

Petrányi Gyula

Klinikai Immunológiai és Allergológiai

Doktori Iskola



2017. évi PhD konferencia

MEGHÍVÓ

A Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai

Doktori Iskola

2017.11.10-én (pénteken) 13:00 órától tartja

a 2017. évi PhD konferenciáját, amelyre tisztelettel meghívjuk.

Konferencia helyszíne:

DE ÁOK, Belgyógyászati Intézet

Klinikai Immunológiai Tanszék Könyvtára

Prof. Dr. Zeher Margit

DI Vezető

Lajszné Dr. Tóth Beáta

DI Titkár

Program

- 13:00-13:10 MEGNYITÓ
Prof. Dr. Zeher Margit
- 13:10 – 14:10 TUDOMÁNYOS ÜLÉS 1.
Üléseelnök: Prof. Dr. Zeher Margit
- 13:10-13:20 Dr. Hajdu Krisztina – 2. éves
Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea
Az atópiás dermatitis klinikai alcsoportjai
- 13:20-13:30 Jenei Adrienn – 3. éves
Témavezető: Dr. Kapitány Anikó
IL-17 hatás vizsgálata hidradenitis suppuratívában
- 13:30-13:40 Jámbor Ilona – 2. éves
Témavezető: Prof. Dr. Zeher Margit
A folliculáris T-helper sejtek alcsoportjainak szerepe az autoimmun betegségek patogenezisében
- 13:40-13:50 Dénes Noémi – 2. éves
Témavezető: Prof. Dr. Hunyadi János
Peptid-származékok nyomjelzése PET képalkotás céljából
- 13:50-14:00 Farkasinszky Gergely – 2. éves
Témavezető: Prof. Dr. Hunyadi János
Iszkémia-reperfúzió in vivo tanulmányozása (68)Ga jelzett peptidek alkalmazásával
- 14:00-14:10 Medgyesi Barbara – 2. éves
Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea
A rosaceás bőr teljes transzkriptom analízise
- 14:10-14:20 SZÜNET
- 14:20 – 15:10 TUDOMÁNYOS ÜLÉS 2.
Üléseelnök: Dr. Tóth Beáta
- 14:20-14:30 Aradi Zsófia – 1. éves
Témavezető: Dr. Szántó Antónia
Különböző etiológiájú gyulladásos mozgászervi manifesztációk jellemzése Sjögren-szindrómás betegeinknél

- 14:30-14:40 Budai Dóra – 1. éves
Témavezető: Prof. Dr. Dankó Katalin
Myositis-specifikus autoantitestekkel rendelkező polymyositises és dermatomyositises betegek túlélésének tanulmányozása
- 14:40-14:50 Molnár Anna – 1. éves
Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea
T sejtek karakterizálása humán bőr különböző régióiban
- 14:50-15:00 Szabó Katalin – 1. éves
Témavezető: Dr. Griger Zoltán
Myositis alcsoportok vizsgálata a személyre szabott kezelés tekintetében
- 15:00-15:10 Nagy Gábor – doktorjelölt
Témavezető: Dr. Antal-Szalmás Péter
Tumor nekrozis faktor gátló biológikumok és az ellenük termelt antitestek vizsgálata immunológiai betegségekben
- 15:10-15:20 KONFERENCIA ZÁRÁSA

ABSZTRAKTOK

Dr. Hajdu Krisztina

AZ ATÓPIÁS DERMATITIS KLINIKAI ALCSOPORTJAI

Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea

DE ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék, Bőrgyógyászati Allergológiai Nem Önálló Tanszék

Az atópiás dermatitis (AD) az egyik leggyakoribb krónikus gyulladásos bőrbetegség. Bár a betegség klinikailag heterogén megjelenésű kórkép, mégis jelenleg egységes betegségként tekintünk rá. Az irodalom az AD kezdeti tüneteinek kialakulása alapján 2 alcsoportot különít el. A 2 éves kor előtt kialakuló, korai és a 2 éves kor után jelentkező, késői kezdetű betegségcsoportokat.

Célunk volt a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Tanszékének AD betegregiszterében a korai és késői kezdetű AD klinikai, laboratóriumi, genetikai, immunhisztokémiai jellemzőinek összehasonlítása.

Minden betegről (n=129) részletes anamnézist nyertünk (beleértve a családi anamnézist és az egyéb atópiás betegségek jelenlétét). A betegség súlyosságát a Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) indexszel határoztuk meg. A szenzitizáció jelenlétének igazolására in vivo atopy patch tesztet és prick tesztet végeztünk. A betegektől vért vettünk, vérkép, totál immunglobulin (Ig)E, specifikus IgE, filaggrin génmutáció kimutatásának vizsgálatára. 6 betegről (3 korai AD, 3 késői AD) biopsziát vettünk lézionális és non-lézionális bőrterületekről, valamint 6 egészséges egyéntől száraz bőrterületről és immunhisztokémiai analízissel CD4, interferon-gamma, interleukin (IL) 10, IL-13, CCL-17, filaggrin, CD11c, CD83, IgE, TSLP expressziót vizsgáltunk. Az adatok statisztikai feldolgozását Graph Pad Prism5 programmal végeztük.

A 2 éves életkor előtt kialakult AD betegek körében szignifikánsan gyakrabban fordult elő filaggrin mutáció és asthma bronchiale, valamint szignifikánsan súlyosabb betegség volt jellemző, mint a késői kezdetű csoportban. Poliszenzitizáció szintén gyakrabban fordult elő a korai kezdetű csoportban a későihez viszonyítva. Immunhisztokémiai vizsgálattal nem találtunk jelentős különbséget a két betegcsoport között. A betegség alcsoportok pontos meghatározásával lehetőség nyílt specifikus biomarkerek azonosítására és a betegség lefolyásának prognosztizálására. További célunk megvizsgálni a két betegcsoportban a széklet calprotectin szintet, mely választ adhat, hogy a bőrben kialakuló barrierkárosodás mellett vajon a bélrendszer barrierje is károsodik-e AD-ben.

Jenei Adrienn

IL-17 HATÁS VIZSGÁLATA HIDRADENITIS SUPPURATIVÁBAN

Témavezető: Dr. Kapitány Anikó

DE ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék, Bőrgyógyászati Allergológiai Nem Önálló Tanszék

Bevezetés: A Hidradenitis suppurativa (HS) egy krónikus, gyulladós, elsősorban a hajlati (axilláris és anogenitális) régiók folliculusainak elzáródásával járó bőrbetegség. A közelmúltban a Th17 sejtek jelentőségét vizsgálva HS-ben megállapították, hogy a betegek bőrére az infiltrált CD4+ T sejtek interleukin (IL)-17 szekrécija szignifikánsan nagyobb mind a léziós, mind a perilezionális bőrterületeken az egészséges kontrollokhoz képest. Szintén ismert HS-ben, hogy a gyulladós Th17 sejtek emelkedett száma összefüggésben van a lézióban megfigyelhető IL-17 mennyiségével. Jelen vizsgálatunk célja a HS-ben szenvedő betegek bőrében leírt IL-17 környezet különböző citokinek, kemokinek, antimikrobiális peptidek (AMP), valamint barrier gének expressziójára gyakorolt hatásának leírása volt az egészséges, hajlati, apokrin mirigyben gazdag (AGR) bőrterülethez hasonlítva. Tanulmányoztuk továbbá, hogy ezek a faktorok eltérően expresszálódnak-e AGR és faggyúmirigyekben szegény (SGP) normál bőrben.

Módszer: HS betegek léziós bőrterületéről származó biopsziás mintákban génszinten (qPCR) és/vagy fehérjeszinten (immunhisztokémia) végeztük el a T sejt környezet karakterizálását (CD4, IFN- γ , IL-10, IL-13, IL-17, T-bet, GATA3, RORC és FOXP3 transzkripciós faktorok, CCR4, CCR8 T sejt receptorok). Tanulmányoztuk továbbá a Th17 környezet hatását különböző kemokinek (CCL2, CCL20), AMP-k (S100A7/8/9, LCN2), receptorok és barrier gének (AHR, LOR, filaggrin, KRT17) kifejeződésére. A kontrollként használt AGR minták vizsgálata során nyert adatokat az SGP bőrminták eredményeivel is összevetettük.

Eredmények: Vizsgálataink során szignifikánsan emelkedett T sejt számot illetve IL-17 expressziót detektáltunk HS bőrben, megerősítve a Th17 környezet jelenlétét. Megállapítottuk továbbá, hogy a Th17-hez köthető AMP-k (S100A7, S100A8, S100A9, LCN2) és kemokin (CCL20) génexpressziós szintje szignifikánsan emelkedett HS bőrben AGR bőrhöz képest, míg a barrier fehérjék közül a LOR expressziója alacsonyabb az AGR egészséges bőrhöz viszonyítva. Továbbá ez utóbbi bőrben (AGR) a TSLP mennyisége és a DC-k illetve a T sejtek száma szignifikánsan nagyobb, mint az SGP bőrterületeken. Emellett jellegzetes IL-17/IL-10 citokin miliót detektáltunk az AGR régióban.

Összefoglalás: Eredményeink alapján megállapítható, hogy a HS egy olyan Th17 mediált betegség, ahol a gyulladós folyamatok kialakításában szerepet játszik az Th17 sejtek által termelt IL17 citokin: az IL-17 hatás mind az AMP-k, mind a citokinek, kemokinek, barrier gének szintjén tapasztalható.

Jámbor Ilona

A FOLLIKULÁRIS T-HELPER SEJTEK ALCSOPORTJAINAK SZEREPE AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK PATOGENEZISÉBEN

Témavezető: Prof. Dr. Zeher Margit

DE ÁOK Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék

Előzmény: A folliculáris T-helper sejtek rendkívül fontos szerepet töltenek be a B sejtek differenciációjában. A kétféle sejt kölcsönhatásakor olyan aktivációs jeleket továbbítanak egymás felé, mely során az extrafolliculáris térben a B sejtek, rövid életű plazmasejtté alakulva alacsony affinitású antitest választ közvetítenek, míg a másodlagos folliculusokban képződött csíráközpontokban (GC) a B sejtek túlélését és differenciációját támogatják. Munkánk során vizsgáltuk a perifériás T_{FH} sejtek újabban leírt alcsoportjainak jellemzőit, a B sejt alcsoportok százalékos arányát, valamint azok szerepét a nevezett autoimmun kórállapot pathogenezisében.

Módszerek: Eddigi vizsgálatainkba 32, a Klinikai Immunológiai Tanszéken kezelt primer Sjögren-szindrómában (pSS) szenvedő beteget, továbbá 21 egészséges kontroll személyt vontunk be. A pSS betegek közül 13 glanduláris tüneteket (GI), 19 extragandularis tüneteket mutatott (EGM). Munkánk során Na-heparinnal alvadásgátolt perifériás vérmintából Ficoll gradiens módszerrel PBMC-t (perifériás vér mononukleáris sejt) izoláltunk. Sejtfelszíni és intracelluláris jelöléssel különítettük el a B sejtek és a T_{FH} sejtek különböző alpopulációit. Az intracelluláris citokin termelésének vizsgálatakor PBMC-t 2x10⁶ sejt/ml koncentrációban steril tápfolyadékban vettük fel, majd 25 ng/ml PMA és 1 µg/ml Ionomycin hozzáadásával aktiváltuk a sejteket. Az intracelluláris transzportot 10 µg/ml Brefeldin A hozzáadásával blokkoltuk. 5 órás inkubációt követően a sejteket összegyűjtöttük, majd sejtfelszíni és intracelluláris jelöléshez használt festékeket adtunk a sejtekhez. A mintákat FACS Calibur áramlási citométerrel vizsgáltuk.

Eredmények: A „switched”, „un-switched”, elsődleges memória B sejtek aránya alacsonyabb volt pSS betegekben, valamint EGM-et mutató és SSA autoantitest pozitív betegek esetén is alacsonyabb értékeket tapasztaltunk az egészséges személyekhez képest. Az érett-naív és tranzicionális B sejtek aránya emelkedést mutatott pSS betegekben a kontroll csoporthoz viszonyítva, valamint EGM és SSA autoantitest pozitív betegcsoportokhoz képest is. Az intracelluláris IL-21 termelő cT_{FH} sejtek egyik csoportban sem mutattak szignifikáns különbséget. A keringő folliculáris T-helper sejt alcsoportok esetén a cT_{FH2} sejtek százalékos aránya és abszolút száma szignifikáns csökkenést mutatott az EGM-ben szenvedő pSS betegeknél mind a kontroll, mind a GI tüneteket mutató csoportokhoz képest. A cT_{FH17} sejtek abszolút száma alacsonyabb értéket mutatott pSS betegekben, azon belül EGM-ben a kontroll csoporthoz képest. A cT_{FH1/17} sejtek aránya emelkedést mutatott pSS EGM betegek esetén a kontroll csoporthoz viszonyítva. Szignifikáns pozitív korrelációt T_{FH1} és non-switched memória B és elsődleges memória B sejtcsoportok között találtunk, továbbá a naív B, érett naív B sejtek és T_{FH1/17} sejtek esetén.

Következtetések: A keringő follikuláris T-helper sejtek alcsoportjainak megoszlása betegségként más, illetve azonos kutatási területen kutató csoportok között is eltérhet. Más kutatócsoport által vizsgált primer Sjögren-szindrómában a T_{FH17} sejtek aránya mutatott emelkedést. Saját eredményeink alapján a $cT_{FH1/17}$ aránya emelkedést mutatott, valamint a cT_{FH2} arány és sejtszám esetében szignifikáns csökkenést tapasztaltunk.

Dénes Noémi

PEPTID-SZÁRMAZÉKOK NYOMJELZÉSE PET KÉPALKOTÁS CÉLJÁBÓL

Témavezető: Prof. Dr. Hunyadi János

DE ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék, Nukleáris Medicina nem Önálló Tanszék

Bevezetés: A melanoma malignum egy, a bőr pigment-termelő sejtjeiből (melanocyták) kiinduló, gyorsan áttétet-képző rosszindulatú bőrdaganat. Fontos kiemelni ugyanakkor, hogy a melanoma korai diagnózis esetében teljes mértékben gyógyítható. Napjaink tumor diagnosztikájában az egyik leghatékonyabb módszer a PET leképezés, ezért kézenfekvő, hogy kutatások fókuszálnak a melanomára specifikus tracer kifejlesztésére. Célunk olyan biológiailag aktív radioligandumok megalkotása, amelyek specifikus kötődést mutatnak a melanomás tumorokhoz, illetve e vegyületek továbbfejlesztése.

Anyagok és módszerek: Három különböző származékkal dolgoztunk. Az egyik, referenciának szánt vegyület a kereskedelmi forgalomban kapható - NAPamid peptid-analóg, illetve két új prokainamid származék került kifejlesztésre a laboratóriumunkban. Az elkészült ligandumokat RP-HPLC-vel tisztítottuk, fagyasztva szárítottuk. Szerkezetazonosításra ESI-MS-t és ¹H-NMR-t használtunk. A radiojelölések megvalósítása Ga-68-cal történt. Mindegyik esetben optimalizációs kísérleteket hajtottunk végre. Meghatároztuk a vegyületek megoszlási-hányados (LogP) értékeit, illetve stabilitás vizsgálatot is végeztünk. A radiojelölt származékok melanin specifikusságának vizsgálatához három különböző sejtvonalat alkalmaztunk. B16-F10 egér eredetű, melanint-termelő melanomát, továbbá két, humán eredetű Melur és A375 amelanotikus melanoma sejtvonalakat.

Eredmények: Sikeresen előállítottunk két különböző kelátorral konjugált prokainamid származékokat. A DOTA-NAPamid, NODAGA-PCA és HBED-CC-PCA melanoma tracereket optimalizált körülmények között radiojelöltük. A nyomjelzett anyagok magas specifikus aktivitással és kiváló radiokémiai tisztasággal rendelkeztek. Megállapítottuk a vegyületek oktanol-PBS megoszlási hányados (LogP) értékét. Az *in vitro* eredmények kimutatták, hogy a három vegyület specifikusan kötődik a B16-F10 melanomás tumoros sejtekhez, de az általunk fejlesztett ⁶⁸Ga-NODAGA-PCA jelentősen magasabb halmozást mutatott, a másik két vegyülettel szemben.

Összefoglalás: Kidolgoztunk két Ga-68-cal jelölt PCA-származékokat, amelyek szelektíven dúsulnak melanint-termelő melanoma sejtekben, illetve összehasonlító vizsgálatokat végeztünk radiojelölt DOTA-NAPamid peptid származékkal B16-F10 sejteken. A vegyületek sejtekbe-jutási sebessége különböző, az eltérő transzport-folyamatok miatt, míg a NAPamid receptor mediáltan jut a sejtekbe, addig a PCA-származékok passzív diffúzióval. Megállapítottuk tehát, hogy a prokainamid származékok esetében a heterobifunkcionális kelátoraink farmakokinetikai módosítóként is szerepet játszottak és a kiválasztásukkal jelentős mértékben módosítani lehet a radioligandumok szervezeten belüli eloszlási profilját.

Farkasinszky Gergely

ISZKÉMIA-REPERFÚZIÓ IN VIVO TANULMÁNYOZÁSA (68)GA JELZETT PEPTIDEK ALKALMAZÁSÁVAL

Témavezető: Prof. Dr. Hunyadi János

DE ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék, Nukleáris Medicina nem Önálló Tanszék

Bevezetés: Angiogenezisnek nevezzük az új erek képződésének folyamatát. Megfigyelhető fiziológias körülmények között például a sebgyógyulásban vagy az egyedfejlődésben, de diszregulációja felfedezhető számos humán kórkép – köztük a tumoros megbetegedések, koszorúér elzáródás, retinopathia diabetica – során, melynek egyik lehetséges peptid biomarkere az aszparagin-glicin-arginin (NGR) szekvenciát magába foglaló peptid család. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az NGR peptidek a daganatok által expresszált APN/CD13 molekulához specifikusan kötődnek. A Ga-68 radionukliddal jelölt NGR peptidek lehetővé tehetik a neo-angiogenikus folyamatok preklinikai PET-tel történő, non-invazív képalkotását nem tumoros kórképek esetében is.

Módszerek: Az aminosav szekvenciák szilárd fázisú peptid szintézissel készültek el. Az NGR származékot, NOTA kelátorral konjugáltuk. Az elkészült ligandumot RP-HPLC-vel tisztítottuk és fagyasztva szárítottuk. Szerkezetazonosításra MS-t használtunk. Elvégeztük az optimalizációs jelölési kísérleteket gallium-68-cal szobahőmérsékleten és 95°C-on is. A patkányok (Fischer-344) (n=5) bal szemét ellátó arteria centralis retinae-t sebészileg lekötöttük egy sebészeti varrófonál-hurok alkalmazásával. A csomó megfeszítésével az iszkémia kiváltható és a kívánt ideig fenntartható (90 perc) továbbá annak meglazításával megszüntethető. Ez a módszer alkalmas a reperfúzió során bekövetkező károsodások kialakítására. Az operáció után egy nappal, intravénásan (laterális farki véna) injektáltuk a jelölt radioligandot (150 µl fiziológias sóoldatban 15 MBq aktivitást) a műtéten átesett és műtetlen kontrol (n=2) csoportoknak. A megfelelő inkubációs idő (90 perc) eltelte után a radiofarmakon eloszlást *in vivo* PET (MiniPET-II small animal PET scanner) és CT (Micro-CT) kamera segítségével határoztuk meg.

EREDMÉNYEK: Sikeresen szintetizáltunk egy NOTA kelátorral konjugált NGR-származékot. A 68Ga-NOTA-NGR vegyületet magas specifikus aktivitással (5,13-5,95 GBq/µmol) és kiváló radiokémiai tisztasággal (95%<) sikerült előállítanunk mindegyik esetben. Megállapítottuk, hogy a kvantitatív jelölési tartomány a származék esetében 10 µmol/dm³ koncentráció felett érhető el. Meghatároztuk a vegyület oktanol-PBS megoszlási hányados (LogP) értékét. A kísérleti állatok műtéten átesett bulbusán szignifikánsan (p<0,05) magasabb farmakon felvételt tapasztaltunk (SUV_{mean}) az egészségeshez (belső kontroll), illetve a műtetlen kontrollhoz képest. A western blot analízis megerősítette a neo-angiogenikus markerek (APN/CD13) jelenlétét.

KÖVETKEZTETÉS: A fentebb felvázolt alkalmazás alkalmas az I/R mediált receptor expresszió *in vivo* tanulmányozására patkány szem modellen. Ez lehetőséget teremt a modern diagnosztikus módszerek fejlesztésében különböző patofiziológiai területeken.

Medgyesi Barbara

A ROSACEÁS BŐR TELJES TRANZKRIPTOM ANALÍZISE

Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea

DE ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék, Bőrgyógyászati Allergológiai Nem Önálló Tanszék

A mikrobiológiai és kémiai milió (faggyú, verejték, pH) figyelemre méltó különbségeket mutat az egészséges bőr topográfiailag eltérő területein. A bőr immunológiai barriert korábban egységesnek tekintették, ez azonban az utóbbi idők kutatási eredményeinek tükrében megdőlni látszik; kutatócsoportunknak jelentős különbségeket sikerült feltárnia topográfiailag eltérő bőrrégiók immunaktivitásában, mely magyarázatot adhat bizonyos immunmediált bőrbetegségek karakterisztikus lokalizációjára.

Korábbi munkánk folytatásaként célunk az egészséges, faggyúmirigyben gazdag (SGR, sebaceous gland rich) bőrminták és e bőrrégióban megjelenő gyulladással járó bőrbetegségben szenvedő, rosaceás (Ros) betegek bőrmintáinak vizsgálata volt. Teljes transzkriptom analízist végeztünk 8 SGR és 8 Ros mintán a két régió közötti génexpressziós különbségek megismerése érdekében RNA Seq technikával. Az StrandNGS szoftver segítségével elkészített heatmapen és PCA (Principle Component Analysis) grafikonon a két mintacsoport egyértelműen elkülönült egymástól. Vizsgálataink előtt, az általánosan elfogadott módszernek megfelelően a minimum kétszeres és szignifikáns expressziós különbséget mutató géneket szűrtük ki. Ennek a kritériumnak összesen 1873 gén felelt meg, melyből 1389 magasabb, míg 484 alacsonyabb expressziót mutatott a Ros mintákban az SGR-hez viszonyítva.

Ezen gének pathway analízisét a Cytoscape program ClueGo applikációjával végeztük el. A fokozottan reprezentált gének elsősorban a következő csoportokba tartoztak: lipid- és celluláris metabolizmus, immunrendszer által mediált mechanizmusok, barrier funkciók és sejtkapcsoló struktúrák. A további vizsgálatainkban e csoportokból tervezzük bizonyos gének expressziójának validálását mRNS-szinten qPCR-ral, illetve a jelentős különbséget mutató egyes molekulákat fehérjeszinten, immunhisztokémiával is célunk detektálni.

Eredményeink megerősítik, hogy a rosacea egy immun-mediált bőrbetegség, mely kizárólag a zsíros bőrrégió alakul ki, és feltételezésünk szerint, az atópiás dermatitishez hasonlóan, a bőr immunrendszer kóros működése mellett jelentős barrier defektusok is hozzájárulnak a betegség patogeneziséhez.

Dr. Aradi Zsófia

**KÜLÖNBÖZŐ ETIOLÓGIÁJÚ GYULLADÁSOS MOZGÁSZERVI MANIFESZTÁCIÓK
JELLEMZÉSE SJÖGREN-SZINDRÓMÁS BETEGEINKNÉL**

Témavezető: Dr. Szántó Antónia

DE ÁOK Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék

Bevezetés: A Sjögren-szindróma több szervrendszert érintő autoimmun betegség, amely elsősorban az exocrin mirigyeket érinti, szem-és szájszárazsággal jár. A kórképre jellegzetes antitestek az Ro(SSA) és a La(SSB). Irodalmi adatok alapján a Sjögren-szindrómás betegek egyik leggyakoribb extraglandularis tünete a non-erosiv polyarthrititis, míg a betegek egy részénél a kisízületi arthritis erosiv jellegű, mely valójában rheumatoid arthritis társulását jelenti.

Anyagok és módszerek: Kutatási témám a Sjögren-szindróma különböző etiológiájú gyulladással járó mozgásszervi manifesztációinak jellemzése, melyhez pilot-studyként tudományos diákköri munkámat használom fel, de mind a betegszám, mind pedig a vizsgált paraméterek bővítésével. Mostani kutatásunk során a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológia Tanszékén gondozott összes Sjögren-szindrómás beteg adatait elemezzük, és vizsgáljuk a különböző etiológiájú ízületi érintettségek jellemzőit, azok összefüggéseit a Sjögren-szindróma egyéb jellegzetes tüneteivel és a társuló autoimmun kórképekkel, valamint immunszuppresszív terápiájukat is rögzítem. A betegek demográfiai jellemzői mellett immunszerológiai és gyulladással járó paramétereik feldolgozását is végzem. Ugyanakkor, a polyarthritises betegek ACR-EULAR szerinti re-klasifikációját is végzem, megfigyelve, hogy az új klaszifikációs rendszer alapján hány beteg kerül át a Sjögren-polyarthritises csoportból a Sjögren-szindrómához társuló rheumatoid arthritis csoportba, ezáltal saját beteginkre nézve prognosztikai faktorokra is fény derülhet.

Kutatás jelentősége: Kutatásunk felhívja a figyelmet arra, hogy a Sjögren-szindrómás betegek gondozása a rheumatoid arthritis kialakulásának lehetősége miatt is fontos, annak érdekében, hogy időben biztosítsuk a megfelelő kezelést, megakadályozva, illetve lassítva az erosiv elváltozások létrejöttét.

Budai Dóra

MYOSITIS-SPECIFIKUS AUTOANTITESTEKSEL RENDELKEDZŐ POLYMYOSITISES ÉS DERMATOMYOSITISES BETEGEK TÚLÉLÉSÉNEK TANULMÁNYOZÁSA

Témavezető: Dr. Dankó Katalin

DE ÁOK Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák (IIM) szisztémás, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető autoimmun betegségek. A betegség klinikopathológiai osztályozása alapján az IIM-on belül a polymyositis (PM), a dermatomyositis (DM), a zárványtestes myositis (inclusion body myositis, IBM), a gyermekkori (juvenilis) myositis (JPM, JDM), az overlap myositis (OM) és a nekrotizáló autoimmun myopathia (NAM) különíthető el. A NAM csoporthoz a tumorról társult myositis (cancer-associated myositis, CAM), a sztatinindukálta myopathia és az infectioindukálta myopathia alcsoportok tartoznak.

A betegség klinikopathológiai osztályozása mellett immunszerológiai csoportosításra is lehetőség van, amelynek alapjául a myositis-specifikus (MSA) és myositis-asszociált (MAA) antitestek szolgálnak. A MSA-ek és MAA-ek az IIM-s betegek 90%-ában vannak jelen. A myositis-asszociált antitestek - anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-U1, U2, U3-RNP, anti-SSA, anti-SSB - overlap-myositis esetén detektálhatóak, amikor az IIM mellett más autoimmun betegséggel is rendelkezik az adott beteg. A myositis-specifikus antitestek csak az IIM-ban találhatóak meg, és az izomrostok citoplazmájában, vagy sejtmagjában található protein ellen képződnek. Az immunszerológiai csoportosítás a korábbi klinikopathológiai felosztással szemben lehetővé teszi homogén alcsoportok létrehozását, amelyen belül a klinikai tünetek, a terápiára adott válasz és a prognózis egyaránt hasonló. Az alábbi myositis-specifikus antitesteket különböztetjük meg: anti-szintetáz antitestek (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-EJ, anti KS, anti-Ha, anti-Zo), dermatomyositis-specifikus antitestek (anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE, anti-MDA-5), immunmediált nekrotizáló myopathia-specifikus antitestek (anti-SRP, anti-HMGCR), zárványtestes myositis-specifikus antitest (anti-cN1A) és a legújabb antitestek (anti-FHL-1, anti-PUF60).

Munkánk célkitűzése a Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológia Tanszékén gondozott myositis-specifikus autoantitessel rendelkező polymyositises és dermatomyositises betegek túlélésének vizsgálata. Az adatgyűjtés a MedSol/e-Medsol rendszer segítségével retrospektíven fog történni. Az alábbi adatok gyűjtését tervezzük: név, születési dátum, nem, autoantitest típusa, myositis altípusa, diagnózis minősítése (definitív/valószínű/ lehetséges), életkor a diagnózis felállításakor, utolsó kontroll/halálozás dátuma (követés hossza), diagnózis/adekvát terápia késése (első tünet jelentkezésétől számítva), szisztémás tünetek jelenléte a betegség diagnosztizálásakor (Raynaud tünet, arthralgia/arthritis, dysphagia/gastrointestinalis érintettség, cardialis érintettség, respiratoricus érintettség, ILD, calcinosis), dohányzás, kórlefolyás típusa (akut/monofázisos/polifázisos/krónikus), halálozás esetén a halál oka (cardiovascularis, cerebrovascularis, pulmonalis, tumor,

infekció, nem betegség specifikus). Az adatgyűjtést követően a poly- és dermatomyositises betegek, ezenbelül a különféle MSA-tel rendelkező alcsoportok egymással történő összehasonlítását, myositis-specifikus antitesttel nem rendelkező myositises betegekből kontrollcsoport létrehozását, és a vizsgált MSA pozitív csoportokkal történő összehasonlítását tervezzük.

Molnár Anna

T SEJTEK KARAKTERIZÁLÁSA HUMÁN BŐR KÜLÖNBÖZŐ RÉGIÓIBAN

Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea

DE ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék, Bőrgyógyászati Allergológiai Nem Önálló Tanszék

Tanszékünk korábbi eredményei alapján a zsíros bőrben nagy számmal megjelenő T sejtek feltehetően a regulatórikus T sejtek (Treg) és a nem gyulladásozó, úgynevezett apathogén Th17(β) alcsoportokba tartoznak. A sejtek pontos alcsoport analízise, a regulatórikus (TRM) és effektor memória (TEM) T sejtek megoszlása, illetve hajlati bőrben való vizsgálata azonban még nem történt meg. Zsíros, száraz és nedves bőr biopsziás minták DNáz/ kollagenáz emésztése, majd filteres szűrése után a kapott sejt szuszpenzióból áramlási-citometriás módszerrel végezzük a vizsgálatot. A Treg sejtek arányát, majd ezen populáción belül a memória sejtek arányát fogjuk vizsgálni. A TRM és TEM sejteket egymástól a CD69, CD103 és CD11a markerek jelenléte alapján különítjük el (a TRM sejtek mindhárom markerre pozitívak). Vizsgáljuk a sejtek aktivitását Treg aktivációs markerek jelenlétének meghatározásával. Az IL-17/IL10 termelő Th17(β) sejteket CD161 sejt felszíni markerük, transzkripciós faktoruk segítségével valamint citokin termelésük meghatározásával azonosítjuk. Vizsgáljuk továbbá a T sejtek antigén specificitását, a kommenzális mikroorganizmusokra adott specifikus T sejt válaszokat. A kutatás végeredményeként jelentős, új általános immunológiai ismeretekre tehetünk szert, hiszen eddig még egy kutatócsoport sem foglalkozott azzal, hogy normál bőrben található T sejtek eloszlását, funkcióját topográfiai szinten vizsgálja.

Dr. Szabó Katalin

MYOSITIS ALCSOPORTOK VIZSGÁLATA A SZEMÉLYRE SZABOTT KEZELÉS TEKINTETÉBEN

Témavezető: Dr. Griger Zoltán

DE ÁOK Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék

Bevezetés: Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák a harántcsíktolt izmok immunmediált gyulladásával jellemezhető heterogén, szisztémás autoimmun betegségek. A humorális és celluláris immunitás zavaraként megjelenő autoantitestek segítséget nyújthatnak a klasszifikációban, valamint az egyes alcsoportok prognózisának becslésében. A mai kutatások eredményei azt támasztják alá, hogy a genotípus, szerotípus és fenotípus között szoros összefüggés észlelhető, amire alapozva lehetőségünk nyílik egy klinikoszerológiai osztályozásra. Ezen túlmenően gyakran társul a myositis más kötőszöveti betegségekkel is, pl. rheumatoid arthritissel, szisztémás sclerosissal. Mindezen alcsoportok eltérő klinikai képpel, szervi manifesztációkkal, kezelésre adott válasszal és prognózissal bírnak.

Célkitűzés: Munkánk során célunk a különböző myositises alcsoportok elkülönítése, illetve gyulladásos myopathiakon belüli heterogén betegekből homogén betegcsoportok létrehozása. Az egyes alcsoportokon belül megvizsgáljuk a klinikai sajátosságokat, szervi érintettségeket, genetikai markereket, ethipathogenezist, terápiára adott választ, illetve a várható prognózist. A Debrecenben gondozott myositises betegek adatait össze kívánjuk vetni, más nemzetközi irodalomban leírt eredményekkel.

Módszerek: A Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott betegek klinikai, laboratóriumi, illetve a követéses vizsgálatainak során adatokat gyűjtünk az egyes alcsoportok kórlefordulásáról, terápiára való válaszáról, majd az így kapott eredményeket, a megfelelő statisztikai próbákkal elemezzük.

A kutatás jelentősége: A kutatás eredményeként a jövőben a betegség felismerésekor az alcsoportok identifikálásával hasznos prediktív markereket nyerhetünk, ami lehetővé teszi a személyre szabott kezelés alkalmazását a gyulladásos myopathiákban.

Dr. Nagy Gábor

TUMOR NEKRÓZIS FAKTOR GÁTLÓ BIOLÓGIKUMOK ÉS AZ ELLENÜK TERMELT ANTITESTEK VIZSGÁLATA IMMUNOLÓGIAI BETEGSÉGEKBEN

Témavezető: Dr. Antal-Szalmás Péter

DE ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézet

Bevezetés: A tumor nekrozis faktornak (TNF) fontos szerepe van az immunológiai betegségekből, köztük a rheumatoid arthritis, a spondylitis ankylopoetica (SPA), a psoriasis és az arthritis psoriatica (PSA) pathomechanizmusában. A TNF ellenes terápia esetén a különböző monoklonális antitestek megakadályozzák, hogy a TNF elindítsa és fenntartsa a gyulladásos folyamatot. Vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy a leggyakrabban használt infliximab (IFX), adalimumab (ADL) és etanercept (ETN) anti-TNF szerek, illetve az ellenük termelt antitestek mérésére alkalmas ELISA kit-ek milyen analitikai paraméterekkel rendelkeznek, alkalmasak-e rutin felhasználásra, illetve van-e különbség az egyes biológikumok immunogenitásában.

Módszerek: Összesen 253 beteg szérumát vizsgáltuk háromféle ELISA módszerrel, a betegek közül 132-en szenvednek psoriasisban, 65-en RA-ban, 45-en SPA-ban, 11-en PSA-ban. A vizsgálatokhoz a Promonitor IFX, ADL, ETN, anti-IFX, anti-ADL és anti-ETN reagens kitéket használtuk.

Eredmények: Az elvégzett vizsgálatokban azt találtuk, hogy a reprodukálhatóság minden esetben megfelelő volt. A torzítást adalimumab gyógyszer meghatározással végeztük el, a teszt jelentősen nem torzított. Az anti-ADL mérés gyógyszer interferencia vizsgálatánál már 0,04 µg/ml-es gyógyszer koncentrációnál csak 59%-os volt a visszanyerés. A rheuma faktor pozitív mintáknál nem mutattunk ki interferenciát. A gyógyszer koncentrációkat vizsgálva az ETN-nél a psoriasis és az RA (medián: 4,213 µg/ml vs. 2,326 µg/ml), valamint a psoriasis és SPA betegcsoportok között (medián: 4,213 µg/ml vs. 1,819 µg/ml) az eltérés szignifikáns volt (p-érték = 0,008 és 0,013). A gyógyszer ellenes antitestek esetén azt találtuk, hogy IFX ellen a psoriasisban szenvedő betegek 14%-a, RA-ban 17%-a, SPA-ban 4%-a, PSA-ban 0%-a termelt antitestet. Az ADL a psoriasisban szenvedő betegek 15%-a, RA-ban 23%-a, SPA-ban 11%-a, PSA-ban 0%-a esetén váltott ki antitest választ. ETN ellenes antitestet egy esetben sem mutattunk ki.

Összefoglalás: A hat teszt analitikai paramétereit megfelelőnek találtuk, azonban a gyógyszer ellenes antitest kimutatásakor a gyógyszer jelenléte ennél a módszernél interferenciát okozhat, ezért javasolt először a gyógyszer koncentrációt meghatározni