt bal oldali nyakszirti stroke jelenlétét mutatta. A koagulációs szűrőtesztek és az α_2 plasmin inhibitor aktivitás normálisnak bizonyult, azonban az urea oldékonysági teszt pozitív eredményt adott és a FXIII aktivitás mindössze 4%-os volt. A FXIII ellen termelődött autoantitest titer 16 BU fölött és az anti-FXIII-A IgG titer 1:128 volt. Az alkalmazott terápia hatékony volt, a beteg autoantitest szintje csökkent, a pFXIII szint emelkedett, további vérzéses tünet nem jelent meg. Sajnálatos módon azonban a beteg kolangiokarcinómában életét veszítette. A plazma FXIII aktivitás meghatározása a REA-chrom FXIII aktivitás assay segítségével történt, a FXIII-A₂B₂, a FXIII-A és a FXIII-B antigének meghatározása pedig ELISA technikával. Vizsgáltuk a beteg plazmájából előállított IgG és a FXIII közötti interakció kinetikáját felszíni plazmon rezonancia technikával (SPR). A beteg IgG-jének a trombin hasításra kifejtett hatását Western blot módszerrel vizsgáltuk, míg a Ca^{2+} indukálta aktivációra kifejtett hatás és az aFXIII-ra kifejtett hatás vizsgálatát aktivitás assay-vel végeztük.

Eredmények: Kimutattuk, hogy a a beteg plazmájából izolált antitest igen erősen kötődik a FXIII-A alegységhez ($K_a: 2.66 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$) és a komplex FXIII-hoz ($K_a: 1.65 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$), viszont FXIII-B alegységhez nem. A beteg IgG-jének gátló hatása 155 $\mu\text{g/mL}$ IC50 értéket mutatott. Western blot analízissel kimutattuk, hogy a beteg IgG nem gátolta a FXIII-A alegységről az aktivációs peptid lehasítását vagyis a trombin hatást. A trombinnal proteolitikusan előaktivált FXIII beteg IgG-vel való együtt inkubálása a FXIII aktivitását a normal IgG-vel kapott értékhez képest 20,86 %-ra csökkentette. Amikor a FXIII-A₂B₂-t trombinnal és CaCl_2 -dal előaktiváltuk, majd ezt követően inkubáltuk a beteg IgG-jével a mért FXIII aktivitás a normal IgG-hez viszonyítva 43,33 %-ra csökkent.

Összefoglalás: A beteg plazmájából nagyon alacsony FXIII aktivitás, FXIII-A₂B₂ és FXIII-A antigén szint volt mérhető. A Bethesda inhibitor assay FXIII ellenes autoantitest jelenlétét mutatta, mely nagy affinitással kötődik a FXIII A alegységéhez és a komplexhez is. Az IC50 155 $\mu\text{g/mL}$ volt. Az antitest nem befolyásolta a trombin hatását. Az antitest a Ca^{2+} indukálta aktiváció és az aktivált FXIII gátlásával fejt ki hatását, így IV-es típusba sorolható neutralizáló autoantitest.

Ferryl-hemoglobin multimerek elválasztása és szerepük az atherosclerosis pathomechanizmusában

Posta Niké

Témavezető: Prof. Dr. Balla József

Intézet: Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Vaszkuláris Biológiai Kutató Labor

A kardiovaszkuláris megbetegedések világviszonylatban az emberek halandóságának harmadáért felelősek (WHO). A kardiovaszkuláris megbetegedések háttérében az érlemezés áll, mely elváltozás már gyermekkorban, évtizedekkel a klinikai tünetek megjelenése előtt elkezdődik. Az érlemezés és vaszkuláris kalcifikációk kórlefolyásában a hem-stressznek meghatározó szerepe van. Az *atheroscleroticus* plakkokban a vörösvértestek hemolízise következtében hemoglobin szabadul fel. Majd a hemoglobin gyors oxidációja révén felszabaduló hem oxidációs folyamatokat beindítva károsító hatást fejt ki az érfalra.

Az eddigi irodalmi adatok azt igazolják, hogy a plakk-képződés etiopathogenezisében az oxidált low-density lipoprotein (LDL) szerepet játszik. Mindemellett kutatócsoportunk igazolta, hogy az oxidatív módon módosult ferryl-hemoglobin iniciálja az LDL oxidatív modifikációját. Hipotézisünk szerint a ferryl-hemoglobinban jelenlévő multimereket alkotó cross-linkek tehetők felelőssé az érfalban végbemenő inflammációs folyamatokért. A kutatás első lépéseként „*in vitro*” elvégeztem a hemoglobin oxidációját különböző hidrogén-peroxid (H_2O_2) koncentráció jelenlétében. A tapasztalatok szerint már kis koncentrációban alkalmazott H_2O_2 hatására végbement a hemoglobin oxidációja, amely a molekula szerkezeti átalakulásával járt. Az LDL oxidálását hem és H_2O_2 jelenlétében végeztem el. Az oxidált molekularészek vizsgálatára és elválasztására két módszert, a Field-Flow Fractionation-t (FFF) és a Size-Exclusion kromatográfiát (SEC) alkalmaztam. Mindkét módszerrel a vizsgált rendszereknél a kromatogramok alapján több fehérjefrakció képződését lehetett detektálni. A kromatográfiás csúcsok ismeretében preparatív úton elválasztott molekulacsoportokat tovább vizsgáltuk gélelektroforézis segítségével. A fehérjék azonosítása ezüstoffestéssel, Coomassie-festéssel és Western Blot módszerrel történt. Ezeket a vizsgálatokat kiterjesztettem az *atheroscleroticus* plakkokban történt bevérzések során „*in vivo*” keletkező hemoglobin oxidációs termékekre is. Utóbbi vizsgálatok azt mutatják, hogy az „*in vitro*” és az „*in vivo*” oxidációs termékek gélelektroforetikus képe egyezést mutat.

Munkánk igazolja a hemoglobin oxidáció kóros szerepét az *atherogenezisben*. Az oxidáció mechanizmusának illetve az *atheroscleroticus* plakk kialakulásának jobb megértése új terápiás lehetőségeket nyújthat az *atherosclerosis* elleni küzdelemben.

Bogáti Réka

Témavezető: Dr. Katona Éva

Intézet: Debreceni Egyetem, ÁOK, LMI, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék

Bevezetés és célkitűzés: A XIII-as faktor (FXIII) egy protranszglutamináz, melynek plazmatikus (pFXIII) és celluláris (cFXIII) formája ismert. A pFXIII alegységei a plazmában heterotetramer komplexet alkotva (FXIII-A₂B₂) keringenek. Az A₂-alegység jelen van csontvelő eredetű sejtekben, de kimutatták oszteoblaszt és kondrocita sejtekben is. A FXIII-B₂ a hepatocitákban termelődik. A pFXIII a véralvadásban, az angiogenezisben, a sebgyógyulásban és a terhesség fenntartásában játszik szerepet. A cFXIII a fagocitózisban, sejtdifferenciációban, ECM képződésében és stabilitásának fenntartásában, de feltételezések szerint a mineralizáció folyamatában is részt vesz. Kimutatták, hogy az aktív FXIII képes az endothel sejtek felszínén található integrin $\alpha_v\beta_3$ receptor és VEGF receptor fehérjék keresztkötése révén a sejtek proliferációját és migrációját előidéző szignál útvonalat aktiválni.

A vaszkuláris simaizomsejtek (HAoSMC) az ateroszklerózis során proliferálnak és oszteoblasztos átalakuláson mennek keresztül. Vizsgálni kívántuk: 1/ a simaizomsejtek oszteoblasztos transzformációja együtt jár-e a FXIII-A expressziójával? 2/ milyen hatása van az extracelluláris FXIII-nak a vaszkuláris simaizomsejtek funkcióira?

Anyagok és módszerek: A HAoSMC oszteoblasztos transzformációját 2,5 mM Pi-t és 1,2 mM Ca²⁺-t tartalmazó tápfolyadékkal, vagy gyári differenciáló médium (StemPro Osteocyte Differentiation Basal Medium) alkalmazásával váltottuk ki.

A kalcifikációra készített HAoSMC és oszteoblasztok (HCOB) sejtliátumában a FXIII-A jelenlétét ELISA és Western Blot módszerekkel vizsgáltuk. A sejtproliferációs tesztek során a HAoSMC sejtenyészetben naponta cseréltük a tápfolyadékot, mely nem aktivált vagy trombinnal aktivált rFXIII-A-t (2,5;5;10;15 $\mu\text{g/ml}$) tartalmazott. A kezeléseket 1 ill. 3 napig tartottuk. A sejtproliferáció mértékét EZ4U és CCK-8 proliferációs tesztekkel vizsgáltuk. A sejt migrációs kísérletek során CytoSelect 24-Well Wound Healing Assay kitet használtuk. A HAoSMC kezelése aktivált rFXIII-A-val, a proliferációs kísérletekkel azonos módon történt. A sejtek migrációját Juli Stage Real Time Cell History Recorder mikroszkóppal detektáltuk 24 órán keresztül. A trombospondin-1 szint mérését a simaizomsejtek felülszójából ELISA módszerrel végeztük.

Eredmények és konklúzió : Sem az oszteoblaszt sejtekben, sem az oszteoblasztosan transzformált HAoSMC sejtekben nem tudtuk kimutatni a FXIII-A jelenlétét. Az aktivált FXIII-A jelenléte koncentráció függő módon fokozta a sejtek proliferációját és migrációját; a plazma koncentrációnak megfelelő 10 $\mu\text{g/ml}$ is jelentős hatással bírt. Az aktivált FXIII hatására a trombospondin-1 koncentráció jelentősen csökkent.

Az ateroszklerotikus plakokban előforduló bevérzések során a FXIII aktiválódhat és kontaktusba kerülhet az ott lévő vaszkuláris simaizomsejtekkel. Eredményeink azt mutatják, hogy az aktivált FXIII hatással van a simaizomsejtek proliferációjára és migrációjára, mely hatásnak szerepe lehet az ateroszklerózis patomechanizmusában.

Célzott terápiás lehetőségek a gyermekkori Non-Hodgkin lymphomák kezelésében

Gáspár Imre

Témavezető: Dr. Szegedi István

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Gyermekgyógyászati Klinika

Bevezetés: A gyermekkori malignitások mintegy 7%-a non-Hodgkin Lymphoma (NHL). A jelenleg alkalmazott kombinált, stádiumtól függő agresszivitású kemoterápiás/sugár kezelés mellett a tartós túlélés 85-90%. A felnőtt esetekben sikeres, ma már rutin CD20-ellenes célzott antitest terápia, melyet eddig gyermekkorban refrakter/relapszus (R/R) eseteiben alkalmaztak elsősorban, jelenleg sincs regisztrálva elsővonalbeli alkalmazásra. Újabb antitestekkel, így obinutuzumab gyermekkori alkalmazásával kapcsolatosan nincs gyermekkori esetközlés.

Anyag és Módszer: Előadásunk célja, a 2005-2014 periódusban a DEKK Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermekhematológiai-Onkológia Tanszéken célzott terápiában részesülő B-sejtes NHL esetek értékelése a Medsol betegnyilvántartó rendszer és a betegdokumentáció elemzésével, illetőleg a vonatkozó legújabb célzott terápiás lehetőségek irodalmi áttekintése.

Eredmények: 2005 és 2014 között összesen 9 betegnél (5 fiú és 4 leány), 4-17 éves (átlag 12,2 év) alkalmaztunk NHL diagnózis mellett célzott terápiát. 5 betegnek diffúz nagy B-sejtes lymphoma, 2 betegnek Burkitt-lymphoma, 1 betegnek átmeneti zóna lymphoma, egy betegnek Castleman betegség volt a diagnózisa. 4 hasi, 1 mellkasi, 3 nyaki és egy intravertebrális lokalizáció fordult elő. 6/9 beteg előrehaladott stádiumban került diagnosztizálásra. Nyolc beteg kapott rituximab és 2 beteg obinutuzumab (1 beteg mindkét terápiát), 1 beteg siltuximab kezelést. A rituximab/obinutuzumab, siltuximab alkalmazása OGYI engedély birtokában történt. Rituximab monoterápia nem volt, a betegek mindegyike kombinált kemo-immunoterápiában részesült. Négy betegben elsővonalbeli-kezelésként, 3-betegben az elsővonalbeli kezelés kifejezett toxikus mellékhatása miatt, 2-7betegben R/R NHL esetén lett alkalmazva a rituximab. Az obinutuzumabot kizárólag R/R betegekben, a siltuximabot Castleman betegségben alkalmaztuk. Három beteg meghalt, 1 kezeléssel összefüggő toxicitás, 2 progresszió miatt. A túlélési idő 1-127+ hó (median 77 hó). Rituximab/siltuximab kezelés mellett súlyos mellékhatást nem észleltünk, a 2 obinutuzumab-al kezeltben súlyos tumor lysis syndromát észleltünk, egy fatális kimenettel. Egy DLBCL-es betegben a feltételezett rituximab okozta sekunder immundefektus hátterében primer immundeficiencia (CVID) igazolódott.

Következtetések: A rituximab rövidesen a gyermekkori NHL kezelés standard részévé válhat, csökkentve a jelenlegi toxikus sémák mellékhatásait, illetőleg esélyt adva a kezelésre refrakter/kiújuló betegeknek. További klinikai tanulmányok szükségesek az obinutuzumab és egyéb célzott-terápiás készítmények pontos gyermekkori szerepének megítélésére.

Vesetranszplantált betegek artériás funkciójának non-invazív követéses klinikai vizsgálata, összevetve perifériás vaszkuláris paraméterekkel

Dr. Kovács Dávid Ágoston

Témavezető: Prof. Dr. Soltész Pál

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Belgyógyászati Intézet, Angiológiai Tanszék, Sebészeti Intézet

Transzplantációs Tanszék

Bevezetés: A kardiovaszkuláris betegségek kialakulása szempontjából a krónikus veseelégtelenség a legfőbb kockázati tényezők egyike. Annak ellenére, hogy a krónikus dialízis kezeléssel szemben a vesetranszplantált betegek életkilátásai és életminősége jelentősen jobb, a jó graftfunkció mellett bekövetkezett halálozás leggyakrabban kardiovaszkuláris eredetű. A komplex részfolyamatok atherosclerosisra gyakorolt akceleráló hatása vizualizálható a konvencionális diagnosztikai eszközökkel, és non-invazívan mérhető az artériás stiffness vizsgálatával.

Betegek és módszer: Keresztmetszeti, 3 éves követéses klinikai vizsgálatunkba 41 (21 nő, 20 férfi, átlag életkor: 40,16 év) kadáver vesetranszplantált beteget vontunk be. Analizáltuk az artériás rigiditást jelző stiffness paraméterekben (pulzushullám terjedési sebesség - PWV, augmentációs index - Aix, pulzusnyomás - PP) bekövetkezett változást három éves időintervallum alatt.

Prospektív, követéses vizsgálatunkban 17 (8 nő, 9 férfi; 46.16 év \pm 12.19 év) cadaver vesetranszplantáción átesett beteg non-invazív módon rögzített artériás funkciós paramétereit, labor eredményeit, klinikai állapotát vizsgáltuk a perioperatív időszakban annak vizsgálatára, hogy észlelhető-e a műtétet követően közvetlenül bekövetkezett változás. Méréseinket a transzplantációs műtét megelőzően (0.), majd azt követő 24 óra múlva (1.), és utána hetente egyszer (2.-3.), 3 héten át végeztük standard körülmények között.

Korreláció analízist végeztünk a stiffness -, és labor paraméterek (kreatinin, urea, haemoglobin, albumin, koleszterin, triglicerid, transzferrin, húgysav glomeruláris filtrációs ráta - GFR, C-reaktív protein - CRP) között. A stiffness paraméterek rögzítésére az oszcillometriás elven működő, Tensiomed TM Arteriográfot használtunk. Az artéria carotisok és a kardiális státusz rögzítését ultrahanggal (bal kamrai ejectiós frakció, bal kamra falvastagság, a diasztolés diszfunkciót jelző E/A hányados, jobb kamrai nyomás) készített leletek alapján végeztük. A statisztikai analíziseket Windows StatSoft 7.0 szoftver segítségével végeztük. Statisztikai különbséget állapítottunk meg $p < 0,05$ szignifikancia szint esetén.

Eredmények: Keresztmetszeti vizsgálataink igazolták a PWV, az ejectiós frakció és a bal kamra falvastagság közötti korrelációt. A PWV szignifikáns összefüggést mutatott továbbá a transzferrin szintjével. A követés ideje alatt kimutatható volt az artéria carotisok sclerosisának progressziója, mely a stiffness paraméterekkel is nyomon követhető volt. A 3 éves követéses periódus alatt fatális szövődémmel járó vaszkuláris történés nem történt. A perioperatív időszakban észlelhető volt az AixAo és a PWV szignifikáns csökkenése.

Következtetés: Eredményeik szerint az artériás stiffness monitorozása transzplantált betegein körében alkalmasnak tűnik a globális kardiovaszkuláris rizikó megítélésére. A transzplantált betegek szoros kardiovaszkuláris kontrollja kiemelten fontos a hosszú távú túlélés növelése érdekében.

Dr. Kovács György

Témavezető: Dr. Papp Mária

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék

Célkitűzések: A szerológiai markerek jelentősége a colitis ulcerosa (UC) kórlefolrásában kevésbé ismert. Célul tűztük ki, hogy UC betegekben prospektív vizsgálatban határozzuk meg a szerológiai antitestek jelentőségét a betegséglefolrás előrejelzésében.

Betegek és módszerek: A vizsgálatba 187 beteget vontunk be (férfi: 46.0%, életkor: 40 év, extenzív colitis: 33,3%). A különféle IgA/IgG típusú antitest meghatározásokat szérummintákból végeztük (anti-neutrofil citoplazmatikus [ANCA] és anti-laktoferrin [aLFS] antitestek, valamint kehelysejt és pankréász acinus sejt ellenes [PAB: anti-GP2 és anti- CUZD1] antitestek) indirekt immunfluoreszcens módszerrel, míg az anti-mikrobiális antitesteket (ASCA IgG/IgA és anti-OMPPlus™ IgA) enzimhez kapcsolt immunsorbens vizsgálattal. A betegség fenotípusát, aktivitását, és lefolrását a diagnózis felállításától prospektív módon követtük (medián követés: 104 hónap).

Eredmények: Az IgA/IgG típusú pANCA, aLFS és kehelysejt ellenes antitestek előfordulása az UC betegekben 73,6%, 62,4% és 11,2% volt. Mindkét típusú PAB a betegek 9%-ban, míg az ASCA 17,7%-ban és az anti-OMP pedig 19,8%-ban fordult elő. A szerológiai antitestek jelenléte nem mutatott összefüggést a betegek életkorával, nemével illetőleg a betegség kiterjedésével. Az aktuális betegségaktivitás sem befolyásolta és a betegség lefolrása során is stabilak maradtak. Bizonyos szerológia antitestek jelenléte esetén azonban a különféle extraintesztinális manifesztációk ritkábban fordultak elő. A követés során a betegség aktivitása miatt a betegek 34,2%-ában volt szükség kórházi felvételre, míg colectomiára 3,7%-ban. A betegségaktivitás miatti hospitalizáció előrejelzésében az extenzív colitis és a férfi nem bizonyultak kockázati tényezőnek (HR[95%CI]: 1,8 [1,09-2,95] és 6,7 [1,6-27,9]), a szerológiai antitestek azonban nem. Ugyanakkor az IgA típusú ASCA és az anti- CUZD1 antitestek jelenléte kapcsolatot mutatott a tartós immunszupresszív kezelés szükségességének bevezetési idejével (pLogRank<0,01, Kaplan-Meier analízis). Az életkort, nemet, és a betegség kiterjedtségét is tartalmazó többváltozós Cox- regressziós analízisben a szerológiai antitestek közül csak az ASCA IgA pozitívitas bizonyult független kockázati tényezőnek (HR:2,74, 95%CI:1,46–5,14, p<0,01).

Következtetések: A UC-ben a szerológiai antitesteknek kórlefolrás előrejelzésében csak korlátozott szerepük van.

Dr. Sándorfi Gábor

Témavezető: Dr. Csanádi Zoltán

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Klinika

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb szívritmuszavar, az átlag népesség körében előfordulása 0,4-1%, míg az idősödő populációban 9-10%. Az elmúlt 10 évben a tüdővéna transzkatéteres abláció útján történő elektromos izolációja (PVI) vált a leghatékonyabb kezelési módszerré mind a paroxysmalis, mind a perzisztens PF kezelésében. A PVI elvégzésére az utóbbi években bevezettek több olyan katétert és ablációs rendszert, amelyek a point-by-point technikát egyszerűbbé és gyorsabbá teszik azáltal, hogy a katéter egyszeri pozicionálása után a tüdővéna szájadékbán fagyasztó (cryoballon), vagy rádiófrekvenciás energia közléssel (PVAC) folytonos, körkörös léziót hoznak létre. Arról, hogy ezeknél a technikáknál az összes ablációra került beteg hány százalékában fordul elő a tüdővéna elektromos vezetésének visszatérése, rekonnekciója, semmilyen adat nem áll rendelkezésre.

A folyamatban lévő randomizált, prospektív vizsgálatunkban két postablációs kezelési stratégiát kívánunk összehasonlítani. Az egyik a konvencionális posztablációs stratégia, ami egy tünetvezérelt kezelés, a hagyományos módon (EKG, Holter, esemény monitor) végzett aritmia monitorozással. Klinikai tüneteket okozó, vagy véletlenül felismert PF esetén megismételt szívelektrofiziológiai vizsgálatra kerül sor a tüdővéna rekonnekciójának megítélésére, annak esetleg újraizolálásával. A másik az intenzív posztablációs stratégia. Ebben az esetben az abláció után folyamatos aritmia monitorozást végzünk minimál invazív módon a mellkas bőre alá ültetett Implantábilis Loop Recorder (ILR) használatával. Az abláció után 3 hónappal minden betegen megismételt szívelektrofiziológiai vizsgálat során ellenőrizzük a tüdővéna elektromos vezetését, rekonnekció esetén a véna transzkatéteres újraizolálásával.

A vizsgálatba 120 egymást követő beteg kerül bevonásra, akiknél a katéterablációkat az említett 2 „single-shot” technika valamelyikével végezzük. A betegeket 2:1 arányban randomizáljuk az intenzív és a konvencionális posztablációs stratégiára. Azokat a betegeket, akik a vizsgálat ideje alatt Intézetünkben ablációra kerülnek, de a vizsgálatba nem egyeznek bele, prospektív regiszterben követjük ugyancsak a konvencionális után követési protokoll szerint. A vizsgálat elsődleges végpontja az aritmia-mentesség aránya az abláció után 1 és 2 évvel, a tüdővéna rekonnekció aránya, valamint az első PF epizód visszatérésének ideje. Másodlagos végpont a tartós anticoaguláns kezelésben részesülők aránya, és a teljes aritmia burden az ILR-rel monitorozott betegeken.

Jelenleg a betegbeválasztás és az adatok gyűjtése van folyamatban.

A lektin komplement rendszer molekuláinak szérumszintje döntően nem befolyásolja a bakteriális fertőzések kialakulásának kockázatát májcirrhotikus betegekben

Dr. Földi Ildikó

Témavezető: Dr. Papp Mária

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék

Bevezetés: A májcirrhotikus betegek különösen fogékonyak a bakteriális fertőzések kialakulására. A komplement rendszer lektin útvonalának molekulái a veleszületett immunrendszerhez tartoznak, a májban képződnek és központi szerepet töltenek be a mikróbákkal szembeni védekezésben. A fikolinok (FCN) szolúbilis mintázatfelismerő receptorként működnek, míg a mannóz-kötő lektin szerin proteázok (MASP) effektor molekulák. A funkcionális fehérjék alacsony szintje növeli a különféle fertőzések kialakulásának kockázatát. A májcirrhotishoz kapcsolódó bakteriális fertőzésben betöltött szerepük kevésbé ismert.

Módszerek: 266 májcirrhotikus beteg (ffi:50% alkoholos etiológia:63,9%, medián életkor:56 év, MELD score:11) és 160 egészséges egyén esetén vizsgáltuk a különféle lektin molekulák (FCN-2, FCN-3, MASP-2) szérumszintjét ELISA-val. 5 éves utánkövetéses klinikai vizsgálatban elemeztük a szérumszinteknek a klinikailag jelentős bakteriális fertőzések kialakulásában és a halálozásban betöltött szerepét.

Eredmények: A FCN-2, FCN-3 és MASP-2 szérumszintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak májcirrhotikusban az egészségesekhez képest (median: 505 vs. 769ng/ml, 7301 vs. 10797ng/ml és 212 vs. 412ng/ml, $p < 0,001$ mindhárom esetben) és csökkenés mértéke összefüggött a betegség súlyosságával. Kaplan-Meier analízisben a bakteriális fertőzés kialakulásáig eltelt idő az alacsony FCN-3 szinttel (< 4857 ng/ml, $p = 0,028$) mutatott szignifikáns kapcsolatot, míg az alacsony FCN-2 szinttel (< 427 ng/ml, $p = 0,068$), illetve a MASP-2-hiánnyal (< 100 ng/ml, $p = 0,368$) nem. A kombinált FCN hiány az egyedi molekuláknál nagyobb mértékben tette lehetővé ezen epizódok kialakulásának előrejelzését. Többváltozós Cox-regressziós vizsgálatban azonban csak a klinikai tényezők, mint a Child-Pugh stádium szerinti betegség súlyosság, vagy a korábbi infekciós epizód előfordulása, bizonyultak a bakteriális fertőzések kialakulásában független kockázati tényezőnek (HR[95%CI]: 2,64, [1,74–3,99] és 2,11 [1,52–2,93], $p < 0,001$ mindkettő esetén), míg a szérumszintek nem. A lektin molekulák szérumszintje a hosszútávú halálozással sem mutatott összefüggést.

Következtetések: Prospektív klinikai tanulmányunkban a májcirrhotikusban bekövetkező bakteriális fertőzések kialakulását nem elsősorban a szérumszintek, hanem a klinikai tényezők határozták meg.

A bél barrier elégtelenség biomarkerei primer sclerotizáló cholangitisben összefüggést mutatnak a betegség súlyosabb lefolyásával

Dr. Tornai Tamás

Témavezető: Dr. Papp Mária

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék

Bevezetés: Primer sclerotizáló cholangitisben (PSC) a betegség kórlefolását illetően a máj és a bélrendszer kapcsolata nem teljesen tisztázott. PSC-s betegeinken a bél immunológiai és barrier diszfunkcióját jelző szerológiai markerek szerepét vizsgáltuk.

Betegek és módszerek: 69 PSC-s beteg (medián életkor: 32 (5-79) év, gyulladásos bélbetegség (IBD): 67%, cirrhosis: 20%) szérumból enzimkapcsolt immunoszorbens módszerrel határoztuk meg az anti-F-actin (AAA) IgA, anti-gliadin (AGA) IgA és IgG jelenlétét, az IgA1, IgA2, szekretoros (s)IgA és intesztinális zsírsavkötő fehérje (I-FABP) koncentrációját. A májtranszplantáció szükségessége, vagy a halálozás jelentette a súlyos kórlefolást. A kontroll csoport egészséges egyénekből (n=155) és colitis ulcerosás (CU) betegekből (n=179) állt.

Eredmények: PSC-ben az I-FABP koncentrációja az egészségesekhez hasonló (216 vs. 244 pg/ml), ugyanakkor CU-hoz képest (176 pg/ml, $p<0,05$) magasabb volt. A sIgA koncentrációja (95,7 $\mu\text{g/ml}$) az egészségesekhez képest háromszor, az CU-hoz képest kétszer magasabb volt ($p<0,001$). PSC-ben AAA IgA 28,4%-ban, AGA IgA 9%-ban, AGA IgG 20,9%-ban volt detektálható, az AAA IgA és az AGA IgG előfordulása gyakoribb volt a kontrollokhoz képest. Társuló IBD esetén a sIgA koncentrációja alacsonyabb volt (80,7 vs. 160,4 $\mu\text{g/ml}$, $p<0,001$) valamint már kialakult májzsugor esetén az I-FABP szintje volt magasabb (342 vs. 187 pg/mL, $p=0,06$). A betegek életkora és neme nem befolyásolta a vizsgált markerek gyakoriságát, vagy szérumszintjét. Kaplan-Meier analízis alapján a májtranszplantációig, vagy halálozásig eltelt idő rövidebb volt a specifikus IgA antitestek jelenléte, vagy magas sIgA ($>175\mu\text{g/ml}$) szint esetén, míg az össz IgA szint, az IgA2/IgA1 arány és az I-FABP szint esetén nem volt ilyen összefüggés. Cox regresszió során a cirrhosis jelenlétével korrigálva mindhárom vizsgált marker szignifikáns maradt (HR [95%CI], AAA IgA: 5,15 [1,27-20,86], AGA IgA: 5,07 [1,25-20,54], sIgA: 3,67 [1,05-12,82]). Együtt vizsgálva őket még erősebb összefüggés volt kimutatható (HR [95%CI]: 11,30 [2,84-44,93], ha >1 marker pozitív).

Összefoglalás: A bélbarrier elégtelenséghez köthető IgA antitestek PSC-ben egy gyorsabb progressziójú csoportot azonosítottak, alátámasztva a bél-máj tengely fontosságát a betegség patogenezisében.

Learning curve in circular multipolar phased radiofrequency ablation of atrial fibrillation

Myhran Martirosyan

Témavezető: Dr. Csanádi Zoltán

Intézet: Debreceni Egyetem, KK, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Klinika

Background: Although atrial fibrillation (AF) ablation is considered a technically challenging procedure, studies on the learning curve of different pulmonary vein isolation (PVI) techniques are limited. We investigated the time-dependent changes in procedural parameters, complication rates, and in the 1-year clinical outcome during our initial experience with circular multipolar phased radiofrequency (RF) ablation.

Methods and Results: The first 132 consecutive patients (40 female; age: 56.6, SD: 10.4 years) who underwent PVI with phased RF ablation for paroxysmal or persistent AF at our center were included in the study. Procedural parameters and atrial arrhythmia-free survival were compared in the first, second and third 44 successive patients. All PVs were successfully isolated in 44 (100%), 41 (93.8 %) and 42 (95.5 %) patients in Tierce 1, 2 and 3, respectively, ($p=0.233$). The number of RF applications (per vein) required for isolation and fluoroscopy times demonstrated a significant decrease with experience, and a trend for lower procedure times in Tierces 2 and 3 were also observed. Atrial arrhythmia-free survival rates at 12 months postablation were 68.18% , 75%, and 70.75% in Tierce 1, Tierce 2 and Tierce 3, respectively ($p=0.772$). Pericardial tamponade requiring percutaneous subxiphoid drainage occurred in 1 patient (Tierce 3) as the only significant procedural complication.

Conclusions: A learning curve effect was demonstrated in fluoroscopy times and in the number of RF applications but not in the acute success and in the long-term arrhythmia-free survival with circular multipolar RF ablations. Key words: atrial fibrillation, phased RF ablation, learning curve, arrhythmia-free survival