

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola D95

Iskolavezető: Dr. Lénárd László

A - 292 Neurofarmakológia programvezető: Dr. Szolcsányi János

Dr. Szolcsányi János	Farmakológiai Intézet	A nocicepció mechanizmusaik felderítése TRPV1 - génmanipulált állatok vizsgálatával
A kapszaicin hatásait közvetítő TRPV1 receptor számos nociceptív ágens (forró ingerek, bradikinin, alacsony pH) hatását közvetítő integrátor molekulának bizonyult elsősorban TRPV1 receptor génhiányos (knock-out) egerek vizsgálata révén. Egy adott fehérje funkciójának elemzéséhez alkalmazott új módszer a knock-down technika, amely a vizsgált gént felnőtt állatban és csak a szervezet egyes részein kapcsolja ki, nagyrészt eliminálva a knock-out egerekben esetlegesen fellépő kompenzatorikus változásokat. További előnye az eljárásnak, hogy lehetővé teszi más fajok, pl. patkányok vizsgálatát is. A tervezett kutatás célja a normál genotípusú, TRPV1 knock-out és TRPV1 knock-down állatok nociceptív folyamatainak összehasonlító elemzése.		
Dr. Pintér Erika	Farmakológiai Intézet	Szomatosztatin receptoron ható ligandok gyulladásgátló hatása
Korábbi kísérleteinkkel igazoltuk, hogy a kapszaicin-érzékeny érzőidegek ingerlése révén a lokális neurogén gyulladást okozó proinflammációs neuropeptidek (tachykininnek, calcitonin gén-rokon peptid) mellett gyulladásgátló hatású peptid, <i>szomatosztatint</i> (SST) is felszabadul, ami a keringésbe jutva szisztémás gyulladásgátló hatást fejt ki. A szomatosztatin (sst) receptorok által közvetített celluláris hatások G-proteinen keresztül mediálódnak. Eddig öt szomatosztatin receptor (sst) altípust klónoztak. Saját, korábbi állatkísérletes modelljeinkben alapján feltételeztük, hogy a gyulladásgátló hatásért az sst1 illetve sst4 receptorok lehetnek felelősek. Tervezett kísérleteink célja, hogy direkt bizonyítékokat szolgáltassunk az sst1 és sst4 receptorokon ható molekulák gyulladásgátló hatásának igazolására. Tervezzük, hogy a rendelkezésünkre álló sst1 illetve sst4 expresszálo sejtvonalakon kötődési vizsgálatokat végzünk potenciális ligandokkal. Vizsgáljuk a vegyületek hatását a G-protein függő folyamatokra. Mustárolajjal vagy kapszaicinnal vazodilatációt és plazma extravazációt indukálunk sst4 receptor génhiányos és vad egereken, Laser-Doppler szöveti véráramlás mérővel, illetve kollimációs gamma detektorral mérjük a változásokat. Egérből, patkányból vagy human vérmintából nyert, in vitro stimulált makrofágok és limfociták citokin termelésének vizsgálatát végezzük. sandwich ELISA és citometriás mikrogöngy (CBA) technikával. Amennyiben sikerül orálisan adható, meggyőző antiinflammációs hatásokkal bíró, szelektív sst1, sst4 ligandokat találunk, az igen ígéretes lehet egy új típusú gyulladáscsökkentő gyógyszerkészlet kifejlesztése céljából.		
Dr. Pintér Erika	Farmakológiai Intézet	A gyulladáskeltő és gyulladásgátló neuropeptidek szerepe a bőr, az ízület és a bél gyulladásos betegségeiben. Új gyógyszerfejlesztési lehetőségek
A krónikus gyulladásos betegségek, mint az allergiás dermatitis, artritisz vagy kolitisz kezelése napjainkban sem jelent megoldott problémát. Munkacsoportunk a közelmúltban számos bizonyítékot szolgáltatott, hogy ezen gyulladásos betegségek progressziójában a neurogén tényezők fontos szerepet játszanak. Ismert, hogy a kapszaicin-érzékeny szenzoros neuronokból és a gyulladásos sejtekből felszabaduló neuropeptidek befolyásolják a gyulladásos folyamatokat, de pontos szerepük ezideig nem tisztázott. Proinflammációs hatású a P anyag (SP), a calcitonin gén rokon peptid (CGRP), és a neurokinin-A (NKA), valamint a tachykinin család újonnan felfedezett tagjai, a nem neurális sejtekben expresszáldó hemokinin-1 és az endokininek (EK).		

Antiinflammációs effektussal bírnak az opioid peptidek, a szomatosztatin, kortisztatin, és a hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid: (PACAP). A peptidfelszabadulást különféle stimulusok hozhatják létre a transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) aktiválásával, vagy attól függetlenül. Az utóbbi évek gyógyszerkutatásai a proinflammációs peptidek hatásának antagonizálása irányultak, azonban a klinikai tapasztalatok nem mutattak kielégítő terápiás hatást. Nagy reményekre adhat viszont okot a capsaicin-érzékeny neuronokból felszabaduló, endogén gyulladásgátló mediátorok felfedezése, mely munkacsoportunk nevéhez fűződik. A kutatás fő célja, hogy TRPV1, TRPA1, sst4, NK1 receptor, illetve TAC1, PACAP és CGRP génhiányos, knockout egerek, illetve specifikus agonisták, antagonisták felhasználásával tisztázzuk a neurogén komponensek modulátor hatását a bőr, ízületi, illetve bélgyulladásokban. A funkcionális (ödéma-, hiperalgéria-mérés klinikai tünetek követése) méréseken túl morfológiai (szövetten), immunológiai (gyulladásos sejtprofil/szám és citokin meghatározás flow citométerrel és ELISA-val), biokémiai (myeloperoxidáz aktivitás-mérés spektrofotometriával) és molekuláris biológiai vizsgálatokat tervezünk. Eredményeink alapján, amennyiben ígéretes célmolekulákat találunk, új támadáspontú gyulladáscsökkentő gyógyszerek kifejlesztése indulhat meg.

Dr. Pethő Gábor	Farmakológiai Intézet	A termális hiperalgéria mechanizmusainak és farmakológiai modulációjának vizsgálata a magatartási nociceptív hőküszöb mérésével
A kutatás központi témája a termonocicepció, azon belül a termális hiperalgéria mechanizmusainak és farmakológiai modulációjának vizsgálata. Az elsősorban alkalmazott metodika a magatartási nociceptív hőküszöb meghatározása éber állatban az újonnan kifejlesztett emelkedő hőmérsékletű vízfürdővel: a mérések során a patkány egyik hátsó lábát egy vízzel teli tartályba merítjük, majd a vizet melegítjük mindaddig, amíg az állat ki nem emeli a lábát. Az ekkor leolvasható vízhőmérsékletet a nociceptív hőküszöb. A téma keretében vizsgáljuk, hogy milyen ágensek illetve beavatkozások képesek a nociceptív hőküszöb csökkentésére, és melyek az általuk aktivált jelátviteli mechanizmusok. Különös hangsúllyal kívánjuk vizsgálni a bradikinin – elsősorban in vitro kísérletekben újabban feltárt – nem-konvencionális hatásmechanizmusainak (TRPA1- és TRPM8-ioncsatornák valamint kalcium-aktiválta kloridcsatornák működésének módosítása) in vivo relevanciáját.		

Dr. Helyes Zsuzsanna	Farmakológiai Intézet	A TRPV1 kapszaicin receptor szerepének vizsgálata légúti és ízületi gyulladás modellekben
A kapszaicin-érzékeny, azaz vanilloid receptor 1 (VR1/ TRPV1)-et expresszáló primér szenzoros neuronok végződéseiből aktiváció hatására gyulladás- ill. fájdalomkeltő hatású szenzoros neuropeptidek, a calcitonin gén-rokon peptid (CGRP) és tachykininek (pl. a P-anyag) szabadulnak fel, amelyek az innervációs területen vazodilatációt és plazma protein extravazációt okoznak, valamint jelentősen hozzájárulnak a fájdalom és leukocita infiltráció kialakulásához (neurogén gyulladás). Ezen idegvégzódések bizonyítottan szerepet játszanak számos gyulladásos (krónikus artritisz és légúti gyulladás) kialakulásában. Előzetes eredményeink bizonyították, hogy az aktivált szenzoros idegvégzódésekből szomatosztatin is felszabadul, amely szisztémás gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatást fejt ki részben a pro-inflammatorikus neuropeptidek felszabadulásának gátlásával, részben közvetlen az ereken/gyulladásos sejteken történő hatással. Mindezek alapján tehát az érzőideg végződéseken található TRPV1 receptor/ion csatorna komplex szabályozó molekula, amely a szenzoros neuropeptidek felszabadításán keresztül mindkét irányba befolyásolhatja a gyulladásos folyamatokat. TRPV1 génhiányos egerek segítségével megvizsgáljuk, hogy e receptor aktivációja milyen hatással van a gyulladás és az ezt kísérő hiperalgéria kialakulására akut és krónikus ízületi gyulladás modellekben. Vizsgáljuk továbbá e receptor jelentőségét edotoxinnal kiváltott akut pneumonitiszben, ovalbuminnal indukált asztma modellben, valamint krónikus obstruktív tüdőbetegség modellben funkcionális (teljes test pletizmográfia), morfológiai (szövetten, szemikvantitatív pontozás) és biokémiai (gyulladásos citokin mérések ELISA és flow citométeres mérésekkel, myeloperoxidáz meghatározás), valamint molekuláris biológiai módszerekkel.		

Dr. Helyes Zsuzsanna	Farmakológiai Intézet	A szomatosztatin 4 (sst4) receptor szerepének és agonista vegyületek hatásának vizsgálata légúti gyulladásban és hiperreaktivitásban
Előzetes eredményeink bizonyították, hogy az aktivált szenzoros idegvégződésekből szomatosztatin is felszabadul, amely szisztémás gyulladáscsökkentő hatást fejt ki részben a pro-inflammatorikus neuropeptidek felszabadulásának gátlásával, részben közvetlen az ereken/ gyulladásos sejteken történő hatással. Szomatosztatin analógokkal végzett kísérleti adataink arra utaltak, hogy a szomatosztatin gyulladáscsökkentő hatásait az öt receptor altípus (sst_1 -sst_5) közül elsősorban az sst_4 receptorok közvetítik. Az sst4 receptor expresszióját és gyulladás hatására történő változását vizsgáljuk egér, patkány és emberi tüdőmintákban immunhisztokémiai, molekuláris biológiai (RT-PCR) és Western blot módszerekkel. Továbbá sst4 génhiányos egerek segítségével integratív módon vizsgáljuk e receptor szerepét endotoxin-indukálta akut tüdő gyulladás modellben, valamint ovalbuminnal kiváltott asztma és dohányfüsttel indukált krónikus obstruktív légúti gyulladás modellekben. A légzésfunkciós méréseken túl morfológiai (szöveti vizsgálat és pontozás), immunológiai (gyulladásos sejtfil/szám és citokin meghatározás flow citométerrel és ELISA-val tüdőszövetből és bronchoalveoláris mosófolyadékából), biokémiai (mieloperoxidáz aktivitás mérés spektrofotometriával) és molekuláris biológiai vizsgálatokat végzünk. Eredményeink függvényében e receptoron ható agonista vegyületek hatásainak további analízisét végezzük.		

B - 444 Testhőmérséklet, energiaforgalom és testtömeg szabályozás normális és kóros körülmények között

programvezető: Dr. Szelényi Zoltán

Dr. Szelényi Zoltán	Kórélettani és Gerontológiai Intézet	Génkiütött (TRPV1-KO, TRPV3-KO, UCP3-KO) és vad típusú egerek biotelemetriás vizsgálata az energetika (maghőmérséklet, fizikai aktivitás, testtömeg) szabályozásának elemzése céljából normális és kóros körülmények között
Az alábbi kísérletes körülmények között történnek a vizsgálatok: hidegadaptáció, rövid energiahányos állapot (éhezés) és elhízás, endotoxin láz és az energetikára ható feltételezett mediátorok (CCK-8 és antagonistái, leptin, CNTF) centrális és/vagy perifériás hatásainak elemzése.		

Dr. Székely Miklós	Kórélettani és Gerontológiai Intézet	Az energetika komplex vizsgálata biotelemetriás és anyagszerekamrás in vivo módszerekkel patkányban
A fő paraméterek a táplálékfelvétel, a táplálkozási magatartás, energiaforgalom, a hőleadás, valamint a maghőmérséklet, fizikai aktivitás és a szívfrekvencia. A centrálisan ható neuropeptidek közül energetikai szempontból háromnak a hatása kerül elsősorban vizsgálatra: az orexigén neuropeptid NPY és az anorexigén közül az α -MSH és leptin.		

Dr. Székely Miklós	Kórélettani és Gerontológiai Intézet	Energetikai szabályozások változásai az életkorral
Energetikai szempontból az életkorral először a testsúly növekedése, ill. a testösszetételben a zsírtömeg növekedése, később öregkorban pedig a testsúly csökkenés (sarcopenia) jellemző. E folyamatok centrális szabályozásában szerepelhetnek neuropeptidek. A meghirdetett téma ezt közelíti meg. Különböző korú patkányokon vizsgáljuk agykamrába injekcióban, vagy infúzióban adott orexigén és anorexigén neuropeptidek és antagonistáik, valamint leptin hatásait		

1) anyagcsere-kamrában (Oxymax, akut hatások elemzésére) az anyagcserére, testhőmérsékletre, hőleadásra, 2) biotelemetriás (Minimitter) rendszerben a testhőmérsékletre, szívfrekvenciára (metabolizmus paramétere), fizikai aktivitásra és a táplálkozási magatartásra, valamint 3) más biotelemetriás rendszerben (Feedscale) a napi táplálékfelvételre és súlyváltozásokra. Vizsgáljuk a testösszetétel változásait is az életkor és az előzetes infúziós kezelések függvényében. Tervezzük a vizsgálatok egy részét alacsony kalóriatartalmú diétán felnevelt, más részét diétásan elhízott állatokon is elvégezni – e csoportokban az endogén neuropeptid, ill. leptin szintek eltérnek a normálistól.

Dr. Garai János	Kórélettani és Gerontológiai Intézet	A makrofág migráció inhibitor faktor (MIF) citokin enzimatikus funkciójának vizsgálata in vitro
A MIF citokin immunoreaktivitásának és enzimatikus funkciójának és egyéb inflammatorikus markerek vizsgálata egyes klinikai kórállapotokban. Táplálékkal bevitelű növényi polifenolok preventív hatékonyságának vizsgálata különös tekintettel a fitoösztrogénekre és a menopausával kapcsolatban fellépő rizikótényezőkre.		

A - 138 A reprodukció immunológiai vonatkozásai **programvezető: Dr. Szekeres Júlia**

Dr. Szekeres Júlia	Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet	Oxidatív stress hatása a membránfluiditásra és PIBF receptor funkciójára
A PIBF-indukálta jelátvitel megvalósulásához egy, az IL-4R alfa láncából és egy GPI-horgonyzott fehérjéből álló, lipid raft asszociált receptor jelenléte szükséges. A biológiai hatás érvényesülésének feltétele a funkcionális receptorok jelenléte. - Az oxidatív stress következtében létrejövő lipid peroxidáció és fehérjeszerkezeti változások a membrán fluiditás megváltozását eredményezhetik, ami a lipid domének átrendeződése révén megakadályozhatja a raftokkal asszociált receptor alegységek összeszerelődését. Oxidatív stressnek kitett sejteken fluoreszcencia anizotrópia mérésével vizsgáljuk a membránfluiditást és konfokális mikroszkópiával a membránfluiditás és a receptorexpresszió összefüggését. A PhD hallgató feladata az oxidatív stressnek kitett sejtek PIBF receptor expressziójának továbbá a sejtek funkciójának (jelátvitel, citokintermelés) vizsgálata.		

Dr. Szekeres Júlia	Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet	Szolubilis PIBF receptorok vizsgálata
A szolubilis PIBF receptorok a rendelkezésre álló PIBF megkötése révén megakadályozhatják, hogy a molekula elérje sejt felszíni receptorát és így a biológiai hatás kialakulását. A hallgató feladata szolubilis PIBF receptorok kimutatása egészséges patológiás terhesek, továbbá malignus tumorokban szenvedő betegek szérumban.		

B - 139 Az immunológia alapjai **programvezető: Dr. Németh Péter**

Dr. Németh Péter	Immunológiai és Biotechnológiai Intézet	Az immunrendszer celluláris komponensei evolúciójának elemzése <i>Eisenia foetida</i> és más gyűrűsféreg fajokon
Az emberi immunrendszer működésének jobb megértése csak az evolúciós háttér ismeretében lehetséges. A gyűrűsférgek képviselik azt az evolúciós fázist,		

melyben az emlősökre is jellemző celluláris alapfunkciók már egyértelműen megjelennek, sőt a hozzájuk kapcsolódó struktúrák is elkülönülnek. A program általános célja azoknak a molekuláris – elsősorban sejtfelszíni – komponenseknek az azonosítása, melyek az evolúció során konzerválódtak, illetőleg a hozzájuk kapcsolódó funkciók azonosítása.

Dr. Németh Péter	Immunológiai és Biotechnológiai Intézet	Természetes ellenanyagok epitóp térképezése molekuláris biológiai módszerekkel
A veleszületett és a szerzett immunitás közti átmenetet képezik az un. természetes ellenanyagok. Jelenlétük és lehetséges szerepük csak az elmúlt évtizedben vált bizonyítottá. Az Intézet korábbi kutatási irányának folytatásaként, a fiziológias és a patológias autoantitestek specifitásának vizsgálata elvezethet azoknak a kitüntetett – és genetikailag konzervált – struktúráknak a feltérképezéséhez, melyek az immunrendszer evolúciója során alapvető szerephez jutottak mind az immuntoleranciában, mind a kóros immunreakciókban. A kutatás távlati célja új diagnosztikus és immunterápiás targetek keresése autoimmun betegségekben.		
Dr. Berki Tímea	Immunológiai és Biotechnológiai Intézet	Steroid reguláció szerepe a T sejt repertoár kialakításában
Az endogén steroidok az egyik legősibb regulációs rendszert képviselik. A glukokortikoid receptoron keresztüli jelátviteli folyamatok vizsgálata szorosan összefügg az immunrendszer fejlődésének vizsgálatával. Mind a törzsfejlődésben, mind az egyedfejlődésben időről-időre változó szerep jut ezeknek a folyamatoknak. Az endogén steroidoknak az emlősök celluláris immunválaszára kifejtett egyik legfontosabb hatása a T limfociták differenciálódásában mérhető le. A glukokortikoid receptor expresszió, ill. a hozzá kapcsolódó jelátviteli utak vizsgálata új terápiás eljárások alapját vetheti meg elsősorban a gyulladásos (auto)immun folyamatokban.		
Dr. Pongrácz Judit	Immunológiai és Biotechnológiai Intézet	Krónikus, gyulladásos megbetegedések molekuláris hátterének vizsgálata a humán tüdőben, különös tekintettel a Wnt molekula-család szerepére
A krónikus tüdő megbetegedések halálozási aránya az egész világon, köztünk hazánkban is, igen magas. Ennek ellenére nincs specifikus kezelési módszer sem a krónikus bronchitis-re, sem a bronchiektázis-ra, sem a krónikus obstruktív pulmonáris betegségekre (COPD), leginkább azért, mert a tüdő pathológias folyamatainak molekuláris háttere még mindig kevésbé ismert. Mivel más szövetekhez hasonlóan a tüdőben kialakuló gyulladás és a gyulladás következményeként fellépő fibrózis az evolúciósan konzervált Wnt molekulacsald szabályozása alatt áll, a Wnt-ok szerepének megismerése a humán tüdőben mind gyógyszerkutatási, mind orvosi, terápiás szempontból kiemelkedő fontossággal bír. A tüdő inflammatorikus folyamatait szabályozó cytokinek és MMP-ok mind klasszikus, mind PKC függő Wnt szabályozás alatt állnak és ezen folyamatok megismerése a projekt fő célja primer humán tüdő szövetek felhasználásával. A projekt során molekuláris (gén expresszió módosítása, real-time PCR, ELISA, hisztológia, stb) technikákkal végzett kísérletekkel vizsgálható a humán tüdőbetegségek molekuláris háttere.		
Dr. Pongrácz Judit	Immunológiai és Biotechnológiai Intézet	A tímusz öregedésének és regenerációjának befolyásolása és T-sejt fejlődésre kifejtett hatása
A tímusz involúciójának folyamata és az immunrendszerre kifejtett hatásai jól ismertek. A tímusz epitélium helyén akkumulálódó adipózus szövet már nem látja el a tímusz mikrokörnyezet feladatait, melynek következtében lecsökken a de novo T-sejt képzés. Ennek következtében a fertőzések, különösen a virális fertőzések elleni immunválasz legyengül és a súlyos szövdmények kialakulása gyakoribbá válik. A perifériás T-sejt szám fenntartása érdekében a periférián		

megnő a T-sejtek osztódása. Az így képzett T-sejtek már nem követik a de novo T-sejt fejlődés során végbemenő szelekciós folyamatokat, melynek következményeként az autoimmun megbetegedések gyakorisága is megnő. A timusz epitélium fejlődése és differenciálódása Wnt szabályozás alatt áll. Öregedés során a timuszra jellemző Wnt molekulák szintje lecsökken, amely együtt jár pl a timopoietin szint növekedésével. A projekt célja, hogy primer egér szövetben vizsgálja a timusz epitélium regenerációs képességét génexpresszió módosításával rekombináns vektorokat felhasználva. Ezzel párhuzamosan, in vitro reaggregáltatott timusz szerv kultúrában (RTOC=reaggregate thymic organ culture) a genetikailag módosított epitélium T-sejt fejlődésre kifejtett hatásának vizsgálata immunhisztológiával és flow cytometriás analízissel is kivitelezésre kerül. További feladat annak kutatása, hogy az öregedés során mi vezet a Wnt molekulákat szabályozó gének elhallgattatásához, miRNS (mikroRNS) array technikák felhasználásával.

Dr. Balogh Péter	Immunológiai és Biotechnológiai Intézet	Korai B sejt differenciálódás vizsgálata humán és egér modelleken
Az adaptív immunválaszban megjelenő ellenanyagok és az un. természetes antitestek termelése más és más B sejt populációhoz köthető. Joggal vetődik fel a kérdés, hogy azonosíthatók-e további B sejt alosztályok, melyek az evolúció során eltérő fázisokban jelentek meg és konzerválódásuk eredményezte az emlősök antigén specifikus és nagyfokban flexibilis humorális immunválaszt. A projekt korszerű molekuláris biológiai, genetikai és funkcionális morfológiai módszerekre támaszkodva közelíti meg a kutatási témát.		

Dr. Balogh Péter	Immunológiai és Biotechnológiai Intézet	A lép Nkx2.3-dependens stromaelemeinek fejlődésbiológiai jellemzése
A lép számos immunológiai folyamat központi jelentőségű szerve, melyek mind helyi, mind szisztémás módon befolyásolják a szervezet védekezőképességét. A vizsgálat tárgya a lép Nkx2.3-dependens stromaelemeinek fejlődésbiológiai jellemzése.		

B - 372 A polysystemás autoimmun kórképek immunológiai és klinikai vonatkozásai

programvezető: Dr. Czirják László

A - 137 Elméleti és gyakorlati felkészítés a központi idegi és humorális szabályozások multidiszciplináris kutatására

programvezető: Dr. Lénárd László

Dr. Lénárd László	Élettani Intézet	Neuropeptidok és peptid interakciók szerepe a táplálékfelvétel, a jóllakottság és a testsúly szabályozásában.
A táplálékfelvétel és testsúlyszabályozás zavarai, az elhízás és kóros soványság (anorexia), valamint az ezek alapján kialakuló másodlagos betegségek (szív- és keringési zavarok, arterioszklerózis, diabetes mellitus, pszichés zavarok) Magyarországon is egyre gyakoribbá válnak. A központi idegrendszeri szabályozás állatkísérletes modellekben való vizsgálata hozzájárulhat e betegségek jobb megértéséhez és új terápiás elvek kidolgozásához. A vizsgálatok célja a perifériás szabályozásban megismert orexigén és anorexigén neuropeptidok (orexinek, bombezin típusú peptidok, ghrelin, galanin, stb) szerepének		

vizsgálata a limbikus rendszerben. Multibarrel mikroelektroforetikus technikával vizsgáljuk orexigén és anorexigén neuropeptidek, valamint receptor antagonisták hatását az idegsejtműködésre és a táplálékfelvétel szabályozásában kulcsszerepet játszó glukóz-monitorozó neuronok aktivitására. Kombinált neuropeptid kezelésekkel, intracerebrális mikroinjekciókat követően tanulmányozzuk wistar patkányok testsúlyát, táplálék és vízfelvételét, az evési folyamat mikrostruktúráját, a szatiáció kialakulását, a vércukor szintet és egyéb metabolikus paramétereket. Táplálékkal jutalmazott tanulási folyamatok alatt, valamint különböző jutalmazásos és büntető paradigmákban vizsgáljuk neuropeptidek megerősítő hatását. Az eredmények új adatokat szolgáltatnak a táplálékfelvétel központi idegrendszeri komplex peptiderg szabályozásának megértéséhez.

Dr. Lénárd László	Élettani Intézet	Dopamin–neuropeptid interakciók szerepe a tanulás, megerősítés és az addiktív magatartás szabályozásában
Ma már közismert, hogy jutalmazási-tanulási folyamatok során és amfetamin injekció hatására a központi idegrendszerben dopamin szabadul fel. Az endogén opioidok és cannabinoidok jutalmazó-megerősítő hatása is jól ismert. Újabb adatok alapján feltételezhető, hogy számos más, az idegrendszerben felszabaduló neuropeptid (substance P, neurotenzin, oxitocin) is szerepet játszik a jutalmazási-megerősítési folyamatokban. Kevésbé ismert azonban a dopamin – peptid interakciók mibenléte és jelentősége. A limbikus rendszerben multibarrel mikroelektroforetikus technikával tanulmányozzuk dopamin, dopamin receptor agonisták és antagonisták, valamint neuropeptidek és receptor antagonisták hatását az idegsejtek működésére. Neuropeptidek intracerebrális mikroinjekcióját követően HPLC mikro dialízis módszerrel vizsgáljuk a dopamin és metabolit szintet. Különböző állatkísérletes tanulási paradigmákban (helypreferencia, Morris féle úsztatási teszt, szorongásvizsgálat, passzív elhárítás stb) D1 és D2 receptor agonisták és antagonisták, valamint neuropeptidek és receptorantagonisták kombinált intracerebrális mikroinjekcióját követően tanulmányozzuk wistar patkányok viselkedését. Az eredmények hozzájárulhatnak a tanulás és a drog addikció mögött álló neurokémiai folyamatok jobb megértéséhez.		

Dr. Lénárd László	Élettani Intézet	A táplálék-jutalom hedonikus értékelésének jelentősége: Állatkísérletek és humán vizsgálatok
Az éhség-motiválta magatartás a belső környezetből eredő, homeosztázissal kapcsolatos humorális és idegi információk alapján, valamint a külső környezetből származó, táplálékra utaló kulcsingerek integrációja révén valósul meg. Táplálkozási devianciák esetén (kóros elhízás, anorexia, evéskényszer stb) különösen jelentős a táplálékok és italok hedonikus értékelése, a táplálék szaga, íze, textúrája, látványa és szociális faktorok (ideális testkép) hatása. A tervezett állatkísérletekben rácsalókon az íz-preferencia és az íz-averziós tanulás mechanizmusait vizsgáljuk neurokémiai, elektrofiziológiai és magatartási módszerekkel. Akut és krónikus elvezetések során a limbikus rendszerben és a prefrontális kéregben tanulmányozzuk az idegsejtek aktivitását neofóbia, a táplálék ízének és a táplálék-jutalom minőségének megváltoztatása, valamint különböző textúrájú táplálékok esetén. Magatartási módszerekkel tanulmányozzuk az ingerstímv és rejektív mimetikus válaszokat és azok változásait. A projekt második részében egészséges, valamint kórosan elhízott és anorexiás betegeken végzünk vizsgálatokat. Neuropszichológiai tesztek elvégzését követően, standard ingerstímv és rejektív táplálék-képsorozatok, illetve akusztikus ingerek alkalmazásával fMRI vizsgálatokat végzünk az agyi működésváltozások tanulmányozására		

Dr. Lénárd László	Élettani Intézet	Interoculáris különbségek hatása a szteropsisra
A program a Julesz Béla által konstruált ún. binokuláris (küklopszi) stimulusok központi idegrendszeri feldolgozó mechanizmusainak vizsgálatát tűzi ki célul. Elsősorban a Dinamikus Random Dot Correlogramok (DRDC) elektrofiziológiai és az ún. Dinamikus Random Dot Sztereogramok (DRDS) pszichofizikai korrelátumaival foglalkozik. Interokuláris luminancia vagy kontraszt eltérések nagyban rontják a küklopszi stimulusok érzékelhetőségét. Pulfrih régóta ismert megfigyelése szerint az egyik szem elé helyezett szürke szűrő a két szembe érkező információt egymáshoz képest időben késlelteti. A		

két szem retinális illuminációja közötti eltérés természetes úton betegségek következtében is kialakulhat, ill. a késés demyelinizáció következménye is lehet. A kísérletek során az interokuláris luminancia és kontraszt eltérések hatását kívánjuk vizsgálni a DRDC-VEP-re valamint pszichofizikai tesztek segítségével a Snellen-E DRDS érzékelhetőségére. A program sikeres megvalósítása nemcsak alapkutatási, ismeretelméleti szempontból fontos új információkkal szolgál, hanem újfajta klinikai vizsgálóeljárás kidolgozásához, valamint az interokuláris eltérésekkel járó szemészeti ill. neurológiai betegségek sztereopszisra gyakorolt hatásának megértéséhez is hozzájárulhat.

Dr. Karádi Zoltán	Élettani Intézet	A homeosztázis szabályozásában alapvető előagyi glukóz-monitorozó neuronok működési sajátosságainak vizsgálata
Egyes neuropeptidek fontos szerepet játszanak a sejtszaporodás szabályozásában az ösztrogénérzékeny szövetekben. Pontos hatásmechanizmusuk még nem tisztázott. Vizsgálatainkban adatokat kívánunk nyerni egyes peptideknek (pld. EOP, GAL, PACAP-38) az ösztrogénérzékeny sejtproliferáció szabályozó elemeire gyakorolt hatásáról patkány központi idegrendszeri és perifériás ösztrogénérzékeny szövetekben, valamint normál és kóros humán uterus szövetekben ill. sejtvonalakban. Alkalmazandó módszerek: in vivo és in vitro vizsgálatok, sejt kultúra technika, túlélő szövet technika, sejtproliferációs assay-k. A megfigyelt hatások jelátviteli mechanizmusának molekuláris szintű vizsgálatához, protein- és RNS expresszió (protein microarray, immunoblot technika, radioreceptor assay, radioimmuno assay, Northern blot technika alkalmazása). Kísérleteink távlati céljaként a hatásmechanizmusban feltárt esetleges eltéréseknek az elváltozások pathomechanizmusában játszott szerepéről kívánunk adatokat gyűjteni.		

Dr. Környei József	Élettani Intézet	Neuropeptidek sejtosztódást szabályozó szerepe ösztrogénérzékeny szövetekben
A kutatási program a táplálkozás, a testsúly és az energiaforgalom egymáshoz szervesen kapcsolódó szabályozásában alapvető glukóz-monitorozó (GM) neuronhálózat működési sajátosságainak jellemzését célzó sokrétű idegéletteni kísérleti terveinket foglalja össze. E tervek megvalósítására extracelluláris egysejtvezetési, neurokémiai-biokémiai és magatartási vizsgálatokat kívánunk végezni laboratóriumi patkányban, valamint az emberhez filogenetikailag közel álló rhesus majomban. A projekt a limbikus előagy közvetlen és közvetett kölcsönkapcsolatokkal rendelkező struktúráit célozza meg. A multibarrel mikroelektroforetikus technika, továbbá a kemoszenzoros idegsejteket specifikusan befolyásoló vagy károsító lokális agyi mikroinjekciók alkalmazásával egyrészt a GM neuronok széles körű funkcionális jellemzésére, másrészt homeosztatisz jelentőségük megvilágítására is lehetőség nyílik. A program sikeres megvalósítása a táplálkozás és anyagcsere központi szabályozásának, s az e működések kóros megváltozása nyomán fellépő, ma már társadalmi méretű gondot okozó megbetegedések (elhízás, diabetes mellitus, stb.) eddigieknél jobb megértését szolgálja.		

B - 134 Neuroendokrinológia és neurohisztológia

programvezető: Dr. Csernus Valér

Dr. Csernus Valér	Anatómiai Intézet	Circadian biológiai ritmusok celluláris mechanizmusainak tanulmányozása
Ritmikus biológiai jelenségek vizsgálata és a területen gyűjtött ismeretek alkalmazása a bio-medicinális kutatások előterében álló területe. A számtalan, eltérő periódusidejű ritmikus biológiai folyamat közül elsősorban a mindennapi életre talán legnagyobb hatást gyakorló, napszakos (circadian) ritmusokat tanulmányozzák. A circadian biológiai ritmusok intracelluláris mechanizmusát és a szinkronizálásért felelős folyamatok vizsgálatát célzó kísérleteinket		

elsősorban explantált csirke tobozmirigy modellen végezzük. Madarak tobozmirigye ugyanis izoláltan is több napon át működő, komplett biológiai „oszcillátort” tartalmaz, melynek működése a környezet számos fizikai (fény, hőmérséklet, mágneses tér) és biokémiai (noradrenalin, VIP, PAPAP, stb.) paraméterének megváltoztatásával befolyásolható, szinkronizálható. Az endokrin szerv által termelt hormon, a melatonin extracelluláris koncentrációjának mérésével a sejt folyamatok zavarása nélkül meghatározható a biológiai oszcillátor pillanatnyi fázisa. Mindezek miatt madarak tobozmirigye kiválóan alkalmas ritmikus biológiai jelenségek mechanizmusának tanulmányozására. Vizsgálatainkat számos korszerű módszer együttes alkalmazásával végezzük, mint dinamikus in vitro bioassay (perifúzió), molekuláris biológiai eljárások (RT-PCR, blotok, gen silencing), szövettani vizsgálatok (immunhisztokémia fény- és elektronmikroszkópos szinten, in situ hibridizáció), mikrosebészeti beavatkozások, magatartásvizsgálatok és hormonmeghatározások. A biológiai oszcillátorok egyedfejlődésének tanulmányozására embrionális vizsgálatokat is végzünk. Vizsgálatainkat, klinikus kollégákkal együttműködve, emberi megfigyelésekkel, emberi szövetminták vizsgálatával is kiegészítjük.

Dr. Kovács Magdolna	Anatómiai Intézet	Hypothalamikus releasing- és inhibiting-hormon analógok hatásainak vizsgálata
A PIBF-indukálta jelátvitel megvalósulásához egy, az IL-4R alfa I A téma magában foglalja az utóbbi időben gyógyszerkifejlesztés céljából előállított néhány peptid-hormon analóg molekula endokrin és onkológiai hatásainak vizsgálatát. A molekulák a hypothalamikus releasing- és/vagy inhibiting-hormonok, úm. a luteinizáló hormon-releasing hormon (LH-RH), a növekedési hormon-releasing hormon (GH-RH), és/vagy a szomatosztatin (SS) analógjai. Vizsgálandók az analógok hormonhatásai <i>in vitro</i> (hypophysis sejt-szuperfúziós rendszerben) és <i>in vivo</i> patkányban, hatásmechanizmusai, valamint tumorgátló hatásai.		

Dr. Lázár Gyula	Anatómiai Intézet	Neuropeptidek megoszlása a békák központi idegrendszerében: fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatok
A vizsgálatok egyik célja a táplálkozás-szabályozásban szerepet játszó néhány peptid központi idegrendszeri eloszlásának felmérése immunhisztológiai módszerrel. A már ismertek közül a nesfatin feltérképezésével lehetne kezdeni a vizsgálatokat, majd ezek kiegészülhetnének még nem ismert peptidek vizsgálatával. A másik cél, a peptidek központi idegrendszeri eloszlásának ismeretében, a CART-peptid és a vizsgálandó nesfatin immunreaktivitást mutató idegrostok eredésének felderítése.		

Dr. Reglődi Dóra	Anatómiai Intézet	A hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) neuroprotektív és egyéb citoprotektív hatásai
A PACAP-ról röviddel a felfedezése, 1989 után kiderült, hogy neuroprotektív hatásokkal rendelkezik, melyet munkacsoportunk is igazolt számos idegrendszeri betegség állatkísérletes modelljében, mint pl. Parkinson kór, Huntington chorea, stroke, excitotoxicus idegrendszeri léziók, és különböző retinális degenerációk. A későbbiek során azt is kimutattuk, hogy ezen védő hatás nemcsak az idegi sejtekben, hanem számos más sejtvonalon is kimutatható. A PACAP védi többek között az endothelsejteket és szívműködősejteket az oxidatív stresszel szemben. A kísérletes téma középpontjában jelenleg a PACAP citoprotektív hatásmechanizmusának vizsgálata áll. Molekuláris biológiai módszerekkel vizsgáljuk a PACAP antiapoptotikus hatásának mechanizmusát, gyulladásos markerek felszabadulását. Vizsgáljuk továbbá a PACAP és rövidebb peptidfragmenseinek hatásait az apoptotikus jelátviteli utakra neurológiai betegségek állatmodelljeiben, illetve in vitro, neuronális és gliasejtek túlélésére és apoptotikus útvonalaira kifejtett hatásait. A hatékony rövidebb fragmensek a későbbi in vivo beadást és hatékonyságot segíthetnék. Vizsgáljuk továbbá különböző idegrendszeri és perifériás károsító hatásokra bekövetkező változásokat az endogén PACAP és receptorainak expressziójában.		

Dr. Reglődi Dóra	Anatómiai Intézet	A hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) fiziológiás szerepe perifériás szervekben
A PACAP-ot először hypothalamusból izolálták, ám a szervezetben gyakorlatilag mindenhol előfordul. Nagy koncentrációban található a genitáliákban, a gastrointestinalis traktusban, az endokrin mirigyekben és a légutakban. Részt vesz a szaporodási folyamatok irányításában, a gastrointestinalis motilitás és szekréció szabályozásában, a mirigyműködés irányításában és a perifériás gyulladásos folyamatokban. Számos fiziológiás hatása azonban még nem ismert. Kutatásaink között szerepel a PACAP neurogén gyulladásban, fájdalomtransmisszióban, mirigyszekrécióban, veseműködésben, viselkedési mintázatban és memóriában betöltött szerepének vizsgálata. Ezenkívül vizsgáljuk a különböző szekréciókban való jelenlétét, illetve esetleges diagnosztikus felhasználását. Standardizáljuk humán plazmában a PACAP koncentrációmérést radioimmunoassay és tömegspektrometria segítségével, normál önkéntesekben és neurológiai betegekben, valamint egyéb betegcsoportokban. Ezen vizsgálatok segíthetnek kifejleszteni egy rövid időn belül használható diagnosztikai módszert. Mindezen vizsgálatokat PACAP KO egerekre is kiterjesztjük.		

Dr. Rékási Zoltán	Anatómiai Intézet	A növekedési hormon-releasing hormon analógok antiproliferatív hatásmechanizmusa
Újabb kísérleti adatok szerint a növekedési hormon-releasing hormon (GHRH) antagonisták antiproliferatív hatásukat a hipofizeális GH/hepatikus IGF-I tengely gátlása mellett közvetlenül is kifejthetik a daganatsejtekre feltehetően az általunk nemrég azonosított tumoralis GHRH receptorok (GHRHR) közvetítésével, mely cAMP szint és calcium influx emelkedéssel jár és a sejtek apoptózisához vezet. Az antiproliferatív hatás hátterében meghúzódó jelviteli folyamatok azonban kevésbé ismertek. Ezért először a modellként választott LNCaP humán prosztata daganatsejtek génexpressziós profilját hasonlítanánk össze GHRH antagonistákkal való kezelést követően cDNA microarray segítségével, melyet kvantitatív RT-PCR-rel történő validálás követne. Továbbá a tumoralis GHRHR mRNS és a receptor fehérje közötti közvetlen kapcsolatot is igazolni szeretnénk. Erre a célra az LNCaP humán prosztata daganatsejtekbe locked nukleinsav tartalmú antisense oligonukleotidokat (transziens transzfekció) vagy lentivirális transzgéneket (stabil transzfekció) juttatnánk, hogy tanulmányozzuk a GHRHR fehérjévé való érésének gátlásával létrejövő hatásokat a kezeletlen és a GHRH analógokkal kezelt daganatsejtek proliferációjára (ligand-independens és ligand-dependens hatások). Ezen kívül a tumoralis GHRHR specifikus szekvenciája elleni monoklonális ellenanyagok kifejlesztését is tervezzük, hogy detektálni és befolyásolni tudjuk a GHRHR-t expresszáló sejteket, és a transziens illetve stabil transzfekciók hatását is tanulmányozhassuk áramlási citometriával. A monoklonális antitest kifejlesztése a tumoralis GHRHR expressziójának detektálását is lehetővé tehetné szöveti mintákban. A GHRH analógok, melyek kifejlesztése folyamatban van, alternatívát jelenthetnek az androgén-independenssé váló prosztata daganatok és más hormon-szenzitív malignus folyamatok terápiájában.		

B - 377 Viselkedéstudományok

programvezető: Dr. Szabó Imre

Dr. Szabó Imre	Magatartástudományi Intézet	A schizophrenia központi idegrendszeri mechanizmusának vizsgálata állatkísérletes modellben
Különbféle, idői elrendezésben adott jelzőingerek és fájdalmas elektromos sokkoltások miatt, a megrezzenési reakció amplitudójának változása, patkányokon több tekintetben mutat olyan sajátosságokat, amelyek schizophreniában szenvedő embereken végzett neuropszichológiai vizsgálatokban is kimutathatóak.		

Mindezek alapján a megrezzenési reakció fenti feltételek mellett végzett vizsgálatát a schizophrenia állatkísérletes modelljének tekintik egyértelműen elfogadott módon a nemzetközi irodalomban. A megrezzenési reakció idegi mechanizmusának vizsgálata soksejt-elvezetési mikroelektrodás kísérletben még nem történt meg, ezért ezen technikával végzett vizsgálatok értékes új ismereteket nyújthatnak a schizophrenia központi idegrendszeri folyamataira is.

Dr. Fekete Sándor	Pszichiátriai Klinika	Az öngyilkos viselkedés és a mentális zavarok komplex összefüggésrendszere - a genetikától a kultúráig
A szuicid viselkedés komplex neurobiológiai - genetikai -személyiséglélektani - szociokulturális folyamat eredménye, mely a medicina számos területét érinti, különös tekintettel a mentális zavarokra. Az önpusztítás és a pszichiátriai betegségek összefüggései (elsősorban a hangulatzavarok, uni/bipoláris depressziók, szorongás és az addikt viselkedés, de az éretlen személyiség megalapozó zavarai is) a modern kutatási eredmények háttérében, integratív koncepcionális megközelítésben foghatók össze. Neurobiológiai kutatások (genpolimorfizmusok szerepe, funkcionális képalkotó vizsgálatok eredményei jól kapcsolhatók pszichopatológiai jelenségekhez, értelmezhetők pszichobiológiai személyiségmodell alapján, de a pszichoszociális kutatások akár „neuroscience” és pszichoanalitikus orientációjú modellek közelítését is lehetővé teszik már. Ennek fényében a ma is komoly népegészségügyi problémát jelentő önpusztító viselkedés, depresszió, mentális zavarok kutatása, a korai felismerés, prevenció és a terápiás lehetőségek gyakorlati kérdései medicinális és társadalmi szempontból is kulcsfontosságúak (s itt sajátos kitérőként adódik az asszisztált szuicidum és az euthanasia a mai korban sokat vitatott problémája). A kutatási terv tágabb epidemiológiai kutatáshoz kapcsoltn vizsgál betegcsoportokat, integratív megközelítésben - krízisközpontú lélektani felmérés mellett klinikai tünet-skálákat, kognitív tesztek alkalmazva, tervezi képalkotó vizsgálattal a szuicidalitás/affektív zavar neurobiológiai háttérének - fronto-limbikus agyi struktúrák volumetriás és funkcionális vizsgálatát is violens szuicid depressziós és nem szuicid depressziós betegeknél, párhuzamosan sajátos genetikai polimorfizmusok lehetséges szerepét is figyelembe véve. Az eredményeket a klinikum és a terápia/prevenció irányába visszacsatolva kívánjuk értelmezni és hasznosítani, különös tekintettel a „high risk” csoportok jobb megértésére, követésére, kezelésére.		

Dr. Kállai János	Magatartástudományi Intézet	Egészséges valamint különböző betegségekben szenvedő személyek pszichológiai állapotának valamint magatartásának biopszicho-szociális elemzése
A kutatások fókuszában a kardiovaszkuláris, onkológiai, immundeficit betegségben, valamint más krónikus betegségekben szenvedő személyek kóping mechanizmusainak, személyes kapcsolati hálójának és személyiségfejlődésének vizsgálata áll. A vizsgálatok célja a szomatopszichés és pszichoszomatikus betegségek terápiás hatékonyságának növelése, valamint egészséges személyek egészségtudatos magatartásának, optimizmusának, testi és lelki betegségekkel kapcsolatos ellenálló képességének feltérképezése.		

Dr. Kállai János	Magatartástudományi Intézet	A humán navigációs képességek valamint a térészlelés kognitív neuropszichológiai zavarainak feltárása
Különböző agytraumák, súlyos pszichológiai stresszállapot, sajátos hormonális változások jelentős mértékben befolyásolják az ember mindennapi alkalmazkodó képességének oszlopaként számon tartott téri navigációs képességek rendszerét. A vizsgálatok elsősorban neuropszichológiai zavaroktól vagy különböző pszichopathológiai állapotoktól szenvedő személyek, valamint speciális élethelyzetben élő egészséges emberek téri tájékozódó képességének pszichobiológiai mechanizmusainak vizsgálatára összpontosítanak.		

Dr. Kállai János	Magatartástudományi Intézet	Kognitív és affektív jelenségek elemzése a kognitív idegtudomány módszereivel (fMRI, EEG)
A kognitív tevékenység, valamint az érzelmi beállítódás és az akut érzelmi állapotok kölcsönhatásainak rejtett alapmechanizmusai jelentősen módosítják az interperszonális magatartást, valamint az emberi temperamentum akaratlagos viselkedésmódosító hatásait. Ezen a téren végzett kutatások az érzelem és a tudás, az implicit és az explicit tudás összefonódásának mechanizmusainak vizsgálatát veszik célba.		

A-141 **Bakteriális fertőzések molekuláris pathogenezeise** **Dr. Emődy Levente**

Dr. Emődy Levente	Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet	<i>Escherichia coli</i> virulencia faktorainak jellemzése
Különböző kórosetekből származó nagy számú <i>Escherichia coli</i> izolátum virulencia faktor konstellációjának elemzését tűzzük ki célul azzal a további szándékkal, hogy ezeknek a virulencia faktoroknak az <i>in vivo</i> virulenciában betöltött egyenkénti szerepét is tanulmányozzuk. A virulencia faktorokra jellemző génszakaszok jelenlétét a specifikus primer szekvenciák alkalmazásával polimeráz láncreakció segítségével mutatjuk ki, majd a géntermékek jelenlétét fenotípusos vizsgálatokkal igazoljuk. A tanulmányokba az alábbi virulencia faktorokat vonnánk be: haemolysinek (α-haemolysin és SheA), kolonizációs faktorok (P, Prf, S, F1C, Dr, curli és 1-es típusú fimbriák, afimbriális adhezinek), tokantigének, cytotoxikus nekrotizáló faktorok (CNF1, CNF2), Shiga-szerű toxinok (STX1, STX2), cytolethalis disztendáló toxinok (CDT I-IV), aerobactin sziderofor és hemin receptor. Mivel várhatóan jelentős számban lesznek olyan törzsek, amelyek azonos virulencia faktorokkal rendelkeznek, pulzáló mezejű gélelektroforézissel megvizsgáljuk az izolátumok DNS mintázatát, ami további elkülönítési lehetőséget biztosít. Tekintettel arra, hogy az aktuális virulenciát a termelt virulencia faktorok együttesen határozzák meg, reprezentatív törzsekben (amelyek egyidejűleg a legtöbb virulencia faktorral rendelkeznek) egy-egy virulencia faktor tekintetében mutáns származékokat állítunk elő, majd ezek virulenciáját egérmodellekben hasonlítjuk össze a vad típus virulenciájával. Ezek a vizsgálatok lehetőséget nyújtanak arra, hogy az egyes virulencia faktorok szerepét/részesedését mérjük fel a virulencia egészében.		