

# Pécsi Tudományegyetem



## Autoimmun betegségek mechanizmusainak leírása

### 1. A tudományos eredmény rövid leírása

Leírtuk, hogy autoimmun betegségekben az immunreguláció zavarát a természetes és patológiás autoantitestek egyensúlyának felbomlása, és betegségre jellemző epitóp mintázat kialakulása, valamint a limfociták aktivációja okozza.

### 2. A tudományos eredmény részletes leírása

Autoimmun betegségekben az immunrendszer szabályozási zavarát a limfocita alcsoportok megváltozott aránya és fokozott aktivációja okozza, amelynek következménye, hogy a kóros autoantitestek és T sejtek megtámadják a saját struktúrákat. Ennek hátterében az immunrendszer toleranciát biztosító gátló elemeinek (természetes autoantitestek, Treg sejtek, CD180 TLR-analóg) csökkent működése és a támadó limfociták aktivációja, citokin termelése és patológiás autoantitestek termelődése áll. A kutatás eredményeként új biomarkereket és diagnosztikus és terápiás célpontokat találtunk. Leírtuk a kóros autoantitestek betegségre jellemző epitóp mintázatát valamint felfedeztük a glukokortikoidok jelátviteli útvonalait éretlen T sejteken és regulátoros T sejteken valamint a perifériás nyirokszövetek fejlődése, és az immunitás evolúciója terén értünk el nemzetközileg is elismert eredményeket.

### 3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók

Az Immunológiai Centrumban az elméleti immunológus Németh Péter és munkatársai Balogh Péter, Berki Tímea, Boldizsár Ferenc, Engelmann Péter, és a klinikai immunológus Czirják László munkacsoportja Kumánovics Gábor, Komócsi András, Varjú Cecilia, Minier Tünde összefogásával születtek az eredmények.

### 4. Referenciák

**Erdő-Bonyár S, Rapp J, Minier T, Ráth G, Najbauer J, Czirják L, Németh P, Berki T, Simon D.** Toll-Like Receptor Mediated Activation of Natural Autoantibody Producing B Cell Subpopulations in an Autoimmune Disease Model *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 6;20(24). pii: E6152. doi: 10.3390/ijms20246152.

**Ugor E, Simon D, Almanzar G, Pap R, Najbauer J, Németh P, Balogh P, Prelog M, Czirják L, Berki T.** Increased proportions of functionally impaired regulatory T cell subsets in systemic sclerosis *Clin Immunol.* 2017 Nov 184:54-62. doi: 10.1016/j.clim.2017.05.013. PMID: 28522286

## Egészség-gazdaságtan

### 1. A tudományos eredmény rövid leírása.

Az emlő, méhnyak és vastagbél daganat szűrővizsgálatok költség-hatékonyságának igazolása. A teljesítmény elvű finanszírozási technikák ösztönző hatásainak feltérképezése.

### 2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Meghatároztuk az emlő, méhnyak és vastagbél daganatok egészségbiztosítási betegségterhét, szűrővizsgálatok részvételi arányát, motivációs faktorait és költség-hatékonyságát. A HBCs, német pont rendszer és teljesítmény volume korlát alapú finanszírozási technikák esetében igazoltuk az egészségpolitikai és intézményi ösztönző hatásokat.

Kutatási eredményeinket 12 ország egészségügyi minisztériuma, háttérintézményei, továbbá jelentős nemzetközi szervezetek (OECD, WHO, Világbank, EU) hivatkozzák ajánlásaikban. A világ vezetői tudományos kiadóinak szakkönyveibe, tankönyveibe kerültek be felismeréseink: Academic Press, Blackwell, Cambridge University Press, Elsevier, Oxford University Press, Springer.

### 3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Boncz Imre, Sebestyén Andor, Endrei Dóra, Ágoston István, Molics Bálint, Horváth Zoltán, Zemplényi Antal, Vajda Réka, Kívés Zsuzsanna

### 4. Referenciák.

**Boncz I, Sebestyén A, Döbrossy L, Péntek Z, Budai A, Kovács A, Dózsa C, Ember I.** The organization and results of first screening round of the Hungarian nationwide organized breast cancer screening programme, **Ann Oncol**, 2007 Apr; 18(4):795-799. doi: 10.1093/annonc/mdl489

**Boncz I, Sebestyén A.** Financial deficits in the health services of the UK and Hungary. **Lancet**. 2006 Sep; 368(9539):917-918. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69369-0

**Endrei D, Zemplényi A, Molics B, Ágoston I, Boncz I.** The effect of performance-volume limit on the DRG based acute care hospital financing in Hungary. **Health Policy**. 2014 Apr; 115(2-3):152-156. doi: 10.1016/j.healthpol.2013.12.005

## A kapszaicin-érzékeny érző idegrendszer komplex szabályozó működésének feltérképezése gyulladásban és fájdalomban: új gyógyszerfejlesztési perspektívák meghatározása

### 1. A tudományos eredmény rövid leírása

Leírták a kapszaicin-érzékeny érző idegek által közvetített „szenzokrin” szabályozási elméletet, amely alapul szolgált új gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító, antidepresszáns gyógyszerek fejlesztésének elindulásához.

### 2. A tudományos eredmény részletes leírása

A kapszaicin-érzékeny érző idegrendszer által közvetített új neurohumorális („szenzokrin”) szabályozási mechanizmust írtak le, amelyet e rostokból felszabaduló neuropeptidek közvetítenek. A szomatostatin gyulladásgátló, fájdalomcsillapító és antidepresszáns hatásaira szolgáltatott bizonyítékokat, melyeket elsősorban az sst<sub>4</sub> receptor közvetít. Az sst<sub>4</sub> aktiváció a hormontermelést nem befolyásolja, ezért ígéretes fájdalomcsillapító, antidepresszáns és gyulladásgátló gyógyszerkézpont. Eredményeik alapján maguk és nemzetközi gyógyszergyárak is elindították sst<sub>4</sub> agonisták fejlesztését. Bizonyították, hogy az idegvégződések aktivációjának közvetett vagy közvetlen gátlása ugyancsak hatásos lehet krónikus idegi eredetű fájdalom kezelésére. Erre alapozva klinikai fázis I vizsgálattal végződő projektet koordinálnak, kiváló példát mutatva egyetemi felfedezésekből kiinduló, ipari partnerrel történő gyógyszerfejlesztésre.

### 3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók

Szolcsányi János, Pintér Erika, Helyes Zsuzsanna, Barthó Loránd, Pethő Gábor, Sándor Zoltán, Szőke Éva, Bölskei Kata (Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szentágotthai Kutatóközpont Molekuláris Farmakológia Kutatócsoport)

### 4. Referenciák

**Helyes Z, Pintér E, Sándor K, Elekes K, Bánvölgyi A, Keszthelyi D, Szoke E, Tóth DM, Sándor Z, Kereskai L, Pozsgai G, Allen JP, Emson PC, Markovics A, Solcsányi J.** Impaired defense mechanism against inflammation, hyperalgesia, and airway hyperreactivity in somatostatin 4 receptor gene-deleted mice **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2009 Aug 4;106(31):13088-93. doi: 10.1073/pnas.0900681106.

**Pintér E, Helyes Z, Solcsányi J** Inhibitory effect of somatostatin on inflammation and nociception **Pharmacology & Therapeutics** 2006 Nov, 112 (2), 440-456 doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.04.010

**Szolcsányi J, Helyes Z, Oroszi G, Németh J, Pintér E** Release of somatostatin and its role in the mediation of the anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of sensory fibres of rat sciatic nerve **British Journal of Pharmacology** 1998 Mar, 123 (5), 936-942 doi: 10.1038/sj.bjp.0701685

## Sejtkárosító és sejtvédő mechanizmusok azonosítása

### 1. A tudományos eredmény rövid leírása

Az Általános Orvostudományi Kar kutatói elsősorban kardiológiai, hasnyálmirigy gyulladáshoz, és isémiás kórképekben vizsgálták alapvető sejtvédő mechanizmusokat, amelyeket aztán a diagnosztikai vagy a terápiás gyakorlatban lehetett hasznosítani.

### 2. A tudományos eredmény részletes leírása

A TM csoport a hasnyálmirigy gyulladás folyamatairól, illetve az azokat szabályozó fehérjékről, a BF csoport kutatói a sejtek mozgásához, alakváltozásához elengedhetetlen aktin hálózat alak és szerkezetváltozásait befolyásoló fehérjékről szereztek új ismereteket. A BK csoport tagjai a rákterápiában jelenleg legdinamikusabban fejlődő PARP enzim inhibitorai által kiváltott sejten belüli jelátviteli folyamatokat írták le elsőként, emellett az I.B csoport klinikusai az oxidatív stresszel járó károsodások kivédésére azonosítottak új terápiás célpontokat. Az I.B csoport a hemoreológia, illetve a szív és érrendszeri betegség során fellépő szöveti átépülés témájában tettek felfedezéseket. Az SzK csoport egy új fehérjét, az Apelint fedezte fel, amely a szív összehúzódó képességét szabályozza.

### 3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók

Hegyi Péter a Transzlációs Medicina, Nyitrai Miklós a Biofizika, Sümegi Balázs a Biokémia, Tóth Kálmán az I. sz Belgyógyászati Klinika igazgatója, Szokodi István a Szívgyógyászati Klinika professzora

### 4. Referenciák

**Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Takács T, McCarroll J, Saluja AK.** The role of NF- $\kappa$ B activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut* 2008 Feb, 57, 259-267 doi: 10.1136/gut.2007.124115

**Magyar K, Halmosi R, Palfi A, Feher G, Czopf L, Fulop A, Battyany I, Sümegi B, Toth K, Szabados E** Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012, 50, 179-187. doi: 10.3233/CH-2011-1424.

## Új sebészeti módszerek kidolgozása

### 1. A tudományos eredmény rövid leírása

A Sebészeti Klinika Munkatársai számos új módszert vezetett be a gasztroenterológiában, onkológiában, transzplantológiában és a plasztikai sebészetben, melyekkel jelentősen javította a betegek életkilátásait és életminőségét.

### 2. A tudományos eredmény részletes leírása

Neodjuváns kezeléssel jelentősen javult a gyomor és nyelőcsőrákos betegek túlélése. Új műtéti módszerekkel javult a betegek biztonsága és életminősége (aborális pouch gasztrektómia után, új antireflux műtétek bevezetése, mikrovaszkuláris technika alkalmazása nyelőcső- és emlőpótlásban). Teoretikus felvetése és részben igazolása, hogy a nyelőcső adaptív reakciókkal védekezik a gastroesophagealis reflux-szal szemben és ennek terápiás következményeinek kidolgozása. Hasnyálmirigy transzplantáció bevezetése hazánkban Úttörő munka a minimálisan invazív és bariátriai sebészetben. Tüdőrák szűrés internetes applikációval.

### 3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók

Horváth Ors Péter, Cseke László, Kalmár Katalin, Varga Gábor, Papp András, Pavlovics Gábor, Vereczkei András, Kalmár Nagy Károly, Kelemen Dezső, Molnár F Tamás, Szántó Zalán, Bognár Laura

### 4. Referenciák

**Kalmár K, Németh J, Kelemen D, Agoston E, Horváth OP.** Postprandial gastrointestinal hormone production is different, depending on the type of reconstruction following total gastrectomy. **Ann Surg.** 2006 Apr;243(4):465-71. doi: 10.1097/01.sla.0000205740.12893.bc

**Horváth OP, Cseke L, Kalmár K, Varga G, Horváth G.** Larynx-preserving pharyngo-esophagectomy after chemoradiation in the treatment of cancer of the pharyngo-esophageal junction. **Ann Thorac Surg.** 2001 Dec;72(6):2146-7. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03167-8

## A humán genetikai iskola nemzetközi szintű fő tételei

### 1. A tudományos eredmény rövid leírása

Eredeti megfigyeléseket közöltek a kromoszómák centromériáinak szétválásáról, minor anomáliák előfordulásáról tumoros gyermekeken és családtagjaikon, valamint számos anyagcsere betegséggel kapcsolatos genetikai tényezőről.

### 2. A tudományos eredmények leírása.

Megállapításaik alapján feltételezte, hogy a korai centroméra-szétválás genetikai instabilitási jelként is felfogható, ill. hogy bizonyos minor anomáliák jelenléte fokozott hajlamot jelenthet daganatok kialakulására. Világszerte jelentős visszhangot kiváltó teóriáját írtak le a gyűrűkromoszómák általa „strukturális mutáció”-ként leírt viselkedéséről, a nem-specifikus tünetekkel jellemezhető ún. „gyűrű szindróma” létjogosultságáról. Leírták, hogy az anomália rendkívül ritka familiáris előfordulása még szegényesebb fenotípusbeli manifesztációval jár, aminek a genetikai tanácsadásban lehet jelentősége. A „gyűrű-szindróma” folyamatosan idézett, kézikönyvi tétel lett.

Felfedezték a karnitin emberi szervezetben betöltött funkcióiról, beleértve a xenobiotikus funkciókat. A lipid anyagcserét befolyásoló genetikai variánsok közül az ApoA5 génben ismert fel stroke hajlamosítókat, további ritka fenotípus variánsoka írt le. Neolitik kori csontok molekuláris genetikai vizsgálatával részt vett kisebbségek genetikai különbségeinek megismerését célzó genom szintű populációgenetikai elemzésekben.

### 3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók

Méhes Károly, Kosztolányi György, Melegh Béla

### 4. Referenciák.

**Méhes K, Bühler EM.** Premature centromere division: a possible manifestation of chromosome instability. **Am J Med Genet.** 1995 Mar ;56:76-9. doi: 10.1002/ajmg.1320560117

**Méhes K.** Mild errors of morphogenesis in malignancy: macroscopic manifestation of genetic instability? **Med Pediatr Oncol.** 2000 Feb;34:111-2. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(200002)34:2<111::aid-mpo7>3.0.co;2-w

**Kosztolányi Gy, Méhes K, Hook EB.** Inherited ring chromosomes. An analysis of published cases. **Hum.Genet.** 1991 Jul; 87,320-4. doi: 10.1007/bf00200912

**Kosztolányi Gy.** The genetics and clinical characteristics of constitutional ring chromosomes. **J Ass Genet Technol** 2009; 35: 44-8.

**Melegh B, Kerner J, Bieber LL.** Pivampicillin-promoted excretion of pivaloylcarnitine in humans. **Biochem Pharmacol** 1987 Oct; 36:3405-9. doi: 10.1016/0006-2952(87)90318-2

## Humán reprodukció, endokrinológia

### 1. A tudományos eredmény rövid leírása.

A humán reprodukcióval és a posztnatális fejlődéssel kapcsolatos kísérletes és klinikai vizsgálatok az in vitro fertilizáció eredményességének javítása és a pubertáskori megbetegedések megértése céljából.

### 2. A tudományos eredmény részletes leírása.

Az emberi szervezet hormonális szabályozó rendszerének kutatása ép és kóros körülmények között, biomarkerek azonosítása molekuláris és proteomikai módszerekkel, új diagnosztikai eljárások kidolgozása. A teherbe esés esélyeinek javítása, az in vitro fertilizáció eredményességének fokozása noninvazív módszerekkel a fejlődő embriót körülvevő tápoldat vizsgálatával (új, chip-alapú gyorseszteszt felhasználásával az „egészséges” és életképes embriók kiválasztása anélkül, hogy magát az embriót érintenénk). Az embrionális tápoldatban található extracelluláris vesiculumok száma és az embriók életképessége között talált összefüggése alapján lehetőség van egyéb, hatásfoknövelő vizsgálatokra is. A meddőség kezelésének etikus, az orvostudomány legfejlettebb eszközeit figyelembe vevő módszertanának kidolgozása és gyakorlati megvalósítása.

### 3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók.

Kovács L. Gábor, Bódis József, Szekeres Júlia, Molnár Dénes, Mezősi Emese, Miseta Attila, Ertl Tibor, Sulyok Endre, Várnagy Ákos, Montskó Gergely, Bognár Zoltán, Gödöny Krisztina, Gombos Katalin (Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Egészségtudományi Kar, Szentágotthai János Kutatóközpont: Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Gyermekgyógyászati Klinika, Biológiai Intézet, Labormedicina Intézet)

### 4. Referenciák.

**Montskó, G; Zrínyi, Z; Janáky, T; Szabó, Z; Várnagy, Á; Kovács, GL; Bódis, J.** Noninvasive embryo viability assessment by quantitation of human haptoglobin alpha-1 fragment in the in vitro fertilization culture medium: an additional tool to increase success rate **Fertility and sterility** 2015 Mar 103: 687-693. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.031

**Pallinger E, Bognar Z, Bodis J, Csabai T, Farkas N, Godony K, Varnagy A, Buzas E, Szekeres-Bartho J.** A simple and rapid flow cytometry-based assay to identify a competent embryo prior to embryo transfer. **Sci.Rep.** 2017 Jan 6;7:39927. doi: 10.1038/srep39927.



## Gyermek- és felnőttkori anyagcsere betegségek mechanizmusa és kezelése

### 1. A tudományos eredmény rövid leírása

1. A gyermekkori 1-es típusú diabetes incidenciája hazánkban (1989-2018) és Európában (1989-2013)
2. Az irodalomban az első adatokkal alátámasztott felvetése annak, hogy a transz izomér telítetlen zsírsavak befolyásolhatják az esszenciális zsírsavak metabolizmusát egészséges gyermekekben.
3. Az oxidatív stressz által keltett kóros orto- és meta-tirozin beépül a jelátviteli fehérjékbe és ezáltal krónikus hormonrezisztenciát kelt.
4. Elsőként közöltük, hogy a metabolikus szindróma gyermekkorban is jelene van, melyet későbbiekben nagy európai vizsgálatokban is megerősítettünk.

### 2. A tudományos eredmény részletes leírása

1. Hazánkban (27 gyermek diabetes gondozó) és 26 európai központban (22 ország) regisztrált hoztunk létre, amely feltárta, hogy a betegség előfordulásában a kontinensen belül jelentős, több, mint tízszeres különbségek vannak és hazánk a magas incidenciájú (21.5 új eset/100.000 gyermeklakos/év) országok közé tartozik (2014-2018). Az incidencia az elmúlt 25 (Európa) illetve 30 évben (Magyarország), jelentősen növekedett. Hazánkban 9.0/100.000/évről 21.5/100.000/évre, az elmúlt 5 esztendőben lassuló tendenciával. A regiszterre alapozott eset-kontroll vizsgálatokkal sikerült kimutatni, hogy a korai gyors növekedés, a D vitamin hiány, és az anya-gyermek vércsoport inkompatibilitás fokozzák, az atópiás betegségek pedig csökkentik a diabetes kockázatát.
2. A telítetlen zsírsavak transz izomérei nemcsak az érlemeszesedés kialakulásához járulhatnak hozzá, hanem gyermekekben befolyásolhatják a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakkal való ellátottságot is.
3. A szisztémás szubklinikus gyulladás miatt diabetes mellitus, atherosclerosis, krónikus vesebetegség, nem-alkoholos zsírmáj alakul ki. A gyulladás következtében a sejteken belül hidroxil szabadgyök-képződés figyelhető meg. A hidroxil szabad gyök a fenilalanint hidroxilálja és így kóros tirozin, orto- vagy meta-tirozin képződik. Az orto- és meta-tirozin beépül az intracelluláris jelátvivő fehérjékbe és így inzulin-, GLP-1-, erythropoietin- és acetyl-kolin-rezisztenciát okoz. Az így kialakult polihormonális rezisztencia szerepet játszik a sejtek, szövetek és szervek károsodásában, hiszen ezek a hormonok antiapoptotikus hatásúak.
4. Először írtuk le, hogy a metabolikus szindróma az elhízott gyermekek 8,9%-ában fordul elő. Ezt későbbiekben pubertás és prepubertás gyermekekben is igazoltuk nagy európai vizsgálatok során.

### 3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók

1. EURODIAB nemzetközi epidemiológiai munkacsoport, koordinátorai: Anders Green (1989-1998), Soltész Gyula (1999-2009), Chris Patterson (2010-2019). Magyar Gyermek Diabetes Epidemiológiai Munkacsoport, vezető: Soltész Gyula, tagok: Gyűrűs Éva, Cvenitsné Árkus Ágnes, Kozári Adrienne, Stomfai Sarolta, Rózsai Barnabás, Erhardt Éva és a 27 gondozó munkatársai.
2. Decsi Tamás Magyarország, Berthold Koletzko Németország
3. Molnár Gergő Attila, Szijártó István András, Mikolás Esztella, Cseh Judit, Laczy Boglárka, Séllei Eszter, Kun Szilárd, Wittmann István.
4. Molnár Dénes, Erhardt Éva, Tényiné Csábi Györgyi, Bokor Szilvia, Török Katalin, Heidinger-Felső Regina, a HELENA és IDEFICS konzorcium

### 4. Referenciák

**Patterson CC, Dahlquist GG, Gyűrűs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group.** Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. **Lancet** 2009 Jun; 373: 2027–33.

**Decsi T, Koletzko B.** Do trans fatty acids impair linoleic acid metabolism in children? **Annals of Nutrition and Metabolism** 1995 39: 36-41.

**Szijártó IA, Molnár GA, Mikolás E, Fisi V, Cseh J, Laczy B, Kovács T, Böddi K, Takátsy A, Gollasch M, Koller A, Wittmann I.** Elevated vascular level of ortho-tyrosine contributes to the impairment of insulin-induced arterial relaxation. **Horm Metab Res.** 2014 Oct; 46(11):749-52.

**Csábi G, Török K, Jeges S, Molnár D.** Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. **Eur J Pediatr** 2000 Jan-Feb 159: 91-94.

## Ortopédiai kutatások és új műtéti megoldások

### 1. A tudományos eredmény rövid leírása

Mozgásszervek biomechanikai paramétereinek vizsgálata, melyek változásai szerepet játszanak degeneratív ízületi betegségek etiopathogenesisében.

### 2. A tudományos eredmény részletes leírása

A mozgásszervi elváltozások egy jelentős része degeneratív ízületi és gerinc patológiákra vezethető vissza. Ismert etiológiák mellett nagy számban találhatóak olyan megbetegedések, melyek hátterében nem meghatározható okok állnak. A kutató csoportunk feltételezése szerint ezen eseteknél jelentős szerep jut a normál anatómiai biomechanikai paramétereiktől való eltérésnek. A két évtizeddel ezelőtt elkezdődött vizsgálatok meghatározták különböző életkori csoportokban az egészséges és a degeneratív elváltozásokkal rendelkező eseteknél a normál és az ettől eltérő alsóvégtagi biomechanikai paramétereket. Ezen értékek megváltozásai kapcsolatba hozhatók bizonyos degeneratív ízületi betegségek korai kialakulásával.

### 3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók

Bellyei Árpád, Than Péter, Vermes Csaba, Tunyogi Csapó Miklós, Schlegl Ádám, Ian O'Sullivan, Kérő Gábor, Szabó Tamás (Klinikai Központ Ortopédiai Klinika)

### 4. Referenciák

**Than P, Sillinger T, Kránicz J, Bellyei A.** Radiographic parameters of the hip joint from birth to adolescence. **Pediatr Radiol.** 34(3):237-44. 2004.

**Schlégl ÁT, O'Sullivan I, Varga P, Than P, Vermes C.** Determination and correlation of lower limb anatomical parameters and bone age during skeletal growth (based on 1005 cases). **J Orthop Res.** 35(7):1431-1441. doi: 10.1002/jor.23390. 2017.

## ***In vitro* modellrendszerek és adatbázisok létrehozása és alkalmazása a gyógyszerkutatásban**

### **1. A tudományos eredmény rövid leírása**

A kutatások mesterséges körülmények között előállítható emberi szövetek gyógyszerfejlesztésben való használatát és az engedélyezett gyógyszerek hatásainak és mellékhatásainak nagy adathalmazokból való kiszűrését vizsgálják.

### **2. A tudományos eredmény részletes leírása**

A különféle szervek három dimenziós szövettenyészeiben a sejtek természetes környezetükben nőnek, sejtek által körülveve. Ilyen körülmények között még a szervezeten és azon belül is az emberi szervek szöveteinek számos funkcióját képesek elvégezni, amelyre a hagyományos szövettenyészetekben nem volna lehetőségük. Úgy egészséges, mint betegségekre jellemző folyamatok vizsgálhatók a 3D szöveteken. Ennek következtében az így előállított szövettenyészetek alkalmasak betegségek molekuláris megismerésére, terápiás célpontok azonosítására, gyógyszerek tesztelésére.

A klinikai és közforgalmú gyógyszertárak gyógyszerkiadási adatai összehasonlítva a betegadatokkal és a gyógyszerek alkalmazását követő mellékhatások megjelenésével, nagy adatbázisok analízise fontos gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokra deríthet fényt. Továbbá klinikai adatbázisok szűrése lehetőséget nyújt gyógyszer célpontok azonosítására.

### **3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók**

A három dimenziós (3D), elsősorban tüdő szövettenyészetek Pongrácz Judit Erzsébet, míg a nagy adatbázisok alkalmazása Botz Lajos kutatócsoportjainak munkája

### **4. Referenciák**

**Kovacs T, Csongei V, Feller D, Ernszt D, Smuk G, Sarosi V, Jakab L, Kvell K, Bartis D, Pongracz JE.** Alteration in the Wnt microenvironment directly regulates molecular events leading to pulmonary senescence. **Aging Cell** 2014 13(5):838 doi: 10.1111/accel.12240

**Pongracz JE, Bartis D:** Lung tissue model, 2015, USA - US20120045770

**Somogyi-Végh A, Ludányi Z, Erdős Á, Botz L.** Countrywide prevalence of critical drug interactions in Hungarian outpatients: a retrospective analysis of pharmacy dispensing data. **BMC Pharmacol Toxicol.** 2019 May 20(1):36. doi:10.1186/s40360-019-0311-0

## Neuroendokrinológiai felfedezések, neuropeptid kutatások

### 1. A tudományos eredmény rövid leírása

A PACAP neuropeptid neuroprotektív és általános citoprotektív hatásainak feltérképezése az idegrendszeren kívül számos szervben, szövetben. A peptid öregedés elleni szerepének igazolása. Ösztrogén gyors, a jelátviteli rendszerekre ható nem-klasszikus hatásainak feltérképezése.

### 2. A tudományos eredmény részletes leírása

Kimutattuk, hogy a PACAP egyedülálló antiapoptotikus, gyulladásgátló és antioxidáns hatásainak kombinációja révén számos szervben és szövetben védő hatású különféle károsodásokkal szemben. Kutatócsoportunk ezt több modellben elsőként igazolta, több mechanizmust is feltérképezve. A PACAP hiányában fellépő kóros elváltozásokat, köztük a korai öregedést, neuro- és szisztémás degenerációt is leírtunk. Kutatócsoportunk eredményeivel a világ vezető kutatói közé került a témában. Egy másik neuroendokrinológiai területen elsőként írtuk le az ösztrogén gyors, a jelátviteli rendszerekre ható nem-klasszikus hatásainak mechanizmusát és szerepét a fertilitás irányításáért felelős GnRH neuronokban, és elsőként mutattuk ki az addig jórészt ismeretlen funkciójú ösztrogén receptor béta funkcióját ebben a folyamatban. Bebizonyítottuk, hogy az ösztrogén nem-klasszikus hatásai neuroprotektív potenciállal rendelkeznek. Megmutattuk azt is, hogy az ösztrogén szenzitív jelátviteli pályák aktiválása fontos lehet neurodegeneratív folyamatok gyógyításában és kiindulási pontot jelenthetnek hatékonyabb és mellékhatásoktól mentesebb hormonpótló terápiák kialakításában is.

### 3. A tudományos eredmény létrehozásában résztvevő kutatók

Reglődi Dóra, Tamás Andrea, Ábrahám István, Szegő Éva, Barabás Klaudia, Kwakowsky Andrea

### 4. Referenciák

**Reglodi D, Jungling A, Longuespée R, Kriegsmann J, Casadonte R, Kriegsmann M, Juhász T, Bardosi S, Tamas A, Fulop BD, Kovacs K, Nagy Z, Sparks J, Miseta A, Mazzucchelli G, Hashimoto H, Bardosi A.** Accelerated pre-senile systemic amyloidosis in PACAP knockout mice – a protective role of PACAP in age-related degenerative processes. **J Pathology** 2018 Aug; 245: 478. doi: 10.1002/path.5100.

**Reglodi D, Renaud J, Tamas A, Tizabi Y, Socías SB, Del-Bel E, Raisman-Vozari R.** Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: Role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides. **Prog Neurobiol.** 2017 Aug; 155:120. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.10.004.

**Szego EM, Barabás K, Balog J, Szilágyi N, Korach KS, Juhász G, Ábrahám IM.** Estrogen induces estrogen receptor alpha-dependent cAMP response element-binding protein phosphorylation via mitogen activated protein kinase pathway in basal forebrain cholinergic neurons in vivo. **J Neurosci.** 2006 Apr; 26: 4104. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0222-06.2006