

Országos intézetek

Dél-Pesti Centrumkórház

Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet

Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet

Nyírő Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet

Országos Klinikai Idegtudományi Intézet

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet

Országos Onkológiai Intézet

Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet

Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos
Traumatológiai Intézet

Dél-Pesti Centrumkórház



Össejt-biológiai kutatások és terápiás alkalmazásuk

1. A tudományos eredmény rövid leírása

A vértképző (HSC) és a mesenchymalis (MSC) őssejtek eredetének, fejlődésének, és plaszticitásának vizsgálata. Ezen őssejtek esetleges terápiás alkalmazhatóságának igazolása preklinikai állatmodelleken, különös tekintettel a porc regenerációra és az I-es típusú diabetes kezelésére.

2. A tudományos eredmény részletes leírása

Az Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet kutatói hazai kollaborációban megállapították, hogy a Notch jelátviteli rendszer kulcsszerepet játszik a HSC-k önfenntartó osztódásának szabályozásában, gátolva az egyes leánysejtek differenciálódását, így az őssejt készlet idő előtti kimerülését stresszhelyzetben. A galektin-1, egy intracelluláris lektin pedig elsősorban a HSC myeloid irányú differenciálódás gátolja, így akadályozva a gyulladásos folyamatok kontroll nélküli fokozódását. Legsikeresebb és legelismertebb munkánk az I-es típusú diabetes egy lehetséges őssejt terápiájának kidolgozása egér modellben. Igazoltuk, hogy a csontvelői HSC-k-in vitro kultúrában feldúsított MSC-kel együtt adva – elindítják a hasnyálmirigy endogén regenerációját a cukorbeteg állatokban. A keletkező béta-sejtek tartósan megfelelő mennyiségű inzulint termelnek, ami biztosítja a vércukorszint normalizálódását. Az újonnan keletkezett, kivétel nélkül recipiens eredetű, funkcionáló béta-sejteket az MSC-k - immunszuppresszív aktivitásuk révén - az autoreaktív T sejtek újabb támadásával szemben is képesek megvédeni, így gátolva a betegség kiújulását.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók

Hegyi Beáta, Kudlik Gyöngyi, Matula Zsolt, Monostori Éva, Pálóczi Katalin, Sági Bernadett, Uher Ferenc, Urbán S. Veronika, Vas Virág

4. Referenciák

Vas V., Szilágyi L., Pálóczi K., Uher F.: Soluble Jagged-1 is able to inhibit the function of its multivalent form to induce hematopoietic stem cell self-renewal in a surrogate in vitro assay. **J Leukoc Biol**, 2004, 75:714-720.

Vas V., Fajka-Boja R., Ion G., Dudics V., Monostori É., Uher F.: Biphasic effect of recombinant galectin-1 on the growth and death of early hematopoietic cells. **Stem Cells**, 2005, 23:279-287.

Urbán SV., Kiss J., Kovács J., Gócza E., Vas V., Monostori É., Uher F.: Mesenchymal stem cells cooperate with bone marrow cells in therapy of diabetes. **Stem Cells**, 2008, 26:244-253.

Sági B., Maraghechi P., Urbán S. V., Hegyi B., Szigeti A., Fajka-Boja R., Kudlik Gy., Német K., Monostori É., Gócza E., Uher F.: Positional Identity of Murine Mesenchymal Stem Cells Resident in Different Organs is Determined in the Post-Segmentation Mesoderm. **Stem Cells Dev**, 2012, 21:814-828.

Az allogén csontvelő-átültetést követő thromboticus microangiopathia prediktív tényezőinek vizsgálata

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Prospektív, konsekutív kohorszvizsgálatunk keretében elsőként vizsgálatuk a komplementrendszer aktivitásának longitudinális változásait az allogén vértépező összejt-átültetés (tx) utáni első 100 napban, és írtunk le szoros összefüggést a terminális komplement aktivációs komplex (sC5b-9) korai emelkedése és az összejt-transzplantációhoz társult thromboticus microangiopathia (TA-TMA) későbbi kialakulása között. Eredményeink alapján a sC5b-9 korai (kiindulási szintől a +28. napra) emelkedése, a legtöbb szövődmény kialakulása előtt, 100%-os szenzitivitással jelezte előre a későbbi TA-TMA-t.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

A TA-TMA felismerése és kezelése nagy kihívást jelent összejt-transzplantáció után. Célul tűztük ki a TA-TMA incidenciájának vizsgálatát, elemeztük a komplement biomarkerek longitudinális változásait, valamint vizsgálatuk a komplementaktiváció és a TA-TMA kialakulása közötti összefüggéseket. Megfigyeléseink alapján a TA-TMA egy gyakori szövődmény allogén tx után, incidenciája egy 8%-tól (8/100) 20%-os (20/100) skálán változott a különböző diagnosztikus kritériumrendszertől függően. Munkacsoportunk elsőként igazolta, hogy sC5b-9 korai emelkedése, a legtöbb szövődmény kialakulása előtt, 100%-os szenzitivitással prediktálja a későbbi TA-TMA kialakulását. 2020-ban első megfigyeléseinket egy független, prospektív kohorsz vizsgálattal validáltuk (N=67), amely alapján a sC5b-9 korai emelkedése a későbbi TA-TMA kialakulásának független prediktora. A sC5b-9 volt az egyetlen komplement paraméter, amely longitudinális vizsgálata során szignifikáns változásokat találtunk a TA-TMA kialakulásával összefüggésben. A teljes kohorszban jellemzően a TA-TMA graft-versus-host betegség és/vagy vírus reaktiváció után jelentkezett. A csökkentett toxicitású kondicionáló kezelés után a betegek nagy részénél a TA-TMA egy enyhe, önkorlátozó formában zajlott, szervkárosodásra utaló jelek nélkül, és calcineurin inhibitorok elhagyása vagy váltása után a betegek nagy részénél a TA-TMA oldódott. A sC5b-9 komplement aktivációs marker és a TA-TMA aktivitását jelző többi paraméter monitorozása segítheti a klinikust a TA-TMA korai felismerésében, és lehetővé teheti a kiválasztott betegek számára az optimális kezelést.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Horváth Orsolya, Kriván Gergely, Kállay Krisztián, Kassa Csaba, Sinkó János, Horváth Máté, Csordás Katalin, Stréhn Anita, Prohászka Zoltán, Mező Blanka, Sinkovits György, Csuka Dorottya, Veszely Nóra

4. Referenciák.

Horváth O, Kállay K, Csuka D, Mező B, Sinkovits Gy, Kassa Cs, Stréhn A, Csordás K, Sinkó J, Prohászka Z, Kriván G.: Early increase in complement terminal pathway activation marker sC5b-9 is predictive for the development of thrombotic microangiopathy after stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**, 2018, 24: 989-996.

Mező B, Horváth O, Sinkovits Gy, Veszeli N, Kriván G, Prohászka Z. Validation of early increase in complement activation marker sC5b-9 as a predictive biomarker for the development of thrombotic microangiopathy after stem cell transplantation. **Front Med**, 2020. Epub. PMID 33117830

Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet



Új eszközös terápiák a klinikai elektrofiziológiában

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Új szív-aritmológiai eszközös terápiás lehetőségek klinikai vizsgálatai: kardiális reszinkronizációs terápia alternatív (szívcsúcson keresztüli endocardiális) ingerlési lehetősége kamrai asynchronia kezelésére szívelégtelen betegekben ill. pitvarfibrilláció transzkatóteres ablációjával foglalkozó vizsgálatok a pitvarfibrilláló betegek életminőségének javítása érdekében.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Az Országos Kardiológiai Intézet szerzői elsőként írták le a szívelégtelen, bal Tawara szárblokkos betegek laterális falának transzapikális, szívcsúcson keresztüli endocardiális ingerlési módját. Minimál invazív módszert fejlesztettek ki olyan betegekben, akiknél a klasszikus 'gold standard' reszinkronizáció sinus coronarius rendszeren keresztül kivihetetlen volt (elzáródás, disszekció, oldalág hiány), ill. a sebészi epicardiális elektróda felvarrás korábbi műtéti öszenövések miatt kivihetetlen volt. Vizsgálták a módszer közép és hosszútávú eredményeit, mortalitási és trombembóliás eseményeket.

Paroxysmális pitvarfibrilláló betegekben hasonlították össze két katéter-ablációs módszer (cryoballon és rádiófrekvenciás nyomásmérő szenoros katéter) hatékonyságát, klinikai kimenetelét, vizsgálták a bal pitvari remodellinget ablációt követően, és elsőként közöltek 2 éves utánkövetései adatokat. Vizsgálták továbbá a transszeptális katéterezéskor keletkező iatrogen septum defectus incidenciáját, spontán záródási rátáját.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Szili-Török Tamás, Kassai Imre, Kardos Attila, Földesi Csaba László, Mihálcz Attila, Székely Andrea, Erdei Tamás, Dénes Mónika, Temesvári András, Lengyel Mária, Kis Zsuzsanna, Nagy Zsófia

4. Referenciák.

Kassai, I., Földesi, C., Székely, A., Szili-Török, T.: New method for cardiac resynchronization therapy: Transapical endocardial lead implantation for left ventricular free wall pacing. **Europace**, 2008, 10:882-883.

Kassai, I., Földesi, C., Székely, A., Szili-Török, T.: Alternative method for cardiac resynchronization: transapical lead implantation. **Ann Thor Surg**, 2009, 87:650-652.

Mihálcz, A., Kassai, I., Kardos, A., Theuns, D., Szili-Török, T.: Comparison of the efficacy of two surgical alternatives for cardiac resynchronization therapy: Trans-apical versus epicardial left ventricular pacing. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, 2012, 35: 124-130.

Kis Z., Arany A., Győri G., Mihálcz A, Kardos A, Földesi C, Kassai, I., Szili-Török T.: Long-term cerebral thromboembolic complications of transapical endocardial resynchronization therapy. **J Int Card Electrophysiol**, 2017, 48:113-120.

Műbillentyű thrombosis és infectiv endocarditis korszerű ellátása

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Műbillentyű beültetés után ritka, de életet veszélyeztető szövődmény a billentyű thrombosisa, és endocarditise. Ezen szövődmények mielőbbi felismerését és korszerű ellátását tűztük ki célul.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

A műbillentyű thrombosis ritka (gyakorisága 0,1–4%), de igen magas mortalitású szövődménye a műbillentyű beültetésnek. Hagyományos terápiája műtéti műbillentyű csere, ami igen nagy, akár 70%-os mortalitással is járhat. Az Országos Kardiológiai Intézet vizsgálatainak célja a thrombolysis eredményességének, és biztonságosságának vizsgálata, olyan betegekben, akiknél nem kontraindikált a thrombolysis. Megállapítottuk, hogy sem a műbillentyű típusa, sem a mérete, sem pedig a beteg NYHA stádiuma nem befolyásolta a lysis sikerességét, ennek alapján kontraindikáció hiányában első vonalbeli terapia lehet műbillentyű thrombosisos betegek kezelésénél. Eredményeinknek köszönhetően a thrombolysis ezen betegekben IIa szintű ajánlás a jelenlegi európai irányelvek szerint.

Az infectív endocarditis a műbillentyűvel élő betegek 1-6%-át érinti, a korszerű sebészi és antibiotikus kezelés ellenére is magas mortalitású betegség. Vizsgálataink részben a betegség epidemiológiájának feltérképezésére, részben új módszerek, mint a 3D transoesophagealis echocardiográfia diagnózisban betöltött szerepének vizsgálatára irányulnak.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Lengyel Mária, Borbás Sarolta, Dénes Mónika, Nagy András, Pál Mátyás, Temesvári András, Vándor László

4. Referenciák.

Nagy A., Dénes M., Lengyel M.: Predictors of the outcome of thrombolytic therapy in prosthetic mitral valve thrombosis: A study of 62 events. **J Heart Valve Dis**, 2009,18: 268-275.

Lengyel M., Vándor L.: The role of thrombolysis in the management of left-sided prosthetic valve thrombosis: A study of 85 cases diagnosed by transesophageal echocardiography. **J Heart Valve Dis**, 2001, 10: 636-649.

Lengyel M., Fuster V., Keltai M., Roudau, R., Schulte H.D., Seward J.B., Chesebro J.H., Turpie A.G.G.: Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: A role for thrombolytic therapy. **J Amer Coll Card**, 1997, 30: 1521-1526.

Lengyel M.: The impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: Experience of 31 cases and review of the literature. **J Heart Valve Dis**, 1997, 6: 204-211.

Ischaemiás poszt kondicionálás szívizom infarktusban

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Vizsgálatainkkal elsőként igazoltuk az irodalomban, hogy a szív távirányított ischaemiás poszt kondicionálása jelentős mértékben csökkenti az infarktusos terület nagyságát az infarktus sertésmodelljében.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Az infarktus kiterjedése jelentősen befolyásolja a betegek rövid és hosszú távú túlélését. A jelenlegi kezelési stratégia középpontjában az infarktus következtében elhalt szívizom kiterjedésének csökkentése áll a lehető leggyorsabban elvégzett reperfúziós kezeléssel. Annak ellenére, hogy miokardiális infarktusban egyértelműen bizonyított a reperfúziós kezelés mortalitást csökkentő hatása, mégis számolni kell a reperfúziós károsodással is, mint az endothel károsodás okozta no-reflow jelenség, a miokardiális nekrozis és apoptózis. A jelenséget, ami során a miokardium rövid ideig tartó ischaemiás inzultusra adaptációs és protektív válasszal reagál, "ischaemiás prekondicionálásnak" nevezzük.

Vizsgálataink egyértelműen bizonyították, hogy sertésekben a RIP reverzibilis elzárásával létrehozott szívizom infarktusban a koszorúér megnyitása után közvetlenül elvégzett távirányított poszt kondicionálás a nem létfontosságú alsó végtagon elvégzett reverzibilis ischaemia-reperfúziós ciklusokkal szignifikáns mértékben csökkentette a miokardiális infarktus kiterjedését a kontroll állatokhoz képest:

- Az első 72 órában 15 alkalommal meghatározott szérumban kreatinin-foszfoforináz érték ábrázolásával elkészített grafikon alatti terület szignifikánsan kisebb volt a poszt kondicionált csoportban, mint a kontroll csoportban, és ez a poszt kondicionált csoportban az infarktusos terület 26%-os csökkenését reprezentálta
- A gadolinium kontraszt MR a late enhancement jelenségét vizsgálva ugyancsak az infarktusos terület 22%-os csökkenését igazolta
- A szövettani vizsgálat szintén az infarktusos terület szignifikáns csökkenését igazolta a poszt kondicionált csoportban a kontroll csoporthoz képest.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

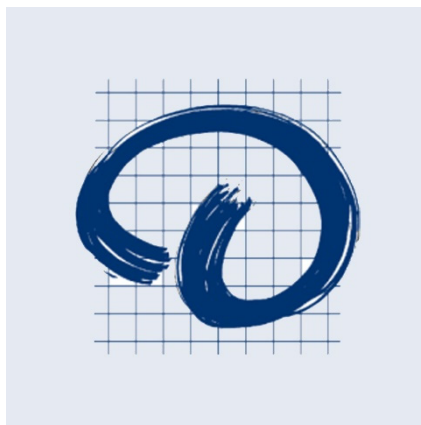
Vértesaljai Márton, Piroth Zsolt, Fontos Géza, Ablonczy László, Andréka Péter

4. Referenciák.

Vértesaljai M., Piroth Z., Fontos G., Andréka G., Font G., Szánthó, G., Lueff S., Réti M., Masszi, T., Ablonczy, L., Juhász E.D., Simor T., Turner M.S., Andréka, P.: Drugs, gene transfer, signaling factors: A bench to bedside approach to myocardial stem cell therapy. **Heart Fail Rev**, 2008, 13: 227-244

Andréka G., Vértesaljai M., Szánthó G., Font G., Piroth Z., Fontos G., Juhász E.D., Székely L., Szelid Z., Turner M.S., Ashrafian H., Frenneaux M.P., Andréka, P.: Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs. **Heart**, 2007, 93: 749-752.

Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet



Nem-konvencionális jelátvivő anyagok az idegrendszerben: a purinerg és kannabinerg szignalizáció szerepének igazolása

1. A tudományos eredmény rövid leírása

Purinerg és kannabinerg jelátviteli útvonalak feltérképezése az idegrendszerben; új gyógyszer-célpontok azonosítása központi idegrendszeri kórképekben

2. A tudományos eredmény részletes leírása

Kutatócsoportunk munkássága úttörő szerepet játszott az agy energiaellátásának zöméért felelős ATP által közvetített purinerg jelátvitel feltérképezésében a központi idegrendszerben. Így elsőként mutattuk ki az ATP felszabadulását idegi aktivitás során az agyban, jellemeztük az extracelluláris purinok szövetközi inaktivációját és felfedeztük az ATP-érzékeny P2 receptorokat az idegvégződéseken - mindez alapvető módon járult hozzá az ATP univerzális jelátvivő anyagként játszott szerteágazó szerepének megértéséhez. Az utóbbi két évtized kiemelkedő eredménye az ioncsatorna-szerű P2X7 receptorok részvételének igazolása volt a neurotransmitter felszabadulás szabályozásában, illetve központi idegrendszeri betegségek (többek között depresszió, szkizofrénia, autizmus) állatkísérletes modelljeiben. A fenti felfedezésekre a hazai és nemzetközi gyógyszeripar is felfigyelt és fejlesztési projekteket alapozott: így a P2X7 receptorokat gátló, „first-in-class” antidepresszáns gyógyszer fejlesztése jelenleg klinikai fázisban van. Kutatócsoportunk emellett jelentős nemzetközi visszhangot kiváltó eredményeket ért el egy másik nem-konvencionális idegi hírvivő molekulacsoport, az endokannabinoidok agyi szerepének feltárásában: számos agyi területen elsőként mutatta ki a CB1- és egyéb kannabinoid receptorok részvételét a gátló és serkentő neurotransmitter felszabadulás modulációjában meghatározó módon hozzájárulva ezáltal az endokannabinoid szignalizációról alkotott jelenlegi tudásunkhoz.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók

Sperlágh Beáta, Köfalvi Attila, Csölle Cecilia, Heinrich Attila, Horváth Gergely, Göllöncsér Flóra, Otrokocsi Lilla, Kittel Ágnes, Baranyi Mária

4. Referenciák

Sperlágh B, Illes P. P2X7 receptor: an emerging target in central nervous system diseases. **Trends Pharmacol Sci.** 2014 35(10):537-47. doi: 10.1016/j.tips.2014.08.002.

Horváth G, Otrokocsi L, Beko K, Baranyi M, Kittel Á, Fritz-Ruenes PA, Sperlágh B. P2X7 Receptors Drive Poly(I:C) Induced Autism-like Behavior in Mice. **J Neurosci.** 2019 Mar 27;39(13):2542-2561. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1895-18.2019

Köfalvi A, Rodrigues RJ, Ledent C, Mackie K, Vizi ES, Cunha RA, Sperlágh B. Involvement of cannabinoid receptors in the regulation of neurotransmitter release in the rodent striatum: a combined immunochemical and pharmacological analysis. **J Neurosci.** 2005 25(11):2874-84. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4232-04.2005.

A nem-szinaptikus ingerületátvitel felfedezése és kutatása az agy információátvitelében

1. A tudományos eredmény rövid leírása

A nem-szinaptikus ingerületátvitel elméletének megalkotása és igazolása a központi idegrendszerre ható gyógyszerek fő támadáspontjaiként

2. A tudományos eredmény részletes leírása

A nem-szinaptikus ingerületátvitel kiemelkedő nemzetközi visszhangot kiváltó, és az egész idegtudomány nézőpontját áthangoló elméletének megalkotása Vizi E. Szilveszter nevéhez fűződik az MTA KOKI Gyógyszerkutatási Osztályán. Ezen úttörő felismerés szerint az agyban az idegsejtek közötti kémiai ingerületátvitel nem korlátozódik az idegvégződések közötti morfológiai értelemben definiált struktúrákra, a szinapszisokra, hanem azokon kívül is folyik információátadás, az extraszinaptikus receptorok és transzporterek révén. Mivel a szinapszisban a transzmitterek magas koncentrációban szabadulnak fel, a konvencionális gyors, szinaptikus transzmissziót az alacsony affinitású, de gyors választ kiváltó ligand-aktiválta ioncsatornák, elsősorban a glutamát és a GABA receptorok közvetítik. A legtöbb gyógyszer azonban, amelyet ma a központi idegrendszeri betegségek kezelésére használnak, nem a szinaptikus, hanem a nagy affinitású, nemszinaptikus receptorokon és transzportereken keresztül hat. A különböző receptorok nemszinaptikus lokalizációjának felismerése és számos extraszinaptikusan lokalizált transzporter felfedezése elvezetett bennünket az kémiai ingerületátvitel mechanizmusáról alkotott elképzeléseink megváltozásához. Neurokémiai és morfológiai megfigyelések bizonyították, hogy a neuronok aktivitása folyamatos, preszinaptikus, tónusos befolyás alatt van, amelyet ugyancsak legtöbbször extraszinaptikus receptorok közvetítenek. Így az idegrendszerben az információ nemcsak digitális, hanem analóg módon is terjed. Erre ma már számos példát láthatunk az agyban, de a periférián is, illetve nagy jelentőségű az idegrendszer és az immunrendszer közötti sokrétű kapcsolatban.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók

Vizi E. Szilveszter, Kiss János, Lendvai Balázs, Zelles Tibor, Ilia Elenkov, Haskó György, Mike Árpád, Zsilla Gabriella

4. Referenciák

Vizi ES. Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in the central nervous system. **Pharmacol Rev.** 2000 52(1):63-89.

Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. **Pharmacol Rev.** 2000 52(4):595-638.

Vizi ES, Zsilla G, Caron MG, Kiss JP. Uptake and release of norepinephrine by serotonergic terminals in norepinephrine transporter knock-out mice: implications for the action of selective serotonin reuptake inhibitors. **J Neurosci** 2004 Sep 8;24(36):7888-94. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1506-04.2004

**Nyírő Gyula Országos Pszichiátriai és
Addiktológiai Intézet**



Neuroimmunológiai eltérések és kognitív működések pszichiátriai betegségekben

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

A perifériás gyulladás és a kognitív zavar között összefüggés van szkizofréniában és depresszióban is. Ebben a kórokozók molekuláris mintázatait felismerő receptorok (Toll-Like Receptors, TLRs) szerepe kritikus, egyben befolyásolva az agyi mikroglia aktivációját. A kognitív terápia ezt normalizálja.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Az elsődleges immunválasz kulcsszereplőjeként azonosított molekuláris mintázattal felismerő receptorok a stresszválasz kialakulásában is fontosak, különösen a TLR4. A TLR4 fokozott aktivációja mutatható ki szkizofrén és major depresszióban szenvedő betegek monocitáiban és limfocitáiban. Az immunaktiváció egyik kiindulópontja a bél eredetű bakteriális riboszóma-örökítőanyag megjelenése a betegek keringésében a stresszreakció alatt (16S rDNS). Sikeres kezelés hatására a TLR-aktiváció normalizálódik, a perifériás gyulladás csökken, ezzel párhuzamosan a figyelmi és memóriafunkciók is javulnak. A TLR molekulák kifejeződését az antipszichotikumok is befolyásolják: a hallucinációkat és a kognitív szétesettséget enyhítő hatásuk részben a TLR2-kifejeződés fokozása révén valósul meg. Depresszióban nemcsak a perifériás immunválasz változik meg, de az agyban található mikroglia sejtek is fokozott aktivitást mutatnak. A figyelemmel és az emlékezéssel kapcsolatos prefrontális és hippocampalis területek kifejezetten érintettek a traumatikus stresszválasz alatt. Fronto-limbikus agyi funkciózavar a stresszre jellemző molekuláris mintázattal együtt normalizálódik kognitív-viselkedésterápia hatására.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Az Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet munkatársai Kéri Szabolcs, Kelemen Oguz, Szabó Csilla, Hua Li, valamint Einat Levy (Haifa)

4. Referenciák.

Levy-Gigi E, Szabó C, Kelemen O, Kéri S.: Association among clinical response, hippocampal volume, and FKBP5 gene expression in individuals with posttraumatic stress disorder receiving cognitive behavioral therapy. **Biol Psychiatry**, 2013, 74:793-800. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.017.

Kéri S, Szabó C, Kelemen O.: Expression of Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. **Brain Behav Immun**, 2014, 40: 235-43. doi: 10.1016/j.bbi.2014.03.020.

Kéri S, Szabó C, Kelemen O.: Antipsychotics influence Toll-like receptor (TLR) expression and its relationship with cognitive functions in schizophrenia. **Brain Behav Immun**, 2017, 62: 256-264. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.011.

Li H, Sagar AP, Kéri S. Translocator protein (18kDa TSPO) binding, a marker of microglia, is reduced in major depression during cognitive-behavioral therapy. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 2018,83:1-7. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.12.

Országos Klinikai Idegtudományi Intézet



Az Alzheimer-kór és az epilepszia kapcsolata

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Az epilepsziás rohamok és az epileptiform kérgi kisülések az Alzheimer-kór gyakori komorbid tényezői, amelyek jelentősen rontják a betegek életminőségét és gyorsítják a kognitív hanyatlás progresszióját. A rohamok és a kérgi hiperaktivitás gyógyszeres terápiája az Alzheimer-kór kezelésének új, ígéretes irányvonalává vált.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Az Alzheimer-kór (AK) a neurokognitív betegségek között a leggyakoribb forma. Az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben történt vizsgálatainkban 24-órás Holter-EEG segítségével kimutattuk, hogy a betegek negyedében epilepsziás roham detektálható, főként olyan betegeknél, akik magasabb edukációs fokkal rendelkeznek, a demencia fiatalabb életkorban kezdődik, hosszabb ideje fennáll és súlyosabb stádiumú. Megállapítottuk, hogy a rohamok főként motoros tünetekkel nem járó, temporális eredetű, komplex-parciális rohamok. A rohamok jelenléte a precuneus nevű agyterület fokozott atrófiájával párosul. A betegek felében epileptiform aktivitást (EA) regisztráltunk, epilepsziás rohamok nélkül is. Az EA főként a frontotemporális területeken jelentkezett, erős bal oldali túlsúllyal, főként a lassú-hullámú alvás időszakában. Követéses vizsgálattal igazoltuk, hogy az AK betegek kognitív tünetei EA jelenléte esetén gyorsabb romlanak. A világon az elsőként végeztünk intrakraniális elektróda beültetést és EEG vizsgálatot demenciában szenvedő beteg esetében. Az intrakraniális vizsgálat során kimutattuk, hogy demens betegek esetében úgy is előfordulhat epilepsziás működészavar, hogy a skalp elvezetésekkel erre utaló aktivitás nem látható. Igazoltuk továbbá, hogy a 24-órás Holter-EEG vizsgálat biztonsággal, könnyen és magas szenzitivitási értékkel végezhető az AK-hoz kötött epilepszia kimutatásában, továbbá számos fontos diagnosztikában és prognózis követésben is használható marker leírására alkalmas. Eredményeink az AK, az alvás és az epilepszia közt fennálló erős kapcsoltsági viszonyra hívják fel a figyelmet, amely a későbbiekben segítheti az AK kognitív tüneteinek és progressziójának megértését, továbbá egy új gyógyszeres támadáspontot is jelent.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Horváth András, Szűcs Anna, Barcs Gábor, Papp Anikó, Fabó Dániel, Eröss Lóránd, Kamondi Anita

4. Referenciák.

Horváth A, Szűcs A, Csukly G, Sákovics A, Stefanics G, Kamondi A: EEG biomarkers of Alzheimer's disease: a critical review. **Front Biosci**, 2018, 1: 183-220.

Horváth A., Szűcs A., Hidasi Z., Barcs G., Kamondi A.: Prevalence, semiology and risk factors of epilepsy in Alzheimer's disease: an ambulatory-EEG study. **J Alzheimer's Dis**, 2018, 63:1045-1054.

Horváth A., Szűcs A., Barcs G., Kamondi A.: Sleep EEG detects epileptiform activity in Alzheimer's disease with high sensitivity. **J Alzheimer's Dis**, 2017, 56: 1175-1183.

Horváth A., Szűcs A., Barcs G., Noebels JL, Kamondi A.: Epileptic seizures in Alzheimer's disease: a review. **Alzheimer Dis Assoc Dis**, 2016, 30: 186-192.

Koponyaűri aneurysmák oki terápiája áramlásvezérelt minimálisan invazív módszerekkel

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Bizonyítottuk a vérzésveszélyes agyi értágulatok (aneurysmák) kialakulásában lokális áramlási tényezők meghatározó szerepét. Ennek alapján elméletileg javasoltuk és a gyakorlatban bevezettük az aneurysmák minimálisan invazív kezelését az ereken keresztül beültethető áramlás módosító eszközökkel, melyek hatásának modellezésére és a kezelés virtuális tervezésére software csomagot fejlesztettünk.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

A korábban fejlődési rendellenességként értelmezett agyi aneurysmák keletkezési mechanizmusában feltételeztük az érfalegyes pontjainak aránytalan áramlási terhelését. Ennek háttérében computeres szimulációval aneurysmát hordozó érszakaszokon a fali nyíróerőt növelő másodlagos áramlásokat mutattunk ki a későbbi aneurysma kialakulásának helyén majd klinikai esetek szimulációval bizonyítottuk a lokálisan emelkedett fali nyíróerő és térbeli nyíróerő-grádiens kóroki szerepét. Eredményeink alapján Európában és a világon az elsők között vezettük be a klinikai gyakorlatba olyan, az érrendszerbe implantálható eszközök használatát, melyek az áramlás normalizálásával az aneurysma spontán gyógyulását eredményezik. Az ilyen eszközök alkalmazásának optimalizálására komplex szimulációs software-t fejlesztettünk, mely alkalmas a fenti módszerrel végzett kezelés pontos tervezésére és eredményének modellezésére.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Kulcsár Zsolt, Marosfői Miklós, Berentei Zsolt, Csippa Benjámin, Závodszy Gábor, Paál György, Szikora István (Országos Klinikai Idegtudományi Intézet)

4. Referenciák.

Csippa, B., G. Závodszy, G. Paál, et al.: A new hypothesis on the role of vessel topology in cerebral aneurysm initiation. **Comput Biol Med**, 2018, 103: 244-251.

Kulcsár, Z., A. Ugron, M. Marosfői, et al.: Hemodynamics of cerebral aneurysm initiation: the role of wall shear stress and spatial wall shear stress gradient. **Am J Neuroradiol**, 2011, 32:587-94.

Szikora, I., Z. Berentei, Z. Kulcsár, et al.: Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device. **Am J Neuroradiol**, 2010, 31: 1139-47.

Szikora, I., Turányi E, Marosfői M.: Evolution of flow-diverter endothelialization and thrombus organization in giant fusiform aneurysms after flow diversion: a histopathologic study. **Am J Neuroradiol**, 2015, 36: 1716-20.

Závodszy G., Csippa B., Paál Gy., Szikora I.: A novel virtual flow diverter implantation method with realistic deployment mechanics and validated force response. **Int J Numer Method Biomed Eng**, 2020, 36: e3340.

Az agyi cavernomák sugársebészete

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet a sheffieldi National Centre for Stereotactic Radiosurgery-vel kollaborációban igazolta a cavernomák sugársebészetének hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát nagy beteganyagon

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Az agyi cavernomák érfejlődési rendellenességnek tekinthetők, melyek vérzést vagy epilepsziát okozhatnak. Főleg a mély elokvens területek cavernomái veszélyesek, mivel a vérzések és újrávérzések jelentős neurológiai károsodást okozhatnak, mikrosebészeti eltávolításuk kockázatos. A sugársebészeti kezelés számos agyi pathológia kezelésének hatékony minimálisan invazív módja. A cavernomák sugársebészeti kezelésének hatékonysága évtizedek óta vitatott. A fő probléma az, hogy - ellentétben az angiomákkal, illetve a tumorokkal – a kezelés hatékonysága radiológiai módszerekkel nem igazolható. A kezelés újrávérzést megelőző protektív hatása csak statisztikai módszerekkel, nagy beteganyagon, hosszú követési idővel igazolható. Jelenleg megbízható, konzervatív illetve sebészeti beteganyaggal összehasonlító prospektív vizsgálat nem áll rendelkezésre. Munkacsoportunk, a sheffieldi, illetve a kisebb debreceni, beteganyagot elemezve, valamint az irodalmi adatok kritikus elemzésével, a retrospektív vizsgálatok korlátait figyelembe véve, meggyőző adatokat szolgáltatott nagy beteganyagon, hosszú követési idővel a sugársebészeti kezelés hatékonyságáról, illetve biztonságosságáról. A kezelést követő 2 éven belül az újrávérzési kockázat drasztikusan csökken a természetes kórlefolyáshoz képest úgy, hogy a kezelés mellékhatásaként kialakuló tartós neurológiai károsodás ritka és enyhe.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Nagy Gábor, Erőss Loránd, Matthias Radatz, Jeremy Rowe, Kemény András

4. Referenciák.

Nagy G, Razak A, Rowe JG, Hodgson TJ, Coley SC, Radatz MWR, Patel UJ, Kemény AA.: Stereotactic radiosurgery of deep-seated cavernous malformations: A move towards more active early intervention. **J Neurosurg**, 2010, 113: 691-699. doi: 10.3171/2010.3.JNS091156.

Nagy G, Kemény AA. Radiosurgery of cerebral cavernomas. **J Neurosurg Sci**, 2015, 59:295-306.

Nagy G, Burkitt W, Stokes SS, Bhattacharyya D, Yianni J, Rowe JG, Kemény AA, Radatz MWR.: Contemporary radiosurgery of cerebral cavernous malformations. Part 1: Treatment outcome for critically located hemorrhagic lesions. **J Neurosurg**, 2019, 130:1817-1825. doi: 10.3171/2017.5.JNS17776.

Nagy G, Stokes SS, Erőss LG, Bhattacharyya D, Yianni J, Rowe JG, Kemény AA, Radatz MWR.: Contemporary radiosurgery of cerebral cavernous malformations. Part 2: Treatment outcome for hemispheric lesions. **J Neurosurg**, 2019, 130: 826-1834. doi: 10.3171/2018.2.JNS171267.

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet



Receptor tirozin-kináz gátlók hatásának vizsgálata tumorokban

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Az antiangiogén receptor tirozin-kináz gátlók hatása tumormodell-függő, valamint hatékonyságukat meghatározza intratumorális eloszlásuk. Mátrix-asszociált lézer deszorpciós ionizációs képalkotó tömegspektrometriával (MALDI-MSI) optimalizálni tudjuk a gyógyszerek dózisértékét és ütemezését, és ezzel antivaszkuláris és antitumorális hatásukat.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Antiangiogén receptor tirozin-kináz gátlók (RTKI-k) tumorelles és antivaszkuláris tulajdonságait vizsgáltuk az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben különböző tumormodellekben. Malignus pleurális mesothelioma (MPM) esetében a nintedanib hatását vizsgáltuk in vitro és in vivo. Kísérleti eredményeink azt mutatták, hogy a nintedanib gátolta az MPM sejtek növekedését és migrációját in vitro, ortotopikus xenograft egérmódelben pedig szignifikánsan gátolta a VEGF-A expressziótól függetlenül a humán MPM növekedését és a tumorok angiogenezisét, valamint növelte az egerek túlélését. Öt további receptor tirozin-kináz inhibitor (motesanib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, vatalanib) antitumorális és antivaszkuláris hatásait is vizsgáltuk különböző tumormodellekben, és összevetettük azok intratumorális eloszlásával mátrix-asszociált lézer deszorpciós ionizációs képalkotó tömegspektrometriával (MALDI-MSI). Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy az antiangiogén RTKI-k hatása tumormodell-függő. A tumor élő részében detektált gyógyszerkoncentráció összefügg azok tumornövekedés-gátló és antiangiogén hatásával. Az angiogenezis gátlók elleni elsődleges rezisztenciához hozzájárul a tumorszövetbe való csökkent behatolásuk.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Döme Balázs, László Viktória, Török Szilvia, Kovács Ildikó, Kelemen Olga, Tisza Anna, Valkó Zsuzsanna, Rózsás Anita

4. Referenciák.

László V, Valkó Z, Kovács I, Ozsvár J, Hoda MA, Klikovits T, Lakatos D, Cziráok A, Garay T, Stiglbauer A, Helbich TH, Groger M, Tóvari J, Klepetko W, Pirker C, Grusch M, Berger W, Hilberg F, Hegedűs B, Döme B.: Nintedanib is active in malignant pleural mesothelioma cell models and inhibits angiogenesis and tumor growth in vivo. **Clin Cancer Res** 2018, 24:3729-3740.

Török S, Rezeli M, Kelemen O, Végvári A, Watanabe K, Sugihara Y, Tisza A, Marton T, Kovács I, Tóvari J, László V, Helbich TH, Hegedűs B, Klikovits T, Hoda MA, Klepetko W, Paku S, Marko-Varga G, Döme B.: Limited tumor tissue penetration contributes to primary resistance against angiogenesis inhibitors. **Theranostics** 2017, 7:400-412.

Török S, Végvári A, Rezeli M, Fehniger TE, Tóvari J, Paku S, László V, Hegedűs B, Rózsás A, Döme B, Marko-Varga G.: Localization of sunitinib, its metabolites and its target receptors in tumour bearing mice: a MALDI mass spectrometry imaging study. **Br J Pharmacol** 2015, 172:1148-63.

PD-1/PD-L1 expresszió vizsgálata tüdőrákban és azok agyi áttéteiben

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Tüdő adenocarcinómában a tumor nekrosis pozitívan korrelál a tumorsejtek és immunsejtek PD-L1, valamint az immunsejtek PD-1 expressziójával. Szignifikáns korrelációt találtunk a primer tüdőrákok és azok agyi áttétei között a PD-L1 pozitív tumorsejtek számát illetően.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet vezetésével elsőként írtuk le tüdő adenocarcinómában, hogy a tumor nekrosis szoros pozitív korrelációt mutat a tumorsejtek és az immunsejtek PD-L1, valamint az immunsejtek PD-1 expressziójával. 208 agyi áttéti minta vizsgálata során elsőként mutattuk ki, hogy az immunsejt infiltráció és különösen a peritumorális mononukleáris gyűrű jelenléte kedvező túléléssel párosul tüdő adenocarcinómában. Továbbá azt is kimutattuk, hogy a primer tumor sebészi eltávolítása és multiplex agyi áttét esetén az alacsony PD-1/PD-L1 expresszió kedvezőbb túléléssel jár. Primer tumor-agyi áttét adenocarcinoma mintapárok elemzése alapján elsőként közöltük, hogy a tumorsejtek PD-L1 expresszióját illetően szoros korreláció figyelhető meg a primer tüdőtumorkok és agyi áttéteik között, amit érdemben nem befolyásol a kemo-, radio- és szteroid terápia.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Moldvay Judit, Döme Balázs, Vadász Pál, Harkó Tünde, Rojkó Livia, Lohinai Zoltán, Téglási Vanda, Reiniger Lilla

4. Referenciák.

Reiniger L., Téglási V., Pipek O., Rojkó L., Glasz T., Vágvolgyi A., Kovalszky I., Gyulai M., Lohinai Z., Rásó E., Tímár J., Döme B., Szállási Z., Moldvay J.: Tumor necrosis correlates with PD-L1 and PD-1 expression in lung adenocarcinoma. **Acta Oncologica**, 2019, 58:1087-1094.

Téglási V., Reiniger L., Fábian K., Pipek O., Csala I., Bagó A.G., Várallyai P., Vizkeleti L., Rojkó L., Tímár J., Döme B., Szállási Z., Swanton C., Moldvay J.: Evaluating the significance of density, localization, and PD-1/PD-L1 immunopositivity of mononuclear cells in the clinical course of lung adenocarcinoma patients with brain metastasis. **Neuro-Oncology**, 2017, 19: 1058–1067.

Téglási V., Pipek O., Lózsa R., Berta K., Szüts D., Harkó T., Vadász P., Rojkó L., Döme B., Bagó A.G., Tímár J., Moldvay J., Szállási Z., Reiniger L.: PD-L1 expression of lung cancer cells, unlike infiltrating immune cells, is stable and unaffected by therapy during brain metastatization. **Clin Lung Cancer**, 2019, 20:363-369.e2. doi: 10.1016/j.clcc.2019.05.008. Epub 2019 May 15.

A légúti gyulladás és az oxidatív stressz vizsgálata tüdőbetegekben

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben végzett két évtizedes kutatómunkánk során a krónikus légúti gyulladás és az oxidatív stressz patofiziológiai szerepét és légúti biomarkerekkel való kimutathatóságát vizsgáltuk különböző tüdőbetegségekben.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Vizsgálataink fő célkitűzése a légúti gyulladás és az oxidatív stressz non-invazív monitorozása volt olyan biomarkerekkel, amelyek a diagnózis mellett a kórlefolyás és a prognózis megítélését is segíthetik. A vizsgálatok asztmában, krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD), cisztás fibrózisban, rosszindulatú tüdődaganatban, obstruktív alvási apnoeaban vagy tüdőátültetés után fellépő bronchiolitis obliterans szindrómában (BOS) szenvedő betegeken történtek. A kutatások eredményeként a kilégzett levegő nitrogén-monoxid koncentrációjának mérése, a kilégzett levegő kondenzátumának pH-mérése, a köpet eikozanoid, malondialdehid, szuperoxid-dizmutáz és kataláz aktivitásának mérése új és ígéretes módszerek lehetnek az asztmás és COPD-s betegek gyulladásos és redox folyamatainak nyomon követésére. Igazoltuk továbbá, hogy a tüdődaganatban vagy BOS-ban szenvedő betegek légúti citokin mintázata eltér az egészséges személyekben megfigyelttől, valamint, hogy a légúti eosinophiliát mutató COPD-s betegek a kórkép egy külön fenotípusába tartoznak, melyet nagyobb terápiás válasz-készség jellemez. Más munkáink során elsőként mutattuk ki, hogy a fiatalok körében egyre népszerűbb vízpipázás a cigarettázásnál is súlyosabb egészségkárosító hatással is járhat, illetve új, az irodalomban egyedülálló metodikát dolgoztunk ki a köpetből való RNS izolálás minőségi és mennyiségi javítására, amely a köpetből való génexpressziós vizsgálatok számára nyit meg új távlatokat és lehetőségeket a jövőben.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Antus Balázs, Barta Imre, Páska Csilla, Drozdovszky Orsolya, Simon Beatrix

4. Referenciák.

Simon B, Barta I, Gabor B, Paska C, Boszormenyi Nagy G, Vizi E, Antus B.: Effect of 5-year continuous positive airway pressure treatment on MMPs and TIMPs: implications for OSA comorbidities. **Sci Rep**, 2020,10:8609. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65029-6>.

Juhász A, Pap D, Barta I, Drozdovszky O, Egresi A, Antus B.: Kinetics of exhaled carbon monoxide after water-pipe smoking indoors and outdoors. **Chest**, 2017;151:1051-1057.

Antus B, Harnasi G, Drozdovszky O, Barta I. Monitoring oxidative stress during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using malondialdehyde. **Respirology**, 2014;19:74-79.

Antus B, Barta I, Kullmann T, Lazar Z, Valyon M, Horvath I, Csiszer E. Assessment of exhaled breath condensate pH in exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A longitudinal study. **Am J Respir Crit Care Med**, 2010;182:1492-1497.

Kilégzett levegő kondenzátum metodikai standardizálása

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

A kilégzett levegő kondenzátum, mint új, non-invazív pulmonológiai vizsgálómódszer metodikai kérdéseinek standardizálása, a módszer validálása és ennek az Európai Tüdőgyógyász Társaság (ERS) által támogatott nemzetközi ajánlások formájában való publikációja.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

A kilégzett levegő kondenzátum (EBC) gyűjtése teljesen non-invazív, egyszerű, a beteg számára megterhelést nem jelentő légúti mintagyűjtési módszer, melynek vizsgálatával a légutakban zajló gyulladásos folyamatok közvetlenül megítélhetők. A nemzetközi munkacsoport, Horváth Ildikó (Országos Korányi Pulmonológiai Intézet) vezetésével elsőként publikálta az új módszer standardizálására és az EBC-ben mérhető különböző gyulladásos mediátorok, biomarkerek mérésére vonatkozó szakmai irányelvet az ERS támogatásával. Új módszert dolgoztak ki az EBC egyik legfontosabb és legígéretesebb biomarkere az EBC kémhatása, azaz pH-ja pontos és reprodukálható mérésére (ún. CO₂ gáz standardizációs módszer), majd ezzel a metodikával számos mérést végeztek különböző tüdőbetegségben a légúti gyulladás nyomonkövethetőségének megítélésére. Az adenozinak, mint ismert gyulladásos mediátornak és bronchokonstriktor ágensnek első alkalommal való kimutatása asztmás betegek légúti mintájából szintén a munkacsoport nevéhez fűződik. Más vizsgálatokban igazolták az adenosin kóroki szerepét a terhelés-indukálta asztma és egyéb allergiás kórképekben patogenezisében is.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Horváth Ildikó, Huszár Éva, Barát Erzsébet, Antus Balázs, Kullmann Tamás, Vass Géza, Kollai Márk

4. Referenciák.

Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. **Eur Respir J**, 2017, 49, 1600965. doi: 10.1183/13993003.00965-2016.

Kullmann T, Barta I, Lázár Z, Szili B, Barát E, Valyon M, Kollai M, Horváth I.: Exhaled breath condensate pH standardised for CO₂ partial pressure. **Eur Respir J**, 2007, 29:496-501.

Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, et al. ATS/ERS Task Force on exhaled breath condensate: Methodological recommendations and unresolved questions. **Eur Respir J**, 2005, 26:523-548.

Huszár E, Vass G, Vizi E, Csoma Z, Barát E, Molnár Világos G, Herjavec I, Horváth I.: Adenosine in exhaled breath condensate in healthy volunteers and in patients with asthma. **Eur Respir J**, 2002,20:1393-1398.

Országos Onkológiai Intézet



Genetikai és genomikai kutatások örökletes daganatokban

1. A tudományos eredmény rövid leírása

A hazai molekuláris onkogenetikai kutatások (az onkogének és a tumorsuppresszorgének tanulmányozása) az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Osztályán kezdődtek (1986). Az örökletes daganatok kóreredete (rákhajlam) kutatása területén nemzetközileg is elismert eredményeket értek el.

2. A tudományos eredmény részletes leírása

Daganatból származó sejtenyészetekben kimutatták, hogy egyes onkogének kifejeződésének gátlásával a malignus fenotípus visszaszorítható, ami új daganatterápiás irányzat lehetőségét vetette fel (Oláh és mtsai, PNAS 1988). 1992-től a familiáris és örökletes daganatok genetikai (genomi) kóreredetének megismerése áll kutatásaik fókuszában (női és férfi emlő-, petefészek-, vastagbélrák, ritka daganatok). Nemzetközileg is elsők között írták le az örökletes emlő- és petefészekrák szindróma (HBOC) *BRCA1* és *BRCA2* rizikógénjeinek öröklött, kóroki variánsait (mutációkat) a daganatok halmozódását mutató családokban (öt közép- kelet-európai országban). Az örökletes vastagbélrák-szindrómák ismert génjeinek komplex elemzésével felfedezték a Lynch-szindróma új rizikógénjét (*EPCAM*, más néven *TACSTD1*). Az új generációs szekvenálás (NGS) bevezetésével (2012) hozzájárultak a sokgénés rákhajlam és rákkockázat megismeréséhez (élő nemzetközi együttműködés). Kutatási eredményeik alapozták meg a rákhajlam-diagnosztika hazai bevezetését (1995).

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók

Oláh Edit, Papp János, Járai-Köte Zsófia, Csókay Béla, Marco van der Looij, Orbán Tamás, Kovács Marietta Éva, Kökény Szabolcs, Sztán Marianna, Bozsik Anikó, Pócza Tímea, Vaszkó Tibor, 2019-től: Patócs Attila, Butz Henriett

4. Referenciák

Oláh E: Öröklött rákhajlam – Új korszak a daganatok genetikai hátterének megismerésében. *Székfoglaló a Magyar Tudományos Akadémián* (2013. október 16).

Csókay B et al.: High frequency of germ-line *BRCA2* mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. **Cancer Res**, 1999, 59: 995-998.

van Der Looij M et al.: Prevalence of founder *BRCA1* and *BRCA2* mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. **Int J Cancer**, 2000, 86: 737-740.

Orbán TI - Oláh E: Emerging roles of *BRCA1* alternative splicing. **Mol Pathol**, 2003, 56: 191-197.

Kovács ME et al.: Deletions removing the last exon of *TACSTD1* constitute a distinct class of mutations predisposing to Lynch syndrome. **Human Mut** 2009, 30:197-203.

Papp J et al.: Contribution of *APC* and *MUTYH* mutations to familial adenomatous polyposis susceptibility in Hungary. **Familial Cancer**, 2016, 85-97.

Bozsik A et al.: Complex Characterization of Germline Large Genomic Rearrangements of the *BRCA1* and *BRCA2* Genes in High-Risk Breast Cancer Patients – Novel Variants from a Large National Center. **Int J Mol Sci**, 2020, 30;21(13):4650. doi: 10.3390/ijms21134650

Sugárterápiás klinikai kutatások

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Központja több mint 25 éve kezdte meg az emlőrák sugárkezelésében a célzott, részleges, gyorsított emlő besugárzás (ún. akcelerált parciális emlő radioterápia) különböző lehetőségeinek prospektív klinikai kutatását. Hazai, majd nemzetközi együttműködésben végzett prospektív, fázis 2 és 3 klinikai tanulmányok vezetésével és kivitelezésével egy új kezelési lehetőség indikációs körének és technikai feltételeinek meghatározásában jelentős szerepet vállaltak. Klinikai kutatásaik jelenleg is érvényben lévő hazai és nemzetközi szakmai irányelvek alapját képezik.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

1996-98 között magyarországi prospektív, nem-randomizált, majd 1998 és 2004 között randomizált klinikai vizsgálatban igazolták a részleges, gyorsított emlő brachyterápia teljes emlő besugárzással összemérhető hatékonyságát és biztonságosságát. 2004 és 2009 között az Erlangeni Egyetemen közösen vezették az európai (GEC-ESTRO), multicentrikus randomizált vizsgálatot, ami nagy betegszámon igazolta a parciális emlő brachyterápia non-inferioritását és kedvező mellékhatás profilját. Kidolgozták a részleges emlőbesugárzás beteg beválasztási feltételeinek, valamint céltérfogat meghatározásának európai ajánlásait. Kidolgozták és fázis 2 klinikai vizsgálat keretében bizonyították a részleges emlőbesugárzás különböző külső besugárzási technikáinak (IMRT, IGRT, CyberKnife) hatékonyságát és biztonságosságát.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Polgár Csaba, Major Tibor, Fodor János, Takácsi-Nagy Zoltán, Mészáros Norbert, Kásler Miklós, Németh György

4. Referenciák

Polgár C, Major T, Fodor J, Németh G, Orosz Zs, Sulyok Z, Udvarhelyi N, Somogyi A, Takácsi-Nagy Z, Lövey K, Ágoston P, Kásler M: High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 2004, 60:1173-81

Polgár C, Fodor J, Órnagy T, Németh G, Lövey K, Orosz Zs, Sulyok Z, Takácsi-Nagy Z, Kásler M: Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma—5-year results of a randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 2007;69:694-702

Polgár C, Limbergen EV, Pötter R, et al: Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curietherapy-Europien Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group. **Radiother Oncol**, 2010, 94:264-73

Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al.: Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. **Lancet Oncol**, 2017, 18:259-68

Mészáros N, Smanyakó V, Major T, Stelczer G, Jánváry L, Kovács E, Bahéri M, Zaka Z, Pukancsik D, Takácsi-Nagy Z, Polgár C: Implementation of stereotactic accelerated partial breast irradiation using cyber-knife—technical considerations and early experiences of a phase ii clinical study. **Pathol Oncol Res**, 2020, 26:2307-13.

Redox tumorbiológiai kutatási eredményeink

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

A redox tumorbiológia, vagyis a rákos sejtekre jellemző jelátviteli utak redox szabályozásának és az oxidatív stressz onkológiai vonatkozásainak vizsgálata egy újonnan megismert tudományterület. A daganatos elváltozások genetikai definiáltságán túl az abnormális sejtnövekedés és sejtpusztulás kialakulásáért a sejten belüli redox egyensúly felborulása is felelős. A sejtek redox vezérlésének felderítésében az Országos Onkológiai Intézet úttörő szereppel bír. Kutatásaink hozzájárultak a fehérjék oxidatív poszttranszlációs módosulatainak karakterizálásához és azok sejtfunkciókat irányító szerepeinek megértéséhez, amely új utakat nyit meg célzott terápiák kidolgozására.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

A daganatsejtek egyedülálló redox biológiájának kiaknázása az onkológiai alap kutatás fókuszpontjába került. A reaktív kén származékok széleskörű élettani szerepének felismerése új irányt jelölt ki a redox biológiában, amely paradigmaváltást jelent a sejten belüli jelátvitel redox szabályozásának és az oxidatív stressz elleni védelemnek a molekuláris szintű értelmezésében. Kutatásaink egyik fókuszpontja a szervezetben termelődő kis jelátvivő molekula, a hidrogén-szulfid (H_2S) élettani és daganatpatológiai szerepének vizsgálata. Saját fejlesztésű módszerek segítségével alátámasztottuk, hogy a szervezet jelentős szulfid tartalékokkal rendelkezik biomolekulákhoz kötött állapotban, amelyek egyben a szulfid élettani hatásaiért felelős kölcsönható partnerek is. Metalloproteinek fémcentrumához való koordinációja enzimaktivitás gátláshoz és/vagy módosításhoz vezethet, amely a reaktív oxigén származékok termelődésének szabályozásában és az oxidatív stressz elleni védelemben irányító szereppel bír. A szulfid biológiai funkcióinak másik számottevő frontja a cisztein aminosav metabolizmusa és a fehérje ciszteinek oldalláncain létrejövő perszulfid és poliszulfid csoportok kialakulása. A perszulfidáció egy újonnan megismert oxidatív fehérje poszttranszlációs módosulat, amely enzimaktivitást moduláló hatásánál fogva vezérel kulcsfontosságú jelátviteli utakat, mint pl. a foszforilációs kaszkádokat (EGFR, PTEN, PTP1B, etc.). Továbbá megmutattuk, hogy a perszulfidáció kulcsszereplő a redox érzékeny fehérjék oxidatív stressz elleni védelmében és a sejtek oxidatív stressz utáni regenerálódásában. Kutatásaink előkészítették a jelenleg folyó szulfid/perszulfid donor alapú gyógyszerfejlesztési munkáinkat, illetve a transzszulfurációs enzimek terápiás célpontokként történő alkalmazását rossz prognózisú daganatok (emlő, hasnyálmirigy, tüdő, bőr daganatok) esetén.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Nagy Péter, Pálinkás Zoltán, Dóka Éva, Bogdándi Virág, Ditrói Tamás, Bíró Adrienn, Erdélyi Katalin, Czikora Ágnes, Garai Dorottya, Galambos Klaudia, Balog Noémi, Kásler Miklós

4. Referenciák.

Dóka É., Ida T., Dagnell M., Abiko Y., Luong NC., Balog N., Takata T., Espinosa B., Nishimura A., Cheng Q., Funato Y., Miki H., Fukuto JM., Prigge JR., Schmidt EE., Arnér ESJ., Kumagai Y., Akaike T., Nagy P.: Control of protein function through oxidation and reduction of persulfidated states. *Sci Adv*, 2020,6 : eaax8358.

Bogdándi V., Ditrói T., Báta IZ., Sándor Z., Minnion M., Vasas A., Galambos K., Buglyó P., Pintér E., Feelisch M., Nagy P.: Bioactivity nitrosopersulfide (ssno-) is a unique cysteine polysulfidating agent with reduction-resistant. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33:1277-1294.

Ditrói T., Nagy A., Martinelli D., Rosta A., Kozich V., Nagy P.: Comprehensive analysis of how experimental parameters affect H_2S measurements by the monobromobimane method. *Free Radic Biol Med*, 2019, 136:146-158.

Garai D., Rios-González BB., Furthmüller PG., Fukuto JM., Xian M., López-Garriga J., Obinger C., Nagy P.: Mechanisms of myeloperoxidase catalyzed oxidation of H_2S by H_2O_2 or O_2 to produce potent protein Cys-polysulfide-inducing species. *Free Radic Biol Med*, 2017, 113:551–563.

Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet



ORSZÁGOS
ORVOSI
REHABILITÁCIÓS
INTÉZET

Fejlett technológián alapuló eszközök alkalmazásának bevezetése a neuro-rehabilitációba

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

A neuro-rehabilitáció új lehetőségét jelenti a robotok alkalmazása. Az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet (OORI) orvos-mérnöki kutatási programja keretében az elsők között került kifejlesztésre centrális bénultak felső végtagi funkciófejlesztése céljából robotrendszer. A kutatók igazolták, hogy biztonságosan kivitelezhető a gyógytornász betanítása alapján a robottal végzett gyakorlatsor, illetve a robottal végzett, nagy ismétlésszámú, komplex gyakorlatsorok csökkentik a spaszticitást és javítják a felső végtagi funkciót.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Az aktív neurológiai és idegsebészeti ellátás jelentős fejlődésen ment keresztül az elmúlt két évtizedben. Elsősorban az akut stroke ellátásában alkalmazott thrombolysis és thrombectomy érint nagyszámú beteget. A rehabilitációban új módszerként a robotok és más computerizált interaktív terápiák jelentek meg. Az OORI Orvos-mérnöki kutatási programja az elsők között kezdte meg a kutatást és fejlesztést ezen a területen, még 2000-ben. Több Európai Unió és egyéb projekt keretében került kialakításra a Reharob Gyógytornáztató Rendszer, amely számos innovatív elemet tartalmaz. Több klinikai vizsgálatra is sor került. Ennek során a kutatók bizonyították, hogy a gyógytornász betanítása alapján, a robot által nagy ismétlés számban végzett komplex gyakorlatsorok csökkentik a spaszticitást, javítják a funkcionális állapotot trauma vagy stroke okozta agykárosodást követően. Ugyancsak igazolták a robottal végzett gyakorlatok felső végtagi funkciót javító hatását krónikus stádiumú, stroke-ot szenvedett betegeken. Eredményeikre több disszertáció épült, Cochrane review-ba is bekerült munkájuk, amelyet jelenleg is folytatnak a robotrendszer továbbfejlesztésével. A munkában állandó partnerként vesz részt a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem (BME), emellett projektenként változóan hazai és külföldi partnerek. A program révén kialakult egy egészségügyi és egy mérnöki csoport, akik felkészültek arra, hogy bevezessék a robottechnológiát a hazai rehabilitációba. Az elmúlt időszakban járást segítő exoskeletonnal is kezdődtek klinikai vizsgálatok.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

OORI részéről: Fazekas Gábor, Péter Orsolya, Tavaszi Ibolya, Horváth Mónika, Dénes Zoltán, Cserhádi Péter, a BME részéről Tóth András, Stépán Gábor, Arz Gusztáv.

4. Referenciák.

Fazekas G, Horváth M, Tóth A.: A novel robot training system designed to supplementary upper limb physiotherapy of patients with spastic hemiparesis **Int J Rehabil Res**, 2006, 29:251-4.

Fazekas G, Horváth M, Troznai T, Tóth A.: Robot-mediated upper limb physiotherapy for patients with spastic hemiparesis - a preliminary study. **Rehabil Med**, 2007, 39:580-582.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet



Az osteoporosis talaján kialakult combnyaktáji törések okai, következményei és megelőzése

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Munkacsoportunk (ORFI-Mayo Clinic) kimutatta, hogy az osteoporotikus combnyaktáji törések kialakulásában a csonttömeget csökkentő betegségek kisebb, míg az elesést elősegítő kórállapotok nagyobb szerepet játszanak. A proximális femurtörések utáni egy éven belüli mortalitás igen magas. Az elindított Nemzeti Osteoporosis Programmal a fracturák számát jelentősen mérsékelni tudtuk, ennek része volt az esésfrekvenciát csökkentő egyensúlyjavító tréningprogramunk bevezetése.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

A népegészségügyileg kiemelkedő metabolikus csontbetegség, az osteoporosis alacsony csontdenzitás értékekkel, és sok szenvedést okozó csonttörésekkel jellemezhető. Az egyedülálló kutatási lehetőségekkel rendelkező rochesteri Mayo Klinikán arra kerestük a választ, hogy mik az osteoporotikus combnyaktáji törések kockázati tényezői, illetve a legfontosabb következményei. A magasan citált publikációkban megállapítottuk, hogy a proximális femurtörések kockázatát a csonttömeget csökkentő belgyógyászati betegségek több mint kétszeresére, ugyanakkor az elesést elősegítő kórállapotok közel hétszeresére növelik, a két rizikócsoporthoz együttesen mintegy 72%-os járulékos kockázatot tulajdonítunk. Férfi betegek hosszútávú túlélési analízise alapján igazoltuk, hogy a combnyaktáji töréseket követő extramortalitás a törés utáni első 12 hónapban következik be, az a kontrollal szemben egy évnél 36%-os volt. A magas halálozás oka a fractura és a társbetegségek együttthatása. Az itthon elindított sokirányú Nemzeti Osteoporosis Program eredményeképpen az osteoporosis széleskörű gyógyszeres kezelésével az összes fractura gyakoriságát néhány év alatt jelentősen csökkenteni tudtuk. A proximális femurtörések száma például több mint a felére esett vissza, és evvel együtt a törésfüggő hospitalizáció is számottevően csökkent. Bizonyítottuk, hogy az ORFI-ban elindított egyensúlyjavító tréning programmal az esések száma, és ezáltal a törések kialakulása jelentősen csökkenthető.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Poór Gyula, Mikó Ibolya, Szerb Imre, Lakatos Péter, Szekeres László, Takács István, Héjj Gábor, Bender Tamás, L. Joseph Melton (Mayo Clinic, Rochester, MN)

4. Referenciák.

Poór Gy; Atkinson E J O'Fallon W M; Melton L J III: Predictors of hip fractures in elderly men. **J Bone Miner Res**, 1995, 10: 1900-1907.

Poór Gy; Atkinson E J; Lewallen D G; O'Fallon W M; Melton L J III: Age-related hip fractures in men: Clinical spectrum and short-term outcomes. **Osteoporosis Int**, 1995, 5: 419-426.

Poór Gy; Atkinson E J; O'Fallon W M; Melton L J III: Determinants of reduced survival following hip fractures in men. **Clinical Orthop Rel Res**, 1995, 319: 260-265.

Lakatos P, Tóth E, Szekeres L, Poór Gy., Héjj G, Marton I, Takács I: Comparative statistical analysis of osteoporosis treatment based on Hungarian claims data and interpretation of the results in respect to cost-effectiveness. **Osteoporosis Int**, 2014, 25: 2077–2087.

Mikó I; Szerb I; Szerb A; Bender T; Poór Gy: Effect of a balance-training programme on postural balance, aerobic capacity and frequency of falls in women with osteoporosis: A randomized controlled trial. **J Rehabilitation Med**, 2018, 50: 542-547.

Arthritisek patogenezisének, diagnosztikájának és terápiájának kutatásában elért eredményeink

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

A rheumatoid arthritis patogenezisében az anti-CCP termelés genetikai asszociációját, valamint az IL-6 molekula fontos szerepét sikerült igazolni. A bevezetett ízületi ultrahang technikával az arthritisek korai diagnosztikája vált lehetővé. A biológiai terápia a felnőtt- és gyermekkori immun-mediált ízületi gyulladások kezelésében hazánkban forradalmi áttörést hozott. A köszvény kialakulásában az ólomexpozíció patogenetikai fontosságát bizonyítani tudtuk.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Az ORFI diagnosztikai és kutatólaboratóriuma, valamint a klinikai centrum évtizedek óta kiemelten foglalkozik a gyulladásos ízületi betegségekkel, vagyis az arthritisekkel. Ezek közül kiemelkedik a rheumatoid arthritis, ahol igazoltuk, hogy a legfontosabb immunszerológiai marker az anti-ciklikus citrullinált peptid (anti-CCP) és a HLA DRB1 szubtypusok közös epitóp hordozása között szoros asszociáció áll fenn. A kórképben a szolúbilis interleukin-6 (IL-6) receptor patogenetikai jelentőségét is bizonyítottuk. Az arthritisek és az enthesitisek korai diagnosztikájában az ízületi ultrahang vizsgálat eredményes alkalmazhatóságát sikerült demonstrálnunk. A citokinek képződését gátló biológiai terápia közleményeink szerint egyértelműen hatékony volt a felnőtt- és gyermekkori arthritisek progressziójának megakadályozásában. Az arthritis urica (köszvény) patogenezisére vonatkozó vizsgálataink a szubklinikus ólomexpozíciónak a renális-tubuláris húgysavkiválasztás gátlása révén létrejövő purinanyagcsere-zavar kialakulását bizonyították.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Az ORFI arthritis munkacsoportjának korábbi és jelenlegi tagjai: Merétey Katalin, Falus András, Brózik Márta, Hodinka László, Mituszova Mila, Balogh Zsolt, Bálint Péter, Mandl Péter, Gergely Péter jr., Juhász Péter, Mester Ádám, Sevcic Krisztina, Orbán Ilonka, Bazsó Anna, Kiss Emese, Poór Gyula

4. Referenciák.

Mandl P, Supp G, Baksa G, Radner H, Studenic P, Gyebnár J, Kurucz R, Niedermayer D, Aletaha D, Bálint PV, Smolen JS: Relationship between radiographic joint space narrowing, sonographic cartilage thickness and anatomy in rheumatoid arthritis and control joints. **Ann Rheum Dis** 2015; 74: 2022-2027.

Sevcic K, Orbán I, Brodszky V, Bazsó A, Balogh Zs, Poór Gy, Kiss E.: Experiences with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry. **Rheumatology (Oxford)**. 2011, 50:1337-1340.

Polgár, A., Brózik, M., Tóth, S., Holub, M., Hegyi, K., Kádár, A., Hodinka, L., Falus, A.: Soluble interleukin-6 receptor in plasma and lymphocyte culture supernatants of healthy individuals and patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **Med Sci Monit** 2000, 6: 13-18.

Poór, Gy., Nagy Zs., Schmidt, Zs., Brózik, M., Merétey, K., Gergely, P. jr.: Genetic background of anticyclic citrullinated peptide autoantibody production in Hungarian patients with rheumatoid arthritis. **Ann NY Acad Sci** 2007, 1110, 23-32.

Poór Gy, Mituszova M: Saturnine gout. **Baillieres Clin Rheumatol**, 1989, 3:51-61.

Patogenetikai kutatási eredményeink a csontok Paget-kórjában

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI) munkacsoportja hazai beteganyagban, nemzetközi kollaborációban leírta, hogy Paget-kórban a sequestome1 (SQSTM1) gén mutációinak gyakorisága – elsősorban a P392L – a kontrollhoz képest szignifikánsan magasabb. Az irodalomban elsőként publikáltuk az interferon jelátviteli útvonal fokozott génexpresszióját a betegségben, ami virális tényezők patogenetikai szerepét támasztja alá. A Paget-kór prevalenciájának általunk igazolt európai csökkenése ugyancsak infektív faktorok változó fontossága mellett szól. A betegség általunk felállított patogenetikai modelljében a genetikai predispozíció, a lokális vírusinfekció induktív hatásával Paget-kór kialakulását eredményezheti.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

A ritka csontbetegségek közé sorolható Paget-kór a koponya, a törzs- és a végtagcsontok kóros megvastagodásával, következményes súlyos mozgáskorlátozottsággal és szervi szövődényekkel jellemezhető. Ezek hátterében a nagyszámú, hyperaktív, óriás osteoclastok állnak, melyek akár száz sejtmagot is tartalmazhatnak. A betegség patogenezisének alapvető kérdése, hogy abban milyen szerepet játszanak a genetikai, illetve a virális tényezők. Paget-kóros betegeinkben az SQSTM1 gén mutációinak gyakoriságát a kontrollhoz képest szignifikánsan magasabbnak találtuk, és a mutációk többsége P392L volt. Ezek a mutációk az SQSTM1 ubikvitin-asszociált doménjében az osteoclastok RANKL-NF κ B szignalizációs útvonalán fontos p62 fehérjemolekula ubikvitin-kötő affinitásának és proteaszóma degradációjának elvesztésével, annak túléléséhez, és így fokozott osteoclastogenezishez vezethetnek.

Munkacsoportunk az irodalomban elsőként írta le az interferon jelátviteli útvonal (INF- α , - β , - γ , receptorok, szignálmolekulák) fokozott génexpresszióját a betegségben, amit fehérjeszinten is megerősítettünk. Mivel az interferonok a szervezet vírusok elleni védekezésének meghatározó elemei, ezen rendszeresen citált eredményeink a Paget-kór virális hipotézisét támasztják alá. Emellett szól a betegség európai prevalenciájának csökkenését igazoló nemzetközi publikációnk is, mely az infektív tényezők csökkenő hatását valószínűsíti. A betegség patogenezisének hipotetikus modelljében tehát a genetikai predispozíció fokozott szignalizációhoz vezethet az osteoclastokban, ami lokális vírusinfekció induktív szerepével Paget-kór kialakulását eredményezheti. Munkánk klinikai jelentőségét az SQSTM1 egynukleotidos polymorfizmusok és a különböző vírusfertőzések (pl. kutyaszopornyica vírus) szűrése adja a Paget-kórra való hajlam kimutatására.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Poór Gyula, Donáth Judit, Vastag Gyula, Rásonyi Rita, Balla Bernadett, Gergely Péter jr., Nagy Zsolt, Fornet Béla, Stuart Ralston (Glasgow) Cyrus Cooper (Southampton)

4. Referenciák.

Donáth J, Balla B, Pálkás M, Rásonyi R, Vastag Gy, Alonso N, Larraz BP, Vallet M, Stuart HR, Poór Gy: Pattern of SQSTM1 gene variants in a Hungarian cohort of Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int.* 2020 Sep 25. doi: 10.1007/s00223-020-00758-4

Nagy Zs; Gergely P jr; Donáth J; Borgulya G; Csanád M; Poór Gy: Gene expression profiling in Paget's disease of bone: up-regulation of interferon signaling pathways in pagetic monocytes and lymphocytes. *J Bone Miner Res*, 2008, 23: 253-259.

Poór Gy, Donáth J, Fornet B, Cooper C: The epidemiology of Paget's Disease in Europe: The prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res* 2006, 21: 1545-1549.

A szisztémás lupus erythematosus patogenetikai hátterének és klinikai jelentőségének tanulmányozása

1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Lupusban igazoltuk a komplement receptor1 csökkent expresszióját vörösvérsejteken és B-limfocitákon. Kimutattuk, hogy alacsony a regulatív T-sejtek aránya és ez negatív korrelációt mutat a betegség aktivitásával és a tüdőérintettség súlyosságával. Elsőként írtuk le az ORFI-ban, hogy a glükokortikoid receptor génen a BclI allél frekvenciája a kontrollénál alacsonyabb, jelenléte korrelál a pszichiátriai manifesztációkkal. Igazoltuk az áramlás-mediált vazodilatáció és a paraoxonáz1 enzim aktivitásának csökkenését lupusban különösen kardiovaszkuláris szövődmények jelenlétében. Megfigyelésünk, mely szerint az aPL-ek száma, koncentrációja, izotípusa és perzisztens jelenléte meghatározza az incidens trombotikus eseményeket, ma a kezelés alapját képező stratifikáció részévé vált. Elsők között publikáltuk az aszpirin primér profylaxis klinikai jelentőségét.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) patofiziológiájában az immundiszregulációnak jelentős szerepe van. Elsőként mutattuk ki, hogy míg lupusos vörösvérsejteken a csökkent komplement receptor1 (KR1) expresszió annak immunkomplex-kötő képességének csökkenésével jár, B-sejteken a csökkent KR1 expresszió ellenére a B-sejt receptorhoz kötött jelátviteli folyamatok gátlása intakt marad. SLE-ben a természetes regulátor T-sejtek számának csökkenése hozzájárul a betegség aktivitásához és súlyosságához. A glükokortikoid receptor gén polimorfizmusai közül a szteroid iránti érzékenységet fokozó BclI allél kontrollénál alacsonyabb frekvenciája részt vesz az SLE iránti fogékonyság meghatározásában és összefügg a szteroid kezelésre adott elégtelen válasszal. A kardiovaszkuláris (CV) események SLE-ben a morbiditás és mortalitás fő meghatározói. Létrejöttükben szerepet játszik az artéria brachiálison mérhető áramlás-mediált vazodilatáció csökkenésével leírható endotél diszfunkció és az endogén antioxidáns paraoxonáz1 enzim aktivitásának csökkenése, amelyért SLE-ben a magas enzimaktivitást meghatározó genotípus hiánya felelős. További kockázatot jelent érrendszeri betegségekre az antifoszfolipid antitestek (aPL) tartós jelenléte, típusa, száma és koncentrációja. Primér aszpirin profylaxis csökkenti a trombozisz kockázatát, klinikai manifesztálódását. Kutatásainkat kiterjedt hazai és nemzetközi kollaborációban végeztük.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Kiss Emese, Poór Gyula, Bazsó Anna, Szappanos Ágnes, Polgár Anna, Nagy Eszter, Rásonyi Rita, Szegedi Gyula, Zeher Margit, Tarr Tünde, Soltész Pál, Lakos Gabriella, Baráth Sándor, Sipka Sándor, Paragh György, Erdei Anna, Kremlitzka Mariann, Patócs Attila

4. Referenciák.

Kremlitzka M, Mácsik-Valent B, Polgár A, Kiss E, Poór Gy, Erdei A: Complement receptor type 1 suppresses human B cell functions in SLE patients. **J Immunol Res**, 2016 DOI: 10.1155/2016/5758192

Baráth S, Soltész P, Kiss E, Aleksza M, Zeher M, Szegedi Gy, Sipka S: the severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing number of CD4(+)CD25(high)foxp3(+) regulatory t cells during repeated plasmapheresis treatments of patients. **Autoimmunity**, 2007, 40:521-528.

Bazsó A, Szappanos Á, Kövesdi A, Rásonyi R, Nagy E, Patócs A, Poór Gy, Kiss E: The potential pathogenic role of glucocorticoid receptor polymorphisms in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Rev**, 2019, 8: 102362

Kiss E, Seres I, Tarr T, Kocsis Z, Szegedi G, Paragh G: Reduced paraoxonase1 activity is a risk for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. **Ann NY Acad Sci**, 2007, 1108:83-91.

Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Traumatológiai Intézet



Péterfy Kórház-Rendelőintézet
és Manninger Jenő Országos
Traumatológiai Intézet



Medencegyűrű- és acetabulum-sérülések műtéti ellátásának modellezése, az eredmények klinikai hasznosítása a betegellátás optimalizálásában

1. A tudományos eredmény rövid leírása

Instabil medencegyűrű-sérülések és acetabulumtörések rögzítésére használt különböző műtéti technikák stabilitási vizsgálatát végeztük az általunk kidolgozott számítógépes medencemodellen.

2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Az Országos Traumatológiai Intézet kutatásait az általunk felépített koncepció alapján, a Budapesti Műszaki Egyetem és a Debreceni Egyetem segítőként együttműködésével valósítottuk meg.

A modell validálása megtörtént, párhuzamosan végzett hullai csont-szalagos preparátumokon végzett mérési eredményekkel. Mivel a végeselemes modell alkalmas a medencetöréseket rögzítő synthesisformák összehasonlítására, az összes elképzelhető lokalizációjú medencegyűrű-sérülés és acetabulumtörés műtéti fixálását modelleztük és a különböző csont-rögzítő műtétek stabilitását vizsgáltuk. A stabilitási eredmények és a különböző műtéti módszerek invazivitását is figyelembe véve konkrét terápiás-műtéttechnikai javaslatokat tettünk.

Acetabulumtörések válogatott eseteinél osteosynthesis helyett a primer protetizálást lehetővé tevő speciális vápát modelleztünk és beültetési stabilitását vizsgáltuk végeselemes modellen. Ezzel párhuzamosan az általunk fejlesztett protézis klinikai bevezetését is elkezdtük, igen biztató eredményekkel.

3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Bodszay Tamás, Aszóth László, Szita János, Váradi Károly, Kiss László, Jónás Zoltán, Csernátó Zoltán, Flóris István, Manó Sándor, Frenyó Sándor, Sztrinkai Gergely, Kozma Bálint, Gál Tamás, Kocsis András, Szalai Gábor, Kovács Tamás

4. Referenciák.

Bodszay T., Flóris I., Váradi K: Comparison of stability in the operative treatment of pelvic injuries in a finite element model; **Arch Orthop Traum Surg**, 2011, 131: 1427-1433.

Bodszay T., Szita J., Manó S., Kiss L., Jónás Z., Frenyó S., Csernátó Z.: Biomechanical comparison of two stabilization techniques for unstable sacral fractures **J Orthop Sci**, 2012, 17: 574-579.

Bodszay T., Sztrinkai G., Kocsis A., Kozma B., Gál T., Váradi K: Comparison of different fixation methods of bicolunar acetabular fractures. **J Dis Rel Surg**, 2018, 29: 2-7.

Kocsis A., Váradi K., Szalai G., Kovács T., Bodszay T.: Hybrid solution combining osteosynthesis and endoprosthesis for double column acetabular fractures in the elderly provide more stability with finite element model. **J Dis Rel Surg**, 2019, 30: 106-111.