

SEMMELWEIS ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

ALMANACH

1993-2000

**ÖSSZEÁLLÍTOTTA:
DR. SZÉL ÁGOSTON**

**DR. BOGÁR EDIT
LENGYEL ANITA
DR. MAKARA GÁBOR**

**SZERKESZTETTE:
DR. KOPPER LÁSZLÓ**

BEVEZETÉS

Az egyetem alapfeladatai közé tartozik az oktatás és a kutatás. A felsőoktatásról szóló 1993. évi LXXX. törvény ismét az egyetemek jogává tette a tudományos fokozatra való felkészítést és a doktori (PhD) fokozat odaítélését. A doktori képzés célja, hogy megfelelő formai keretek között a jövő követelményeinek megfelelő tudósnemzedéket neveljen, pontosabban, hogy megtanítsa a fiatalokat a tudomány művelésének fortélyaira. Szerencsés esetben a doktori diploma azt tanúsítja, hogy aki megszerezte, önálló kutatómunkára képes.

A tudomány világában a PhD, mint tudományos fokozat, értékjelző, azonban ez az érték függ attól, hogy hol, milyen közegben, azaz melyik egyetemen, kutatócsoportban szerezte az illető. Mindez természetesen a tudományos kollektíva véleményére alapozódik, és a minőséget ismeri el. Sokszor a karrier szempontjából is elengedhetetlen a PhD, azonban ez nem jelentheti azt, hogy a látzólagos kényszer a színvonal rovására menjen. Sokan éppen ezt, a minőséget, a színvonalat féltették az új rendszertől, azonban az elmúlt évek szerencsére bebizonyították, hogy tévedtek. Köszönhető ez a tehetséges hallgatók mellett elsősorban annak a lelkesedésnek, amellyel az egyetemek többsége az első perctől kezdve szervezte és működtette az iskolákat. Így történt ez nálunk is. Nemzetközi hírvű és tekintélyű tudósok, kiváló szakemberek irányítják doktoranduszainkat. Ennek ellenére a minőség megőrzése nem könnyű. A rendelkezésre álló rövid időn belül csak akkor lehetséges a feltételek teljesítése, ha nem csak a doktorandusz szorgalmas és tehetséges, hanem a munkájáért felelős témavezető is rendelkezik kellő publikációs aktivitással, valamint anyagilag támogatott tudományos témával. Természetesen előfordulhatnak kudarok is, mindkét fél részéről. Néha szemrehányást kapunk, hogy túl nehezek a fokozatszerzés feltételei. Való igaz, a SOTE Doktori Tanácsa a kezdetektől olyan mércét állított diákjai és tanárai elé, amellyel a nemzetközi szintet, ezen keresztül az itt megszerzett diploma minél szélesebb elismerését és elismertségét szeretné biztosítani.

Meglehetősen nagy létszámú, ám nem hagyományos értelemben vett Iskola a mienk. Egyetemet frissen végzettek és évek óta állásban levők, egyedülállók és családosok, rendszeresen külföldi tanulmányúton levők és különböző okból halasztók egyaránt tagjai az iskolának, nem beszélve a külföldi hallgatókról. El lehet képzelni a problémák sokrétűségét, ami meglehetősen nagy empátiát, türelmet és munkát ró a Doktori Titkárság munkatársaira, akik igazán legjobb tudásuk szerint állnak a hallgatók rendelkezésére. A hallgatói összlétszám 500 körül mozog, amely a „kisebb” karokkal azonos nagyságrendű. Funkciójában a Doktori Iskola lényegében a karokhoz hasonló tevékenységet fejt ki. Nappali és levelező (azaz egész és részképzésben részt vevő) hallgatóink vannak. A kétféle képzési forma követelményei egyformák. Lehetőség van egyéni fokozatszerzésre is, ebben az esetben a jelölt már rendelkezik a tudományos fokozatnak azokkal a feltételeivel, amiket különben a képzés során lehet megszerezni.

A Doktori Iskola sok szempontból megelőzte és realizálta az integrációs gondolatot, hiszen a legnagyobb természetességgel és örömmel üdvözölte és üdvözli, fogadta és fogadja be más egyetemek és kutatóhelyek kitérősegeit. A cél ugyanis nem egy intézmény, hanem az ország, sőt egy tudományterület tudósgenerációjának minél magasabb fokú „újratermelése”, és ennek előfeltétele az arra alkalmas kutatógárda minél szélesebb összefogása. Így lettek részesei programjainknak társ-egyetemek, kutatóintézetek, kórházak munkatársai. A sokszínűséget biztosítja az is, hogy az iskolához nem csak egyetemünk orvosai, hanem más tudományterületek képviselői is csatlakoznak hallgatóként.

Nem állítom, hogy minden tökéletes, de azt igen, hogy nap mint nap megpróbálunk javítani az iskola működésén, a szervezéstől az információáramlásig, a pályázati lehetőségek kihasználásától, a mobilitás biztosításán keresztül, a finanszírozás feltételeinek optimalizálásáig. Egyre használhatóbbá válik honlapunk, ez lett az információközlés legfontosabb eszköze. A különböző pályázatok révén és átgondoltabb gazdálkodással egyre többet sikerül visszaforgatni az iskola működésébe, egyre jobban tudunk támogatni hallgatókat, kurzusokat. Öröndetes, hogy a hallgatók jelentős része tölt rövidebb-hosszabb időt külföldön, ami a tapasztalatszerzés elengedhetetlen része – ha megfelelő felkészültséggel párosul.

Ez az Almanach a SOTE Doktori Iskolájáról szól. Visszatekintés az elmúlt néhány évre, hiszen ez a Doktori Iskola nincs többé, mivel 2000. október 1-én átadja a helyét a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának. A tükör, amelybe e lapokat forgatva belenézünk, alkalmat ad arra, hogy átgondoljuk tennivalóinkat, melyre nem csak az eddigi tapasztalatok, de az új körülmények is sarkallnak. Köszönöm mindazoknak az erőfeszítését, bölcsességét, szorgalmát, akik mint diákok vagy tanárok, az egyetem különböző szintű vezetői, a maguk területén hozzájárultak ahhoz, hogy a SOTE Doktori Iskolája pozitív mérleggel, jó érzéssel adja át a stafétabotot.

2000. szeptember

Dr. Kopper László
A SOTE Doktori Tanács elnöke

A DOKTORI ISKOLA SZERVEZETE ÉS MŰKÖDÉSE

A Doktori Iskola munkáját a Doktori Tanács (DT) irányítja, melynek első elnöke – 1992. decemberétől – dr. Sótonyi Péter, a Semmelweis Egyetem jelenlegi rektora volt, 1997. ősze óta pedig dr. Kopper László. Az elnököt és a DT tagjait az Egyetemi Tanács választotta és a rektor nevezte ki. A DT első ülésére 1993. januárjában került sor. A feladat kezdetben az Iskola megszervezése, a programok akkreditációra való előkészítése, a működés feltételeinek megteremtése, a legalapvetőbb szabályzatok elkészítése volt. Ez lényegében a későbbiekben sem sokat változott, legfeljebb finomodott a tapasztalatok és a változó jogszabályoknak megfelelően. A Doktori Iskola és egyben a DT aktivitása a fokozatok szerzésével, a védésekkel teljesedett ki. A Doktori Iskola az egyetem autonóm oktatási egysége, a DT ülésein – félévente rendszerint három-négy – hozott döntések alapján tevékenykedik. A DT munkáját a Doktori Titkárság segíti, egyben végzi a Doktori Iskolával kapcsolatos adminisztratív és gazdasági feladatokat.

DOKTORI TANÁCS

<i>elnök:</i>	Dr. Sótonyi Péter, egyetemi tanár (1992-1997)
	Dr. Kopper László, egyetemi tanár (1997-)
<i>tagok:</i>	Dr. Bánóczy Jolán, egyetemi tanár
	Dr. de Chatel Rudolf, egyetemi tanár
	Dr. Eke András, egyetemi docens, a DT elnökhelyettese (1997-)
	Dr. Fejérdy Pál, egyetemi tanár
	Dr. Juhász-Nagy Sándor, egyetemi tanár
	Dr. Kopper László, egyetemi tanár (1992-1997)
	Dr. Magyar Kálmán, egyetemi tanár
	Dr. Magyar Pál, egyetemi tanár, a DT elnökhelyettese (-1997)
	Dr. Papp Zoltán, egyetemi tanár
	Dr. Rácz István, egyetemi tanár
	Dr. Sólyom János, egyetemi tanár
	Dr. Sótonyi Péter, egyetemi tanár (1997-)
	Dr. Szél Ágoston, egyetemi tanár
	Dr. Szollár Lajos, egyetemi tanár
	Dr. Tretter László, egyetemi docens

Állandó meghívottak:

Dr. Csákvári Éva, főtanácsos, (OM)
 Dr. Makara Gábor, akadémikus (KOKI)
 Doktorandusz Hallgatói Önkormányzat képviselője

A Doktori Tanács munkájában igen sokan vettek részt (különböző ideig és aktivitással), így

Dr. Gera István (SOTE)
 Dr. Ligeti Erzsébet (SOTE)
 Dr. Benczúr Miklós (HIETE)
 Dr. Gachályi Béla (HIETE)
 Dr. Kendrey Gábor (HIETE)
 Dr. Krompholcz Katalin (HIETE)
 Dr. Petrányi Győző (HIETE)
 Dr. Bíró Péterné (MTE)

Dr. Földesiné Szabó Gyöngyi (MTE)
 Dr. Mészáros János (MTE)
 Dr. Pavlik Gábor (MTE)
 Dr. Gyúró György (ELTE)

Dr. Sótonyi Péter, egyetemi tanár éveken keresztül az ODHT (Országos Doktori és Habilitációs Tanács) alelnökeként tevékenykedett. Jelenleg az ODHT alelnöke: Dr. Spät András, egyetemi tanár.

A DOKTORI TANÁCS MELLETT MŰKÖDŐ ÁLLANDÓ BIZOTTSÁGOK

Oktatási Bizottság

Elnök: Dr. Makara Gábor, az MTA tagja
Tagok: Dr. Enyedi Péter, egyetemi docens, DSc
 Dr. Fekete Béla, egyetemi tanár, DSc
 Dr. Marton Sylvia, egyetemi tanár, DSc
 Dr. Varga Gábor, egyetemi magántanár, CSc
 valamint a Doktorandusz Hallgatók Önkormányzatának képviselője
 (Dr. Bencsics Ágnes, Dr. Kiss Árpád, majd Dr. Réthelyi János)

A SOTE Doktori Tanácsának Oktatási Bizottságát (OB) a Tanács 3/1999. (II. 22.) DT sz. határozatában hozta létre azzal a céllal, hogy a doktori képzés szervezett oktatási részét koordinálja, minősítse és az ezzel kapcsolatos ügyeket a DT részére előkészítse, véleményezze. Az OB életre hívását az tette szükségessé, hogy a Doktori Iskolában a programok számának emelkedésével bővült az oktatási kínálat is, ami egyfelől kívánatos, másfelől viszont lehetőséget nyújt az oktatás színvonalának egyenletlenségére, átfedő oktatási aktivitások, kurzusok megjelenésére.

Az OB feladata tehát az, hogy elősegítse a szervezett oktatás és a kurzusok koordinálását, rendszeres meghirdetésüket, biztosítsa a magas szakmai színvonalat és a szabályok megtartását a képzés során. A Bizottság tesz javaslatot a szervezés technikai lebonyolítására, a bejelentések módjára, határidejére, az egyes kurzusokért elnyerhető kreditek számára, valamint a kreditek elismerését kérelmezők ügyében, szükség esetén a szervezett oktatással kapcsolatos változtatásokra.

Az OB legalább félévenként tart ülést. Megbeszéli és véleményezi a kurzusokra érkező javaslatokat, és azokat a pályázatokat, amelyek a kurzusok lebonyolításához a DT anyagi segítségét kéri. Elősegíti a kurzusokra vonatkozó hallgatói visszajelzések (anonim kurzusértékelő kérdőívek) begyűjtését, értékeli a visszajelzéseket, szükség esetén javasolja a kurzusok változtatását. A szervezett oktatás keretében kívánatos, hogy a hallgatók elsősorban a SOTE (az integráció után Semmelweis Egyetem) által szervezett kurzusok közül válasszanak. A kutatómunkához szükséges alapvető készségek és ismeretek megszerzését kötelező kurzusok rendszeres szervezésével kell lehetővé tenni, amely természetesen kibővíül a szabadon választható kurzusok elvégzésével.

Véleményező és minőségértékelő bizottság

Elnök: Dr. Szél Ágoston, egyetemi tanár, DSc
Tagok: Dr. Gera István, egyetemi tanár, DSc
 Dr. Farkas Judit, osztályvezető
 Dr. Folyovich András, egyetemi adjunktus
 Dr. Szabó András, egyetemi docens, CSc
 Dr. Tekes Kornélia, egyetemi tanár, CSc
 Dr. Tretter László, egyetemi docens, CSc

A doktori képzés „eredményességét“ leginkább a fokozatot szerző hallgatók értekezései és közleményeik jelzik. Természetes, hogy ezeknek a színvonalára, részben szcientometriai mutatókkal

jellemezve, nemcsak az egyes jelöltek megmérettetésénél, hanem a Doktori Iskola egészének megítélésénél is jelentős súllyal esik latba. A minőség biztosításának egyik, talán legfontosabb eszköze az, hogy a Doktori Tanács (DT) fokozatszerzéssel kapcsolatos előírásait mindenki betartja. A kérdés fontosságára való tekintettel alakult meg a Véleményező Bizottság.

A Bizottság, mint az első értékelő fórum elsősorban nem szakmai, hanem inkább koncepcionális, szerkesztési és formai jegyek alapján ítéli meg egy-egy hallgató tevékenységét és tesz javaslatot a DT-nak, hogy az értekezés megfelel-e a feltételeknek, elérte-e a jelölt a Doktori Szabályzatban előírt szcientometriai szintet. A Bizottság javaslata alapján a DT dönti el, hogy az értekezés kiadható-e szakmai bírálatra. Első pillanatra feleslegesnek tűnhet ez az eljárás, hiszen a követelmények teljesülésének ellenőrzése egyszerű adminisztratív teendőnek látszik. A tematikák sokszínűsége, a molekuláris biológiától a magatartástudományig terjedő kérdések, ezek hazai, de elsősorban nemzetközi elismertethetősége is egyedivé teszi az értekezéseket és igényel ilyen jellegű értékelést (sokszor nem kevés empátiával) az általános szabályok figyelembevételével együtt. A mindenben megfelelő munkák mellett természetesen akadnak olyanok is, amelyek az adott formában vagy tartalom-ban nem fogadhatók el.

A teljesség igénye nélkül érdemes megemlíteni néhány gyakran visszatérő hiányosságot, amelyek miatt a Bizottság az opponenseknek való kiadást nem javasolta. (a) A tudományos fokozatot csak az érdemli meg, aki munkássága eredményeit közérthető formában, egységes szemlélet alapján képes bemutatni. Két-három, esetleg kiváló közlemény eredményeinek egyszerű felsorolása még nem értekezés. (b) A közlemények egy része a jól csengő, esetleg impakt faktórral is rendelkező külföldi folyóiratnév ellenére sem képezheti a tudományos fokozat alapját. Csak azok a művek számíthatnak elismerésre, amelyek mögött tényleges tudományos munka húzódik meg. Ezért nem fogadható el irodalmi áttekintésből született összefoglaló cikk, vagy mások tudományos eredményeit kommentáló levél a szerkesztőnek. Ugyanakkor az adott folyóirat hasábjain „Letter-to-the-Editor” megjelöléssel kinyomtatott cikk is tartalmazhat önálló, jelentősen új tudományos eredményeket, ha ez a tény a tudományos módszerek ismertetéséből és/vagy a szerkesztőségi review lefolytatásából kiderül. (c) A Bizottság olyan szempontokat is figyelembe vesz, mint az angol vagy magyar nyelvhasználat és stílus, a képek minősége, a dolgozat külalakja és terjedelme. Ezek a kiragadott példák is bizonyítják, hogy az elővéleményező felelőssége a doktori diplomák minőségének értékelésében igen nagy.

A Bizottság különös figyelmet fordít arra, hogy a negatív vélemény ne merüljön ki pusztán elmarasztalásban. Az elővélemény a hibák orvoslására tett javaslattal együtt írásban fogalmazódik meg, és az így megszületett vélemény kerül a jelölt, illetve a programvezető elé. Az eljárás lehetővé teszi a hibák korrekcióját, éppúgy, mint az esetleges jogorvoslatért való folyamodást. Az eljárás alkalmazása a gyakorlatban azt jelenti, hogy 10 benyújtott értekezés közül kb. 1 kerül visszautasításra alapvető és komoly hiányosság, elsősorban a publikációs feltételek teljesülésének hiánya miatt. 2-3 értekezés estében formai okokból kerül sor arra, hogy hiánypótlás terhe mellett, csak késsedelemmel jut az értekezés opponensek kezébe. A Bizottság egyik fontos feladata az is, hogy tapasztalatait jelezze a DT felé, és szükség esetén javaslatot tegyen a Szabályzat módosítására.

A Bizottság hatásköre a fentiekén kívül kiterjed a doktori cselekmény bármely tudományos mozzanatára, a fokozatszerzéssel kapcsolatos kérvény, panasz kivizsgálására és értékelésére, valamint a honosítási kérvények elbírálására. Az Egyetemi Minőségellenőrző Bizottság felállításával szükségessé vált a minőségértékelési tevékenység magasabb szintre emelése a Doktori Iskolán belül is. Ezért 2000-től e feladattal bővült a Bizottság munkája.

DOKTORI TITKÁRSÁG

1085 Budapest, Üllői út 26., fszt. 14., tel./fax: 317-4888

Titkárságvezető	dr. Bogár Edit	Tel.: 266-7483, 266-0120/5242, e-mail: bogar@phd.sote.hu
Ügyintézők	Dérné Kiss Zsuzsa	Tel.: 317-4888, 266-0120/5286, e-mail: kzs@phd.sote.hu
	Lengyel Anita	Tel.: 317-4888, 266-0120/5237, e-mail: ancsa@phd.sote.hu
Gazdasági ügyintéző	Derecskei Tamásné	Tel.: 317-4888, 266-0120/5182, e-mail: dere@phd.sote.hu

A Doktori Iskolával kapcsolatos adminisztratív teendőket a Doktori Titkárság látja el. A titkárság az összekötő kapocs a Doktori Tanács és a programok, valamint a hallgatók között, és itt történik az egyetemen kívüli szervezetekkel (pl. Oktatási Minisztérium, MAB stb.) való kapcsolattartás is.

A Doktori Titkárság főbb feladatai:

- a felvétel meghirdetése, a jelentkezések átvétele;
- a felvételi vizsga eredményei alapján a hallgatók kiértékelése;
- a beiratkozások, halasztások és egyéb, a képzéssel kapcsolatos ügyek intézése;
- a fokozatszerzési eljárás lebonyolítása a jelentkezőtől a diplomaátadásig;
- különböző pályázatokkal kapcsolatos ügyintézés;
- kurzusok meghirdetése a honlapon;
- közreműködés a Doktori Tanács határozatainak végrehajtásában;
- az Oktatási Minisztérium és a doktori képzésben érdekelt egyéb szervezetek, valamint a társintézmények illetékeseivel való különböző szintű kapcsolattartás;
- a fokozatot szerzettekről adatlapok kiállítása és továbbítása a Magyar Akkreditációs Bizottságnak;
- programok, alprogramok, témák, illetve ezek vezetőinek akkreditáltatásával kapcsolatos teendők intézése
- a habilitációval kapcsolatos egyes adminisztrációs ügyek (pályázatok átvétele, oklevelek átadása, adatlapok kiállítása és továbbítása a MAB-nak, stb.) intézése.

A Doktori Titkárság korábban a Rektori Hivatalhoz tartozott, 1998-ban vált önálló szervezeti egységgé. A Doktori Titkárság vezetője 1998. szeptember 1-ig Dr. Révay András volt, akitől a megnövekedett feladatok miatt főállású titkárságvezető, Dr. Bogár Edit vette át az irányítást. A titkárság ügyeit szinte a kezdetektől Lengyel Anita és Győrei Judit intézte, utóbbit 1999-ben Dérné Kiss Zsuzsa váltotta fel. Jelenleg a gazdasági ügyekért Derecskei Tamásné felelős.

DOKTORANDUSZ HALLGATÓK ÖNKORMÁNYZATA

A PhD hallgatók által választott szerv, melynek célja a doktorandusz hallgatók képviselete az egyetemen és egyetemen kívül, pl. Doktori Tanács, Doktoranduszok Országos Szövetsége. A DOK HÖK tagjai részt vesznek a hallgatókat érintő ad hoc bizottságokban, és a PhD Tudományos Fórum szervezésében, lebonyolításában. Jelenlegi hivatalos székhely: Semmelweis Egyetem Hallgatói Irodája (1089 Budapest, Nagyvárad tér 4, fszt 18), de a tagok a Doktori Titkárságon keresztül is elérhetők.

Az elmúlt években az Önkormányzat elnökei, illetve tisztségviselői a következő hallgatók voltak:

Dr. Bencsics Ágnes	(1994. június 6 – 1997. január 27)
Dr. Kardos Tamás	(1997. január 27 – 1997. október 20)
Dr. Kiss Árpád	(1997. október 20 – 1999. szept. 1)

(jelenleg) (1999. szept. 1-től)

Dr. Janik Leonárd (Szt. Rókus Kórház, Szájsebészeti Osztály)

Dr. Lacza Zsombor (Semmelweis Egyetem, ÁOK, Klinikai Kísérleti Kutató,
II. Élettani Intézet)

Dr. Réthelyi János (Semmelweis Egyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet)
Dr. Turóczy Gergely (Semmelweis Egyetem, ÁOK, Radiológiai és Onkoterápiás
Klinika)

A DOKTORI ISKOLA PROGRAMJAI

1. IDEGTUDOMÁNYOK

Programvezető: Dr. Palkovits Miklós (Dr. Halász Béla)

2. CELLULÁRIS ÉS MOLEKULÁRIS ÉLETTAN

Programvezető: Dr. Spät András

3. ONKOLÓGIA

Programvezető: Dr. Jeney András

**4. KERINGÉSI KÓRFOLYAMATOK. AZ ISCHAEMIÁS KERINGÉSI
BETEGSÉGEK ÉLETTANA ÉS KLINIKUMA**

Programvezető: Dr. Juhász-Nagy Sándor

**5. VÉRKERINGÉSI RENDSZER NORMÁLIS ÉS KÓROS MŰKÖDÉSÉNEK
MECHANIZMUSAI**

Programvezető: Dr. Monos Emil

6. IONIZÁLO ÉS NEM IONIZÁLO SUGÁRZÁSOK BIOLÓGIAI HATÁSAI

Programvezető: Dr. Rontó Györgyi

7. A HEPATOLÓGIA SZABAD GYÖKÖS ÉS IMMUNOLÓGIAI VONATKOZÁSAI

Programvezető: Dr. Fehér János

**8. FOLYADÉK- ÉS ELEKTROLITHÁZTARTÁS SZABÁLYOZÁSÁNAK ÉLET- ÉS
KÖRÉLETTANA**

Programvezető: Dr. Rosivall László

**9. SEJT-, EXTRACELLULÁRIS MÁTRIX-, ROSTRENDSZER-VÁLTOZÁSOK
SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI ÉS EGYES DAGANATOS
MEGBETEGEDÉSEK BEN. KÍSÉRLETES DIAGNOSZTIKUS
PATHOMORPHOLÓGIAI VIZSGÁLATOK**

Programvezető: Dr. Kádár Anna

**10. MIKROORGANIZMUSOK ÉS ANYAGAİK HATÁSAINAK MOLEKULÁRIS,
CELLULÁRIS ÉS ORGANIZMUS SZINTŰ VIZSGÁLATA**

Programvezető: Dr. Rozgonyi Ferenc (Dr. Nász István)

11. A GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK KORSZERŰ KUTATÁSI IRÁNYAI

Programvezető: Dr. Rácz István

12. MAGZATI ÉS ÚJSZÜLÖTTKORI ORVOSTUDOMÁNY

Programvezető: Dr. Papp Zoltán

13. KLINIKAI PSZICHOLÓGIA ÉS PSZICHIÁTRIA

Programvezető: Dr. Tringer László

**14. ENDOGEN CARDIO- ÉS VASOAKTIV ANYAGOK ÉS CARDIOVASCULARIS
GYÓGYSZEREK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA PHYSIOLÓGIÁS ÉS
PATHOLÓGIÁS SZÍV- ÉS ÉRKÉSZÍTMÉNYEKEN**

Programvezető: Dr. Szollár Lajos (Dr. Pogátsa Gábor)

15. PATHOBIOKÉMIA

Programvezető: Dr. Mandl József

**16. EMBRYOLÓGIA, ELMÉLETI, KÍSÉRLETES ÉS KLINIKAI
FEJLŐDÉSBIOLÓGIA**

Programvezető: Dr. Oláh Imre

17. KÖZEGÉSZSÉGÜGYI ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KUTATÁSOK

Programvezető: Dr. Sótonyi Péter

**18. A NEUROPSZICHIÁTRIAI MEBETEGEDÉSEK NEUROBIOLÓGIAI
ALAPJAI**

Programvezető: Dr. Nagy Zoltán

19. A HUMÁN MOLEKULÁRIS GENETIKA ÉS GÉNDIAGNOSZTIKA ALAPJAI

Programvezető: Dr. Falus András

20. ELMÉLETI ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA
Programvezető: Dr. Gergely Péter
21. KRÓNIKUS BETEGSÉGEK GYERMEKKORI PREVENCIÓJA
Programvezető: Dr. Tulassay Tivadar
22. GASTROENTEROLÓGIA
Programvezető: Dr. Tulassay Zsolt
23. FOGORVOSTUDOMÁNYI KUTATÁSOK
Programvezető: Dr. Fazekas Árpád
24. EXPERIMENTÁLIS ÉS KLINIKAI FARMAKOLÓGIA
Programvezető: Dr. Magyar Kálmán
25. KLINIKAI HAEMATOLÓGIA
Programvezető: Dr. Sréter Lídia
26. KLINIKAI ENDOKRINOLÓGIA ÉS EXPERIMENTÁLIS VONATKOZÁSAI
Programvezető: Dr. de Châtel Rudolf
27. A TÁMASZTÓ ÉS MOZGATÓ SZERVRENDSZER MŰKÖDÉSÉNEK
FIZIOLÓGIÁJA ÉS PATOLÓGIÁJA
Programvezető: Dr. Szendrői Miklós
28. KLINIKAI NEUROLÓGIAI KUTATÁSOK
Programvezető: Dr. Szirmai Imre
29. LÉGZŐSZERVI BETEGSÉGEK KLINIKAI ÉS KÍSÉRLETES KUTATÁSA
Programvezető: Dr. Magyar Pál

HONLAP (<http://phd.sote.hu/>)

A SOTE Doktori Iskolája országos egészségügyi intézetekkel, kórházakkal, akadémiai kutatóintézetekkel és több egyetem oktatóival, laboratóriumaival együttműködve tevékenykedik. A 29 doktori programban a több száz hallgató több száz témavezető felügyelete alatt végzi tanulmányait. Félévente a kurzusok száma 40 és 70 között mozog, több mint 50 helyszínen tartott előadásokkal és gyakorlatokkal. A kiterjedt aktivitás, a sokszínűség jelentős előnyökkel jár, különösen ha a Doktori Iskola áttekinthető marad, mind a hallgatók, mind pedig az oktatók számára. Ha az áttekinthetőség sérül, akkor káosz keletkezhet. A nehézségek kezelését szolgálta a Doktori Tanács 90-es évek közepén hozott döntése, miszerint internet technikán alapuló olyan információs rendszert hoz létre, mely minden internet kapcsolattal rendelkező számítógépről szabadon elérhető.

Az első megoldás Szegedi Zsolt hallgató számítástechnikai felkészültségén és Némethy Zsolt hallgató (az első Webmester) grafikai és internet programozói ügyességén alapult, és Dr. Makara B. Gábor felügyelete alatt egészen az ezredfordulóig szolgálta a Doktori Iskolát. Az 1995-ben elindult rendszer fokozatosan bővülve eljutott odáig, hogy 2000-ben már minden programról, alprogramról, oktatóról és doktori védésről van valamilyen (változó mennyiségű) információ a Honlapon. Ami a legfontosabb: *minden kurzusról* időben lehet információt szerezni, a hallgatókat érintő *minden pályázat* mindenki számára időben olvasható, a Doktori Iskola adminisztrációjához szükséges *minden irat, úrlap* és *Doktori Tanácsi határozat* a Honlapon elérhető. Elkezdődött a doktori kurzusokhoz kapcsolódó oktatási információk megjelenése is a SOTNET hálózatán. Az elektronikus levelezés is jelentős segítséget jelent a kapcsolattartásban, az ügyintézésben elsősorban akkor, ha a kapcsolattartás kevesekre vonatkozik, vagy sürgős ügyről van szó. A Honlapról a legtöbb fontos cím, telefonszám és E-mail cím elérhető. A fenti előnyök ellenére a továbblépés is szükségessé vált.

1998-tól Dr. Eke András vezetésével, Hermán Péter hallgató Webmester közreműködésével indultak meg a megújítást célzó fejlesztések, melyek a Doktori Iskola saját internet szerverének beállítása után 2000 végéig a teljes megújuláshoz vezetnek. A 2000. évre elkészül a korszerű, adatbázis és az internet technológia ötvözésén alapuló interaktív Honlap rendszer, amely lehetővé teszi a kurzus információk interneten keresztül történő bevitelét és frissítését is. A grafikai megjelenés is megújulóban van, az új Honlap hamarosan üzembe áll.

PÁLYÁZATOK ÉS TÁMOGATÁSOK

Pályázat tudományos rendezvényen való részvétel támogatására (utazástámogatás)

A tudományos rendezvényen történő részvételt a Doktori Tanács 1999. január 1. óta támogatja. Az utazási támogatás elnyerésére folyamatosan lehet pályázni ösztöndíjas és levelező hallgatóknak egyaránt. A Doktori Tanács által létrehozott bizottság régebben félévente bírált, újabban évente háromszor (február, június és október végén). 1 fő 1 évben maximum 120.000 Ft támogatást kaphat. A pályázat feltétele elfogadott elsőszerezős előadás/poszter. A támogatás forintban történik, előlegként való felvétellel, utólagos elszámolással.

Az eddig nyújtott támogatások:

<i>Idő</i>	<i>Támogatottak (fő)</i>	<i>Támogatás összege</i>
1999. 01. 01. – 06. 30	5	600.000 Ft
1999. 07. 01 – 12. 31	8	582.750 Ft
2000. 01. 01. – 06. 30.	9	560.000 Ft
2000. 07. 01. –	13	898.000 Ft

Kurzustámogatás

A kurzusokra az 1998/99. tanév I. félévétől kezdve lehetett támogatást kérni, amely az alábbiak szerint került kiosztásra:

<i>Idő</i>	<i>Támogatott kurzusok</i>	<i>Támogatás összege</i>
1998/99. I. félév	16	1.040.000 Ft (5.000 – 200.000 Ft)
1998/99. II. félév	12	945.000 Ft (5.000 – 150.000 Ft)
1999/2000. I. félév	32	1.451.000 Ft (5.000 – 120.000 Ft)
1999/2000. II. félév	19	1.021.000 Ft (10.000 – 170.000 Ft)

PhD predoktori (gyakornoki) támogatás

A pályázat célja: az ösztöndíjas képzést sikeresen befejezett, doktori munkájukon még dolgozó – már eddig jelentős eredményt felmutató – kutatók támogatása. Pályázhatnak a Doktori Iskola azon III. éves hallgatói, akik

- az ösztöndíj folyósítás 36 hónapos periódusának lejártáig doktori értekezésüket nem készítették el;
- főállással nem rendelkeznek;
- tanulmányaik ideje alatt kiemelkedő eredményt értek el;
- vállalják, hogy munkájukat 12 hónapon belül befejezik.

A pályázatot a Doktori Tanács tagjaiból létrehozott bizottság bírálja el.

A támogatás forrása: az egyetem tudományos normatív finanszírozásának 10%-a.

Az eddig nyújtott támogatások:

<i>Idő</i>	<i>Támogatottak (fő)</i>	<i>Támogatás összege</i>
1997. 09. 01. – 12. 31.	17	3.999.992 Ft
1998. 01. 01. – 08. 31	14	3.324.298 Ft
1998. 09. 01. – 12. 31	16	2.091.405 Ft
1999. 01. 01. – 08. 31	13	4.000.016 Ft
1999. 09. 01. – 12. 31	10	2.000.000 Ft
2000. 01. 01. – 08. 31	3	1.615.584 Ft
2000. 09. 01. – 12. 31	14	3.920.000 Ft

Richter Gedeon kutatási jutalom PhD hallgatók számára

A Richter Gedeon Gyógyszergyár jelentős összegű támogatásban részesíti a kiemelkedő teljesítményt nyújtó fiatal tehetséges kutatókat. A pályázat kiírása alapján évente két PhD hallgató (ösztöndíjas és/vagy levelező) részesülhet pályázati úton 300.000 Ft/fő támogatásban. A pályázat elnyerésének elsődleges feltétele a nemzetközi publikációs tevékenység.

Eddig a kutatási jutalmat az alábbi hallgatók nyerték el:

- 1998 Borhegyi Zsolt (Idegtudományok c. doktori program – ösztöndíjas)
témavezető: Dr. Freund F. Tamás
Tóvári József (Onkológia c. doktori program – ösztöndíjas)
témavezető: Dr. Tímár József
- 1999 Katona István (Idegtudományok c. doktori program – ösztöndíjas)
témavezető: Dr. Freund F. Tamás
Szalay Csaba (Humán molekuláris genetika és géndiagnosztika c. doktori program – levelező)
témavezető: Dr. Falus András
- 2000 Bánfi Botond (Celluláris és molekuláris élettan c. doktori program – levelező)
témavezető: Dr. Ligeti Erzsébet
Christos Chinopoulos (Idegtudományok c. doktori program – levelező)
témavezető: Dr. Ádám Veronika
Ungvári Zoltán (Közegészségügyi és egészségtudományi kutatások – ösztöndíjas)
témavezető: Dr. Szollár Lajos és Dr. Koller Ákos
A kutatási jutalom összege ebben az évben 200.000 Ft/fő.

A Doktori Iskola pályázatai

A Doktori Iskola két olyan pályázatot nyert el, amelyek jelentős infrastrukturális fejlesztéseket támogattak, illetve támogatnak. Az 1998/99-es évben az Oktatási Minisztérium programfinanszírozási pályázatán (PPF-2576: *A SOTE Doktori Iskola képzési feltételeinek javítása*, témavezető: Dr. Szél Ágoston) 6 millió Ft, a 2000/01-es évben FEFA pályázaton (4056: *Központi Publikációs Labor a SOTE Doktori Iskolájában*, témavezető, Dr. Szél Ágoston) 5 millió Ft felhasználására nyílt lehetőség. Mindkét pályázat központi célkitűzése a Doktori Iskola működési feltételeinek és hatékonyságának a javítása.

A PFP támogatás eredményei

Az első cél a Doktori Iskola honlapjának megfelelő szerkesztése, rendszeres frissítése és az eléréséhez szükséges számítógépes infrastruktúra kialakítása volt. A pályázati támogatás segítségével megtörtént az alapok lerakása, megkezdődött az egyes programok részletes bemutatkozása a honlapon (lásd <http://phd.sote.hu>) egy olyan rendszer szerint, amely az oktatók és az oktatott tárgyak legfontosabb adatait tartalmazza.

A Doktori Iskola számítógépes infrastruktúrájának modernizálása volt a másik fontos cél. A pályázati ciklus alatt a következő előrelépésekre került sor: A Doktori Titkárság több számítógépén hajtottunk végre hardver és szoftver fejlesztést. A korszerű számítógépes konfigurációk mellett nagyteljesítményű lézerprintert és CD-újrairót is működtetünk. A fejlesztések a Karnak megfelelő méretű Doktori Iskola napi adminisztrációjának, dokumentációjának kezelését teszik lehetővé. Ezekon felül olyan adatbázis-kezelő szoftvert készítettünk el, amely a fent leírt számítógép-konfigurációra telepítve és a honlapon keresztül képes a hallgatók és oktatók összes adatainak és a doktori képzésre vonatkozó információknak a tárolására.

A FEFA projekt főbb elemei

A pályázati támogatásból olyan dokumentációs laboratóriumot állítottunk fel, amelyben a legszükségesebb számítástechnikai eszközök állandóan a Doktori Iskola hallgatóinak és oktatóinak a rendelkezésére állnak. A laboratórium elsősorban fotótechnikai és grafikai feladatok (képszerkesztés, levilágítás) megoldását teszi lehetővé, amelyek révén a fiatal kutatók publikációs eredményei kiváló minőségben mutathatók be. A beruházáshoz tartozik egy diakészítő berendezés és egy diaszkennerek. A többi eszköz fekete-fehér és színes dokumentumok, transzparenciák nyomtatását, szkennelését teszi lehetővé – magas minőségi szinten. A számítástechnikai eszközök működtetését az egyetem Informatikai Központja közreműködésével a Doktori Iskola munkájában résztvevő tapasztalt kutatók, oktatók végzik PhD hallgatók segítségével.

ALAPÍTVÁNY – „Veritas et Virtus” Ifj. Dr. Farkas Zsolt emlékére

A SOTE Doktori Iskolájának tragikus körülmények elhunyt hallgatója emlékére szülei *Dr. Farkas Zsolt* és felesége *Dr. Farkas Zsoltné sz. Nagy Mária* alapítványt hoztak létre, melynek célja a doktorandusz hallgatók tudományos munkájának támogatása. Alább közölünk néhány gondolatot az alapító okiratból.

„Az Alapítvány célja a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Doktori Iskolája elsősorban élettani tudományokkal foglalkozó 35 év alatti PhD hallgatóinak támogatása. Emellett közreműködik a Doktori Iskola céljainak megvalósításában, a színvonalas doktoranduszképzés, az elismert tudományos fokozat megszerzésének elősegítésében, az akkreditált doktori programok kutatási-fejlesztési jellegű finanszírozásában, predoktori ösztöndíjak létesítésében, valamint a tudományos kommunikáció fejlesztésében...

...Az Alapítvány juttatásaiból a kezelő szervezete által kiírt nyilvános pályázat alapján részesülhetnek a pályázók közül azok, akiknek pályamunkái alapján az Alapítvány kezelő szervezete a juttatást megítéli. A pályázatok jellegűek. A pályamunka lehet megjelenés alatt álló közlemény is, ahol a pályázó az első szerző. Egyebekben a pályázatok kiírásának és elbírálásának szabályait a kezelő testület határozza meg...

...A díjakat minden évben, a Dies Academicus napján (november első szombatja) kell megfelelő keretek és publicitás mellett átadni...”

Az Alapítvány székhelye: 1085 Budapest VIII., Üllői út 26.

Az Alapítvány kezelő szervezete az Alapítvány Kuratóriuma.

A Kuratórium *elnöke* a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Doktori Tanácsának mindenkori elnöke, jelenleg Dr. Kopper László egyetemi tanár

Dr. Monos Emil, egyetemi tanár

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karának mindenkori dékánja

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Klinikai Kísérleti Kutató, II. sz. Élettani Intézet mindenkori igazgatóhelyettese, jelenleg Dr. Sándor Péter, egyetemi tanár

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Klinikai Kísérleti Kutató, II. sz. Élettani Intézet mindenkori igazgatóhelyettese, jelenleg Dr. Kollai Márk, egyetemi tanár

(Funkcióváltások miatt a kuratórium személyi összetételében változások lesznek.)

A „Veritas et Virtus Alapítvány” eddigi díjazottjai:

1998-ban	I. díj	dr. Hájos Norbert	30.000 Ft
	II. díj	dr. Geiszt Miklós	20.000 Ft
	III. díj	dr. Horváth Ildikó	10.000 Ft
1999-ben	megosztott I. díj:	dr. Szabó Attila	35.000 Ft
		dr. Mócsai Attila	35.000 Ft
	megosztott II. díj:	dr. Nemetz Andrea	20.000 Ft
		dr. Gáborján Anita	20.000 Ft

PhD TUDOMÁNYOS NAPOK

A doktori képzés egyik fontos eleme annak elsajátítása, hogy hogyan kell bemutatni a tudományos eredményeket. Ezért is fontos, hogy a hallgatók időről-időre nem csak közvetlen környezetükben, hanem szélesebb szakmai nyilvánosság előtt is beszámoljanak munkájukról. Bár a programok tartanak tudományos üléseket hallgatóik számára, felvetődött annak igénye, hogy a Doktori Iskola egészének bevonásával rendezzünk olyan összejövetelt, ahol a programok megismerhetik egymás munkáját. Az első eseményre – SOTE PhD Tudományos Napok '99 – 1999. május 31-június 1-én került sor, 64 előadással. A következőt – PhD Tudományos Napok 2000 – a TDK konferenciával egyidőben, 2000 február 16-17-én tartottuk 78 előadással és 52 poszterrel. Mindkét alkalommal 2-2 meghívott előadó közérdekű témákról beszélt, valamint vitafórumot tartottunk a PhD jelenéről és jövőjéről. Az eddigi tapasztalatok kedvezőek, a Tudományos Napokat továbbra is megrendezzük.

PROGRAMOK

Jelmagyarázat

Dr.	tudományos címmel (CSc., DSc.) vagy fokozattal (PhD.) rendelkező személy
DSc.	az MTA doktora, akadémiai doktor, tudomány(ok) doktora
CSc.	a tudomány(ok) kandidátusa
PhD.	Doctor Philosophiae, doktori fokozattal rendelkező személy
e	egyéni fokozatszerző
l	levelező hallgató vagy fokozatszerző
ö	ösztöndíjas hallgató vagy fokozatszerző
a	abszolutóriumot szerzett, de fokozatszerzésre még nem jelentkezett hallgató
*	fokozatszerző, aki értekezését már benyújtotta
MD.-PhD.	orvosdoktori diplomát és doktori fokozatot egyidejűleg megszerző hallgató
az MTA tagja	a Magyar Tudományos Akadémia (levelező vagy rendes) tagja
(-)	akkreditált alprogram vagy téma, amelynek működése szünetel

IDEGTUDOMÁNYOK

(1. program)

Programvezető: DR. PALKOVITS MIKLÓS
(A program első vezetője: DR. HALÁSZ BÉLA)

• Alprogramok

I. Funkcionális neuroanatómia

Alprogramvezető: Dr. Palkovits Miklós

Az alprogram morfológiai alapokat ad az idegtudományi kutatómunkához, és önmagában is az idegrendszer szerkezetének és működésének feltárásában úttörő szereppel rendelkezik. *Humán neuroanatómia*: Funkcionális neuroanatómia (funkcionális rendszerek). Kémiai neuroanatómia (neurotranszmitterek, neuromodulátorok). Endokrin neuroanatómia (neuroszekréció, neurohormonok, neuropeptidok). „Signal” transzmisszió (receptorok, promotorok, transzporterek, „messengers”). Neuronális plaszticitás (fejlődés, regeneráció, transzplantáció). *Kísérletes neuroanatómia*: A neuronok vizualizációja és karakterizációja (hisztokémia, immun-hisztokémia). Neuronális pályák vizualizációja (tract-tracing technikák). Idegi végződésének analízise (elektronmikroszkópia, immun EM). Messenger rendszerek vizualizációja (in situ hibridizáció). Mikrodisszekció-mikroneurokémia. Kísérletes idegsebészet (léziók, pályaaátvágások).

II. Idegi sejtdifferenciáció

Alprogramvezető: Dr. Madarász Emília

Az alprogram célja, hogy áttekintést adjon az idegrendszer sejtjeire jellemző morfológiai, biokémiai és fiziológiai sajátságok kialakulásának és fejlődésének ma ismert folyamatairól. A fejlődés-neurobiológia az idegtudományok egyik leggyorsabban növekvő területe. Művelői választ keresnek arra a kérdésre, hogy az embrionális neuroepithelium homogénnek tűnő sejtállományából hogyan alakul ki a működését, felépítését, sejtösszetételét és funkcionális sajátságait tekintve is igen összetett központi idegszövet. A fokozott érdeklődést magyarázza, hogy a jellegzetes idegi sajátságok kialakulásának és fejlődés alatti változékonyságának tanulmányozása az érett idegrendszer szerveződésének és működésének jobb megértéséhez vezet. Az idegsejtek, amelyek osztódó képességük elvesztése után, fokozatosan alakítják ki jellegzetes fenotípusukat, ideális modellt szolgáltatnak a szövet-, illetve sejtspecifikus génexpresszió vizsgálatára. Egyes sejtbiológiai jelenségek (pl.

intracelluláris transzportfolyamatok, mozaikos membránépítés-, -fenntartás, extracelluláris hatások összessége) az idegsejtekben jellegzetesen fejlettek, és ezért különösen jól tanulmányozhatók.

III. Neurokémia

Alprogramvezető: Dr. Ádám Veronika

Az alprogram elsődleges célkitűzése azoknak a patológiás folyamatoknak a megismerése, amelyek a központi idegrendszerben történnek hypoxia és oxidatív stressz hatására. Ezen belül elsősorban a Na^+ és Ca^{2+} homeosztázist, az in situ mitokondriumok funkcióját, az excitabilitás változását és transzportfolyamatokat vizsgálják. A mitokondriális vizsgálatok kiterjednek olyan állapotok tanulmányozására is, amelyek relevánsak egyes neurodegeneratív betegségek (pl. Parkinson kór) modelljeként is. Az agy-vér gát transzportereit vizsgálva elsősorban arra keresnek választ, hogy melyek a hypoxia során bekövetkező elsődleges funkciózavarok az agyi kapilláris endothelsejtekben.

IV. Neurofiziológia

Alprogramvezető: Dr. Karmos György

Az alprogram témái elsősorban a szenzoros folyamatok és a magasabb idegműködések központi idegrendszeri mechanizmusainak megismerését célozzák. Az alprogram különös figyelmet kíván fordítani a kognitív idegtudományok új eredményeinek megismertetésére. Az agyi integratív folyamatok kutatásában az elektrofiziológiai módszerek jelentős szerepet töltenek be. Az elmúlt évtizedben új határterület alakult ki, a kognitív pszichofiziológia, amely a szenzoros ingerekkel kiváltott és eseményhez-kötött agyi potenciálváltozások elemzésével kutatja a percepció folyamatok törvényszerűségeit és agyi mechanizmusait. Az alprogram kutatási témái többségükben e kutatási területet képviselik, az agyi bioelektromos jelek, mint objektív indikátorok felhasználásával tanulmányozzák mind humán, mind állatkísérletekben az agyi integratív folyamatokat. A kutatásokban különösen nagy szerepet kapnak a számítógépes módszerek, amelyek az agyi bioelektromos jelek mintavételezését, tárolását és matematikai módszerekkel történő elemzését szolgálják. A kutatási témák többségének kidolgozása az MTA Pszichológiai Kutatóintézet pszichofiziológiai laboratóriumaiban történik.

V. Neuroendokrinológia

Alprogramvezető: Dr. Halász Béla

A kutatások célja feltárni a neuroendokrinológiai szabályozás összefüggéseit a hypothalamus-hypophysis rendszer által ellenőrzött endokrin rendszerekben. Számos témavezető segítségével az alábbi területeken folytatnak kutatásokat és PhD képzést: A laktáció neuroendokrinológiája, különös tekintettel a prolaktin és az oxytocin elválasztás szabályozására. Gastrointestinalis peptidek szerepe a központi és a perifériás idegrendszerben és a neuroendokrin rendszerben. A hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg rendszert befolyásoló agyi struktúrák feltérképezése. A corticotropin releasing hormon (CRH) gén expressziójának szabályozása. A magatartás endokrin szabályozása. A hypothalamo-hypophyseális rendszer ontogenezise. Az ovuláció szabályozása. A gonádműködés lokális és közvetlen idegi szabályozásának vizsgálata. Lateralizáció. A növekedést szabályozó hormonok. Neuro-immuno-endokrinológia. Az agresszió neuroendokrinológiája.

VI. Neurofarmakológia

Alprogramvezető: Dr. Vizi E. Szilveszter

Kutatásaink célja a kémiai ingerületátvitel újfajta mechanizmusainak feltárása, ezen belül az ún. nem-szinaptikus kommunikáció tanulmányozása az ingerületátvitelben, amely által a neuronok képesek a tőlük térbelileg távol eső struktúrák működését kémiai úton befolyásolni. A kutatások egy másik kiemelt területe az idegrendszer és az immunrendszer eddig még kevésbé ismert kapcsolatrendszerének feltárása. Célkitűzéseink között szerepel a karrier mediált transzmitterfelszabadulás vizsgálata, amely a fiziológias neuronális működésekként elsőrendűen felelős vezikuláris típusú felszabadulás mellett alapvetően fontos szerepet játszhat patológiás, így ischemiás és gyulladáso állapotokban. Kiemelt hangsúllyal tanulmányozzuk emellett újfajta ingerületátvivő anyagok és mediátorok (pl. ATP, NO, citokinek) szerepét az idegrendszerben és határterületein, valamint a kémiai ingerületátvitel finomhangolásáért felelős preszinaptikus receptorok által közvetített modulációs mechanizmusokat. Vizsgálataink hozzájárulnak az agyi neuronhálózatok működésének jobb megértéséhez, valamint új beavatkozási pontokat szolgáltathatnak neurológiai kórképek (stroke, epilepszia, neuroimmun kórképek stb.) terápiájához.

VII. Módszertani kurzusok*Alprogramvezető: Dr. Makara Gábor*

A program keretében jelentős módszertani képzésre kerül sor, mely az alábbiakra terjed ki: kísérletes műtétan, in vitro technikák, szövettani eljárások, mikroszkópos technikák, kísérletek tervezése és értékelése számítógépes biometriai módszerekkel.

VIII. Kísérletes neuroanatómia*Alprogramvezető: Dr. Réthelyi Miklós*

Az Anatómia-, Szövet- és Fejlődéstani Intézet hagyományos kutatási területe a központi és perifériás idegrendszer szerkezetének a vizsgálata. Az alapokat Lenhossék Mihály rakta le, összefoglaló munkája számos vonatkozásban ma is helytálló. Lenhossék tanítványai, Mihalik, és különösen Szentágothai János munkái alapozták meg, és később Szentágothai János kutatásainak szerteágazó eredményei tették világszerte ismertté a Tűzoltó-utcai intézetet. Szentágothai János igazgatói évtizedei alatt az intézetben elsősorban a gerincvelő, a kisagy, a thalamus, a hypothalamus és az agykéreg szinaptológiai, pályatani és kémiai elemzése folyt, kiegészítve a zsigerek beidegzésének a vizsgálatával. Jelen alprogram témái és kurzusai a fenti korábbi kutatásokra és kutatóira épülnek. Az egyes kutatási témák és a meghirdetendő kurzusok is az „Idegtudományok” program meglévő témáit egészítik ki. Kiemelendők „A központi és perifériás idegrendszer mikroszkópos szerkezete” és „Az idegrendszer fejlődése” kurzusok, amelyek a programon belül és kívül is általános érdeklődésre tarthatnak számot.

IX. Gliasejtek biokémiai, immunkémiai és farmakológiai sajátosságai*Alprogramvezető: Dr. Huszti Zsuzsa*

Az „agy évtizedében” aránylag kevés kutató és kutatás foglalkozik az idegrendszer másodlagos funkciójú, de számarányában igen jelentős sejtcsoportja, a gliasejtek tanulmányozásával. Az alprogram célkitűzése a gliasejtek működésének és funkcióinak jobb megismerése és megismertetése a hallgatókkal. Az alprogram ezért specialis kurzusokat hirdet a PhD hallgatók és fiatal kutatók számára és egyidejűleg lehetőséget teremt a gliasejtek működésének és funkciójának tanulmányozására laboratóriumi körülmények között. A tanulmányok fő célja a gliasejtek új, eddig nem ismert mechanizmusainak a felderítése, új szabályozási trendek és új funkciók megismerése.

• A program vezető oktatói**Dr. Ádám Veronika, egyetemi tanár, DSc.**

Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet, 1088 Budapest, Puskin u. 9., Tel: 266-2733, Email: av@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: A hypoxiás és oxidatív károsodás pathomechanizmusa a központi idegrendszerben. Az agy-vér gát transzport rendszerei. Az agy-vér gát működésének károsodása hypoxiában.

Dr. Halász Béla, egyetemi tanár, az MTA tagja

Semmelweis Egyetem, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, 1094 Budapest, Tűzoltó u. 58., Tel: 215-5847, Email: halasz@ana2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Neuroendokrinológia, a hypothalamus glutamaterg innervációja, az endokrin mirigyek központi idegrendszeri kapcsolatai és ezek funkcionális jelentősége, a neuroendokrin rendszer aszimmetriája, a prolaktin elválasztás szabályozása laktáló állatban.

Dr. Huszti Zsuzsa, tudományos tanácsadó, DSc.

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Tel: 210-4411, Email: huszszu@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: asztrogliá, hisztamin, transzmitter, inaktiválás, receptor, funkció.

Dr. Karmos György, tudományos csoportvezető, CSc.

MTA Pszichológiai Kutatóintézet, Budapest VI. Szondi u. 83-85., Tel: 353-3244, Fax: 269-2972, Email: karmos@cogpsyphy.hu

Tudományos érdeklődési terület: elektrofiziológia, EEG, akusztikus információ feldolgozás, eseményhez-kötött agyi potenciálok, agykérgi elektrogenézis. *Témák:* A kognitív folyamatokkal összefüggést mutató bioelektromos gamma aktivitás agykérgi mechanizmusának vizsgálata. Agykérgi bioelektromos jelek létrejöttéért felelős neuronális mechanizmusok vizsgálata. Figyelmi folyamatok hallókérgi mechanizmusainak elektrofiziológiai vizsgálata.

Dr. Madarász Emília, egyetemi docens, tudományos főmunkatárs, CSc.

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet és ELTE-TTK Összehasonlító Élettani Tanszék (lásd: 2. Program)
 Tudományos érdeklődési terület: Asztrogliá sejtek válaszreakcióinak vizsgálata in vitro sejtkárosító hatásokra.
 Idegsejt-sajátságok megjelenésének vizsgálata immortalizált neuroepitheliális sejtek indukált differenciálódása során. Klasszikus neurotranszmitterek szerepe a korai idegsejt-differenciálódásban.

Dr. Makara Gábor, az MTA tagja

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, 1083 Budapest, Szigony u. 43., Tel: 210-0811, Email: makara@koki.hu

Tudományos érdeklődési terület: Neuroendokrinológia. A hypophysis-mellékvesekéreg rendszer szabályozása. A prolaktin elválasztás szabályozása. A hypothalamus szerepe a krónikus stressz okozta endokrin változásokban. Stressskutatás.

Dr. Palkovits Miklós, egyetemi tanár, az MTA tagja

Semmelweis Egyetem, Neuromorfológiai Laboratórium, és Anatómia-, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, 1094 Budapest, Tűzoltó u. 58., Tel: 218-1612, Email: palkovits@ana1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: A hypothalamus kvantitatív neuroanatómiai analízise. A preopticus-hypothalamicus angiotensin II neuronok afferens kapcsolatai. Az akusztikus stressz pályái. Az olivo-cochlearis rendszer neuronális kapcsolatai. Hippocampo-hypothalamicus pályák. Humán circumventricularis szervek. Leszálló agypályák a nucleus paraventricularisból. Neuron – glia kapcsolat myelinizációs betegségekben. Neuronális plaszticitás a hypothalamo-hypophysialis rendszerben. Neurotranszmitterek a hallópálya neuronjaiban. Projektív neuronok topográfiájának vizsgálata az agytörzsi hallómagvakban. Thermoregulációs agypályák neuroanatómiai lokalizációja.

Dr. Réthelyi Miklós, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Anatómia-, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, 1094 Budapest, Tűzoltó u. 58., Tel: 215-6598, Email: rethelyi@ana1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: A gerincvelő hátsó szarvának szinaptikus elemzése. Újszülöttkori capsaicin kezelést kísérő neuronális változások a gerincvelő hátsó szarvában.

Dr. Vizi E. Szilveszter, egyetemi tanár, az MTA tagja

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, 1083 Budapest, Szigony u. 43., Tel.: 210-0810, Email: esvizi@koki.hu

Tudományos érdeklődési terület: Non-szinaptikus interakciók, preszinaptikus neuromoduláció, neuroimmun kölcsönhatások, ischemia. Témák: Az idegrendszer szerepe a szervezet immunválaszában (új elképzelések). Ischemiás kórképek kísérletes tanulmányozása; neuroprotektív gyógyszerek hatásmechanizmusának tanulmányozása.

• A program hallgatói és témavezetőik

Báli Balázs	ö	Dr. Kovács Krisztina
Banczerowski Péter	I (a)	Dr. Gerendai Ida
Barthó Péter	ö	Dr. Freund Tamás
Bodnár Ibolya	ö	Dr. Nagy M. György
Bokor Hajnalka	ö	Dr. Kiss József
Bratincsák András	ö	Dr. Palkovits Miklós
Chinopoulos Christos	ö	Dr. Ádám Veronika
Csáki Gábor Zoltán	I	Dr. Palkovits Miklós
Feredős Éva	I	Dr. Haller József
Gerencsér Ákos	ö	Dr. Vizi E. Szilveszter
Halász József	ö	Dr. Haller József
Halmos György	I	Dr. Vizi E. Szilveszter
Helfferich Frigyes Loránd	I	Dr. Palkovits Miklós
Hennings Esteban Carlos	ö (a)	Dr. Vizi E. Szilveszter
Hruska Anett	I	Dr. Gerendai Ida
Jelítai Márta	ö	Dr. Madarász Emília
Kántor Orsolya	ö	Dr. Köves Katalin
Kőfalvi Attila	I	Dr. Sperlágh Bea
Lakatos Péter	I	Dr. Karmos György
Lovas Gábor	I (a)	Dr. Palkovits Miklós
Mezey Szilvia	ö	Dr. Csillag András

Miklós Ildikó	1	Dr. Kovács Krisztína
Molnár Judit	1	Dr. Halász Béla
Nyíri Gábor	ö	Dr. Freund Tamás
Orosz Dóra	1 (a)	Dr. Vizi E. Szilveszter
Papp Andrea Márta	1	Dr. Csillag András
Rajkai Csaba	ö	Dr. Karmos György
Radnai Balázs	1	Dr. Nagy M. György
Reichart Anikó	ö	Dr. Palkovits Miklós
Selmeczy Zsolt	1	Dr. Vizi E. Szilveszter
Sipos Ildikó	1 (a)	Dr. Ádám Veronika
Somogyvári Zoltán	1	Dr. Érdi Péter
Steinhauser Annamária	1	Dr. Liposits Zsolt
Svirtlih, Marija	1	Dr. Szabó Gábor
Szabó Enikő	1	Dr. Köves Katalin
Szentirmai Oszkár	1	Dr. Réthelyi Miklós
Ujvári Elemér	1	Dr. Nemeskéri Ágnes
Urbán Zoltán	1	Dr. Freund Tamás
Varjú Patricia	ö	Dr. Madarász Emilia
Wittner Lucia	ö	Dr. Freund Tamás
Zayats Natalya	1	Dr. Tömböl Teréz

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Ajtai Béla	ö	Dr. Kálmán Mihály
A reaktív gliosis összehasonlító morfológiája		
Alpár Alán	1	Dr. Tömböl Teréz
A madár ectostriátumának telencephalicus kapcsolatai		
Baffi Judit	1	Dr. Palkovits Miklós
Molekuláris biológiai vizsgálatok a dopaminerg nigrostriális rendszer fejlődéséhez		
Borhegyi Zsolt*	ö	Dr. Freund Tamás
A hippocampusz kéreg alatti kontrollja		
Csörgőné Papp Edit*	1	Dr. Freund Tamás
Modulation of hippocampal inhibitory circuits by subcortical subways		
Dömötör Eszter*	1	Dr. Ádám Veronika
Az agyi kapilláris endothelium kalcium homeosztázisa		
Gáborján Anita	1	Dr. Vizi E Szilveszter
A belsőfül működése egészséges és kóros folyamatokban		
Horváth Katalin	ö	Dr. Nagy M. György
A hypophysis laktotrop sejteinek működése laktáló patkányban. Intracelluláris mechanizmusok, a mellékvesekéreg szerepe		
Jánossy Andrea	ö	Dr. Vizi E. Szilveszter
Cholinerg innervation of the adrenal cortex		
Karbonits Márta*	e	Dr. Palkovits Miklós
A növekedési hormon neuroregulációjának új aspektusai		
Kovács Gábor Géza	1	Dr. Freund Tamás
Az emberi prionbetegségek neuropathológiája		
Némethy Zsolt	ö	Dr. Makara Gábor
A melanotrop sejtek intracelluláris kalcium koncentrációjának szabályozása		
Pincze Zsuzsanna	1	Dr. Karmos György
Agykérgi eseményfüggő potenciálok generátorainak vizsgálata állatkísérletes modellhelyzetben		
Pintér Ildikó*	ö	Dr. Makara Gábor
A növekedési hormon szekréció kolinerg szabályozása patkányban a születést követő időszakban		

Tóth E. Béla	I	Dr. Nagy M. György
Prolaktinreceptor vizsgálata endokrin mechanizmusokban és a lymphociták szabályozásában in vivo és in vitro		
Ulbert István	I	Dr. Karmos György
Kiváltott és spontán agykérgi elektromos aktivitás vizsgálata multielektrodokkal emberen		
Vincze Éva	ö	Dr. Köves Katalin
A PACAP jelentősége a gastrointestinalis rendszer működésében normál és pathológiás állapotokban		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Ábrahám István	ö	Dr. Kovács Krisztina
Dr. Áfra Judit	e	Dr. Palkovits Miklós
Dr. Bencsics Ágnes	ö	Dr. Vizi E. Szilveszter
Dr. Csaba Zsolt	I	Dr. Gerendai Ida
Dr. Hájos Norbert	ö	Dr. Freund Tamás
Dr. Jurányi Zsolt	ö	Dr. Vizi E. Szilveszter
Dr. Kanyicska Béla	e	Dr. Palkovits Miklós
Dr. Katona István	ö	Dr. Freund Tamás
Dr. Kiss János	I	Dr. Vizi E. Szilveszter
Dr. Lendvai Balázs	ö	Dr. Vizi E. Szilveszter
Dr. Mike Árpád	ö	Dr. Vizi E. Szilveszter
Dr. Nyitrai Gabriella	ö	Dr. Juhász Gábor
Dr. Schlett Katalin	ö	Dr. Madarász Emília
Dr. Sík Attila	I	Dr. Freund Tamás
Dr. Tóth Zsuzsanna	I	Dr. Palkovits Miklós
Dr. Vastag Monika	ö	Dr. Nagy Zoltán
Dr. Zelena Dóra	ö	Dr. Makara Gábor
Dr. Zelles Tibor	I	Dr. Vizi E. Szilveszter

CELLULÁRIS ÉS MOLEKULÁRIS ÉLETTAN

(2. program)

Programvezető: DR. SPÄT ANDRÁS

Az elmúlt évtizedekben a szervezet működéseinek kutatása a makroszkópos megfigyelésektől elmozdult a mikroszkópikus folyamatok, molekuláris mechanizmusok vizsgálata felé. Ezzel párhuzamosan elmosódtak a klasszikus szakterületek közti határok, miközben új diszciplínák (sejtbiológia, molekuláris genetika, stb.) jöttek létre. Ezeket a változásokat az az alapvető felismerés katalizálta, hogy a makroszkópikus szinten igen különböző jelenségek hátterében sejt- és molekuláris szinten gyakran egymáshoz nagyon hasonló folyamatok állnak. Ilyen általános alapelveket figyelhetünk meg az intracelluláris jelátvitel, a sejt-sejt kölcsönhatások, a genetikai információ kifejeződése és sok egyéb biológiai folyamat kialakulásában. – A celluláris és molekuláris élettan PhD-program célja az össz-szervezeti működések sejt szintű és molekuláris hátterének megismerése. Külön hangsúlyt fektetünk annak vizsgálatára, hogy az általános rendezőelvek alapján hogyan jöhetnek létre a szervezetben megfigyelhető, egymástól nagymértékben különböző folyamatok. Ennek megfelelően a program keretében hasonló kísérleti megközelítésben vizsgáljuk pl. az endokrin mirigyek és az immunrendszer, a máj- és az idegsejtek működéseit. A program interdiszciplináris jellegét mutatja a részt vevő témák és intézetek széles skálája is. A program magas színvonalát a kutatómunka irányításában és a kurzusok vezetésében szerepet vállaló nemzetközileg is elismert szakemberek garantálják, s ugyanerre enged következtetni a program eddigi hallgatóinak kiemelkedő publikációs tevékenysége is.

• Témák

I. Molekuláris chaperonok funkciói és működési mechanizmusuk jellemzése

Témavezető: Dr. Csermely Péter

Chaperon assay, helikáz-topoizomeráz assay, fehérjeszeparációs és fehérjeanalitikai módszerek, fehérje-DNS, valamint fehérje-RNS kölcsönhatások jellemzése, fehérje kináz és foszfatáz mérések, rekombináns fehérjék és mutánsaik expressziója, felületi plazmonrezonancia, peptidkönyvtár készítés és alkalmazása kötési kísérletekre.

II. A mellékvese glomerulóza sejt működésének szabályozása, kalcium jel kialakulása, ioncsatornák szerepe

Témavezető: Dr. Enyedi Péter

Mellékvese glomerulóza sejt izolálás, RIA, Western és Northern blot, mRNS tisztítás, expresszálas (Xenopus oocytában, E. coli-ban, COS sejtben), ionáram mérések két-elektrodos voltage clamp technikával, in vitro RNS gyártás, antisense módszerek, fúziós-fehérje gyártás és tisztítás.

III. Az angiotenzin-receptor működésének molekuláris alapjai

Témavezető: Dr. Hunyady László

Molekuláris biológiai módszerek (célzott mutációk létrehozása, DNS szekvenálás, plazmidok fenntartása, restrikciós enzimek használata), cDNS expresszálas eukarióta sejtekben, inozitol-foszfát válasz mérése, receptor-internalizáció mérése, kötési vizsgálatok jelzett ligand segítségével

IV. Szigénál-transzdukciós folyamatok neutrofil granulocitákban

Témavezető: Dr. Ligeti Erzsébet

Szuperoxid-termelés mérése teljes sejtben és sejtmentes rendszerben, G-fehérje GTP-hidrolízis és nukleotid-kicserélődés sebességének mérése, granulociták különböző granulom-populációinak vizsgálata, tirozin-kináz enzimaktivitás mérése granulocitákban, intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció mérése neutrofil granulocitákban, H^+ -ion transzport mérése granulocitákban, membránpotenciál mérése fluorimetriás technikával.

V. Az idegi sejtfejlődés in vitro vizsgálatai

Témavezető: Dr. Madarász Emilia

Idegi sejtek tenyésztése, transzfekció, sejtklónozás, immuncitokémia, in situ ELISA, receptor-kötési tesztek tenyésztett sejteken, fehérje-kimutatás blot-technikával, sejt-implantáció.

VI. A glukuronidáció és az aszkorbinsav anyagcsere szabályozása májban*Témavezető: Dr. Mandl József*

Northern blot, EMSA, Western blot, HPLC, fluorimetria, mikroszóma preparálás, májsejt izolálás, perfundált máj, sejttenyésztés.

VII. T-limfociták antigén-felismerő működése és az antigén-prezentáció mechanizmusa*Témavezető: Dr. Rajnavölgyi Éva*

Áramlási citometria, peptid-tervezés és szintézis, in vitro kötési vizsgálatok, monoklonális antitest-termelés.

VIII. Vírus ellenes segítő T limfociták specificitásának és funkciójának vizsgálata*Témavezető: Dr. Rajnavölgyi Éva*

Monoklonális B- és T-sejtek előállítás, B- és T-sejtek funkcionális vizsgálata, limfokinek kimutatása és mennyiségi mérése, a vírus ellenes immunválasz in vivo és in vitro vizsgálata, MHC/peptid kötődés vizsgálata, antigén prezentáció vizsgálata, ellenanyag kötésen alapuló jelzések technikák, RT-PCR, intracelluláris ionok és sejt felszíni membránfehérjék vizsgálata cytofluorimetriával.

IX. A kalcium-jel kialakulása és következményei*Témavezető: Dr. Spät András*

Patch clamp, szuszpenziós fluorimetria, populációs és egysejtes fluorimetria, fluoreszcens képanalízis, primer szövettényezetek, RIA.

• A program vezető oktatói**Dr. Csermely Péter, egyetemi tanár, DSc.**

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet (lásd: 15. Program)

Dr. Enyedi Péter, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Tel: 266-2755/4079, Fax: 266-7480, Email: enyedi@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: mellékvese, aldosteron, kalcium szignál, kálium csatorna, inozitol foszfátok

Dr. Hunyady László, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Tel: 266-2755/4041, Fax: 266-6504, Email: hunyady@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Angiotenzin II, AT₁ angiotenzin-receptor, Ca²⁺-mobilizáló hormon, inozitol-foszfát válasz, receptor-internalizáció, célzott mutációk, szerkezet-működés összefüggése.

Dr. Ligeti Erzsébet, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Tel: 266 7426, Fax: 266 7480, Email: ligeti@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: neutrofil granulocita, NADPH oxidáz, degranuláció, kis G-fehérjék, tirozin-kinázok.

Dr. Madarasz Emília, egyetemi docens, tudományos főmunkatárs, CSc.

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet és ELTE-TTK Összehasonlító Élettani Tanszék, 1083 Budapest, Szigony u. 43., Tel: 210-0819/251, Email: madarasz@koki.hu

Tudományos érdeklődési terület: idegsejt, asztrogliá, törzssejtek, in vitro sejttechnológia, sejt differenciálódás

Dr. Mandl József, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet (lásd: 15. Program)

Dr. Rajnavölgyi Éva, egyetemi tanár, DSc.

ELTE TTK Immunológiai Tanszék, 2131 Göd, Jávorka Sándor u. 14., Tel: (27) 331839, Fax: (27) 345147, Email: evaraj@alfa.elte.hu

Tudományos érdeklődési terület: T-limfociták, epitóp-vizsgálat, antigén-prezentáció, MHC-fehérjék, T-sejt-receptor, immunológia, vírus ellenes immunválasz, segítő T limfociták, limfokinek, antigén prezentáció, T sejt aktiválás.

Dr. Spät András, egyetemi tanár, az MTA tagja

Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, 1088 Budapest, Puskin u. 9., Tel: 266 9180, Fax: 266 6504, Email: spat@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Kalcium-jel, glomerulóza-sejt, glomus caroticum, idegsejtek, mitokondrium, NADPH.

• *A program hallgatói és témavezetőik*

Bánfi Botond	l	Dr. Ligeti Erzsébet
Czirják Gábor	ö	Dr. Enyedi Péter
Demeter Kornél	ö	Dr. Madarász Emilia
Fischer Tamás	ö	Dr. Enyedi Péter
Kis-Tóth Katalin	ö	Dr. Rajnavölgyi Éva
Makara Judit	ö	Dr. Spät András
Mihalik Balázs	ö	Dr. Hunyady László
Molnár Gergely	ö	Dr. Ligeti Erzsébet
Molnár Zoltán	ö	Dr. Spät András
Pitter János	l	Dr. Spät András
Rada Balázs	ö	Dr. Ligeti Erzsébet
Sirokmány Gábor	ö	Dr. Ligeti Erzsébet
Szaszák Márta	ö	Dr. Hunyady László
Szidonya László	ö (MD-PhD)	Dr. Hunyady László

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Gáborik Zsuzsanna	ö	Dr. Hunyady lászló
Az intracelluláris régiók szerepe az angiotenzin receptor működésében		
Gogolák Péter	ö	Dr. Rajnavölgyi Éva
Az antigénprezentáció szerepe egy protektív, virális epitópot felismerő T-limfocita aktivációjában		
Kardon Tamás	ö	Dr. Mandl József
A bilirubin-UDP-glucuronosyl transzferáz expressziójának szabályozása		
Petheő Gábor	ö	Dr. Spät András
pH-érzékeny anion áram glomus caroticum kemoreceptor sejtben		
Schnaider Tamás*	ö	Dr. Csermely Péter
A 90 kDa molekulatömegű dajkafehérjék funkcióinak biokémiai alapjai		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Deák Ferenc	ö	Dr. Spät András
Dr. Dobolyi Árpád	ö	Dr. Juhász Gábor
Dr. Geiszt Miklós	l	Dr. Ligeti Erzsébet
Dr. Holló Zsolt	l	Dr. Sarkadi Balázs
Dr. Horváth Attila	ö	Dr. Rajnavölgyi Éva
Dr. Káldi Krisztina	l	Dr. Ligeti Erzsébet
Dr. Mikala Gábor	e	Dr. Spät András
Dr. Mócsai Attila	l	Dr. Ligeti Erzsébet
Dr. Rohács Tibor	l	Dr. Spät András
Dr. Suszták Katalin	ö	Dr. Ligeti Erzsébet
Dr. Szabadkai György	l	Dr. Spät András
Dr. Szászi Katalin	l	Dr. Ligeti Erzsébet
Dr. Várnai Péter	l	Dr. Spät András

ONKOLÓGIA

(3. program)

Programvezető: DR. JENEY ANDRÁS

Az onkológiai PhD. program orvosi vagy biológiai diplomával rendelkező hallgatói ismereteket szereznek a rosszindulatú daganatok keletkezését, növekedését és áttétképzését meghatározó celluláris és molekuláris szintű elváltozásokról, valamint azok megelőzésének, illetve gyógyszerrel történő módosításának lehetőségeiről. Az elmúlt három évben a European Training Foundation (Tempus) támogatásának köszönhetően a program által szervezett öt kurzuson a heidelbergi, bordeauxi, londoni, amszterdami és bradfordi egyetem oktatói tartottak előadást. A képzés fő gerincét az egyes alprogramok vezetőinek laboratóriumában folyó kutatómunkák képezik. A korszerű felszereltséget a FEFA és a Tempus támogatásával beszerzett nagy értékű műszerek biztosítják (confocalis laser mikroszkóp, FACS, fluorescan, thermocycler stb.)

A kutatási feladatok középpontjában a malignus tumorok génhibái következtében létrejövő sejtproliferáció, sejt differenciáció és sejthalál mechanizmusának szabályozási rendellenességei állnak. A kutatási témákban felvetett konkrét kérdések megválaszolásával a PhD. hallgató elsajátítja a malignus megbetegedés progressziójának vagy a terápiás beavatkozások kilátásainak az előrejelzését szolgáló vizsgálati módszereket és szemléletet. A programozott sejthalál mechanizmusainak, a tumorsejt és az extracelluláris matrix kölcsönhatásának, a daganatkeltő ágensek és a növekedési faktorok közötti kapcsolat tanulmányozása alapkutatói megközelítést igényel, de számosan végeznek klinikai megfigyelésekre támaszkodó molekuláris patológiai és farmakobiokémiai témakörű laboratóriumi kutatásokat.

A fentiekben röviden ismertetett onkológiai PhD. képzés célja fiatal orvosok és biológusok orvosi-biológiai műveltségének, kutatási szemléletének és feladatmegoldó képességének kifejlesztése, amely lehetővé teszi számunkra, hogy az onkológia területén felmerülő kérdéseket tudományos eszközökkel tudják megoldani.

• Alprogramok

I. Daganatos progresszió

Alprogramvezető: Dr. Tímár József

A programvezető patológus, a SE egyetemi tanára, jelenleg az Országos Onkológiai Intézet Tumor Progressziós Osztályának osztályvezető főorvosa. Húsz éve aktív résztvevője a patológia graduális és posztgraduális oktatásának. Kutatásait az OTKA, az ETT, az OMF, az MKM, a NATO Lab Linkage Programja, illetve az NIH/Fogarty központja támogatja. A Pathology Oncology Research és a Magyar Onkológia folyóirat szerkesztője.

A kutatási programban az áttétképzés pathomechanizmusának vizsgálata történik humán melanoma, colon carcinoma és fej-nyak carcinoma metasztatizáló xenograftjainak és a kialakított tumorsejtvonalak felhasználásával. A vizsgálatok kiterjednek emberi melanomák, vastagbél-daganatok és fej-nyak rákok műtéti anyagainak molekuláris vizsgálatára is. A kutatások során ektópiásan expresszáldó integrinokat és azok jelátviteli pályáit, valamint a daganatos sejtmozgást szabályozó autokrin mechanizmusokat vizsgálják. A tumor-host kölcsönhatás szerepére vonatkozó kutatások keretében a tumor-indukált angiogenezis mechanizmusát és jelentőségét, valamint a daganat elleni immunválasz kialakulásában szerepet játszó tumorsejt antigéneket és aktivációs mechanizmusokat vizsgálják a fenti daganatfélések esetében.

II. Daganatok növekedésének szabályozási zavarai

Alprogramvezető: Dr. Kopper László

A daganatok kialakulásában és növekedésében szerepet játszó szabályozási zavarok hátterében genetikai és epigenetikai tényezők állnak, amelyek részben biztosítják a daganat autonómiáját, részben környezetéhez való megváltozott viszonyt. A proliferáció, illetve apoptózis hibáinak tanulmányozásához in vivo és in vitro módszereket használunk, beleértve a molekuláris biológiai technikákat is. A vizsgálati rendszerek között elsősorban lymphomákkal foglalkozunk, melyeken a növekedést és sejthalált befolyásoló (indukáló vagy gátló) természetes szabályzók (pl. TGF β) és mesterséges anyagok (pl. citosztatikumok) hatását vizsgáljuk. A daganatsejt és környezete kapcsolatában elsősorban a syndecan szerepének megismerése áll előtérben.

III. A sejtkéletkezés és sejthalál szabályozása

Alprogramvezető: Dr. Szende Béla

Az alprogramvezető patológus, tanszékvezető egyetemi tanár, több évtizedes tapasztalatokkal rendelkezik a klinikai és a kísérleti patológia területén. Jelentősen hozzájárult az LH-RH tumor-növekedést gátló hatásának a felismeréséhez, megállapította ezen hormonok apoptosist indukáló hatását.

Az alprogramban részt vevő PhD. hallgatók kutatási munkájának feladata a természetes sejthalál, az apoptosis, indukciója hormonokkal és azok származékaikkal. Tanulmányozzák a prosztaták valamint a fej-nyaki daganatok gyógyszerekkel szembeni válaszreakciói és az apoptosis gyakorisága közötti kapcsolatot. Kísérleti modellrendszerekben jellemzik az apoptosis citológiai és biokémiai sajátosságait. Az alábbi módszerek elsajátítására van lehetőség: sejtproliferáció, apoptosis, és a mitosis változásainak megállapítása sejtenyészetekben. Humán tumor xenograftok növekedésére kifejtett hatás vizsgálata. Humán és kísérletes daganatok kórszövettani vizsgálata.

IV. A daganatok etiopathogeneze, klinikopathológiája, korai daganatok

Alprogramvezető: Dr. Schaff Zsuzsa

A májpatológia hazai és nemzetközi szinten kiemelten elismert szakembere, kiterjedt hazai és nemzetközi együttműködéssel. Számos hazai és nemzetközi pályázat győzteseként teremtette meg azon munkafeltételeket, melyek a modern kutatómunka egyik alapját képezik. Munkacsoportja elsősorban a májdaganatok etiopathogenezisével, a máj egyes praemalignus és malignus elváltozásainak klinikopathológiájával, az oncogen vírusok, kiemelten a hepatitis vírusok szerepével, egyes citokinok sejtproliferációjában és a daganatok kialakulásában játszott szerepével foglalkozik. A klasszikus patológia eszköztára mellett, a modern patológiai módszertant (in situ hibridizáció, PCR, FISH stb.) is alkalmazza a vezetése alatt álló intézetben.

V. A daganatok gyógyszeres terápiája

Alprogramvezető: Dr. Jeney András

Az alprogramvezető farmakológiából szerzett alapképzettséget és négy évtizede foglalkozik daganatkemoterápiai kutatásokkal. Több szelektív daganatgátló hatású gyógyszer támadási pontját (DNS, kromatin fehérjék) jellemezte és rámutatott a proteoglikánok szerepére a daganatok áttétképzésében. Ebben az alprogramban a PhD. hallgatók a tumorsejt és mikrokozonyete közötti kapcsolatot, továbbá a daganatelleni gyógyszerek (5-fluorouracil, cisplatin, adriamycin) hatásmechanizmusában szerepet játszó tumorbiológiai, farmakobiokémiai és molekuláris biológiai tényezőket tanulmányozzák. A citosztatikus gyógyszerek klinikai alkalmazásának az optimalizálását szolgálja a gyógyszermetabolizmus és a toxikus mellékhatások közötti kapcsolat vizsgálata. A tumorsejtek invazív szaporodásának és a gyógyszerekkel szembeni válaszreakcióinak a jellemzése az extracelluláris matrix jelenlétében új módszertani és szemléleti irányzatot jelent a kísérleti daganatkemoterápiában. A PhD. hallgatók elsajátítják a kísérleti daganatkemoterápia módszereinek széles körét, így az emberi eredetű daganatok szaporodásának és malignus fenotípusának vizsgálatát szövettenyészeten valamint SCID egerekben, a sejtek és az extracelluláris matrix citosztatikumokkal szembeni válaszreakcióit. A PhD. hallgatók a következő technikákat alkalmazzák: kísérleti állatok kezelése daganatelleni gyógyszerekkel, toxikológiai vizsgálatok, gyógyszerhatástani vizsgálatok tumort hordozó kísérleti állatokon és szövettenyészeten, daganatelleni vegyületek celluláris és molekuláris szintű hatásmódjának tanulmányozása (DNS károsodás, timidilatszintáz aktivitás, onkoproteinek expressziója, matrix metalloproteázok).

VI. Nőgyógyászati onkológia

Alprogramvezető: Dr. Papp Zoltán

A nőgyógyászati rosszindulatú megbetegedések szűrési rendszerének kidolgozásával, korai felismerésével a betegségek halálzási arányszámai lényegesen csökkenthetők. A kutatómunka során vizsgálandó a fokozott kockázatú egyedek felmérése, meghatározva, hogy milyen eltérések, környezeti hatások, egyedi variációk, genetikai tényezők okozhatják a kismencedei tumorok kialakulását.

A legkorszerűbb diagnosztikus lehetőségek kiterjesztése a korai felismerés érdekében, képalkotó eljárások (különös tekintettel a színekódolt ultrahangvizsgálat szerepére), tumor markerek, hormonreceptorok, specialis oncogének, növekedési faktorok vizsgálata. A kezelést illetően új eszközök adaptálása a kismencedei operatív technikában, valamint a cytostaticus gyógyszerek újabb generációinak alkalmazása, illetve az ehhez társuló supportív kezelés új lehetőségei jönnek szóba.

VII. A genitális malignomák monitorozása

Alprogramvezető: Dr. Szarvas Zoltán

VIII. Molekuláris onkológia

Alprogramvezető: Dr. Kovalszky Ilona

Az alprogramvezető patológiai és belgyógyászati szakképesítést szerzett, emellett gazdag kutatási tapasztalatokkal rendelkező tudományos főmunkatárs. Az alprogram célja a kísérleti és klinikai onkológia számára molekuláris biológiai módszerekkel megválaszolható kérdések vizsgálata. Elméleti és gyakorlati foglalkozások keretében oktatja az alpmódszereket (DNS, RNS izolálás, rekombinációs géntechnikák, hibridizációs módszerek, PCR, szekvenálás, mutáció analízis). A program tudományos tevékenységének középpontjában az extracelluláris mátrix karcinogenezisben és tumorprogresszióban betöltött szerepének vizsgálata áll. A programban részt vevők kutatásaihoz PCR, Southern, Northern és in situ hibridizációt, immunhisztokémiát, Western blot technikát használhatnak. Molekuláris diagnosztikában lehetőség van a mutációanalízis (PCR RFLP, mikroszatelita analízis, SSCP) és az onkogén vírusok kimutatásának elsajátítására.

• A program vezető oktatói

Dr. Jeney András, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26., Tel: 266-1638/4413, Email: ajeney@korb1.sote.hu

Dr. Kopper László, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Tel: 317-0891, Email: kopper@korb1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: gyermekkori tumorok, lymphomák patológiája, korszerű diagnosztikai módszerek alkalmazása (flow citometria, molekuláris biológiai módszerek, in situ hibridizáció, génátrendeződés).

Dr. Kovalszky Ilona, tudományos főmunkatárs, habil., CSc.

Simmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Tel: 266-1638/4449, Email: koval@korb1.sote.hu

Dr. Papp Zoltán, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (lásd: 12. Program)

Dr. Schaff Zsuzsa, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, II. Patológiai Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26.

Dr. Szarvas Zoltán, egyetemi docens

Simmelweis Egyetem, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Tel: 333-4934, Email: szarvas@noi2.sote.hu

Dr. Szende Béla, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

Dr. Tímár József, egyetemi tanár, DSc.

Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.

• A program hallgatói és témavezetőik

Al-Beheisi Samara	ö (a)	Dr. Jeney András
fokozatszerzésre a 11. programban jelentkezik		
Andacheh Parvaneh	ö	Dr. Szende Béla
Artner Attila	l	Dr. Szarvas Zoltán
Barna Gábor	ö	Dr. Kopper László
Diczházi Csaba	l	Dr. Tímár József
Dobos Judit	ö	Dr. Tímár József
Döme Balázs	ö	Dr. Tímár József
Fazekas Károly	ö	Dr. Tímár József
Forster Horváth Csaba	ö	Dr. Tímár József
Füle Tibor	ö	Dr. Kovalszky Ilona
Görög Dénes	l (a)	Dr. Jeney András
Hargitai Árpád	ö	Dr. Csuka Orsolya
Hariszi Revekka	ö	Dr. Jeney András
Horváth Barnabás	l	Dr. Schaff Zsuzsanna
Kocsis Béla	l (a)	Dr. Jeney András

Kovács Rita Beáta	l	Dr. Kopper László
Lásztity Jovánka	ö	Dr. Jeney András
Lotz Gábor István	ö	Dr. Schaff Zsuzsa
Lukits Júlia	ö	Dr. Tímár József
Magyarossy Edina	l (a)	Dr. Tímár József
Mohos Anita	ö	Dr. Schaff Zsuzsa
Molnár Zsuzsa	l (a)	Dr. Kopper László
Nagy Katalin	ö	Dr. Kopper László
Nemes Balázs	l	Dr. Schaff Zsuzsa
Németh Attila	ö	Dr. Kovalszky Ilona
Pap Károly	l	Dr. Papp Zoltán
Polony Gábor	l	Dr. Szende Béla
Rácz Gergely	l	Dr. Szende Béla
Schnur János	ö	Dr. Kopper László
Pápay Judit	l (a)	Dr. Kopper László
Tóth Erika	ö	Dr. Tímár József
Tóth Árpád	ö	Dr. Kopper László
Végső Gyula	l	Dr. Kopper László

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Antal Imre	l	Dr. Szendrői Miklós
Az intermedier csontdaganatok biológiai viselkedésének vizsgálata DNS-citofotometria és immunhisztokémia segítségével		
Babó István	l	Dr. Jeney András
Xerotrtransplantált basaloidejtes karcinoma növekedése és pathomorfológiája		
Bocsi József	l	Dr. Kopper László
DNS tartalom prognosztikus és diagnosztikus jelentősége		
Budai Barna	l	Dr. Jeney András
A nagycisztás mastopathia jellemzése különös tekintettel az emlőrák esetleges kifejlődésére		
Csáki Csilla	l	Dr. Jeney András
Daganatellenes kemoterápia mellékhatásai		
Csóka Monika	l	Dr. Szende Béla
Gyermekekori ALL prognózisa és terápiája		
Dank Magdolna	l	Dr. Kopper László
A prognosztikai faktorok és a kezelés összevetése emlőtumoros betegeknél		
Doleschall Zoltán	l	Dr. Csuka Orsolya
Protein kináz C szerepe a daganatok differenciációjában		
Dudás József	ö	Dr. Kovalszky Ilona
Sejtmagi heparinkötő fehérjék és glikózaminoglikánok szabályozó szerepének vizsgálata		
Horti József	e	Dr. Jeney András
Klinikai és transzlációs kutatás prosztatákban		
Katona Csilla	l	Dr. Jeney András
Az 5-fluorouracil citotoxikus hatását módosító metabolikus tényezők kísérleti és klinikai vizsgálata		
Kovács Tibor	l	Dr. Köves István
Biofragmentábilis gyűrűvel (Valtrac) és géppel készített nyelőcső-anasztomózisok vizsgálata		
König András Edwin	ö	Dr. Marcsek Zoltán
A K-ras, p53 és APC gének mutációinak analízise gastrointestinalis daganatokban és leukémiában		
Kraxner Helga	ö	Dr. Szende Béla
Apoptosis- és mitosis-index szerepe fej-nyaki daganatok terápia tervezésében		
Major Jenő	l	Dr. Jeney András
Genotoxikológiai és mitotikus ciklusváltozások citogenetikai vizsgálata karcinogénekkal exponált humán populációkban		

Németh Zsolt	I	Dr. Jeney András
A kemoterápia hatékonyságának megállapítása szájüregi daganatokban		
Orosz Zsolt	I	Dr. Kopper László
Lágyrészdaganatok differenciáldiagnosztikája		
Pápai Zsuzsanna	I	Dr. Kopper László, Dr. Szendrői Miklós
Tumor markerek prognosztikai szerepe az osteosarcomák kezelésében		
Polgár Csaba	e	Dr. Jeney András
A tumorágy besugárzásának aktuális kérdései korai emlőrákban		
Szabó János Ferenc	I	Dr. Jeney András
A prostata térképbopsia szerepe a prostata carcinoma diagnosisában		
Szegedi Zsolt	ö	Dr. Szende Béla
A programozott sejthalál tumorokban		
Toronyi Éva	I	Dr. Szende Béla
Apoptosis szerepe az ischemia-reperfusioban vesében		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Bögi Krisztina	e	Dr. Schaff Zsuzsa
Dr. Gallai Mónika	ö	Dr. Kovalszky Ilona
Dr. Hersényi László	I	Dr. Schaff Zsuzsa
Dr. Horváth László	I	Dr. Jeney András
Dr. Jármay Katalin	I	Dr. Schaff Zsuzsa
Dr. Moldvay Judit	I	Dr. Schaff Zsuzsa
Dr. Peták István	ö	Dr. Kopper László
Dr. Sebestyén Anna	ö	Dr. Kopper László
Dr. Sárosi László	I	Dr. Szende Béla
Dr. Schoket Bernadett	I	Dr. Jeney András
Dr. Tory Kálmán	I	Dr. Kopper László
Dr. Tóvári József	ö	Dr. Timár József

SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK ÉLETTANA ÉS KLINIKUMA (KERINGÉSI KÖRFOLYAMATOK. AZ ISCHAEMIÁS KERINGÉSI BETEGSÉGEK ÉLETTANA ÉS KLINIKUMA)

(4. program)

Programvezető: DR. JUHÁSZ-NAGY SÁNDOR

A program olyan, a kreatív gondolkodáshoz kiemelkedő adottságokkal rendelkező, jól kvalifikált jelöltekre összpontosít, akik érdeklődnek a keringéskutatás iránt. A program résztvevőit egyrészt a klinikai tudományokban, másrészt az alaptudományokban betöltendő szakmai pályafutásra készíti fel, az előbbi tekintetben főként a kardiovaszkuláris sebészet és az invazív kardiológia, az utóbbi tekintetben különösen a keringéskutatás patofiziológiai vonatkozásai jönnek szóba. A program előnyben részesíti azokat, akik készek e tudományok egymást átfedő területeinek művelésére.

• Alprogramok

I. Koszorúér peptiderg-szabályozás és a miokardiális ischaemia folyamatainak evolúciója

Alprogramvezető: Dr. Kékesi Violetta

Korábbi megfigyelésekre alapozva – melyek lokális adrenerg és metabolikus transzmitterek (katekolaminok, adeninszármazékok stb.) vizsgálata kapcsán az ischaemiás szívizomrégióban erős vazodilatáció meglétét igazolták – e kutatási terv célja a legfontosabb szíveredetű peptidok eddig feltáratlan hatásainak azonosítása és karakterizálása, különös tekintettel az ischaemiás szívizomban kifejlesztett vazodilatációra. Az alprogram része a miokardiális infarktus fejlődési folyamatának természetrajza (fraktáltípusú növekedés?), melynek során az infarktus fejlődési folyamataira állandóan ható tényezők vaszkuláris komponenseinek fenomenológiai (jelenség szintű) vizsgálatát tervezzük tomográfiai (időbeli és térbeli áramláseloszlási) képek finomszerkezeti analízise útján.

II. A szív endokrin működése

Alprogramvezető: Dr. Tóth Miklós

Az alprogramban végzendő kutatómunka lényegében experimentális jellegű, erős hangsúllyal a hemodinamikai és a klinikai-kémiai vizsgálatokon. Specifikus kémiai blokkerekkel (peptid-analógokkal) és szíveredetű, endothelinnel szinkron felszabaduló peptidhormonokkal (pl. ANP, SP, CGRP) történő vizsgálatok szintén az alapvető célkitűzés részét képezik. A program integráns része a vizsgált peptidok szekréciónak és eliminációnak („turnover-rate”-jének) vizsgálata a perikardiális térben, azaz egy olyan kompartmentben, amely fiziológiai adottságainál fogva erre különösen alkalmas. Ez a felvétel teljesen eredeti, a kutatás még nem aknázza ki. Prof. Ruskoahóval (Oulu) és dr. Horkayval (Budapest) közös projekt, a társ-tutorok a molekuláris kardiológiai és szívsebészeti lehetőségeket biztosítják. Velük előzetes megállapodás szükséges. Az elemzés szívsebészeti mintavételi anyagból történik, korrelálva azt a klinikai képpel. A munka döntő hányadát Magyarországon kell végezni.

III. Az éralkalmazkodás összehasonlító vizsgálata a miokardiális és zsigeri keringésben

Alprogramvezető: Dr. Dóbi István

E program elsődleges célja, hogy meghatározza (fiziológiai és biokémiai módszerek alkalmazásával), hogyan tükröződnek a szívizomzat és a bél ereinek a megnövekedett szöveti O_2 igényhez, valamint az ischaemiás terheléshez történő alkalmazkodási mechanizmusai között fennálló alapvető eltérések különböző vazodilatációs ágenseknek a releváns vénás vérmintákban mérhető felszabadulásában (főként peptidsekreációban: bradikinin, CGRP, SP, NPY) viszonylag rövid távú ischaemiás terhelést követően, és hogyan korrelál mindez az áramlás változásával. Méréseket kell végezni kísérletes nyelési revaszkularizáció és vékonybél-transzplantáció során is, valamint humán műtételnél nyerhető mintákban. Vizsgálendő továbbá az endothelinnel (ET-1), a non-okkluzív mesenterialis ischaemiás szindróma feltételezett közvetítő ágensének felszabadulása is, egybevetve ezt az ET-1-nek az autoregulációs kapacitásra, valamint a nyomás/áramlás viszonyokra kifejtett effektusával mindkét szövetben.

IV. A kvantitatív termográfia használata az okkluzív keringési betegségek kurrens problémáinak vizsgálatában, különös tekintettel a kardiovaszkuláris sebészetre

Alprogramvezető: Dr. Juhász-Nagy Sándor

A termográfiát a kardiovaszkuláris kutatásban a szöveti perfúzió kvalitatív változásainak követésére – eredeti alkalmazási módjával (mely főként gyulladáshoz járó folyamatok kimutatása, kiterjedésének és intenzitásának becslése volt) analóg módon – jelenleg is alkalmazzák. Másfelől azonban mindenekelőtt magyar kutatók sokoldalú vizsgálatainak köszönhetően a '80-as évektől kezdve az is nyilvánvalóvá vált, hogy a szabadbátt szerv (szív vagy mesenterium) termográfias mintázatai nem csupán a durva áramlási defektusokat, hanem a véráramlás finom kvantitatív változásait is képesek tükrözni. Más szavakkal a teletermográfia megbízható áramlásmérő eszközként is használható. A részletekre vonatkozóan a pályázó számára javasolt a témakört felölelő és megalapozó publikációs anyag áttanulmányozása, melyet a kutatóhely bocsát rendelkezésre. Az alprogram célja a kvantitatív termográfia további terjesztése a kardiovaszkuláris sebészeten és az alapkezelésben. A projekt alapjául egy új készülék szolgál (Termo Tracer TH 1101) ami olyan szoftverrel lesz felszerelve, ami a hazai kutatók speciális igényének megfelelően készül.

V. Az arteria mammaria interna (IMA) arterioszklerotikus folyamatokkal szembeni refrakteritását biztosító faktorok azonosítása

Alprogramvezető: Dr. Papp Lajos

Témák: Az arteria mammaria interna (IMA) finom elektronmikroszkópos szerkezetének tanulmányozása. A lamina elastica interna-intima együttes szerkezetének jobb megismerése. Az elasztan, mint az előbbi két réteg stabilizáló funkciójú szubsztátuma felépítésének megismerése. Az IMA adventíciáját átszövő perivazális idegfonat részletes leírása – mint az ér vazoaktivitásának biztosítója (neuromuscularis junkció megjelenítés katekolamin fluorescens vizsgálatokkal) – a Semmelweis Egyetem Anatómiai Intézetének bevonásával. Az IMA intima vazoaktív anyag (prostacyclin) szekréciójának biokémiai vizsgálata – összehasonlító jelleggel humán anyagon. Az IMA által – artériás graft szerepében – szállított vérmennyiség meghatározása indirekt módszerekkel, termográfias sorozatfelvételek analízise útján. A fiziológiai szabályszerűségek felállítása és matematikai formulázásuk esélyeinek vizsgálata.

VI. Modern digitális képalkotó módszerek kísérletes és klinikai alkalmazása

Alprogramvezető: Dr. Karlinger Kinga

Témák: Kísérletes és klinikai tanulmányok a különböző képalkotó vizsgálati módszerek, mint a computer tomographia (CT), a magmágneses rezonancia (MRI), az angiográfia, az ultrahang (UH) duplex scan, az echokardiográfia és a teletermográfia alkalmazásával az ép és kóros keringési állapotok összehasonlító elemzésére az alábbi témakörökben: Áramlásvizsgálatok állatkísérletes modelleken (MR áramlástan vizsgálatok az angiográfia modellezésére: perifériás ereken UH duplex vizsgálatokkal, szíven echokardiográfias vizsgálatokkal való összevetésben). A nyert adatok és összefüggések adaptálása a liquor áramláskutatás területén.

VII. A szívizomsejtek ischaemiás károsodásának funkcionális és ultrastrukturális patomorfológiája

Alprogramvezető: Dr. Sótonyi Péter

Az alprogram alapvető célja az ischaemiás szívizomsejt károsodások vizsgálata in vivo és in vitro (izolált szívizomsejt) körülmények között. A vizsgálatok alapvető célkitűzése a korai elváltozások követése, az ún. hiperkontrakciós szívizomsejt károsodás pathomechanizmusának feltárása. *Témák:* Az ép, in situ és izolált szívizomsejt ultrastrukturája és citokémiája. A szívizomsejt elemzésének morfológiai módszertani lehetőségei (elektronmikroszkópia, citokémia, autoradiográfia, immuncitokémia). Az ischaemiás szívizomsejt-elváltozások funkcionális morfológiai felosztása. Az ischaemiás szívizomsejt-károsodás funkcionális finomszerkezeti jellemzői. A szívizomsejt kalciumfelvétele és intracelluláris kalciummozgósítás szerepe a szívizomsejt-károsodásban. A szívizom-biopsia jelentősége a szívizombetegségek differenciál diagnosztikájában, különös tekintettel az ischaemiás elváltozásokra. Szívizom-biopsia diagnosztikus értéke a szívtranszplantációban. A szívizomsejt protekciónak hatékonyságának funkcionális morfológiai vizsgálata. A szívizomsejtek ischaemiás károsodásának funkcionális és ultrastrukturális patomorfológiája.

VIII. A vizcerális keringés kóreléttana*Alprogramvezető: Dr. Hamar János*

Az alprogram célja a vizcerális keringésszavart követő reperfúziós károsodás alatti szöveti véráramlás szabályozásmódosulás és reperfúziós shock szindróma során fellépő gyulladáshoz vezető mediátor- és sejttaktiváció, ill. immunmodulátor hatások komplex vizsgálata. Vizsgálják a máj véráramlását az a. mesenterica superior érterület ischaemiát követő reperfúziója során. A szöveti véráramlás mérése mellett az általános hemodinamikai paramétereket is monitorozzák. A klasszikus véráramlást szabályozó hormonokon kívül elsősorban a nitrogén-monoxid és az endotelin szerepét kívánják tisztázni állatkísérletes modellekben. Reperfúziós shockban a mediátorok közül a tumor-nekrózisfaktor és az interleukin-6 szerepét vizsgálják részben a plazmakoncentrációk mérése révén, részben az ezek és a gyulladáshoz vezető sejtek aktiválódását serkentő adhéziós molekulák ellen termelt ellenanyagok terápiás célú alkalmazását követően. Az immunmodulátorok szerepét a thymus hormonból, a thymopoietinből izolált, biológiailag hatékony peptidfragmensek (T3, T4, T5) előkezelés és kezelés hatásának vizsgálata révén tanulmányozzák a reperfúzió különböző szakaszaiban. A vizsgálatok során a makro- és mikrocirkuláció mérésén kívül fontos szerepet kap az egyes gyulladáshoz vezető sejtek (granulo- és limfociták) elkülönítése és szerepük tisztázása.

IX. Kamrai ritmuszavarok mechanizmusainak elektrofiziológiai vizsgálata. Új utak az arrhythmia kezelésében (akkreditáció alatt)*Alprogramvezető: Dr. Merkely Béla*

Az alprogram célja a kamrai tachyarrhythmia pathomechanizmusának és kialakulását befolyásoló tényezőknek in vivo experimentális és klinikai elektrofiziológiai vizsgálata, valamint az arrhythmia klinikai gyakorlatban hasznosítható nonfarmakológiai terápiás eljárásainak továbbfejlesztése.

Témák: 1. Exogén, illetve patofiziológiai állapotokban potenciálisan felszabaduló endogén ET-1 arrhythmogén hatásának elektrofiziológiai vizsgálata potenciózó vagy gátló tényezők (myocardialis ischaemia, prekondicionálás, katekolaminok) és ET_{A-B-AB}-receptor antagonisták mellett. 2. Klinikai kamrai tachyarrhythmia kialakulását befolyásoló tényezők: autonóm idegrendszer és elektrofiziológiai triggererek (extrasystole és pauzadependencia, short-long-short periodicitás) vizsgálata kamrai tachycardiát és kamrafibrillációt megelőzően elektrofiziológiai vizsgálat során illetve az implantálható cardioverter defibrillátorok és pacemakerok memóriájában tárolt intracardialis electrogrammok elemzésével. Magasabb frekvenciájú ingerlés és speciális ingerlési algoritmusok hatásának vizsgálata a ritmuszavarok prevenciójában. 3. Új nonfarmakológiai arrhythmia kezelési módok (MAP regisztrálásra is alkalmas ablációs katéterek, lineáris lézió létrehozása a pitvarfibrilláció kezelésében, a defibrillációs sokk pulzusmorfológiájának és az első defibrillációhoz használt energia optimalizálása, multisite ingerlés) vizsgálata és fejlesztése.

X. Vazoaktív peptidek sebészi szívbetegekben és állatkísérletes modelleiben*Alprogramvezető: Dr. Horkay Ferenc*

Az alprogram célja a sebészi szívbetegek jellemzése az endogén peptiderg szabályozás és hatások aspektusából. A vizsgálatokat a szívűtetre kerülő betegek két nagy csoportjában, valamint a betegségek állatkísérletes modelleiben végezzük. Vizsgálatainkat az alábbi endogén peptidekre kívánjuk kiterjeszteni: pitvari natriuretikus peptid (ANP), endothelin (ET), adrenomedullin (ADM), endogén digitális faktor. Ezen kívül jellemezni kívánjuk a neutrális endopeptidáz (NEP) valamint az endotelin konvertáló enzim (ECE) aktivitását. Tekintettel arra, hogy ezen endogén peptidek valamint ezen peptidek aktivitásában döntő szerepet játszó fent említett enzimek között bonyolult, eddig nem ismert interakciókat sejtünk, ezért vizsgálatainkat a plazmában, a szívizomban és a perikardiális folyadékban kívánjuk elvégezni. Különös figyelmet fordítunk a miokardium intersticiális miliójét jól reprezentáló perikardiális folyadékokra. Alkalmazott módszereink: radioimmúnassay, folyadékromatográfia (HPLC) ill. kvantitatív polimeráz láncreakció (qPCR), mely módszerek elsajátítása a program része.

Témák: Új típusú pozitív inotróp hatású endogén szubsztanciák vizsgálata szívbetegekben és állatkísérletes modelleiben. A perikardiális tér vizsgálata, különös tekintettel a peptiderg szabályozásra.

XI. Érsebészeti kutatások. Műteti eredményesség és műteti módszerek a cerebrovascularis invazív terápiában

Alprogramvezető: Dr. Entz László

Az alprogram célkitűzése a cerebrovascularis betegségek érsebészeti kezelése eredményességének prospektív nyomon követése, a hagyományos és újabb rizikófaktorok figyelembevételével, illetve a műtéteket követő újabb kóros folyamatok patomechanizmusának felderítése.

Témák: Az eversziós carotis műtétek residuális, korai és késői restenosis rátájának meghatározása a betegek rendszeres ultrahang vizsgálatával, plakk analízis. A műtét során eltávolított plakk histológiai vizsgálata, ezek eredményeinek összevetése a később kialakuló restenosisos esetekkel. A carotis műtétre kerülő betegek rizikófaktorainak felmérése, a későbbiek során nyomonkövetése. Immunológiai vizsgálatok a restenosis hátterének tisztázása céljából. Genetikai vizsgálatok egyes lipoprotein polymorfizmusok hátterének kiderítése érdekében. Hósockk fehérjék, Chlamydia pn. C-reaktív protein, fibrinogén szerepének meghatározása és ezek prediktív jellegének kimutatása. Az alvadási rendszer egyes elemeinek (pl. von Willenbrand faktor) összehasonlítása restenotikus és hosszabb ideje restenosis mentes beteganyagban.

• A program vezető oktatói

Dr. Dóbi István, főorvos, PhD.

Sebészet – Szakorvosi Rendelő, 1131 Budapest, Visegrádi u. 47/c, Tel: 350-2077 (Simmelweis Egyetem, Ér- és Szívsebészeti Klinika, Tel: 3554-684)

Tudományos érdeklődési terület: mesenterialis keringés, mesenterialis éradaptáció, érreaktivitási mintázatok, szelektív értágulat/érszűkület a mesenteriumban, non-occlusiv mesenterialis ischaemia, kísérletes sebészeti revascularisatio, mesenterialis termografia. *Téma:* A szívizom és a bélszövet peptiderg mechanizmusainak összehasonlítása: az erek autoregulatorikus funkciója kísérletes érsebészeti modellekben és emberen.

Dr. Entz László, egyetemi docens, PhD.

Simmelweis Egyetem, Ér- és Szívsebészeti Klinika, Tel: 3553-611

Tudományos érdeklődési terület: Cerebrovascularis betegségek, műteti megoldások, műteti eredményesség vizsgálata, restenosis okainak kutatása.

Dr. Hamar János, tudományos osztályvezető, habil., CSc.

Országos Traumatológiai Intézet, 1081 Budapest, Fiumei út 17., Tel: 333-7599, 3137-490/2323

Tudományos érdeklődési terület: a szöveti vérellátás szabályozása, reperfüziós károsodás, vérkeringési sokk, a splanchnikus terület vérellátása, a csontvelő vérellátása, immunsejtek aktiválódása. *Témák:* A gyulladásos mediátorok és sejtek szerepe a reperfüziós shock szindrómában. A szöveti véráramlás szabályozása a reperfüziós károsodás során. Immunmodulátorok szerepe a reperfüziós shock szindrómában

Dr. Horkay Ferenc, egyetemi adjunktus, PhD.

Simmelweis Egyetem, Ér- és Szívsebészeti Klinika, Tel: 3554-684

Tudományos érdeklődési terület: a szív működés endogén peptidok általi regulációja és annak követése a különböző szöveti kompartmentekben, operálható szívbetegségek, ischaemiás miokardium.

Dr. Juhász-Nagy Sándor, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, Ér- és Szívsebészeti Klinika, 1122 Budapest, Városmajor u. 68., Tel: 3554-684

Tudományos érdeklődési terület: koszorúér-keringés, szívizom-ischaemia, szívizom-védelem, adenin nukleozidok, kardiogén peptidok. *Téma:* A kvantitatív termográfia használata az okkluzív keringési betegségek kurrens problémái vizsgálatában, különös tekintettel a kardiovaszkuláris sebészetre.

Dr. Karlinger Kinga, tudományos főmunkatárs, PhD.

Simmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, 1082 Budapest, Üllői út 78/a., Tel.: 2100-300/3111; karlking@radi.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: a keringési rendszer vizsgálata modern képalkotó eljárásokkal, endokrinológia, ophthalmologia, neuroscetalis rendszer, magmágneses rezonancia (MRI, MRA), computertomographia (CT) *Téma:* Az MRI jelentősége a szív vizsgálatában.

Dr. Kékési Violetta, egyetemi adjunktus, PhD.

Simmelweis Egyetem, Ér- és Szívsebészeti Klinika, Tel: 3554-684

Tudományos érdeklődési terület: a koszorúér-keringés és szív működés szabályozás, a metabolikus coronaria adaptációs mechanizmusok, a miokardiális ischaemia fejlődési folyamata, szívizom-protekción, vénás coronariaintervenciók. *Témák:* A miokardiális infarktus fejlődési folyamatának természetrajza. Fraktál-típusú növekedés? A szíveredetű vazodilatátor és vazokonstriktor peptidok regulációs hatása a kollaterális koszorúér áramlásra.

Dr. Merkely Béla, egyetemi tanársegéd, PhD.

Semmelweis Egyetem, Ér- és Szívsebészeti Klinika, Tel: 3554-984

Tudományos érdeklődési terület: kamrai ritmuszavarok pathomechanizmusa és kiváltó tényezői, endothelin arrhythmogen hatása, in vivo experimentális és klinikai elektrofiziológiai vizsgálatok, nonfarmakológias arrhythmia kezelési módok

Dr. Papp Lajos, egyetemi tanár, DSc.

Pécsi Tudományegyetem, Szívgyógyászati Klinika, 7624 Pécs, Ifjúság útja 13., Tel: (72)-324-358

Tudományos érdeklődési terület: coronariasebészet, coronariakeringés, cardiogramográfia, inotrop gyógyszerek.

Téma: Az arteria mammaria interna (IMA) arterioszklerotikus folyamatokkal szembeni refrakteritást biztosító faktorok azonosítása.

Dr. Sótónyi Péter, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Igazságügyi Orvostani Intézet (lásd: 17. Program)

Téma: A szívizomsejtek ischaemiás károsodásának funkcionális és ultrastrukturális patomorfológiája.

Dr. Tóth Miklós, tudományos főmunkatárs, PhD.

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a., Tel: 2102-930, Email: totmik@bel1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: endogén diuretikumok (ANP, BNP, AM, OLC), nyomásterhelés és szöveti proliferációs válasz, endothelinek. *Témák:* Az ANP génexpressziója és felszabadulása szívbetegségeken. Az endothelin szerepe a koronária spazmus kialakulásában

• A program hallgatói és témavezetőik

Andrási Bogdána	ö	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Bálint Péter	l	Dr. Karlinger Kinga
Benkő Tibor Zsolt	l	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Bielik Helga	l	Dr. Merkely Béla
Donauer Elemér	l (a)	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Egri Gábor	l	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Gellér László	ö (a)	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Imre László	l (a)	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Kiss Orsolya	ö	Dr. Kékesi Violetta
Kovács Gábor Csongor	l	Dr. Hamar János
Nádházi Zoltán	l (a)	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Pap Gábor	ö	Dr. Hamar János
Pongó Éva	l (a)	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Récsán Zsuzsanna	l	Dr. Karlinger Kinga
Soós Pál	ö	Dr. Horkay Ferenc
Szűcs Andrea	ö	Dr. Merkely Béla
Tóth Balázs	ö	Dr. Hamar János
Turchányi Béla	l	Dr. Hamar János
Vágó Hajnalka	ö	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Zima Endre István	ö	Dr. Juhász-Nagy Sándor

• Fokozatszerzésre jelentkező doktoranduszok, témáik és témavezetőik

Fazekas Levente	ö	Dr. Kékesi Violetta
Metabolikus autoreguláció a koszorúér-keringésben		
Gyönös Ildikó	l	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Kombinált támadáspontú antiaritmikumok antiaritmias és hemodinamikai hatásának vizsgálata		
Horváth Iván	l	Dr. Kékesi Violetta
A dinamikus perfundált koronária kapilláris rendszer aktivitásának vizsgálata		
Szabó Tamás	ö	Dr. Juhász-Nagy Sándor
A myocardialis vérellátás és sebészi revaszkularizáció klinikai és experimentális elemzése		

Thomka István	I	Dr. Juhász-Nagy Sándor
A koszorúerek sebészi revaszkularizációja a 90-es években, különös tekintettel a fokozott kockázatú betegcsoportokra		
Zana Katalin	I	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Az endovascularis beavatkozások thromboembóliás szövődményei		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Keller Éva	I	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Dr. Merkely Béla	I	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Dr. Szabó Gábor Balázs	I	Dr. Juhász-Nagy Sándor
Dr. Szokodi István	ö	Dr. Tóth Miklós

A VÉRKERINGÉSI RENDSZER NORMÁLIS ÉS KÓROS MŰKÖDÉSÉNEK MECHANIZMUSAI

(5. program)

Programvezető: DR. MONOS EMIL

A keringési betegségek a haláloki statisztikákban világszerte vezető helyet foglalnak el. A vérkeringési rendszer normális működésének pontos ismerete nélkül a kóros keringésváltozások lényegét nem lehet megérteni és így oki terápia nem folytatható, és az egészségmegőrzés szempontjai sem érvényesülhetnek. A program célkitűzése a normál és kóros keringési folyamatok kutatása és orvosi köztudatba való átvitele, különös tekintettel a következő területekre: Az érrendszer hemodinamikai-biomechanikai funkcióinak és hálózati tulajdonságainak alkalmazkodási mechanizmusai egészséges és kóros terheléshez. Neuropeptidok és endothelialis vazoaktív anyagok agyi vérkeringésre gyakorolt hatása fiziológiás és patológiás körülmények között. A cardialis és bronchialis vagus tónust kialakító és befolyásoló mechanizmusok. Az agy makro- és mikrocirkulációjában kialakuló heterogenitások fraktálgeometriai analízise normális és ischémias körülmények között. Vérkeringési adaptációs mechanizmusok az agykéregben és a szívdobban. Az agyi erek endothel és simaizomsejtjeinek funkcionális jellegzetességei sejt kultúrákban. Az energiaforgalom és az intracellularis kalcium kapcsolata gyors és lassú izmokban. Sexualsteroidok és eicosanoidok jelentősége a kardiovaszkuláris szabályozásban. A szorongás és a vegetatív tünetképződés mechanizmusa, összefüggései, népegészségügyi kockázatai. Agyi autoregulációs, sejt kultúra és agyszövet-plaszticitási vizsgálatok.

• Alprogramok

I. Az érrendszer hemodinamikai-biomechanikai funkcióinak és hálózati tulajdonságainak alkalmazkodási mechanizmusai egészséges és kóros terheléshez

Alprogramvezető: Dr. Monos Emil

Mikroerek preparálási, kanülálási, perfúziós és szuperfúziós technikája, izolált, vagy in situ preparált mikroerek átmérőjének, falvastagságának intraluminális nyomásának komputerizált videomikroszkópos mérése (mikroangiometria); passzív és aktív biomechanikai tulajdonságok (strain, elasztikus modulus, disztenziibilitás, stb.) meghatározása, izolált cilindrikus artériák és vénák nagy deformációs biomechanikai tulajdonságainak komplex (háromdimenziós) meghatározása, krónikus ortosztatiszta jellegű gravitációs terhelési teszt alkalmazása kísérleti patkányokon; a szomatomotoros magatartásmintázat kvantitatív meghatározása folyamatosan (éjjel-nappal) komputerizált infravörös video-mozgásanalízáló berendezéssel, patch-clamp elektrofiziológiai mérési technika az ér simaizom sejtek membrán-ion csatornái működésének tanulmányozására.

II. Az endogén peptidek és endothel eredetű vazoaktív anyagok agyi vérkeringésre gyakorolt hatása fiziológiás és patológiás körülmények között

Alprogramvezető: Dr. Sándor Péter

Agyi véráramlás folyamatos mérése Laser-Doppler technikával és mintavételszerű mérése H₂-gáz clearance módszerrel, agyi vértérfogat folyamatos mérése szilikon fotodiódás módszerrel, stereotaxikus agycélzóval történő beavatkozások, Halász-kés technika, intracerebroventricularis, intraciszternális injekciók, CSF mintavételek, agyi erek kontrakciós-relaxációs tulajdonságainak vizsgálata „in vitro” körülmények között, vérgáz-analízis.

III. A cardialis és bronchialis vagus tónust kialakító és befolyásoló mechanizmusok

Alprogramvezető: Dr. Kollai Márk

Spiro-ergometria, echocardiographia, érfalrugalmasság-mérés (Wall-Track), baroreflex érzékenységek meghatározása, biológiai jelek spektrális analízise.

IV. Az agy makro- és mikrocirkulációjában kialakuló heterogenitások fraktálgeometriai analízise normális és ischémias körülmények között

Alprogramvezető: Dr. Eke András

Az agyi mikrocirkuláció multiparametrikus leképezése, digitális, 32-bites videoképfeldolgozás és a NIH-Image program alkalmazásai, idősorok fraktálgeometriai analízise, Laser-Doppler Flowmetry, az agyi hemodinamika non-invazív vizsgálata közeli infravörös spektrofotometriával patkányon, az agyi

hemodinamika non-invazív vizsgálata közeli infravörös spektrofotometriával emberen, in-situ spektrofotometria, kvantitatív neurohisztopatológia, Matlab program alkalmazásai, komputerizált kísérletvezérlés, Biopac adatgyűjtő rendszer alkalmazásai.

V. Az energiaforgalom és az intracelluláris kalcium koncentráció kapcsolata gyors és lassú izomban

Alprogramvezető: Dr. Ligeti László

Intracellularis szabad kalciumszint meghatározása különböző típusú izmokban (váz, sima és szív-izom), vörösvérsejt áramlási sebesség mérése patkány spinotrapezius izmában, a szöveti NADH koncentráció mérése felszíni fluorimetriával.

VI. Vérkeringési adaptációs mechanizmusok az agykéregben és a szívizomban

Alprogramvezetők: Dr. Dézsi László

Agykeringés: fokális agyi ischemia (a. cerebri media okklúzió) modellek patkányon és macskán, agyi elektromos aktivitás mérése (EEG regisztrálás és spektrum analízis), agyi infarktusz (stroke) hisztopatológiai vizsgálata tetrazólium vörös (TTC) festéssel, agyi véráramlás mérése (belégzett és generált H₂ clearance, Laser Doppler áramlásmérés), agyi neuronális NO termelés meghatározása (NO elektród, NADPH diaforáz technika).

Szívkeringés: izolált perfundált (Langendorff) szív-modell patkányon, in situ nyitott mellkasú szív-modell, izolált koronária kiserek és arteriolák biomechanikája és farmakológiája (video-angiometria), vazóaktív anyagok koronáriaáramlásra kifejtett hatásai (ultrahangos áramlásmérés), ischemia/reperfúzió hatása a szív funkcionális paramétereire (balkamrai nyomás, dp/dt), a szöveti Ca⁺⁺ szint változásai miokardiális ischemia/reperfúzió során, szív szöveti véráramlás mérése (belégzett H₂ clearance, Laser Doppler áramlásmérés), a szív NO termelésének meghatározása (NO elektród), szív-infarktusz hisztopatológiai vizsgálata tetrazólium vörös (TTC) festéssel.

VII. A szorongás és a vegetatív tünetképződés mechanizmusa, összefüggései, kockázati szerepe nagy népegészségügyi jelentőségű megbetegedésekben

Alprogramvezető: Dr. Kopp Mária

Klinikai pszichofiziológiai laboratórium, alváslaboratórium, klinikai-epidemiológiai adatbázisok, bioetikai kutatócsoport, egészségpszichológiai kutatás.

VIII. Agyi autoregulációs vizsgálatok. Vizsgálatok sejt kultúra modelleken. Agyszövet-plaszticitás vizsgálata ischémiás modellben

Alprogramvezető: Dr. Nagy Zoltán

Kísérletes metodikák: humán agyi kapilláris endothel sejtek tenyésztése, sejt kultúrák inkubálása hipoxiás, hiperkapniás körülmények között, immunfluoreszcens festési technikák, konfokális laser mikroszkópia (MRC 1024 Bio-Rad), ELISA technikák, alvadási fehérjék aktivitás-vizsgálata kromogén szubsztátokkal, véralvadási vizsgálatok, Willebrand faktor aktivitás-vizsgálata, protein koncentráció mérése Lowry-féle módszerrel, stroke-modellek patkányon (art. cer. media permanens occlusio, ischaemia-reperfusio, subarachnoidalis vérzés).

Klinikai vizsgálatok metodikái: duplex ultrahang, színekódolt intracranialis UH vizsgálat, transcranialis doppler, funkcionális TCD: ventillációs, tilting, acetazolamid tesztek, Near Infrared Spectroscopy (NIRS), az Országos Stroke Adatbank biostatistikai elemzése 11 regionális stroke központ részvételével.

IX. Szexuáliszteroidok szerepe az érfal öregedésében, hipertóniás elváltozásaiban. Posztmenopauzális szexuáliszteroid szubsztitúció hatása a kardiovaszkuláris és a kardiovaszkuláris rendszer szabályozásában részt vevő egyes humorális tényezők alakulására

Alprogramvezető: Dr. Székács Béla

Kísérletes vizsgálatok: patkány állatkísérletes menopauza és hipertónia (AgTII) modell, vérő, és visszér-biomechanika, agyi flow vizsgálat, szövettan. *Human vizsgálatok:* ABPM, mikroalbuminuria, általános labor diagnosztika.

• **A program vezető oktatói**

Dr. Dézsi László, CSc.

RICHTER GEDEON RT. Farmakológiai és Gyógyszerbiztonsági Kutatási Főosztály, 1475 Budapest 10, Pf. 27.
Tel: 431-5279, Fax: 260-5000

Tudományos érdeklődési terület: Agykéreg, szívizom, véráramlás, szövet metabolizmus, ischemia, nitrogén monoxid, kalcium, acetilkolin.

Dr. Eke András, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató és Humán Élettani Intézet, Tel: 210-0306, Fax: 334-3162

Tudományos érdeklődési terület: Mikrocirkuláció, agyi véráramlás, fraktális és kaotikus fiziológia, közeli infravörös szöveti spektrofotometria, videoképfeldolgozás.

Dr. Monos Emil, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató és Humán Élettani Intézet, 1082 Budapest, Üllői út 78/a, Tel: 210-0306, Fax: 334-3162

Tudományos érdeklődési terület: Ereik biomechanikája, krónikus vaszkuláris adaptáció, vaszkuláris „remodeling”, vénák és artériák innervációja, szomatomotoros magatartás, orthosztatisz tolerancia, értónus szabályozása.

Dr. Kollai Márk, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató és Humán Élettani Intézet, Tel: 210-0306, Fax: 334-3162

Tudományos érdeklődési terület: Autonóm idegrendszer, keringésszabályozás, érfal biomechanikája, non-invazív módszerek, klinikai fiziológia.

Dr. Kopp Mária, egyetemi tanár, CSc.

Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet (lásd: 13. Program)

Dr. Ligeti László, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató és Humán Élettani Intézet, Tel: 210-0306, Fax: 334-3162

Tudományos érdeklődési terület: Intracelluláris kalcium koncentráció, szöveti energia metabolizmus, NAD⁺/NADH redox állapot, méhizom aktivitás, vörösvérsejt áramlási sebesség, szöveti iszkémia.

Dr. Nagy Zoltán, egyetemi tanár, DSc.

Agýrbetegek Országos Központja (lásd: 18. Program)

Dr. Sándor Péter, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató és Humán Élettani Intézet, Tel: 210-0306, Fax: 334-3162

Tudományos érdeklődési terület: Agyi vérkeringés, neuropeptidek, endorfinok, nitrogén monoxid, endothelin, neurotranszmisszió. keringésszabályozás, vérzéses hipotenzió.

Dr. Székács Béla, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Tudományos érdeklődési terület: Keringés, hipertónia, vese, érfali reguláció, menopauza, hormonpótlás, eikozanoidok.

• **A program hallgatói és témavezetőik**

Erdős Benedek	ö	Dr. Sándor Péter
†Farkas Zsolt	ö	Dr. Urbanics Rudolf
Hankiss János	I (a)	Dr. Hamar János
Hermán Ferenc	I	Dr. Eke András
Kocsis László	ö (MD-PhD.)	Dr. Eke András
Lacza Zsombor	ö	Dr. Sándor Péter
Lohinai Zsolt	I (a)	Dr. Sándor Péter
Lóránt Miklós	ö (a)	Dr. Monos Emil
Miklós Zsuzsanna	ö	Dr. Ligeti László
Mersich Tamás	ö	Dr. Sándor Péter
Raffai Gábor	ö	Dr. Monos Emil
Schiszler István	ö (a)	Dr. Dézsi László
Szelke Emese	ö	Dr. Sándor Péter

• *Fokozatszerzésre jelentkező doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Ács Nándor	I	Dr. Székács Béla
Szexuáliszteroidok hatásai kis artériák biomechanikájára		
Bátkai Sándor	I	Dr. Ligeti László
Az energiaforgalom és az intracelluláris calcium koncentráció kapcsolata		
Hermán Péter	ö	Dr. Eke András
Fraktális-kaotikus módszerek alkalmazása az agyi mikrocirkuláció vizsgálatában		
Ivanics Tamás	e	Dr. Ligeti László, Dr. Monos Emil
Az intracelluláris calcium szerepe az iszkémiás/reperfúziós károsodásokban váz- és szív-izomban		
Kakucs Réka	ö	Dr. Székács Béla
A női nemi hormonok érfalra és fehérvérsejtekre gyakorolt hatásának vizsgálata		
László Zoltán	I	Dr. Kollai Márk
A szimulált és passzív orthostasis élettani hatásai		
Molnár Miklós*	e	Dr. Szollár Lajos, Dr. Monos Emil
Endothel-eredetű vazoaktív anyagok feltételezett szerepe a praeclampsia pathogenezésében		
Orosz Miklós	ö	Dr. Monos Emil
Az érfal biomechanikájának matematikai modellezése		
Ottlakán Aurél	e	Dr. Dézsi László, Dr. Monos Emil
Glycolyticus és nitrogénmonoxid-függő mechanizmusok szerepe a szeptikus / endotoxi-naemiás és haemorrhagiás shockot kísérő elváltozások kialakulásában		
Szekeres Mária	ö	Dr. Dézsi László
Keringési adaptációs mechanizmusok a szívben és a koszorúérben		
Várbíró Szabolcs	ö	Dr. Ligeti László, Dr. Székács Béla
Posztmenopauzális szexuáliszteroid hormonpótlás vaszkuláris hatásai normo- és hipertóniában		
Visontai Zsuzsanna	ö	Dr. Kollai Márk
Az artériák rugalmasságának mérése klinikai alkalmazásban		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Futó Judit	I	Dr. Sándor Péter
Dr. Ruttner Zoltán	I	Dr. Ligeti László
Dr. Tóth András	I	Dr. Ligeti László

IONIZÁLÓ ÉS NEM IONIZÁLÓ SUGÁRZÁSOK BIOLÓGIAI HATÁSAI

(6. program)

Programvezető: DR. RONTÓ GYÖRGYI

A környezeti hatásoknak, valamint biológiai következményeiknek, a környezeti ártalmaknak a kutatása – minthogy az egész élő világot érintik – a tudományos érdeklődés középpontjában áll. Az általános érdeklődést tükrözi, hogy a környezetvédelem ma számos, a tudományos kutatásokat koordináló/finanszírozó nemzeti, ill. nemzetközi szervezet (pl. EU, UCAR, IREA, UNEP, IRPA) kiemelt kutatási programját képezi. E programokban való hazai részvétel elősegítése, e kutatásokhoz szükséges interdiszciplináris együttműködésre képes biológusi/orvosi/fizikusi orientációjú kutatói utánpótlás képzése valósul meg a doktori program keretében

1. *Környezet-biofizika*: A légkör, a talaj, a felszíni vizek szennyező forrásainak (nukleáris baleset, ózongyógás, kémiai szennyezés stb.) megismerése, ill. vizsgálata, az ionizáló és UV sugárzás mérési lehetőségeinek tanulmányozása, különös tekintettel a biológiai dozimetriára, a biológiai következmények molekuláris alapjaira, valamint a humán manifesztációra, továbbá annak megelőzésére.

2. *Környezetfizika*: A természetes radioaktív háttér, nukleáris események, a kemizáció, a civilizációs hatások (pl. energiatermelés, közlekedés, ózonusztulás) a légkör, a talaj, a felszíni vizek szennyezését hozhatja létre. A program keretében a környezeti faktorok közül elsősorban az ionizáló sugárzások, továbbá bizonyos kémiai szennyezésekkel kapcsolatos tanulmányok folytatására nyílik lehetőség multidiszciplináris megközelítésben, különös tekintettel a folyamatok lokális és globális modellezéséből nyerhető információkra.

• Alprogramok

Környezet-biofizika

I. Környezetre ártalmas peptidok, ill. peptidszerű anyagok sugárrezisztenciát befolyásoló hatásának tanulmányozása humán vörösvérsejt-membránon. Vörösvérsejt-membránokra ható vegyszerek hatásmechanizmusának vizsgálata

Alprogramvezető: Dr. Blaskó Katalin

II. A fotoaktiváció szerepe gyógyszerek, vegyszerek genotoxicitásában

Alprogramvezető: Dr. Csík Gabriella

III. Az UVA sugárzás molekuláris mechanizmusának vizsgálata. Molekuláris biológiai módszerek a DNS sérülésének kimutatásában

Alprogramvezető: Dr. Fekete Andrea

IV. Endogén és exogén fluorofórok biológiai hatásának vizsgálata spektroszkópiai módszerekkel

Alprogramvezető: Dr. Fidy Judit

V. Természetes/mesterséges ultraibolya fényforrásokból származó biológiai dózismeghatározás

Alprogramvezető: Dr. Gróf Pál

VI. Kombinált környezeti tényezők hatásának vizsgálata sejtbiológiai és citogenetikai módszerekkel

Alprogramvezető: Dr. Köteles György

VII. A földfelszíni és az extrateresztriális napsugárzás hatásának mérése bioszenzorral, a biológiai kockázat becslése

Alprogramvezető: Dr. Rontó Györgyi

Környezetfizika

VIII. Levegő-, ill. vízszennyezők meghatározása tömegspektrográfias, ill. kromatográfias módszerrel. Nyomjelzéses technika szennyező anyagok terjedésnek megállapítására, szennyezések terjedésének modellezésére

Alprogramvezető: Dr. Borossay József

IX. Molekulaszerkezeti vizsgálatok pozitronannihilációs technikával. Polimerek szerkezetének vizsgálata pozitronannihilációs technikával *Alprogramvezető: Dr. Lévay Béla*

X. Természetes radioaktivitás eloszlása hazánkban. A radon mérése, hatásai, elhárítása *Alprogramvezető: Dr. Marx György*

XI. Ionizáló sugárhatás in vitro idegsejtek mobilitására *Alprogramvezető: Dr. Vicsek Tamás*

XII. Ionizáló sugárhatás a sejt felszínre (AFM vizsgálatok) *Alprogramvezető: Dr. Rozlosnik Noémi*

XIII. A légköri aeroszolok komplex analitikai vizsgálata és azok hatása a városi levegőminőségre *Alprogramvezető: Dr. Török Szabina*

Látás fiziológiája és patológiája

XIV. A látás fiziológiája és patológiája *Alprogramvezető: Dr. Süveges Ildikó*

XV. A szemgolyó nedvkeringése vaszkuláris kórképekben *Alprogramvezető: Dr. Follmann Piroska*

XVI. A látás szervének és járulékos részeinek ultrahang-diagnosztikája. A glaucoma korai diagnózisa *Alprogramvezető: Dr. Németh János*

• A program vezető oktatói

Dr. Blaskó Katalin, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Tel: 266-2755/4129, Fax: 266-6656, Email: blasko@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: vörösvérsejt-membrán, transzportkinetika, iontranszport, ionofor antibiotikumok, fungicid hatás, toxinok. *Témák:* Környezetre ártalmas peptidok, ill. peptidszerű anyagok sugárrezisztenciát befolyásoló hatásának tanulmányozása humán vörösvérsejt-membránon. Vörösvérsejt-membránokra ható vegyszerek hatásmechanizmusának vizsgálata.

Dr. Borossay József, egyetemi docens, CSc.

ELTE TTK Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány P. sétány 2., Tel: 209-0555, Fax: 209-0602

Dr. Csík Gabriella, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Tel: 266-2755/4125, Fax: 266-6656

Tudományos érdeklődési terület: fotodinámias hatás, antibakteriális hatás, vírusinaktiváció, ALA-indukció, porfirinek és modellrendszerek kölcsönhatása.

Dr. Fekete Andrea, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Tel: 266-2755/4110, Fax: 266-6656

Tudományos érdeklődési terület: DNS UV sérülése, nukleoproteid UV sérülése, UV sérülési kinetika, fotoproduktumok identifikálása, natív, denaturált DNS.

Dr. Fidy Judit, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Tel: 266-2755/4032 Fax: 266-6656, Email: judit@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: endogén porfirinek, ALA indukció, sejtek porfirin-tartalmának in situ mérése, fehérjék dinamikai tulajdonságai, chaperonok hatásmechanizmusa, lumineszcencia-paraméterek, porfirin-származékok metabolizmusa.

Dr. Follmann Piroska, egyetemi tanár, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Szemészeti Klinika, 1083 Budapest, Tömő u. 25-29., Tel: 303-9435, Fax: 210-0309

Dr. Gróf Pál, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Tel: 266-2755/4106, Fax: 266-6656, Email: grof@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: UV-dozimetria, környezeti UV sugárzás, UV monitorozás, ESR spektroszkópia, molekuláris UV hatás.

Dr. Köteles György, egyetemi tanár, főigazgató főorvos, DSc.

Országos Frédéric Joliot-Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, 1221 Budapest, Anna u. 5., Tel/Fax: 226-0026

Tudományos érdeklődési terület: sugárbiológia, sugáregészségtan, sejt szintű sugárbiológia, citogenetika, sugársérülések diagnosztikája. *Téma:* kémiai sugárérzékenyítés helyileg előrehaladott fej-nyaki daganatok esetében.

Dr. Lévy Béla, egyetemi tanár, DSc.

ELTE TTK Magkémiai Laboratórium, 1117 Budapest, Pázmány P. sétány 2., Tel: 209-0598, Fax: 209-0602

Tudományos érdeklődési terület: polimerek szerkezete, pozitron-annihiláció, molekulaszervezet. *Téma:* nyomjelzéses technika szennyező anyagok terjedésnek megállapítására, szennyezések terjedésének modellezésére.

Dr. Marx György, egyetemi tanár, az MTA tagja

ELTE Atomfizikai Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány P. sétány 1/a, Tel: 209-0555/6345 Fax: 372-2757

Tudományos érdeklődési terület: magfizika, részecskefizika, asztrofizika, radiológia, sugárvédelem.

Dr. Németh János, egyetemi docens, habil., CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Szemészeti Klinika, 1083 Budapest, Tömő u. 25-29., Tel: 303-9435, Fax: 210-0309, Email: nj@szem1.sote.hu

Dr. Rontó Györgyi, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, 1088 Budapest, Puskin u. 9. Tel: 267-6261, Fax: 266-6656, Email: ronto@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: biológiai UV dozimetria, földfelszíni UV monitorozás, UV-sugárkinetika, fotodimerizáció–fotoreverzión, biológiai kockázatbecslés.

Dr. Rozlosnik Noémi, egyetemi docens, habil., CSc.

ELTE Biológiai Fizika Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány P. sétány 1/a Tel: 209-0555, Fax: 372-2757, Email: noemi@esr.elte.hu

Tudományos érdeklődési terület: atomerő-mikroszkópia, fehérjék deformálhatósága, nanovizkozitás, Langmuir-Blodgett film, mesterséges és biológiai membránok, részecskenyomok szerves anyagokban.

Dr. Süveges Ildikó, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Szemészeti Klinika, 1083 Budapest, Tömő u. 25-29., Tel: 303-9435, Fax: 210-0309, Email: si@szem1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: szemészet, szemészeti pathológia, mikrosebészet, gyermekszemészet.

Dr. Török Szabina, tudományos főmunkatárs, CSc.

KFKI Atomenergia Kutató Intézet, 1525 Budapest, Pf. 49., Tel: 395-9164, Fax: 395-9042

Tudományos érdeklődési terület: környezeti mikroanalitika, röntgenspektroszkópia, fosszilis tüzelés, légköri terjedés, kritikus terhelés.

Dr. Vicsek Tamás, egyetemi tanár, az MTA tagja

ELTE Biológiai Fizika Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány P. sétány 1/a Tel: 209-0555, Fax: 372-2757

Tudományos érdeklődési terület: sejtbiológia, sejtek mozgása, videomikroszkópia, képanalízis, radiológia, tumoros sejtvonalak.

• A program hallgatói és témavezetőik

Barcsay György Szabolcs	ö	Dr. Németh János
Füst Ágnes	l	Dr. Gróf Pál
Gyöngyösi Péter	l	Dr. Németh János
Hegedűs Balázs	ö	Dr. Vicsek Tamás
Intódy Zsófia	ö	Dr. Németh János
Kovács János	ö	Dr. Vicsek Tamás
Kóthy Péter	ö	Dr. Follmann Piroska
Lázár István	l	Dr. Marx György
Lövey József	l	Dr. Köteles György
Majer János	l	Dr. Szacsy Mihály
Papp András	l	Dr. Süveges Ildikó
Papp Géza	ö (a)	Dr. Marx György
Popper Mónika	ö (MD-PhD)	Dr. Süveges Ildikó
Pregun Tamás	l	Dr. Süveges Ildikó
Resch Miklós	l	Dr. Süveges Ildikó

Szabó Zsófia	ö	Dr. Blaskó Katalin
Szentmáry Nóra	l	Dr. Süveges Ildikó
Szócs Katalin	ö (a)	Dr. Fidy Judit
Tóth Jenő	l	Dr. Follmann Piroska
Turóczy Gergely	l	Dr. Rontó Györgyi
Ungváry Lilla	l	Dr. Gróf Pál
Zsiros Lajos	l	Dr. Rontó Györgyi

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Ágner Gabriella	ö	Dr. Blaskó Katalin	Vörösvértest membránokra ható vegyszerek hatásmechanizmusának vizsgálata
Bérces Attila*	l	Dr. Rontó Györgyi	A környezeti UV sugárzás biológiai hatásának mérése
Csepura György*	e	Dr. Rontó Györgyi	Napfoltok saját mozgásai és flerek közötti kapcsolatai
Gábor Fruzsina	ö	Dr. Csík Gabriella	Endogén és exogén porfirinek alkalmazása baktériumok és bakteriofág fotoszintetizált inaktivációjában
Kerégyártó Tibor	ö	Dr. Gróf Pál	Uracil mint UV dózismérő
Kerényi Ágnes	e	Dr. Süveges Ildikó	Keratoplasztika a cornea betegségeinek gyógyítására
Kuluncsics Zénó	ö	Dr. Gróf Pál	Ultraibolya biológiai dozimetria
Kurunczi Sándor	l	Dr. Török Szabina	Aeroszolk elemanalitikája
Módos Károly*	l	Dr. Rontó Györgyi	Mikrobiológiai automata rendszer környezeti hatások mérésére
Nemes Csilla*	ö	Dr. Rozlosnik Noémi	Measurement of nanomechanical properties of proteins with Atomic Force Microscopy
Németh Csaba*	e	Dr. Rontó Györgyi	Magas 226Ra tartalmú salakok által okozott lakossági dóziszárulék vizsgálata

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Kasztovszky Zsolt	ö	Dr. Marx György
Dr. Lumniczky Katalin	ö	Dr. Köteles György
Dr. Milibák Tibor	l	Dr. Süveges Ildikó
Dr. Osán János	l	Dr. Rontó Györgyi
Dr. Voszka István	l	Dr. Csík Gabriella
Dr. Wenczl Enikő	l	Dr. Rontó Györgyi

A HEPATOLÓGIA SZABAD GYÖKÖS ÉS IMMUNOLÓGIAI VONATKOZÁSAI

(7. program)

Programvezető: DR. FEHÉR JÁNOS

• Alprogramok

I. Alkoholos májbetegség

Alprogramvezető: Dr. Fehér János

A májkárosodások döntő részét, mintegy kétharmadát, a túlzott mértékű rendszeres alkoholfogyasztás okozza. Az alkohol legnagyobb része a májban metabolizálódik. A lebomlás során kóros mennyiségben szabad gyökök, oxigén intermedierek keletkeznek, melyek károsítják a lipid- és fehérje anyagcserét, és ezzel igen változatos kórképek kialakulását eredményezik. A májban zsírmáj, alkoholos hepatitis és cirrhosis alakul ki, de ezenkívül károsodhat a cardiovascularis rendszer, az agy, hasnyálmirigy és a vérképzőrendszer is. A károsodás mechanizmusát számos tényező, közöttük genetikus faktorok, de a táplálkozás is befolyásolhatja. A kutatócsoport munkájában elsősorban az alkohol okozta patomechanizmus egyes kérdéseinek vizsgálata szerepel.

II. Szabadgyökök és antioxidánsok szerepe a máj regenerációjában

Alprogramvezető: Dr. Blázovics Anna

A program célkitűzése a táplálkozási faktorok és biológiailag aktív hatóanyagok, valamint azok gyógyszerformáinak vizsgálata zsíryanagcsere zavarokban, a májbetegségek gyógyításában és az epekőképződés prevenciójában analitikai, biokémiai, immunológiai és hisztokémiai módszerek segítségével kliniko-farmakológiai kutatások keretén belül. Állatkísérletes modellekben (alimentáris hyperlipidaemia, partialis hepatectomia, ductus choledochus ligatura, toxikus májkárosodások) a máj, az epe, a plazma, ill. szérum, az eritrocita és a bél funkcionálisan elkülönülő szakaszai redox státuszának, össz-scavenger kapacitásának, antioxidáns enzim aktivitásainak és a szabad gyökös folyamatok károsító hatásainak vizsgálata. Számos biológiailag aktív hatóanyag (flavonoidok, polifenolok) antioxidáns, scavenger molekula védelmet nyújt betegségek kialakulásával szemben. Ezek a vegyületek azonban sok esetben biológiailag releváns pH-n rosszul szívódnak fel vagy toxikus, karcinogén hatásúak, ezért szükséges a hatás-szerkezet összefüggések sokrétű vizsgálata.

III. Korszerű kezelés hepatobiliaris megbetegedésekben. Urso-deoxycholsav és interferon hatása és az oxidatív stress állapot virus okozta hepatitisben

Alprogramvezető: Dr. Fehér János és Dr. Lengyel Gabriella

A máj egyike a szervezet antioxidánsokkal legjobban ellátott szervünknek. Ennek oka a májban zajló számos biokémiai, méregtelenítő funkció, melynek során normális körülmények között is nagy mennyiségű szabad gyök szabadul fel. Gyulladásos folyamatok, mint pl. krónikus hepatitiszek esetén a fagocytákból kórosan felszabaduló szabad gyökök a májsejtek károsodásához, elhalásához, kötőszöveti átépüléséhez, végül májcirrhosis kialakulásához vezetnek, s a szöveti természetes antioxidáns védelem elégtelennek bizonyul. Ezért merült fel antioxidánsok exogén adagolása (természetes antioxidáns, E vitamin és szintetikus antioxidáns, pl. flavonoidok) krónikus májbetegségekben. Nem tisztázott még, milyen hatással van a modern kezelési mód (interferon, ribavirin, urso-deoxycholsav) a vírus okozta hepatitiszekben is jelenlevő antioxidáns stress állapotra. Az autoimmun pathogenesisű májbetegségekben az urso-deoxycholsav kezelés a kóros folyamat progresszióját csökkenti. Vizsgálataink másik része arra vonatkozik, hogy e kezelés során hogyan változik a szervezet antioxidáns kapacitása.

IV. Génexpressziók vizsgálata májbetegségben

Alprogramvezető: Dr. Lengyel Gabriella

V. A NO gyökök immunhisztokémiai és elektronmikroszkópos vizsgálata az emésztőrendszerben

Alprogramvezető: Dr. Fehér Erzsébet

Nitrogen monoxid tartalmú idegelemek vizsgálata az emésztőrendszer különböző részein. A vizsgálatokhoz kísérleti állatokat és human anyagokat használnak, ahol a nitrogén monoxid tartalmú idegelemek vizsgálatához NADPH enzimreakciót és NOS (nitrogén monoxid szintáz) immunhisztokémiát alkalmaznak.

tokémiát alkalmaznak. A kapott eredményeket összehasonlítják más neuropeptidet tartalmazó idegelemek megoszlásával. Mivel a nitrogén-monoxid az irodalmi adatok szerint co-lokalizált a VIP-pel (vasoaktív intestinalis polypeptid), ezért a vizsgálatokban összehasonlítják ezen peptid megoszlásával. Emellett még nézik a többi, az emésztőrendszerben leggyakrabban előforduló neuropeptidek megoszlását és lokalizációját, így NPY (neuropeptid Y), a P anyag, a somatostatin és a calcitonin gene-related peptidét is. A perfundált állatokból a kivett minta: a sphincter régiók, így a pylorus, az ileo-coecalis átmenet, valamint a pancreas. A normál állatból nyert adatokat összehasonlítják a műtött (sebészi denerválás, ductus choledochus lekötése) állatok adataival. A vizsgálatok másik részét a human anyagok alkotják, ahol a kontrol adatokat a különböző patológiás elváltozások miatt kivett anyagaival hasonlítják össze. Ezen vizsgálatok alapján lehetővé válik a nitrogén-monoxid szerepének tisztázása a normál és patológiás emésztőrendszeri folyamatokban.

VI. Táplálkozás, életmód és májbetegségek

Alprogramvezető: Dr. Fehér János és Dr. Lengyel Gabriella

Szervezetünk fenntartásához kalóriát szolgáltató tápanyagokra (fehérjék, zsírok, szénhidrátok) és minőségi táplálék kiegészítőkre (vitaminok, flavonoidok, ásványi anyagok, nyomelemek) van szükség. A táplálékban prooxidáns és antioxidáns anyagok is találhatóak. A nyomelemek, köztük a selen, ugyancsak fontos alkotórészek. A selen a glutathion peroxidáz működéséhez feltétlenül szükséges. Vizsgálataink arra vonatkoznak, hogy a táplálkozás hogyan segíti elő a szervezet antioxidáns védekezését, és így bizonyos betegségek megelőzését.

VII. Hepatocellularis carcinoma etiopatogenezisének vizsgálata

Alprogramvezető: Dr. Sréter Lídia

A WHO becslése szerint 2000-ben csaknem kétszer annyi új tumoros beteget fognak diagnosztizálni, mint 1980-ban. A hepatocelluláris daganat a világon a nyolcadik leggyakoribb tumor. Régóta ismert a naiv és a memória-limfociták vándorlása a vérben. Ennek során mindegyik sejt eljut a megfelelő szövetbe, például a memóriasejtek, amennyiben a vérben járőrözve a nekik megfelelő antigénnel találkoznak, akkor aktiválódnak, és visszajutva a kiindulási szervükbe (pl. nyirokcsomó, lép vagy akár tüdő) az ott található antigén-specifitásuknak megfelelő limfocitákat aktiválják. Ez a rendszer a működéséhez egy specifikus, helyfüggő „címzést” igényel, ami az integrinek, a szelektinek, a kadhedrinek és a CD44 segítségével valósul meg. Az áttétek kialakulásáért felelős daganatos sejtklonok ezeket a fehérjéket expresszálják – ennek mértéke arányos az áttétek kialakulásának esélyével. Célunk a hepatocelluláris carcinómában szenvedő betegek májából kinyert biopsziákból és a rezekált primer tumorokból daganatsejtek tenyésztése. A sejtenyészeten az $\alpha_v\beta_3$ integrin és a CD44 expresszióját vizsgáljuk.

VIII. A szénhidrát- és lipidanyagcsere kapcsolata a szabadgyökös reakciókkal és szerepük az atherosclerosis kialakulásában

Alprogramvezető: Dr. Somogyi Anikó

Számos adat utal arra, hogy cukorbetegségben az érlemezés kialakulása felgyorsul. Az elmúlt évek vizsgálatai igazolják, hogy cukorbetegségben a lipidek, a fehérjék fokozott oxidációja és glikációja alapvető szerepet játszik a kóros folyamatban. Ugyanakkor tisztázatlan, hogy vasoaktív peptidok aktivitása megváltozik-e diabetesben, és ha igen, ez hozzájárul-e patológiás folyamatokhoz. Bár az érlemezés klinikai tünetei a cukorbetegség különböző típusaiban igen hasonlóak, a patofiziológiai folyamatok azonosságát egyelőre csak feltételezhetjük. Tisztázatlan, hogy 1. és 2. típusú cukorbetegségben a jó vagy rossz anyagcserevezetés patofiziológiai hatása azonos-e. Kevés az ismeret arról, hogy az anyagcserehelyzet hatással van-e a lipidperoxidációra, a fehérjék glikációjára, a vasoaktív peptidok és vegyületek aktivitására. Nem egyértelműek az adatok arra vonatkozóan sem, hogy az antioxidáns vegyületek adagolása kedvező hatású-e a cukorbetegség progresszív érlemezésének lassítására. A fentiek tisztázása elősegítheti a betegek hatékonyabb kezelését.

IX. Szabadgyök reakciók jelentősége az amiodaron mellékhatásainak pathogenesisében

Alprogramvezető: Dr. Vereckei András

Az amiodaron igen hatékony antiarrhythmás vegyület, amelyet főleg a gyógyszer-rezisztens arrhythmák kezelésében alkalmaznak. Alkalmazását súlyos és potenciálisan életveszélyes mellékhatásai korlátozzák, ezért jelenleg csak végső esetben adják életveszélyes, más kezelésre refrakter arrhythmák

miákban. A toxikus mellékhatások közül a legfontosabbak és legsúlyosabb következményekkel járhatnak: a máj-, tüdő-, és pajzsmirigy toxicitás. Vizsgálatokkal igazoltuk, hogy az amiodaron in vitro és in vivo szabad gyököket képez, és ezek egyéb ismert mechanizmusok (pl. foszfolipáz gátló hatás, indirekt immunológiailag mediált toxikus hatások) mellett lényeges szerepet játszanak az amiodaron toxicitás pathogenesisében. Eredményeink alapján antioxidánsok együttadása amiodaronnal indokolt az amiodaron toxicitás csökkentése, kivédése céljából, miközben nem csökkentik, sőt esetleg fokozzák az amiodaron antiarrhythmias hatását.

X. Szabad gyökök és gyökfogók hatása az immunreakciókra idült májbetegségekben

Alprogramvezető: Dr. Láng István

Primer és metasztatikus májrákos betegek komplex klinikai, immunológiai és szabadgyök-státusz vizsgálata: Primer hepatocelluláris carcinómában és metasztatikus májrákban (colorectális ca. és emlőrák májjátétei) szenvedő betegek komplex vizsgálata, az immun paraméterek és a szabad gyökös státusz meghatározása kezelés előtt, valamint műtéti, szisztémás és lokoregionális kemoterápia alatt és után.

XI. Oxigén- és nitrogén-központú szabad gyökök szerepe krónikus gyulladásos betegségekben

Alprogramvezető: Dr. Prónai László

A szabadgyök-reakciók fontos szerepet játszanak a krónikus gyulladásos betegségek pathogenesisében. A nitrogén-szabad gyökök, mint pl. a nitrogén-monoxid neurotranszmitter, vazodilatátor. A nitrogén-monoxid és a superoxid reakciójából peroxinitrit keletkezik, mely egy toxikus szabad gyök. Károsítja a sejteket, és a karcinogenezisben is fontos szerepet játszik. Célunk, hogy a bélrendszerben lévő (bélfal) gyulladásos reakciók, a *Helicobacter pylori* és a citokinek kölcsönhatását vizsgáljuk, a DNS-károsodást mérjük.

XII. Szabadgyökök szerepe a hasnyálmirigy akut és krónikus betegségeiben

Alprogramvezető: Dr. Pap Ákos

A pancreas sejteji különböző mechanizmusok révén szabad gyökök termelésére képesek: a xantinoxidáz, aldehid-oxidáz, peroxidáz számos reakciót katalizálnak, melyek agresszív intermedier termékek képződését eredményezik. A neutrofil leukocyták myeloperoxidáz, NADPH-dependens oxidáz rendszerük által toxikus szuperoxidot, illetve hipoklórossavat termelnek. A szabad gyökök a parenchyma sejtek membránjait, szerkezeti fehérjéit, nukleinsavát károsítják, láncreakciókat, mint pl. a membránlipid-peroxidáció cascadjá, indítanak el. Számos endogén antioxidáns képes a szabad gyökök neutralizálására: superoxid dismutáz (SOD), kataláz (CAT), glutation-peroxidáz illetve A, C, E vitaminok. – A szabadgyök-reakciók szerepe a szabad zsírsavak, CCK overstimulációja, a pancreasvezeték átmeneti occlusiója, ischaemiás folyamatok indukálta akut oedemás pancreatitis pathogenesisében a SOD, allopurinol, CAT jótékony hatásával igazolt. Akut nekrotizáló pancreatitisben a CAT, SOD valamint allopurinol kombinált kezelés az ödémát csökkentette, de a mortalitásra nem volt hatása. – Klinikai tanulmányokban a dohányzás, alkoholabúzus és környezeti tényezők okozta pancreatitis relapsusának megelőzésében csak mérsékelt sikereket értek el eddig, mivel a humán pancreatitis multifaktoriális betegség. További vizsgálatok szükségesek a szabad gyökös reakciók szerepének tisztázására a humán pancreatitis pathogenesisében.

• A program vezető oktatói

Dr. Blázovics Anna, tudományos főmunkatárs, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Tel: 266-0926, Fax: 317-4548, Email: blaz@bel2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: luminometria, hepato-gastrointestinalis betegségek, szabad gyök/antioxidáns egyensúly.

Dr. Fehér Erzsébet, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Anatómiai Szövet- és Fejlődéstani Intézet, 1094 Budapest, Tűzoltó u. 58., Tel: 215-6920, Fax: 215-5158, Email: feher@ana.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: vegetatív beidegzés, emésztőcsatorna, neuropeptidok, nitrogén-monoxid, NADPH, immunhisztokémia.

Dr. Fehér János, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46., Tel: 266-0926, Fax: 317-4548, Email: feher@bel2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Vírus hepatitisek patogenezise, diagnózisa, kezelése, krónikus máj-betegségek, oxidatív stressz.

Dr. Láng István, tudományos tanácsadó, CSc.

Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9., Tel: 224-8600

Tudományos érdeklődési terület: oxidatív stressz, hepatocelluláris carcinoma.

Dr. Lengyel Gabriella, egyetemi adjunktus, CSc.

Simmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Tel: 266-0926, Fax: 317-4548, Email: lengyel@bel2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: vírus hepatitisek etiopatogenezise, diagnózisa, prevenciója, kezelése.

Dr. Pap Ákos, osztályvezető főorvos, DSc.

MÁV Kórház Rendelő Intézet, Tel: 269-5656

Tudományos érdeklődési terület: szabad gyök, pancreatitis, dohányzás, alkoholfogyasztás.

Dr. Prónai László, tudományos főmunkatárs, CSc.

Simmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Tel: 266-0926, Fax: 317-4548, Email: pronai@bel2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: nitrogén-szabad gyökök, nitrogén-monoxid, peroxinitrit, gasztrointesztinális betegségek, citokinek, Helicobacter pylori.

Dr. Somogyi Anikó, egyetemi adjunktus, CSc.

Simmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Tel: 266-0926, Fax: 317-4548, Email: somani@bel2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: diabetes mellitus, lipidek, oxidatív stressz, vitaminok, antioxidánsok, vazóaktív peptidok.

Dr. Sréter Lídia, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika (lásd: 25. Program)

Dr. Vereckei András, egyetemi adjunktus, CSc.

Simmelweis Egyetem, ÁOK, III. Belgyógyászati Klinika, 1125 Budapest, Kútvölgyi út 4., Tel: 266-0926

Tudományos érdeklődési terület: arrhythmia, amiodaron, antioxidánsok, szabad gyökök.

• **A program hallgatói és témavezetőik**

Bagaméri Gábor	ö	Dr. Fehér Erzsébet
Bálint Tamás	l	Dr. Fehér János
Barta Irén	l (a)	Dr. Fehér János
Farkas Klára	l	Dr. Somogyi Anikó
Fazekas Klára	l	Dr. Sréter Lídia
Flóro Lajos	ö	Dr. Sréter Lídia
Gaál Zsolt	l	Dr. Somogyi Anikó
Kocsis Ibolya	l	Dr. Blázovics Anna
Karsza Levente	l	Dr. Fehér Erzsébet
Rapavi Erika	ö	Dr. Blázovics Anna
Pusztai Péter	l (a)	Dr. Somogyi Anikó
Renczes Gábor	l	Dr. Somogyi Anikó
Ruzicska Éva	ö	Dr. Somogyi Anikó
Stadler Krisztián	l	Dr. Jakus Judit
Szakály Tamás	l	Dr. Fehér Erzsébet

• **Fokozatszerzésre jelentkező doktoranduszok, témáik és témavezetőik**

Afonyi Margit	l	Dr. Fehér János
A krónikus hepatitis és a májrák korai diagnosztikája és terápiája		
Altdorfer Károly	ö	Dr. Fehér Erzsébet
A nitrogénmonoxid szerepe az emésztőrendszer betegségeiben		
Ember Zsolt	ö	Dr. Fehér Erzsébet
Nitrogénmonoxid szabad gyök kimutatása és szerepe a pancreasban		

Hagymási Krisztina	ö	Dr. Blázovits Anna, Dr. Lengyel Gabriella
Természetes antioxidánsok jelentősége a májbetegségek megelőzésében és kezelésében: kísérletes és humán vizsgálatok		
Lugasi Andrea	I	Dr. Fehér János
Hepato-gasztroenterológia		
Nemetz Andrea	ö	Dr. Fehér János
Szabad gyökök jelentősége gastrointestinális gyulladásokban		
Sármán Beatrix	ö	Dr. Somogyi Anikó
Az endothelin-1 szerepének vizsgálata diabetes mellitusban és kapcsolata a szövőd-ményekkel		
Sárváry Enikő	I	Dr. Blázovics Anna
A transzplantáció molekuláris biológiai, szabad gyökös és immunológiai vonatkozásai		
Schwab Richárd	I	Dr. Pap Ákos
A programozott sejthalál szerepe gyulladásos és daganatos betegségek pathomechanizmusában és kezelésében		
Sipos Péter	I	Dr. Fehér János
Az epe szabadgyökös reakcióinak szerepe a gasztrointesztinális traktusban: sebészeti vonatkozások		
Szaleczky Erika Ágota	I	Dr. Prónai László
Szabadgyök-reakciók gasztroenterológiai betegségekben		
Szilvás Ágnes*	I	Dr. Blázovics Anna
Gastrointestinális daganatok szabad gyök, tumor marker és háromdimenziós ultrahang-vizsgálata		
Werling Klára	I	Dr. Fehér János
Hepatocelluláris carcinoma laboratóriumi diagnosztikája		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Bogye Gábor	I	Dr. Fehér János
Dr. Kriska Tamás	I	Dr. Gál Dezső, Dr. Blázovics Anna

FOLYADÉK- ÉS ELEKTROLITHÁZTARTÁS SZABÁLYOZÁSÁNAK ÉLET- ÉS KÓRÉLETTANA

(8. program)

Programvezető: DR. ROSIVALL LÁSZLÓ

Az 1993-ban akkreditált kórélettani/nephrológiai PhD. program célja, hogy a korábban hagyományosan nemzetközi hírű hazai elméleti és klinikai nephrológiai tudomány újjáéledését elősegítse. Ezért a nephrológia valamennyi területének élettani, kórélettani, belgyógyászati, gyermekgyógyászati, transzplantációs és veseműködést helyettesítő kezelések szakértőivel összefogva komplex módon kívánja fejleszteni az oktatást és a kutatást. Kutatási területen különös hangsúlyt fektet a só-vízháztartás, vérnyomás és veseműködés szabályozásának modern módszerekkel és különböző szintű megközelítéssel, a molekuláktól a betegágyig történő vizsgálatára. A program a betegségek eredményes megelőzésének, illetve a betegek korszerű ellátásának érdekében segíteni kívánja a Semmelweis Egyetem vesegyógyászatának, valamint a Regionális Nephrológiai Kutató és Képző Központjának fejlesztését. Megalakulása óta részt vesz a – Nemzetközi Nephrológiai Iskola Budapest – posztgraduális képzésben.

• Alprogramok

I. A szervezet nátriumháztartásának és a membrán kationtranszport szabályozásának összefüggése egészséges és kóros folyamatokban

Alprogramvezető: Dr. Tulassay Tivadar

Alprogramunk célja: vizsgálómódszerek kifejlesztése a Na^+/K^+ -pumpa működését jellemző Na^+/K^+ -ATPáz aktivitásának a meghatározására; a Na^+/K^+ -ATPáz működésének a jellemzése különböző kórképekben – diabetes, májbetegség, hiperkalciuria, urémia, cöliákia – és összevetése az egyéb, Na^+ -háztartást jellemző paraméterekkel.

II. Digitáliszhoz hasonló hatással rendelkező endogén anyagok szerepe a nátriumháztartás szabályozásában normál és kóros körülmények között

Alprogramvezetők: Dr. de Châtel Rudolf és Dr. Tóth Miklós

A klinikai és laboratóriumi vizsgálatok célja az endogén diuretikumok elválasztásának szabályozása, hatásmechanizmusának vizsgálata állatkísérletekben, illetve klinikai vizsgálatokban. Experimentális volumenterhelés, valamint angiotenzin-2 infúzió hatásának vizsgálata (ANP, adrenomedullin és ouabain, valamint egyéb keringést szabályozó tényezők). Endogén diuretikus anyagok gén-expressziójának követése a keringés különböző paramétereinek változásai után.

III. A vérkeringés, veseműködés, só-vízháztartás és izomanyagcsere paraméterei a gyermekkori cukorbetegség korai szakaszában. A vaszkuláris eltérések kialakulásában, progressziójában szerepet játszó tényezők vizsgálata gyermekekben és felnőttekben

Alprogramvezetők: Dr. Miltényi Miklós és Dr. de Châtel Rudolf

A klinikai és laboratóriumi vizsgálatok célja a cukorbetegség okozta vesekárosodás pathomechanizmusának tanulmányozása, korai diagnózis és megelőzés lehetősége, a szövődmények csökkentésének módja.

IV. Az intrarenális renin angiotenzin rendszer szerepe a veseműködés szabályozásában normál és kóros körülmények között.

Alprogramvezetők: Dr. Rosivall László és Dr. Losonczy György

Az alprogram a veseműködés és a vérnyomás szabályozás kérdését vizsgálja egészállat-, sejt- és molekuláris szinten. A veseműködés autokrin, parakrin és endokrin szabályozása. A glomeruláris hemodinamika regulációjában szerepet játszó tubuloglomeruláris feedback mechanizmus. Az újonnan leírt short loop feedback mechanizmus működése. Iontranszportok, különös tekintettel a macula densa transzport folyamataira. Vesebetegségek progressziójának és transzplantált vese kilökődésének pathomechanizmusa. Az intrarenális renin-angiotenzin rendszer hatása a vesemorfológiára, különös tekintettel az afferens arteriola endothel feneztrációjára. Az intracelluláris jelátviteli mechanizmusok molekulárisbiológiája.

V. A mellékvese szerepe a só-vízháztartás szabályozásában normál és kóros körülmények között

Alprogramvezetők: Dr. Gláz Edit és Dr. Rác Károly

Az alprogram kutatási témái a mellékvese betegségekhez társuló só- és vízháztartászavar mechanizmusának és a szabályozó rendszerek működészavarának tanulmányozását tűzik ki célul. A kutatási témák egyben lehetőséget kívánnak nyújtani a résztvevők számára a klinikai kutatások sajátosságainak megismerésére, valamint a hagyományos klinikai vizsgálóeljárások mellett a napjainkban tért hódító genetikai és molekuláris biológiai metodikák elsajátítására.

• A program vezető oktatói

Dr. de Châtel Rudolf, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika (lásd: 26. Program)

Dr. Gláz Edit, ny. egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46., Email: glaz@bel2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: aldosteron szabályozás, corticosteroid bioszintézis, mellékvese-daganatok etiológiája és pathomechanizmusa, hypophysis-mellékvese rendszer szabályozása, hypophysis betegségek pathomechanizmusa.

Dr. Losonczy György, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Pulmonológiai Klinika, 1025 Budapest, Diósárok u. 1/c, losonczy@pulm.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: terhességi hypertonia, vazoaktív mediátorok és a veseműködés, ischaemias vesekárosodás.

Dr. Miltényi Miklós, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Gyermekgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Bókay János u. 53., Email: milt@gyer1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: gyermekkori cukorbetegség, korai vesekárosodás, tubuláris fehérvék ürülése, tubuluskárosodás kialakulása.

Dr. Rác Károly, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46., Email: racz@bel2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: mellékvesedaganatok molekuláris pathomechanizmusa, corticosteroid bioszintézis enzimdefektusok renin-angiotensin rendszer molekuláris biológiája, corticosteroid bioszintézis paracrin szabályozása, örökletes mellékvese-betegségek.

Dr. Rosivall László, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Kórélettani Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., Tel: 210-2956, Email: roslasz@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: élettan – kórélettan – nephrológia: intrarenális keringés és annak szabályozása, intrarenális véráramlást mérő módszerek, intrarenális renin-angiotenzin rendszer, juxtaglomeruláris apparátus működése és morfológiája, glomeruláris hemodinamika, krónikus veseelégtelenség, tápcsatorna szöveti károsodásai, vazoaktív mediátorok, mikrocirkuláció, neurogén gyulladás, regeneráció, a transzplantált vese krónikus kilökődésének mechanizmusa, az intracelluláris jelátvitel mechanizmusa.

Dr. Tóth Miklós, tudományos főmunkatárs, PhD.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika (lásd: 4. Program)

Dr. Tulassay Tivadar, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika (lásd: 21. Program)

• A program hallgatói és témavezetőik

Antus Balázs	ö	Dr. Rosivall László
Árkossy Ottó	l	Dr. Rosivall László
Bezzegh Attila	l	Dr. Rác Károly
Földes Gábor	ö	Dr. Tóth Miklós
Földes Katalin	l	Dr. de Châtel Rudolf
Kovács Gergely	ö	Dr. Rosivall László
Kökény Gábor	ö	Dr. Rosivall László

Lengyel Zoltán	1	Dr. Rosivall László
Liptai Margit Csilla	1	Dr. Rosivall László
Masszi András	ö	Dr. Rosivall László
Patócs Attila	1	Dr. Gláz Edit, Dr. Rácz Károly
Speer Gábor	ö	Dr. de Châtel Rudolf
Szűcs Nikolette	1	Dr. Gláz Edit, Dr. Rácz Károly
Terebessy Tamás	ö	Dr. Rosivall László
Tislér András	1	Dr. de Châtel Rudolf

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Beck Mónika	1	Dr. Tóth Miklós
The production of ouabain-like factor by the adrenal cortex and its role in the paracrine regulation of aldosterone synthesis		
Benedek Péter	ö	Dr. Rosivall László
A gingivomukozális szövet neurogén gyulladásának pathomechanizmusa patkányban		
Hably Csilla	1	Dr. Rosivall László
A NO szerepe az egyes szervek véráramlásának szabályozásában különböző sófelvétel esetén		
Huszár Tamás	ö	Dr. Rosivall László
Az angiotenzin II intracelluláris szignálmechanizmusa		
Müller Veronika	1	Dr. Losonczy György, Dr. Rosivall László
A transzplantált vese kilökődését befolyásoló immunológiai folyamatok		
Sharokh Mirza Hosseini	1	Dr. Rosivall László
Role of mesangial cells in regulation of glomerular hemodynamics under normal and pathological conditions		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Adleff Vilmos	ö	Dr. Gláz Edit, Dr. Rácz Károly
Dr. Hamar Péter	1	Dr. Rosivall László
Dr. Haris Ágnes	1	Dr. Rosivall László
Dr. Kovács Gábor	1	Dr. Rosivall László
Dr. Mózes Miklós	1	Dr. Rosivall László
Dr. Mucsi István	1	Dr. Rosivall László
Dr. Peti-Peterdi János	ö	Dr. Rosivall László
Dr. Rázga Zsolt	1	Dr. Rosivall László
Dr. Tóth Miklós	1	Dr. Gláz Edit, Dr. Rácz Károly
Dr. Tóth-Heyn Péter	1	Dr. Gláz Edit, Dr. Rácz Károly
Dr. Vásárhelyi Barna	ö	Dr. Tulassay Tivadar, Dr. Rosivall László
Dr. Vörös Péter	1	Dr. Rosivall László, Dr. de Châtel Rudolf
Dr. Zsembery Ákos	ö	Dr. Rosivall László

SEJT-, EXTRACELLULÁRIS MÁTRIX-, ROSTRENDSZER-VÁLTOZÁSOK SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI ÉS EGYES DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEKBN. KÍSÉRLETES DIAGNOSZTIKUS PATHOMORPHOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

(9. program)

Programvezető: DR. KÁDÁR ANNA

A program célja mind az alapkutatósi, mind az alkalmazott klinikai tudományok szintjén magasan képzett, kutatásaikkal nemzetközi elismerést szerző, mindennapi diagnosztikus és terápiás tevékenységükben önálló és magabiztos szakemberek képzése. Ennek keretén belül cél a Magyarországon gyakori népbetegségek közül kettő (arteriosclerosis és emlődaganat) sokoldalú elemzése és vizsgálata, alap- és alkalmazott kutatás, pathológiai, pathophysiológiai módszertan és eszközkészlet, klinikai retro- és prospektív vizsgálatok alkalmazásával. Cél az aktuális, nemzetközi szakmai irodalmat foglalkoztató kérdéskörök nyomonkövetése, elemzése, aktív részvétel a kérdésfelvetésekben és megoldáskeresésekben, bevetve a rendelkezésre álló kísérleti és klinikai metodikákat. További cél a megszerzett és összegyűjtött ismeretek adaptálása a gyakorlati tevékenységhez, jártasság megszerzése az időszerű külföldi és hazai metodikákban. Végül cél a vizsgált témakörök elemzésével felhalmozott információ egybegyűjtésével egy jól alkalmazható, mindeki számára hozzáférhető, mind a kutatásokhoz, mind a rutin orvosi tevékenységhez hasznos segítséget nyújtó adatbázis létrehozása.

• Alprogramok

I. Az erek makro- és mikrostruktúrája, az extracelluláris rostrendszer változásai atherosclerosisban, különös tekintettel a fiatalkori atheroscleroticus laesiókra, azok pathobiológiai determinánsai

Alprogramvezető: Dr. Kádár Anna

Humán artériák és vénák macro- és micromorphológiája. Fiatalkori arterioscleroticus laesiók morfológiája és epidemiológiai háttere

II. Kísérletes prae-arterioscleroticus érelváltozások

Alprogramvezető: Dr. Kerényi Tibor

Kísérletes modellek a praearterioscleroticus érelváltozások létrehozására. Lesz-e praearteriosclerosisból arteriosclerosis?

III. Biokémiai vizsgálómódszerek alkalmazása az atherosclerosis pathomechanizmusának tanulmányozására

Alprogramvezető: Dr. Bihari-Varga Magdolna

Biokémiai vizsgálómódszerek az extracelluláris mátrix kutatásában az arterioscleroticus laesio esetén. Lipoproteinek szerepe az arteriosclerosis kialakulásában. Az atherogenesis gátlása.

IV. Extracelluláris matrix és rostok – különös tekintettel az elasticus rostokra – szerepe egyes daganatos megbetegedésekben. Az elastosis pathogenesise és vizsgálata

Alprogramvezető: Dr. Kádár Anna

Daganatos szövetek extracelluláris mátrixának és rostrendszerének morfológiai, biokémiai és ultrastrukturális vizsgálata. Az elastosis vizsgálata egyes daganatos megbetegedésekben, molekulárisbiológiai vizsgáló módszerek.

V. Adhéziós fehérjék molekuláris biológiája és immunológiai jelentősége

Alprogramvezető: Dr. Falus András

Az adhaesiós fehérjék családjainak molekuláris genetikai analízise. Az endothelsejtek kapcsolata a fehérvérsejtekkel az adhaesiós fehérjék és ligandjainak kölcsönhatása alapján.

VI. Az endothelsejtek válaszreakciója különböző noxák hatására

Alprogramvezető: Dr. Jellinek Harry

Az endotheliális cytoskeleton változásai kísérletes körülmények között. Az endothelsejtek és a diabetes mellitus.

• *A program vezető oktatói*

Dr. Bihari-Varga Magdolna, CSc.

Tudományos érdeklődési terület: glicozaminoglikánok, elastinstruktúra, elastogenesis, kötőszöveti fehérjék arteriosclerosisban, atherogenesis, lipidkémia.

Dr. Falus András, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet (lásd: 19. Program)

Dr. Jellinek Harry, egyetemi tanár, DSc.

Országos Patológiai Intézet, 1094 Budapest, Üllői út 93., Tel: 215-4219

Tudományos érdeklődési terület: arteriosclerosis, érbetegségek, nyirokkeringés, cardiomyopathia, kísérleti modellek alkalmazása érbetegségekben, ultrastrukturális diagnosztika érbetegségekben.

Dr. Kádár Anna, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, II. Patológiai Intézet, 1094 Budapest, Üllői út 93., Tel: 215-0185, Email: kadann@korb2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: humán és kísérletes atherogenesis, simaizomsejtek szerepe az érfali kötőszövet anyagcseréjében, elasztikus rostok struktúrája és funkciója, ultrastrukturális patológia, tumormarkerek és proliferatív markerek alkalmazása reaktív és tumoros folyamatokban.

Dr. Kerényi Tibor, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, II. Patológiai Intézet, Tel: 215-7300/3446, Email: kt@korb2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: dohányzás okozta tüdő- és érrelváltozások, porbelégzés okozta tüdőelváltozások, fibrotizáló alveolitisek, kísérletes arteriosclerosis modellek, hypertóniás és hypoxiás érrelváltozások.

• *A program hallgatói és témavezetőik*

Glasz Tibor	I (a)	
Hortoványi Eszter	ö	Dr. Kerényi Tibor
Jäckel Márta	I (a)	Dr. Kerényi Tibor
Salamon Dániel	ö	Dr. Falus András
Sipos Bence	I (a)	Dr. Kádár Anna
Sótonyi Péter	I (a)	Dr. Kádár Anna
Wiener Zoltán	ö	Dr. Falus András

• *Fokozatszerzésre jelentkező doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Bakay András*	e	Dr. Kádár Anna
A glukózaminszulfát és a csontmátrix zselatin hatása prolongált tárolású osteochondriális allograftokban		
Polgár Anna	I	Dr. Falus András
Citokinek, szolubilis citokinreceptorok és aggregán ellenes immunitás szerepe systemás autoimmun kórképekben		
Szőke György	I	Dr. Kádár Anna
Histopathologic, proliferative and mechanical response of the muscle and tendon to lengthening		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Cserni Gábor	e	Dr. Kádár Anna
Dr. Kulka Janina	I	Dr. Kádár Anna
Dr. Mózes Géza	I	Dr. Kádár Anna
Dr. Tolnay Edina Nóra	e	Dr. Kádár Anna
Dr. Tőkés Anna Mária	ö	Dr. Kádár Anna

MIKROORGANIZMUSOK ÉS ANYAGAIK HATÁSAINAK MOLEKULÁRIS, CELLULÁRIS ÉS ORGANIZMUS SZINTŰ VIZSGÁLATA

(10. program)

Programvezető: DR. ROZGONYI FERENC
(A program első vezetője: Dr. NÁSZ ISTVÁN)

• Alprogramok

I. A vírussal fertőzött sejt és a gazdaszervezet kölcsönhatásainak molekuláris szintű vizsgálata

Alprogramvezetők: Dr. Ádám Éva és Dr. Nász István

Az adenovírus hexonfehérje intertípus specifikus epitópjainak tanulmányozása monoklonális ellenanyagokkal, predikációs eljárásokkal, szintetizált peptidekkel és az azok ellen termelt ellenanyagokkal. Az adenovírusfertőzések patomechanizmusának tanulmányozása vírusfehérje és sejtfehérje kölcsönhatások alapján. Az adenovírusok kofaktor szerepének vizsgálata macska-AIDS-ben, az AIDS kísallat modelljében. Elsősorban szeroepidemiológiai vizsgálatok alapján a különböző országokból és különböző macskapopulációkból származó savómintákban adenovírus elleni ellenanyagok vizsgálata szerológiai módszerekkel.

II. Mikroorganizmusok pathogenetikai tényezői

Alprogramvezető: Dr. Bános Zsuzsa

A fertőzések leküzdésének alapvető feltétele a mikroorganizmusok pathogenetikai tényezőinek, a szervezetben kiváltott károsító reakcióinak ismerete. A mikroorganizmusok és a makroorganizmus aktuális kölcsönhatásai jelentősen befolyásolják a fertőzések lefolyását, kimenetelét és ezen kölcsönhatások ismerete teszi lehetővé a fertőzések tudatos megelőzését és gyógyítását. Ezért szükségesnek látszik a bakteriális és vírusfertőzések pathogenezisének, a baktériumok és vírusok virulenciatényezőinek (adhézió, invazivitás, szaporodás, károsító anyagok és hatások), valamint a mikroorganizmusok által kiváltott károsító immunreakciók vizsgálata.

III. Immunmodulánsok (mikroorganizmusok és anyagaik) biológiai hatásai

Alprogramvezető: Dr. Anderlik Piroska

A normál mikrobióta szerepének tanulmányozása a szervezet specifikus és nem specifikus védekező mechanizmusában. A mikrobiális és egyéb immunmodulánsok hatásainak vizsgálata olyan szervezetekben, amelyeknek immunfunkciója a normál flóra jelenléte vagy hiánya, az életkorral kapcsolatos fiziológiai változások, genetikai adottságok és mesterséges beavatkozások miatt különböző. Immunmoduláns mikroorganizmusok és anyagaik hatása a szervezet nem immunológiai funkcióira.

IV. Mikrobiológiai gyorsdiagnosztikai rendszerek alkalmazása a nozokomiális fertőzések kórokozóinak és az antibiotikum-rezisztencia terjedésének monitorozásában

Alprogramvezető: Dr. Rozgonyi Ferenc és Dr. Csukás Zsuzsanna

A korszerű egészségügyi ellátással rendelkező országokban, így hazánkban is, az intenzív és/vagy folyamatos bioanyag-terápiás beavatkozások eszközrendszere (katéterek, kanülök, protézisek) és gyógyszerarzenálja (citosztatikumok és antibiotikumok) nemcsak a gyógyítás lehetőségeit tárják ki, hanem nagymértékben növelik az így kezelt betegek fogékonyságát a fertőzések iránt, továbbá a rezisztens klónok szelekcióját. Ilyen esetekben mind közvetlen gyakorlati, mind tudományos prognosztikai szempontból nélkülözhetetlen olyan gyorsdiagnosztikai módszerek alkalmazása, melyek genetikailag bizonyítják az egyes fertőzések összetartozását vagy egymástól való függetlenségét, továbbá a kórokozók virulencia és antibiotikum rezisztencia determinánsainak hiányát, meglétét, kombinálódását és variabilitását. Ugyanakkor minden konkrét esetben mind ténylegesen, mind prognosztikailag fontos, hogy hogyan és milyen gyakorisággal fejeződnek ki ezek a genotípusok.

• *A program vezető oktatói*

Dr. Ádám Éva, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Email: adaeva@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: adenovírus hexon antigénszerkezete, monoklonális ellenanyagok, szintetikus peptidek mint antigének, vírus-sejt interakciók, adenovírus és AIDS kölcsönhatása kisállatmodellben (macska AIDS-ben).

Dr. Anderlik Piroska, egyetemi tanár, CSc.

Simmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Email: andpir@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: immunszuppresszió, stimuláció, nyiroksejtek, mikrobiális antigének, normál flóra.

Dr. Bános Zsuzsa, tudományos tanácsadó, CSc.

Simmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

Tudományos érdeklődési terület: mikroorganizmusok virulenciatényezői, antigénváltás, antifagociter hatások, immunválasz elnyomása, stimulációja, szabályozása.

Dr. Csukás Zsuzsanna, egyetemi docens, CSc.

Simmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézet

Tudományos érdeklődési terület: antibiotikum-érzékenység, anaerob fertőzések, nozokomiális fertőzések, pathogenezis, virulencia, „hirtelen csecsemőhalál”.

Dr. Nász István, professor emeritus, az MTA tagja

Simmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Email: naszist@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: adenovírus hexon antigénszerkezete, monoklonális ellenanyagok, szintetikus peptidek mint antigének, vírus-sejt interakciók, adenovírus és AIDS kölcsönhatása kisállatmodellben (macska AIDS-ben).

Dr. Rozgonyi Ferenc, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., Tel: 210-2959, Email: rozfer@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: antibiotikum-érzékenység, antibiotikumok hatásmechanizmusai, rezisztenciamechanizmusok, nozokomiális fertőzések, pathogenezis, virulencia.

• *A program jelenlegi hallgatói és témavezetőik*

Antmann Katalin	I	Dr. Anderlik Piroska
Banizs Boglárka	ö	Dr. Ádám Éva
Fehérvári Györgyné	I (a)	Dr. Rozgonyi Ferenc
Knausz Márta	I	Dr. Rozgonyi Ferenc
Szabó Dóra	I	Dr. Rozgonyi Ferenc
Törő Klára	I	Dr. Rozgonyi Ferenc
Papp Melitta	I	Dr. Rozgonyi Ferenc

• *Fokozatszerezésre jelentkező doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Fok Éva	I	Dr. Rozgonyi Ferenc
Lárvális toxocarosis pathomechanizmusa, pathogenezise, kemoterápiája és prevenciója		
Hermann Péter	I	Dr. Rozgonyi Ferenc
Immunkompromittált betegek oropharyngeális candidázisa		

A GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK KORSZERŰ KUTATÁSI IRÁNYAI

(11. program)

Programvezető: DR. RÁCZ ISTVÁN

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem és az Eötvös Lóránd Tudományegyetem gyógyszerészképzésben részt vevő 15 intézetének tudományos és oktatási tapasztalataira, valamint a korábban FEFA támogatással jelentősen továbbfejlesztett műszerezettségére alapozva a gyógyszerkutatás, -előállítás és -alkalmazás területén megfelelő ismeretekkel és nemzetközileg elismert tudományos fokozattal (PhD) rendelkező szakemberek képzése válik lehetővé. A meghirdetésre kerülő kutatási témák és kurzusok széles körben nyújtanak választási lehetőséget a különböző előképzettségű szakemberek (gyógyszerészek, orvosok, kémikusok, biológusok, fizikusok stb.) számára.

A természettudományi alapkutatási témák között megtalálhatók a szervetlen, szerves, fizikai, analitikai, kolloid, bioszervetlen, bioszerves, biokoordinációs kémia, a biológia, biofizika, biotechnológia, botanika, mikrobiológia és virológiai fontos kérdései. A speciális gyógyszerkutatási, gyógyszerészeti témák sorában foglalnak helyet a gyógyszertervezés és szintézis, a szerkezet és hatás összefüggésének, a gyógyszerhatás-mechanizmus, a receptorkötődés, a hatóanyag-izolálás és szerkezetkutatás, a hatóanyag-metabolizmus, a biokémiai toxikológiai, a hatás és fizikokémiai sajátosságok, a farmakognózia, a hatóanyag-bioszintézis, a farmakokinetika, a farmakodinamika, a gyógyszeres interakciók, a gyógyszeres transzportmechanizmusok, a biofarmácia, a fizikai gyógyszerészet, a klinikai gyógyszerészet, a gyógyszeres higiéné és a társadalom-gyógyszerészet kérdései.

• Alprogramok

I. Szerkezet, hatás és funkció kapcsolata a gyógyszerkutatásban

Alprogramvezető: Dr. Magyar Kálmán

II. Korszerű kémiai módszerek a bioaktív vegyületek kutatásában és a gyógyszeranalízisben

Alprogramvezető: Dr. Noszál Béla

III. Korszerű gyógyszerformák tervezése, előállítása és ellenőrzése; a gyógyszerellátás fejlesztési módszerei

Alprogramvezető: Dr. Marton Sylvia

IV. A biológia, biotechnológia és környezetvédelem orvosi és gyógyszerészeti vonatkozásai

Alprogramvezető: Dr. Szőke Éva

• A program vezető oktatói

Dr. Magyar Kálmán, egyetemi tanár, az MTA tagja

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet

Témák: A nitrogén-monoxid szerepének vizsgálata citotoxikus folyamatokban. Biogén aminok anyagcseréjének elmekórtani és farmakológiai vonatkozásai (lásd: 24. Program)

Dr. Marton Sylvia, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet, Tel: 217-0914, Email: marsyl@hogyes.sote.hu

Témák: Gyógyszerformulálási kísérletek matematikai-statisztikai tervezése és értékelése, optimalizálási eljárások alkalmazása. Gyógyszerkészítmények tervezésének és értékelésének biofarmáciai szempontjai. Gyógyszertechnológiai műveletek tanulmányozása és optimalizálása. Homogén és heterogén fázisú gyógyszerrendszerek bomláskinetikai ellenőrzése. Technológiai gyógyszer-interakciók vizsgálata.

Dr. Noszál Béla, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Kémiai Intézet, Tel: 217-0891, Email: nosbel@hogyes.sote.hu

Téma: Biomolekulák szubmolekuláris fizikai-kémiai paramétereinek meghatározása.

Dr. Rác István, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet, 1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 7, Tel: 217-0914, Email: profirac@hogyes.sote.hu

Témák: A gyógyszerformulálás befolyása biológiailag aktív anyagok liberációjára és abszorpciójára szilárd gyógyszerformában. Gyógyszerformulálási kísérletek matematikai-statisztikai tervezése és értékelése, optimalizálási eljárások alkalmazása. Gyógyszerkészítmények tervezésének és értékelésének biofarmáciai szempontjai. Gyógyszer technológiai műveletek tanulmányozása és optimalizálása. Homogén és heterogén fázisú gyógyszerrendszerek bomláskinetikai ellenőrzése. Technológiai gyógyszer-interakciók vizsgálata.

Dr. Szőke Éva, egyetemi tanár, CSc.

Semmelweis Egyetem, Farmakognóziái Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26., Tel: 317-2979, Email: szokee@drog.sote.hu

Témák: Gyógynövények biológiailag aktív anyagainak szkrinelése, izolálása és szerkezetvizsgálata. Hatóanyagképzés fokozása biotechnológiai módszerekkel gyógynövény szövet- és sejtenyészetekben (fermentáció, bioreguláció, géntranszformáció). Növényi eredetű hatóanyagok kutatása fitoterápiás céllal.

Dr. Vincze Zoltán, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár, Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, 1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 7-9., Tel: 217-0927, Email: vinzol@hogyes.sote.hu

Témák: A mesterséges táplálás gyógyszerészeti vonatkozásai. Gyógyszerdokumentáció és információ hatékonyságának fejlesztése. Gyógyszerutilizációs vizsgálatok (a gyógyszerfelhasználás hatékonyságának elemzése). Újjonnan törzkönyvezett hazai és külföldi gyógyszerkészítmények klinikai bevezetésének szervezése.

• A program hallgatói és témavezetőik

Apáti Pál György	I	Dr. Szőke Éva
Auner Alíz	I	Dr. Marton Sylvia
Balpataki Rita	ö	Dr. Vincze Zoltán
Bertalan Lóránt	ö	Dr. Then Mária
Boros Miklós	ö	Dr. Noszál Béla
Czinner Erika Molnárné	ö	Dr. Lemberkovics Éva
Csiktusnádi-Kiss Gergely	I (a)	Dr. Fogách Eszter
Dávid Ádám Zoltán	ö	Dr. Rácz István
Dobay Orsolya	ö	Dr. Ádám Éva
Füredi Edina Éva	ö	Dr. Vincze Zoltán
György László Balázs	I	Dr. Satory Éva
Hajdú Zsuzsanna	ö (a)	Dr. Rácz István
Halász Attila	ö	Dr. Magyar Kálmán
Hantos Mónika Beatrix	ö	Dr. Magyar Kálmán
Hargitai Árpád	ö	átjelentkezett a 3. programba
Kakasy András Zoltán	ö	Dr. Lemberkovics Éva
Kiss Árpád	ö	Dr. Dobozy Ottó
Koltai Dóra	ö	Dr. Vincze Zoltán
Krasznai Márta	ö	Dr. Noszál Béla
Kristó Tita Szidónia	ö	Dr. Kéri Ágnes
Lengyel Miléna	ö	Dr. Rácz István
Lovas Kornélia	ö	Dr. Vincze Zoltán
Magyar Angéla	I	Dr. Rácz István
Massud Allag S. Anwair	ö	Dr. Mátyus Péter
Mester Ádám	I (a)	Dr. Nagylucskay Sándor
Mészáros Ágnes Andrea	I	Dr. Vincze Zoltán
Nagy Tamás	ö (a)	Dr. Kocsis Ákos
Pekker Judit	I	Dr. Marton Sylvia
Rácz Ákos Barnabás	ö	Dr. Józán Miklós
Reszkető Zsuzsanna	I	Dr. Vincze Zoltán
Sallay György	I (a)	Dr. Antal István
Sárközi Ágnes	ö	Dr. Szőke Éva
Schmidt Éva	I (a)	
Szentesi Aletta	ö	Dr. Noszál Béla, Dr. Gergely András

Szentirmai Olga	ö	Dr. Marton Sylvia
Sziklai Attila	l (a)	Dr. Vincze Zoltán
Tamási Viola	ö	Dr. Dobozy Ottó
Tárczy Éva	l	Dr. Vincze Zoltán
Toline Belina Disasa	l	Dr. Nagylucskay Sándor
Zákonyi Katalin	l	Dr. Marton Sylvia
Zsigmond Zsolt	l	Dr. Antal István

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Balogh Emese	e	Dr. RácZ István
Gyógyszer-interakciók kialakulása és jelentősége a gyógyszer-formulálásban		
Bálványos István	l	Dr. Szőke Éva
Géntranszformált Lobelia inflata L. hairy root kultúrák speciális anyagcseréje		
Beke Gyula	l	Dr. Szabó László
Szelektivitás vizsgálata szkologanin és biogén aminok kapcsolódási reakcióiban		
Budavári Zoltán	ö	Dr. Marton Sylvia
Szérum homociszteinszint-csökkentő gyógyszerkészítmények formulálása		
Csejtei Mónika	l	Dr. Magyar Kálmán
Hatásmechanizmus-vizsgálatok két neuroprotektív vegyülettel		
Fábián László	l	Dr. Vincze Zoltán
Az öngyógyítást befolyásoló tényezők vizsgálata		
Fekete Rita	ö	Dr. Marton Sylvia
Szabályozott hatóanyag-felszabadulási, béta-blokkoló hatású gyógyszerpelletek előállítására és biofarmáciai vizsgálata		
Forrás Krisztina	l	Dr. Szász György
Az alfa-1-savas glikoprotein szorpciós tulajdonságainak nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás vizsgálata és gyógyszer-analitikai alkalmazása		
Gőgös Éva	l	Dr. Dános Béla
Botanikai és fitokémiai tanulmányok a Gingko biloba szövet- és sejttényezetein		
Haberle Diana	ö	Dr. Magyar Kálmán
A (-)-deprenyl neuroprotektív hatásának vizsgálata		
Horváth Péter	l	Dr. Gergely András
Cirkuláris dikronizmus (CD) és a kombinált CD/UV spektroszkópia felhasználási lehetőségei a kémiai analízisben		
Lám Judit	l	Dr. Vincze Zoltán
Epilepsziás betegek életminőség-vizsgálata és annak hatása a kezelési költségekre		
László Imre	l	Dr. Szőke Éva
Datura innoxia Mill. szövettenyésztésének univerzális és speciális anyagcseréje		
Légrády Török Judit*	e	Dr. RácZ István
Klinikai gyógyszerészeti feladatok a szülészet-nőgyógyászat területén		
Lévai Ágnes	ö	Dr. Lásztity Alexandra
Palládium és egyéb nehézfémek atomspektrometriás meghatározása gyógyszer-alapanyagokban		
Máday Emőke*	ö	Dr. Szőke Éva
A kamilla hatóanyagképzésének in vivo és in vitro vizsgálata		
Mittner András*	l	Dr. Vincze Zoltán
Citostatikus keverék infúziók vizsgálata		
Morvai Miklós	ö	Dr. Szabó László
Szerves vegyületek szerkezetvizsgálata mágneses magrezonancia spektroszkópiával, különös tekintettel a szén-proton csatolási állandókra		
Onódy Péter	l	Dr. Nagylucskay Sándor
Prognosztikus faktorok (c-erbB2) szerepe az emlőrák kialakulásában		

Szabóné Streit Mária*	I	Dr. Vincze Zoltán
Gyógyszermarketing		
Szoboszlai Norbert	I	Dr. Barcza Lajos
Nyomelemek meghatározása emberi agymintákban		
Ullrich Beáta	ö	Dr. Fidy Judit
Inhibítorkötődés hatása a HIV-1 proteáz enzim szerkezetére		
Valkó István	e	Dr. Rácz István
Kapilláris elektroforézis nem vizes közegben		
Weinsheimer, Peter	I	Dr. Nagylucskay Sándor
HBV als Berufskrankheit bei medizinischem Personal in Deutschland		
Zsila Ferenc*	e	Dr. Gergely András
Cirkuláris dikroizmus és ultraibolya spektroszkópia gyógyszermolekulák sztereokémiai sajátosságainak vizsgálatában		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Almási János	ö	Dr. Noszál Béla
Dr. Antal István	I	Dr. Rácz István
Dr. Arany Andrea	I	Dr. Szabó László, Dr. Scheiber Pál
Dr. Biró Eszter Julianna	I	Dr. Rácz István
Dr. Csóka Gabriella	I	Dr. Rácz István
Dr. Dredán Judit	I	Dr. Rácz István
Dr. Fejes Szabolcs	ö	Dr. Szőke Éva
Dr. Gál Annamária	ö	Dr. Csaba György
Dr. Grohmann Ferenc		
Levente	ö	Dr. Csempez Ferenc
Dr. Hegedűs Hanna	ö	Dr. Noszál Béla
Dr. Hegyesi Hargita	I	Dr. Csaba György
Dr. Herényi Bulcsú	I	Dr. Szász György
Dr. Herényi Levente	I	Dr. Fidy Judit
Kőszeginé Dr. Szalai Hilda	I	Dr. Barcza Lajos
Dr. Malomvölgyi Béla	I	Dr. Magyar Kálmán
Dr. Mészáros Zsuzsanna	ö	Dr. Magyar Kálmán
Dr. Nagykáldi Zsolt	ö	Dr. Török Tamás
Dr. Visky Dóra	I	Dr. Noszál Béla
Dr. Zelko Romána	I	Dr. Rácz István

MAGZATI ÉS ÚJSZÜLÖTTKORI ORVOSTUDOMÁNY

(12. program)

Programvezető: DR. PAPP ZOLTÁN

Praenatalis diagnosztikai módszerek segítségével a magzat méhen belüli egészségi állapotának tanulmányozása. Az invazív diagnosztikus módszerek, mint a genetikai amniocentesis, a chorionbóholymintavétel biztonságának, illetve hatékonyságának, valamint a magzati veszteségre gyakorolt hatásának vizsgálata. Molekuláris genetikai (DNS) vizsgálatok útján magzati rendellenességek koraterhességben történő diagnosztizálásának tanulmányozása. A koraterhességi ultrahang-diagnosztika, az uteroplacentaris keringés kutatása. Anatómiai-fejlődéstani történések pathológiai és morfológiai következményeinek megfigyelése. Terhespathológiai kórképekben (diabetes, hypertonia) a magzati fejlődést befolyásoló tényezők vizsgálata. Az újszülöttek légzés és keringés adaptációjának anatómiai és humoralis vizsgálata.

• *Témák*

I. Praenatalis genetika

Témavezető: Dr. Papp Zoltán

Genetikai amniocentesis és chorionbóholymintavétel összehasonlító vizsgálata. Magzati molekuláris genetika (DNS vizsgálatok). Utánvizsgálatok genetikai tanácsadást követően.

II. Praenatalis ultrahang-diagnosztika

Témavezető: Dr. Urbancsek János

Vaginalis ultrasonographia a terhesség első harmadában. Color Doppler vizsgálatok a terhesség alatt. A méhen kívüli fejlődő embryo ultrahangvizsgálata.

III. Embryo-fetopathologia

Témavezető: Dr. Csapó Zsolt

Magzati vese normális és kóros fejlődése. A szív fejlődési rendellenességei (magzati és újszülöttkori vizsgálatok). Többes terhességek pathológiája. Dysmorphologia.

IV. Magzati állapotdiagnosztika

Témavezető: Dr. Paulin Ferenc

Doppler flowmetria és cardiotocographia összehasonlító értékelése. A magzati állapotdiagnosztika anyai szénhidrát-anyagcsere zavarai esetén. Hypertonia és terhesség.

V. Az újszülött-koraszülött cardiopulmonalis adaptációja és az adaptációhoz társuló betegségek

Témavezető: Dr. Büky Béla

A mesterséges és természetes surfactant hatása a tüdőfunkciókra és a légzéscsavarok kimenetelére. Az igen-igen kis súlyú koraszülöttek respirációs kezelése. Az operábilis rendellenességek pre- és posztoperatív ellátása.

• *A program vezető oktatói*

Dr. Büky Béla, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, 1078 Budapest, Üllői út 78. Tel: 334-2131, Email: buky@noi2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: neonatológia, neonatális pulmonológia, surfactant hatásmechanizmusa, koraszülöttek lélegeztetése.

Dr. Csapó Zsolt, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Tel: 266-0473/4316, Email: csapo@noi1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: embryo-fetopathologia, fejlődéstan, magzati fejlődési rendellenességek, dysmorphologia.

Dr. Paulin Ferenc, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, 1078 Budapest, Üllői út 78., Tel: 313-7856, Email: paulin@noi2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: intrauterin retardatio pathogenesis, diabetes gestationis magzati vonatkozásai, hypertonia és a terhesség összefüggései.

Dr. Papp Zoltán, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Baross u. 27., Tel: 267-1007, Email: pz@noi1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: prenatális diagnosztika, magzati molekuláris genetika, ultrahang-diagnosztika, fejlődéstan, genetikai tanácsadás, valamint a magzati betegségek, rendellenességek diagnosztikájának és szűrésének gyakorlati kérdései

Dr. Urbancsek János, egyetemi docens, PhD.

Simmelweis Egyetem, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Tel: 266-0115, Email: urban@noi1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: asszisztált reproductio, praeimplantációs genetika, koraterhességi ultrahang-diagnosztika, endocrinologia

• **A program hallgatói és témavezetőik**

András Katalin	I (a)	Dr. Büky Béla
Bán Zoltán	ö	Dr. Papp Zoltán
Belic Zorán	ö (a)	Dr. Urbancsek János
Bőze Tamás	ö	Dr. Papp Zoltán
Cesko Izabella	ö (a)	Dr. Papp Zoltán
Csaba Ákos	ö (a)	Dr. Papp Zoltán
Fedorcsák Péter	ö	Dr. Urbancsek János
Hauzmann Erik	ö	Dr. Urbancsek János
Joó József	ö (a)	Dr. Papp Zoltán
Lázár Levente	I	Dr. Papp Zoltán
Molnár Annamária	I	Dr. Papp Zoltán
Nagy Sándor	I	Dr. Papp Zoltán
Papp Csaba	I (a)	Dr. Papp Zoltán
Patkós Péter	I (a)	Dr. Papp Zoltán
Ramadan Allhage	ö (a)	Dr. Papp Zoltán
Szabó István	I (a)	Dr. Papp Zoltán
Sziller István	I (a)	Dr. Papp Zoltán
Tóth-Pál Ernő	I (a)	Dr. Papp Zoltán
Újházy András	ö (a)	Dr. Papp Zoltán

• **Fokozatszerzésre jelentkező doktoranduszok, témáik és témavezetőik**

Nagy Bálint*	e	Dr. Papp Zoltán
A leggyakoribb számbeli chromosoma rendellenességek kimutatása fluorescens PCR és DNS fragment analízis alkalmazásával. Az apolipoprotein E szerepének vizsgálata a magzati trisomiák kialakulásában		
Rigó János*	I	Dr. Papp Zoltán
A perinatalis eredményeket befolyásoló tényezők vizsgálata praeclampsziás terhességekben		

• **A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik**

Dr. Beke Anna	I	Dr. Papp Zoltán
Dr. Görbe Éva	I	Dr. Papp Zoltán
Dr. Hagymásy László	I	Dr. Papp Zoltán
Dr. Hajdú Júlia	I	Dr. Papp Zoltán
Dr. Tóth Tamás	I	Dr. Papp Zoltán

KLINIKAI PSZICHOLÓGIA ÉS PSZICHIÁTRIA

(13. program)

Programvezető: DR. TRINGER LÁSZLÓ

• Alprogramok

I. Pszichoterápia az orvosi gyakorlatban

Alprogramvezető: Dr. Tringer László

Az alprogram lehetőséget nyújt a különböző pszichoterápiák, különösen a viselkedésterápiás és személyiség-központú terápiák elméleti és gyakorlati alapjainak kutatására, a pszichoterapeuta-képzésben való részvételre.

II. Pszichometria. Forenzikus pszichológia

Alprogramvezető: Dr. Szegei Márton

A kutatási téma részben elméleti, részben módszertani természetű, a bűnelkövetők magatartásformáival, a pszichopatológiai tüneteknek a bűncselekményekkel való összefüggéseivel, az áldozat-tanú személyiségrajzával, az igazságügyi vélemény kialakításának releváns adataival foglalkozik. Gyermekelhelyezési perek, veszélyeztetett gyermek igazságügyi aspektusból való vizsgálata, ezekkel kapcsolatos projektív pszichológiai tesztvizsgálatok kidolgozása, hitelesítése.

III. Magatartástudomány és egészséglélektan

Alprogramvezető: Dr. Kopp Mária

Az egészséges magatartás összetevőinek és megőrzésének, a betegségek pszichológiai és szociológiai kockázati tényezőinek, az önkárosító magatartás hátterének, valamint az egészségvédő magatartásformák kialakításának elemzése. Az emberi magatartás törvényszerűségeit és fejlesztésének lehetőségeit vizsgálja interdiszciplináris, integratív szemlélettel, az orvostudomány, pszichológia, szociológia, antropológia, bioetika, neuroanatómia és neurofiziológia eredményeire támaszkodva.

IV. Kedély és szorongásos zavarok neurobiológiai és terápiás vonatkozásai

Alprogramvezető: Dr. Faludi Gábor

Kutatásban való részvétel, mely a hangulatzavarok, szorongásos kórképek és ezeknek a másodlagos, harmadlagos hírvívó rendszerekkel való összefüggésének vizsgálatára irányul. A személyiség neurobiológiai alapjainak és ezzel összefüggő hangulati-szorongásos zavarok kutatása klinikai pszichometriai módszerekkel.

V. Organikusan megalapozott pszichopatológiai tünetek és kezelésük követése elektrofiziológiai módszerekkel

Alprogramvezető: Dr. Rajna Péter

Organikus pszichoszindrómák keretében jelentkező pszichés zavarok követése számítógépes EEG vizsgálati technikákkal (TSS, brain mapping). Agyi kiváltott válasz, technikák kognitív összetevőinek (P300) vizsgálata.

VI. Klinikai pszichofarmakológia (-)

Alprogramvezető: Dr. Bitter István

A program bevezetés a klinikai pszichofarmakológiába, mely elméleti ismereteket (előadások, konzultációk) és gyakorlatokat foglal magába. A hallgatók megismerkedhetnek a pszichofarmakológia és a klasszifikációs rendszerek kapcsolatával, a klinikai vizsgálatok tervezési és kiértékelési szempontjaival, a rövid és hosszú távú kezelések elveivel.

VII. Video diagnosztikus és terápiás alkalmazása a pszichoterápia és pszichiátria területén

Alprogramvezető: Dr. Simon Lajos

A video-feedback használata pszichiátriai betegeknél, mely megbízható diagnosztikus és hatékonyabb pszichoterápiás eljárások kidolgozását teszi lehetővé. A program lehetővé teszi még a mentálhigiénés szolgálat kialakításának kutatásában való részvételét.

VIII. Klinikai neuropszichológia

Alprogramvezető: Dr. Pataky Ilona

Organikus agykárosodott betegek pszichés funkcióinak (kognitív, viselkedés, affektív zavarainak) részletes elemzése és ennek nyomán a terápiás stratégia felállítása. A klinikai neuropszichológia diagnosztikai és terápiás munkájának, hatékonyságának fejlesztése, kutatása.

IX. Családpatológia és kommunikáció*Alprogramvezető: Dr. Kurimay Tamás*

A családszemléletű medicina mint preventív erő a diszfunkcionális folyamatok feltárásában és korigálásában. A családpatológia és kommunikáció határterületei, az orvosi szociológia, családpszichológia és a pszichoterápia lehetőségei.

• A program vezető oktatói**Dr. Bitter István, egyetemi docens, CSc.**

Simmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika (változott)

Dr. Faludi Gábor, egyetemi docens, habil., DSc.

Simmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport, Budapest 1125 Kútvölgyi út 4. Tel: 355-8498, Email: faludi@kut.sote.hu

Dr. Kopp Mária, egyetemi tanár, CSc.

Simmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., 210-1953, Email: koppmar@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Szorongás és depresszió népegészségügyi jelentősége, szorongás pszichofiziológiája, kognitív viselkedésterápiák hatékonysága, mentálhigiénés megelőzés, fájdalom pszichofiziológiája, magatartáskutatás, egészséges és kóros magatartásformák.

Dr. Kurimay Tamás, egyetemi adjunktus, CSc.

Simmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport, Budapest 1125 Kútvölgyi út 4. Tel/Fax: 355-8498, Email: thfamily@mail.euoweb.hu

Dr. Pataky Ilona, egyetemi adjunktus, CSc.

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Budapest 1021 Hűvösvölgyi út 116. Tel: 394-5922/274, Fax: 391-5322

Dr. Rajna Péter, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Tel: 210-0330, Email: rajna@psych.sote.hu

Dr. Simon Lajos, egyetemi docens, CSc.

Simmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Tel: 210-0330/1224, Fax: 210-0336 Email: simon@psych.sote.hu

Dr. Szegedi Márton, egyetemi tanár, CSc.

Simmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Tel: 210-0330/1229, Fax: 210 0336 Email: szegedi@psych.sote.hu

Dr. Tringer László, egyetemi tanár, CSc.

Simmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, 1083 Budapest, Balassa u. 6., Tel: 210-0336, Email: tringer@psych.sote.hu

• A program hallgatói és témavezetőik

Andrási Zsuzsanna	1	Dr. Szegedi Márton
Balázs Judit	ö	Dr. Tringer László
Ballér Piroska	1	Dr. Kopp Mária
Balogh Piroska	ö	Dr. Hajnal Ágnes
Barcza Katalin	ö	Dr. Tringer László
Bátki Anna	1	Dr. Kurimay Tamás
Berghammer Rita	1	Dr. Kopp Mária
Békefi Marianna	1	Dr. Tringer László
Békés Vera	1	Dr. Hegedűs Katalin
Béres Zsuzsanna	1	Dr. Faludi Gábor
Birkás-Kovács Dezső	1	Dr. Simon Lajos
Bobay Kornélia	1	Dr. Tringer László
Bodrogí Andrea	1	Dr. Tringer László
Bujtás Zsuzsanna	1	Dr. Kopp Mária
Csáky Lilla	1	Dr. Molnár László
Csúcs Orsolya	1	Dr. Kopp Mária
Dénes Zsolt	1	Dr. Tringer László

Erdős Judit	1	Dr. Kopp Mária
Etényi Zsuzsanna	1	Dr. Kurimay Tamás
Farkas Márta	1	Dr. Rajna Péter
Félegyházy Zsolt	ö	Dr. Faludi Gábor
Fodor Zsuzsanna	1	Dr. Tringer László
Fogarasi I. András		Dr. Kovács József
Fojtyik Ildikó	ö	Dr. Kopp Mária
Garamvölgyi Gábor	1	Dr. Faludi Gábor
Gazdag Gábor László	1	Dr. Tringer László
Gábor Katalin	1	Dr. Kopp Mária
Gedeon Csongor	1	Dr. Ujhelyi Mária
Hajdú Julianna	1	Dr. Kovács József
Hidasi Zoltán	1	Dr. Rajna Péter
Hideg Katalin	ö	Dr. Bitter István
Janszky Imre	ö	Dr. Kopp Mária
Jekl Ildikó	ö	Dr. Faludi Gábor
Keresztes György	1	Dr. Kolozsi Béla
Kotász Rita	1	Dr. Molnár László
Kovács Gábor	ö	Dr. Kopp Mária
Kovács Zoltán	1	Dr. Tringer László
Kozek Lilla	ö	Dr. Tringer László
Kuntár Ágnes	ö	Dr. Kopp Mária
Lányi Péter	1	Dr. Kurimay Tamás
Léder László	ö	Dr. Kopp Mária
Lukács Hedvig	1	Dr. Faludi Gábor
Majercsik Eszter	1	Dr. Kopp Mária
Mihocsa Ildikó	1	Dr. Kopp Mária
Molnár Anna	1	Dr. Kopp Mária
Monos Réka	1	Dr. Kovács József
Nagy Edit	1	Dr. Kopp Mária
Negrea Vídia	1	Dr. Szegedi Márton
Németh Erzsébet	1	Dr. Kopp Mária
Németh Zoltán	1	Dr. Kopp Mária
Novák Márta	1	Dr. Kopp Mária
Oravecz Róbert	1	Dr. Kolozsi Béla
Ormos Endre Péter	1	Dr. Kopp Mária
Orvos Hajnalka	1	Dr. Molnár László
Pap Judit	1	Dr. Kolozsi Béla
Petrika Erzsébet	1	Dr. Simon Lajos
Purebl György	1	Dr. Kopp Mária
Rékasi János	1	Dr. Kopp Mária
Réthelyi János	ö	Dr. Kopp Mária
Ruzsa Ágnes	1	Dr. Kopp Mária
Sándor Imola	ö	Dr. Molnár László
Sárosi Andrea	1	Dr. Faludi Gábor
Sass Erzsébet	ö	Dr. Kopp Mária
Steiner Henriette	ö	Dr. Ujhelyi Mária
Szántó Zsuzsanna	ö	Dr. Molnár László
Szily Erika	ö	Dr. Simon Lajos
Szumska Irena	1	Dr. Kopp Mária
Tolna Judit	1	Dr. Bitter István
Tóth Erika	ö	Dr. Molnár László
Tóthfalusi Annamária	1	Dr. Kolozsi Béla, Dr. Molnár László
Tölgyes Tamás	1	Dr. Tringer László

Udvaros István	1	Dr. Kopp Mária
Unoka Zsolt	1	Dr. Simon Lajos
Ürmös Andor	ö	Dr. Kopp Mária
Vajda Zsuzsa	1	Dr. Molnár László
Varga Renáta	ö	Dr. Tringer László
Zeley Réka	1	Dr. Kopp Mária
Zempléni Mónika	1	Dr. Simon Lajos
Zsinkó-Szabó Zoltán	1	Dr. Molnár László

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Csorba János	1	Dr. Tringer László
Önmérgezéses öngyilkossági kísérletet elkövetett serdülő lányok vizsgálata		
Drabant Sándor	1	Dr. Bitter István
Anxiolitikus hatású molekulák farmakokinetikai vizsgálatai		
Jekkel Éva	ö	Dr. Tringer László
Kognitív disztorziók az öngyilkos magatartás hátterében		
Lőrincz Jenő	1	Dr. Kovács József
A betegviselkedés jogintézményei		
Mayláth Eszter*	1	Dr. Tringer László
Az alkohol- és drogfüggő betegek pszichiátriai kórházi ellátását befolyásoló tényezők egy nagyvárosban		
Molnár D. László	1	Dr. Kopp Mária
Egészség és társadalom a statisztika tükrében		
Nagy Emese	1	Dr. Molnár László
A korai kötődés interdiszciplináris elemzése		
Nagy Judit	1	Dr. Tringer László
Életesemények		
Resch Mária	1	Dr. Kopp Mária
Az évezsavarok epidemiológiája, etiológiája		
Rózsavölgyi Margit	1	Dr. Rajna Péter
Első epilepsziás roham utáni vizsgálatok (klinikai, EEG és pszichológiai)		
Stauder Adrienne	ö	Dr. Kopp Mária
Pszichoszociális tényezők allergiás betegségekben		
Szeifried Gabriella	1	Dr. Kopp Mária
A rheumatoid arthritis magatartás-orvoslása		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Antal Albert	1	Dr. Faludi Gábor
Dr. Buda Béla	1	Dr. Tringer László
Dr. Bharanidharan, Padmanabhan	1	Dr. Rajna Péter
Dr. Pikó Bettina	1	Dr. Kopp Mária
Dr. Zonda Tamás	1	Dr. Tringer László

ENDOGEN CARDIO- ÉS VASOAKTIV ANYAGOK ÉS CARDIOVASCULARIS GYÓGYSZEREK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA PHYSIOLÓGIÁS ÉS PATHOLÓGIÁS SZÍV- ÉS ÉRKÉSZÍTMÉNYEKEN

(14. program)

Programvezető: DR. POGÁTSA GÁBOR (1998-ig)
DR. SZOLLÁR LAJOS (1999-től)

I. Kardiovascularis endogén anyagok kölcsönhatásának vizsgálata hypoxiában és kóros anyagcsereállapotban

Alprogramvezető: Dr. Koltai Mária Zsófia

A szív- és érrendszeri betegségek vezetnek a halálozási statisztikákat hazánkban. Rizikótényezők (dohányzás, elhízás, cukorbetegség, magas vérnyomás stb.) gyakori többszörös előfordulása tovább rontja ezt az állapotot. Ezért fontos minden olyan kóroktani tényező, illetve összefüggés vizsgálata, amely a szív- és érrendszeri elváltozások mechanizmusait kutatja. Jó modell a diabeteses állapot ezen pathológiás helyzet elemzésére. A vizsgálatok során tanulmányozzuk elsősorban az endothelialis vasoaktív anyagok, mediátorok (prostaglandinok, angiotensin, nitrogénoxid, endothelin) kölcsönhatásait és jelentőségét az érreaktivitás, elsősorban a koszorúér-reaktivitás változásának kialakulásában anyagcsere-egészséges állapotban és experimentális diabetesben. Különös figyelmet szentel a program a hypoxiás, ischaemiás állapotban kialakuló haemodynamikai változásoknak, valamint a koszorúér ágrendszer vascularis rezervkapacitásának. A program, illetve az alprogramok aktivitását is felölelő kutatások a felvetett kérdések elektrophysiológiai és morfológiai megközelítését is lehetővé teszik. További szempontot jelent akut és krónikus myocardium ischaemiában a collateralisok képződését, az angiogenesiset befolyásoló anyagok vizsgálata és a folyamat elemzése.

II. Kardiovascularis endogén anyagok és gyógyszerek elektrofiziológiai hatásának vizsgálata izolált szívkészítményeken

Alprogramvezető: Dr. Kecskeméti Valéria

A szervezetben termelődő (endogén) anyagok fontos szerepet játszanak az ingerlékeny sejtmembránok ingerületi folyamataiban, és így messzemenően befolyásolják a szív és érrendszer működését, a gyógyszerek iránti érzékenységet. Hagyományos transzmembrán mikroelektrod technika alkalmazásával vizsgálánk az endogén anyagok (arachidonsav-metabolitok/prostanoidok, leukotriének, PAF, atrialis natriuretikus peptid, endothelin, adenosin, NO szintézis gátlók, biogén aminok) és egyes kardiovaszkuláris gyógyszerek (antiaritmikumok, értágítók stb.) közötti kölcsönhatást izolált szívkészítmények elektrofiziológiai tulajdonságaira fiziológias és patológiás (hipoxia) körülmények között. Tekintve, hogy a diabeteses szív- és érrendszeri endogén anyagok (pl. katecholaminok, prosztoglandinok) iránti érzékenysége eltér a fiziológiásétól, vizsgálatunkat kiterjesztenénk diabeteses szívkészítményekre. Összehasonlító vizsgálatokat végeznénk humán (szívműtét) nem anyagcserebeteg és diabeteses szívkészítmények elektrofiziológiai tulajdonságairól. Mind anyagcsere-egészséges, mind diabeteses állatok izolált szívkészítményein Langendorff technikával iszkémia-reperfúzió, Ca^{2+} -hiány és túlsúly alkalmazásával a fenti endogén anyagok és gyógyszerek morfológiai, citokémiai és szabad reaktív gyök szint vizsgálatához szolgáltatnánk mintát.

III. A szív- és érrendszer környezeti és civilizációs kockázati tényezőinek funkcionális morfológiája és toxikológiája

Alprogramvezető: Dr. Balogh István

A szívizomsejtre, valamint a vascularis endothelsejtre mint célszervre ható ischaemias, hypoxiás és toxikus ártalmak elemzése elektronmikroszkópos, elektronmikroszkópos citokémiai és mikroanalitikai, valamint farmakotoxikológiai módszerekkel. A sarcolemma membránra ható szerek. Calcium ionsatornára kifejlesztett hatások elemzése. cAMP-adenylcyclase rendszere ható toxikus ártalmak. Mitochondriális elváltozások. Cardioprotektív hatások értékelése izolált szívkészítményen.

IV. Lipidológia (lipid- és lipoprotein-anyagcserezavarok pathobiokémiája, pathophysiológiája és klinikai vizsgálata)

Alprogramvezető: Dr. Szollár Lajos és Dr. Romics László

Ezen alprogram elsősorban az atherogenezis háttérében álló lipid- és lipoprotein-anyagcsere rendellenességek alapkutatói szintű, valamint klinikai/epidemiológiai jellegű vizsgálatát célozza. A kutatók javarészt emberi anyagon, szoros elméleti és klinikai kollaborációban folynának, ez indokolja az alprogramvezetés kettőséget.

A kidolgozandó témák során szeretnénk fényt deríteni a táplálkozási tényezők (telített, ill. telítetlen trigliceridek, ill. zsírsavak) és az ún. atherogén lipoproteinek kialakulásának kapcsolatára, a fontosabb apoprotein-eltérések (apo B, apo AI-CIII, apo E, apo CII stb.) genetikai háttérére és ezek összefüggésére az atherosclerosis, a hypertrigliceridaemiák pathogenezisének vizsgálatára és ezen belül a trigliceridek szerkezetének meghatározó szerepére, az Lp(a) szerepének tisztázására az atherogenezis és koagulációs rendszer kapcsolatában, továbbá az onkohaematológiai kórképekben, hyperlipidaemia és a véralvadási rendszer kapcsolatának lényegére a hipertonia és az ischaemiás betegségek vonatkozásában. A alprogram jogosultságát indokolja a hazai mortalitási és megbetegedési statisztikákban a felsorolt kórképek gyakorisága; a nemzetközi szakirodalom homlokterében álló vitás kérdések és nem utolsósorban az egyetemen és az együttműködő intézményekben az utóbbi negyed évszázad alatt kialakult szoros szakmai együttműködés.

V. A táplálék összetevőinek hatása az atherogenesisre és az ún. atherogén lipoproteinek kialakulására

Alprogramvezető: Dr. Szollár Lajos

Az érlelmeszedés kialakulásában jelentős szerepet tulajdonítanak az ún. lipid-elméletnek, melynek értelmében a táplálék zsírtartalma és zsíradék összetétele (cholesterin, zsírsavak minősége, trigliceridek szerkezete, antioxidánsok etc.) jelentősen befolyásolja az ún. atherogén lipoproteinek (chylomicron remnant, LDL, módosult és oxidált lipoproteinek stb.) kialakulását. Hasonlóan fontos szerepe van az antioxidáns jellegű anyagoknak az oxidatív módosult lipoproteinek kialakulására, valamint újabban felmerült különböző vízben oldódó vitaminok és a ma előtérbe kerülő homocisztein-szint közötti összefüggés vizsgálata. Klinikai (keresztmetszeti, retrospektív és prospektív) és állatkísérletes vizsgálatok során elemzendő a különböző típusú, rövid és hosszú távon alkalmazott étrend hatása ezen lipoproteinek kialakulására, ill. a kísérletes arteriosclerosis létrejöttére. A doktorandusz(ok)nak ismerniük kell a vonatkozó irodalmat, el kell sajátítaniuk a hozzáférhető laboratóriumi vizsgálatokat, analitikai mérőmódszereket, meg kell tanulniuk a speciális (kockázatfelmérő) diagnosztikus eljárásokat, és jól képzett szakemberekké kell válni a kísérletes táplálkozástudomány és lipidológia területén. A táplálék zsírosszetevőinek hatása az ún. atherogén lipoproteinek kialakulására. Antioxidánsok és az oxidatív módosult lipoproteinek. A B-vitamin csoport és a folsav összefüggése a homocisztein szinttel. Az étkezési zsíradékok triglicerid szerkezetének jelentősége a zsírok „atherogén” szerepében. A multimetabolikus szindróma és a táplálkozás. Táplálkozási összetevők szerepe az atherogenesisben fontos thrombogen tényezőkre. Exogén koleszterin bevitel és endogén koleszterin szintézis a táplálkozási tényezők függvényében.

• A program vezető oktatói

Dr. Balogh István, egyetemi adjunktus, CSc.

Semmelweis Egyetem, Igazságügyi Orvostani Intézet, 1094 Budapest, Üllői út 93., Tel: 215-7300/3433, 3400, Email: balist@igaz.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: igazságügyi orvostan, katasztrófaorvostan, neuropathológia, kórházvezetés és egészségügyi szervezés.

Dr. Kecskeméti Valéria, egyetemi tanár, CSc.

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet (lásd: 24. Program)

Dr. Koltai Mária Zsófia, DSc.

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, 1096 Budapest, Haller u. 29.

Tudományos érdeklődési terület: cardiologia, koszorúérkeringés, endothelfunkció, prostaglandinok, diabetes, nitrogenoxid.

Dr. Pogátsa Gábor, c. egyetemi tanár, DSc.

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, 1096 Budapest, Haller u. 29.

Tudományos érdeklődési terület: A diabeteses szív- és érrelváltozások állatkísérletes és klinikai kutatása.

Dr. Romics László, egyetemi tanár, az MTA tagja

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika (lásd: 19. Program)

Dr. Szollár Lajos, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Kóréletani Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., Tel: 210-4409, Email: szollaj@net.sote.hu

• **A program hallgatói és témavezetőik**

Bagi Zsolt	ö	Dr. Koller Ákos
Bölcsházi Gábor	l	Dr. Pogátsa Gábor
Czajlinger Zsolt	ö	Dr. Koltai Mária
Hidvégi Tibor	l	Dr. Pogátsa Gábor
Korpás Dénes	l	Dr. Pogátsa Gábor
Mezei Zsuzsa	l (a)	Dr. Pogátsa Gábor
Németh Lajos	l (a)	Dr. Kecskeméti Valéria
Nyáguly Ida	l	Dr. Lengyel Mária
Petrohai Ágnes	l	Dr. Koltai Mária
Piróth Zsolt	ö	Dr. Koltai Mária
Szalai Gábor	ö	Dr. Kecskeméti Valéria
Szathmáry Katalin	l (a)	Dr. Kecskeméti Valéria
Wladika Zsuzsa	l	Dr. Szollár Lajos

• **Fokozatszerzésre jelentkező doktoranduszok, témáik és témavezetőik**

Bajraktari, Gani	e	Dr. Szollár Lajos
Kocsis Erzsébet	l	Dr. Koltai Mária Zsófia
Az endothelialis dysfunctio jellemzői különböző érterületeken diabetes mellitusban		
Nagy András	e	Dr. Pogátsa Gábor
Myocardiális perfusio kimutatása echocardiographiával		
Nieszner Éva	l	Dr. Koltai Mária Zsófia
Multiplex, kis- és nagyérszövődményekkel rendelkező diabetes mellitus komplex kezelése		
Pacher Pál*	l	Dr. Kecskeméti Valéria
Kardiovaszkuláris endogén anyagok és gyógyszerek elektrofiziológiai hatásának vizsgálata izolált szívkészítményeken		
Pósa Ildikó	l	Dr. Koltai Mária Zsófia
A membránműködés változását befolyásoló tényezők a diabateses szívben		

PATHOBIOKÉMIA

(15. program)

Programvezető: DR. MANDL JÓZSEF

A pathobiokémia posztgraduális program mind az orvosbiológiai elméleti kutatások, mind a klinikai kutatások terén pályakezdő kutatók végzés utáni alapképzését szolgálja. A program célja kettős: részben áttekintést ad a különböző kóros állapotok etiológiája, pathogenezeise, valamint a befolyásolás lehetőségei molekuláris szintű megismerésének módjairól és esélyeiről, részben a pathológia egyes igen fontos területeinek részletesebb megismerését kívánja biztosítani. A program kialakításánál a következő alapvető szempontokra voltunk tekintettel:

A kóros állapotokban kóros szabályozási mechanizmusok alakulnak ki, amelyek szinte mindig az extracelluláris jelek, illetve a jelátviteli mechanizmusok megváltozása révén manifesztálódnak. Ezért több alprogramunk ezzel a kérdéskörrel foglalkozik, vagy ezt érinti részint a molekuláris mechanizmusok, részint a pathológia logikája szerint.

Az orvosbiológiai kutatások egyik hiányossága Magyarországon, hogy nem megfelelő a kapcsolat az elméleti és a klinikai kutatások között. Az elméleti kutatások problémafelvetése túlságosan messze kerül a „betegágytól”, ugyanakkor a klinikai kutatásokkal foglalkozók módszertani képzettsége és elméleti felkészültsége gyakran nem elegendő. Ezért több alprogram az alkalmazott elméleti ismeretanyagán kívül klinikai kutatási területtel is foglalkozik.

• Alprogramok

I. Hipoxiás szövetkárosodások molekuláris mechanizmusai Alprogramvezető: Dr. Ádám Veronika

II. Molekuláris biológiai módszerek patobiokémiai alkalmazásai (-)

Alprogramvezető: Dr. Bánfalvi Gáspár

III. Szerkezetvizsgálati módszerek

Alprogramvezető: Dr. Csermely Péter

Az alprogram a biokémiai pathomechanizmusok kutatásában nélkülözhetetlen biokémiai (biofizikai, sejtbiológiai) szerkezetvizsgálati módszerekkel ismerteti meg a hallgatókat. Az alprogramban elsajátítható ismeretek szervesen kiegészítik az elválasztástechnikai alprogram tematikáját. Az alprogram tematikája: atomabszorpció, plazmaemissziós spektrofotometria, neutronaktivációs analízis, röntgenfluoreszcencia, sejten belüli ionkoncentrációk meghatározása fluoreszcens indikátorokkal, elektronmikroszkópiai módszerek (transzmissziós és scanning eljárások, fagyasztatórész, elemanalízis), imaging eljárások, konfokális mikroszkópia, elektronspín rezonancia spektroszkópia, fehérjék szerkezetének predikciója az aminosavsorrendből, optikai rotációs diszperzió – cirkuláris dikroizmus mérések, ultraibolya és Fourier-transzformált infravörös spektroszkópia, magmágneses rezonancia, tömegspektrometria, röntgen- és neutrodiffrakció.

IV. Az enzimreguláció molekuláris biokémiai kérdései az egészséges és kóros immunrendszer működésében

Alprogramvezető: Dr. Falus András

V. A fehérje-foszforiláció a hormonális szabályozásban és a sejtproliferáció szabályozásában

Alprogramvezető: Dr. Faragó Anna

Az alprogram az extracelluláris jelre adott sejtválasz alapvető molekuláris mechanizmusával foglalkozik. Ezen belül elsősorban a növekedési faktorok jelpályáinak komponenseit és azok interakcióit vizsgálja. A kísérletes munka egyrészt a hepatocita növekedési faktor/scatter faktor szignál transzdukciójának mechanizmusát, másrészt a tirozin kináz jelpályákban szerepet játszó kapcsoló fehérjék működését érinti, ez utóbbi témában a rekombináns gén technika alkalmazásának domináns szerepe van.

VI. Az extracelluláris matrix patobiokémiája

Alprogramvezető: Dr. Kádár Anna

VII. A hemosztázis patobiokémiája*Alprogramvezető: Dr. Machovich Raymund*

A vérárvadás és a fibrinolízis molekuláris (trombin, trombomodulin, plasminogén aktivátorok, plazmin, miniplazmin, elasztázok, alfa2-antiplazmin, alfa2-makroglobulin, antitrombin III és heparin) és sejtes (endotél sejt, hepatocita, nem parenchimális májsejtek, leukociták) alkotórészeinek interakciója.

VIII. Antitumor peptidek és hatásmechanizmusaik – szignáltranszdukciós terápia*Alprogramvezető: Dr. Kéri György*

Új antitumor aktivitású peptid-hormon származékok és szignál transzdukciót gátló peptidek előállítására és hatásmechanizmusuk vizsgálata. Az elmúlt évek során világviszonylatban először sikerült olyan újszerű peptid-hormon származékokat előállítanunk (GnRH és somatostatin analógokat), melyek *in vitro* és *in vivo* modelleken jelentős antitumor aktivitással rendelkeznek, endokrin hatás nélkül. Az antitumor peptid-hormon származékok hatásmechanizmusára vonatkozó endokrin dogmával szemben kimutattuk, hogy az általunk előállított új peptid-hormon származékok nem az endokrin hatás közvetítésével fejtik ki *in vivo* antitumor aktivitásukat, és hogy ezek a peptidek nemcsak szelektíven gátolják bizonyos emlő, ill. prosztata és vastagbél tumor sejtek osztódását, hanem megváltoztatják a jeltovábbítási mechanizmusait is, aminek eredményeként aktiválódik a programozott sejthalál mechanizmusa.

IX. Patológiás májműködés molekuláris mechanizmusai*Alprogramvezető: Dr. Mandl József*

A májműködés megismerése mind biokémiai, mind patológiai, mind klinikai szempontból alapvető. A környezetünkben a szervezetbe jutó anyagok (táplálék, gyógyszerek stb.) a májba kerülnek és a máj működését jelentősen befolyásolják. Ezért az alprogram kiemelten foglalkozik a máj méregtelenítő funkciójával, ami toxikológiai, környezetvédelmi és gyógyszer-tani aspektusból fontos. A gyógyszer-metabolizmus enzimek expressziójának szabályozásában több transzkripció faktor is részt vesz, amelyek számos esetben egyben más regulációs rendszerek komponensei. Kiemelten foglalkozunk a hipoxia, illetve az éhezés és a gyógyszermetabolizmus közötti szabályozási kapcsolatokkal a génextpresszió szintjén patológiás állapotokban (diabetes mellitus, hipoxiával járó kórképek, szabadgyökök mediálta károsodások).

X. Elválasztástechnikai és analitikai módszerek*Alprogramvezető: Dr. Mészáros György*

A biológiai minták egyes összetevőinek, komponenseinek tisztításával, a szeparáció technikájával, a leggyakrabban használt módszerek elméletével és gyakorlati tudnivalóival ismerkedhetnek meg az ebben az alprogramban részt vevő hallgatók. A biológiai, vagy kémiai rendszerekben az egyes komponensek jelenlétét és mennyiségét analitikai módszerekkel tudjuk kimutatni. Alprogramunk hallgatói a biokémiában leggyakrabban használt analitikai eljárásokat megtanulják. Ezek az analitikai ismeretek akár az egyes tisztítási lépések után a tisztulás követésére, akár az egyes mintákban levő „hatóanyagok” detektálására felhasználhatók.

XI. A halló és egyensúlyozó szerv biokémiája*Alprogramvezető: Dr. Ribári Ottó*

A külső szőrsejtek ún. „gyors” és „lassú” motilitása részben aktomiozin típusú kontraktilis működésen, részben eddig teljesen tipizálatlan motoros molekula működésén alapul. Szerepük nemcsak a cochlea élettani működésében van, de a perifériás cochleovestibularis károsodások egy része is (otosclerosis, Meniere-betegség, ototoxicitás, anyagcsere betegségek) érzékszervi működést károsító hatása, mely klinikailag nagyothallásban, fülzúgásban és szédülésben manifesztálódik, rajtuk keresztül jut érvényre.

XII. Membrán-transzport folyamatok patobiokémiája*Alprogramvezető: Dr. Sarkadi Balázs*

Az alprogram célja előadásokkal és gyakorlatokkal összefoglalni azokat az ismereteket, amelyek a különböző megbetegedésekben a membrán-transzport folyamatokra vonatkoznak. A biológiai membránok szerkezetét, a celluláris jelátviteli rendszerek összetevőit bemutató előadásokat követően részletesen tárgyaljuk a különböző ion-csatornák és aktív transzporterek normális és kóros működését, szerepét a különböző megbetegedésekben. Bemutatjuk az antigén-prezentációban és a multidrogo-rezisztenciában szerepet játszó speciális membránfehérjéket. Gyakorlatokon mutatjuk be az intracelluláris kalcium szignál kialakulását normális és daganatos sejtekben, valamint a transzport ATPázok vizsgálatát.

XIII. Lipid és lipoprotein anyagcsere patobiokémiája

Alprogramvezetők: Dr. Romics László és Dr. Szollár Lajos

Ezen alprogram elsősorban az atherogenezis háttérében álló lipid- és lipoprotein-anyagcsere rendellenességek alapkutatói szintű, valamint klinikai/epidemiológiai jellegű vizsgálatát célozza. A kutatások javarészt emberi anyagon, szoros elméleti és klinikai kollaborációban folynak, ez indokolja az alprogramvezetés kettősségét. A kidolgozandó témák során szeretnénk fényt deríteni a táplálkozási tényezők (telített, ill. telítetlen trigliceridek, ill. zsírsavak) és az ún. atherogén lipoproteinek kialakulásának kapcsolatára, a fontosabb apoprotein eltérések (apo B, apo AI-CIII, apo E, apo CII stb.) genetikai háttérére és ezek összefüggésére az atherosclerosis, a hypertrigliceridaemiák pathogenezisének vizsgálatára és ezen belül a trigliceridek szerkezetének meghatározó szerepére, az Lp(a) szerepének tisztázására az atherogenezis és koagulációs rendszer kapcsolatában, továbbá az onkohaematológiai kórképekben, hyperlipidaemia és a véralvadási rendszer kapcsolatának lényegére a hipertonia és az ischaemiás betegségek vonatkozásában.

XIV. Diabetes biokémiája

Alprogramvezető: Dr. Somogyi János

A diabetes patomechanizmusának megértéséhez, szövődményeinek feltárásához, terápiájának továbbfejlesztéséhez elengedhetetlen a biokémiai háttér felderítése. Az utóbbi évek kutatási eredményeiből kiemelkednek az inzulin receptor működésére és az inzulinnal kiváltott jelnek a sejtmagig terjedő útjára vonatkozó vizsgálatok, a hőshock fehérjék lehetséges szerepével kapcsolatos megfigyelések és az inzulinrezisztencia megértését célzó újabb eredmények. Az alprogram keretében két kérdéscsoportban kívánunk előrehaladást tenni: Az inzulin sejtmagra gyakorolt hatásainak elemzésében, különös tekintettel a hőshock fehérjék szerepére. Részletesen tanulmányozzuk a Na⁺-pumpa károsodását experimentális diabetesben, ezen belül a Na⁺-pumpa és a Glut. 4 transzporter működése közötti összefüggéseket, különös tekintettel a revertálhatóság lehetőségére.

XV. Nukleozid anyagcsere és patobiokémiai vonatkozásai

Alprogramvezető: Dr. Staub Mária

Az extracelluláris nucleozidok hatása a limfoid sejtekre és embrionális neuron sejtekre. A rák chemoterápiában alkalmazott nukleozid analógok fokozzák a nukleozid kináz aktivitását. Tisztázni kívánjuk az enzimaktiválás molekuláris mechanizmusát, annak alkalmazhatóságát a kombinatív chemoterápiában. Európai hálózat szervezése a purin-pirimidin anyagcsere-betegségek kutatására és diagnosztizálására, EU támogatott program, 15 résztvevő országgal. Gén-poliformizmus vizsgálat PCR-ral.

XVI. Lipidjellegű mediátorok szabályozó szerepe fiziológiás és patológias körülmények között

Alprogramvezető: Dr. Tóth Miklós

A normális és kóros növekedés szabályozásában szerepet játszik a protein kináz C, amelynek endogén aktivátorai az 1,2(sn)diacilgliceridek. Az 1,2(sn)diglicerid, a protein kináz C tartós aktiválásához szükséges koncentrációban és ideig a foszfatidilkolinokból szabadul fel, PC-specifikus foszfolipáz C, illetve PC-specifikus foszfolipáz D és ezt követően foszfatidát foszfohidroláz enzim hatására. A PC-specifikus foszfolipáz D hatására felszabaduló foszfatidsav maga is intracelluláris mediátor. Kutatói témában vizsgálom, hogy gyorsan növekedő humán illetve állati szövetben (primordiális placenta) mi szabályozza a PC lebontását és reszintézisét (foszfatidilkolin ciklus) és ez hogyan függ össze DAG és PA felszabadulásával, illetve ezek további metabolizmusával (attenuáció). A humán placenta növekedési rendellenességeit számos kóros állapottal (gestosisok, magzati retardáció, mola terhesség) hozzák kapcsolatba, ezek biokémiai mechanizmusát és okait segít tisztázni ez a tudományos téma.

• A program vezető oktatói

Dr. Ádám Veronika, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet (lásd: 1. Program)

Dr. Bánfalvi Gáspár, egyetemi docens, DSc.

Simmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet

Tudományos érdeklődési terület: DNS replikáció, repair, kromatin, nukleinsav szerkezet

Dr. Csermely Péter, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, Tel: 266-2755/4102, Email: csermely@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: hő-sokk fehérjék, molekuláris chaperonok, dajkafehérjék, stressz-fehérjék, Hsp90, sejtmag, jelátviteli folyamatok, diabetes.

Dr. Faragó Anna, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet

Tudományos érdeklődési terület: növekedési faktorok jelpályarendszere, sejtproliferáció és sejtszóródás szabályozása, hepatocita növekedési faktor jelpályái, kis GTP-kötő fehérjék szabályozása, kapcsoló fehérjék, T limfociták aktiválásának jelpályarendszere.

Dr. Falus András, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet (lásd: 19. Program)

Dr. Kádár Anna, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, II. Patológiai Intézet (lásd: 9. Program)

Dr. Machovich Raymund, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet (lásd: 26. Program)

Dr. Kéri György, tudományos tanácsadó, DSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, Tel: 266-2755/4094 vagy 4092 Fax: 266-7480, Email: kerim@puskin.sote.hu

Dr. Mandl József, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, 1088 Budapest, Puskin u 9., Tel: 266-2615, Fax: 266-2615, Email mandl@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: máj, biotranszformáció, glukuronidáció, Ah receptor, aszkorbinsav, diabetes mellitus, glikogén, glutation.

Dr. Mészáros György, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet

Dr. Ribári Ottó, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Fül-Orr-Gégészeti Klinika, 1083 Budapest, Szigony u. 36., Tel: 210-0308, Email: ribari@fulo.sote.hu

Dr. Romics László, egyetemi tanár, az MTA tagja

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika (lásd: 19. Program)

Dr. Sarkadi Balázs, osztályvezető főorvos, DSc.

Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet, Tel: 372-4316, Fax: 372-4353, Email: b.sarkadi@ohvi.hu

Tudományos érdeklődési terület: membrán transzport, membrán fehérjék, multidrog-rezisztencia, ABC transzporterek.

Dr. Szollár Lajos, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Kórélettani Intézet (lásd: 14. Program)

Dr. Somogyi János, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet

Tudományos érdeklődési terület: diabetes, Na/K-ATPáz, inzulin jelátvitel, szívglikozidok, hő-sokk fehérjék, acetilkolin jelpálya.

Dr. Staub Mária, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, Tel: 266-2755, Email: staub@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: nukleotid anyagcsere, chemoterápia, purin-pirimidin anyagcsere-betegségek.

Dr. Tóth Miklós, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet

Tudományos érdeklődési terület: foszfatidilkolin ciklus, foszfolipid anyagcsere, nitrogénoxid szintáz, prostanoidok.

• *A program hallgatói és témavezetőik*

Andrikovics Hajnalka

ö

Dr. Sarkadi Balázs

Ábel Tatjana Katalin

l

Dr. Karádi István

Barta Csaba

ö

Dr. Sasvári Mária

Boros Veronika

l (a)

Dr. Tóth Miklós

Csapó Zsolt	ö	Dr. Sasvári Mária
Erős Dániel	ö	Dr. Kéri György
Dura Eszter	I (a)	Dr. Romics László
Füzesi Mária Gabriella	I	Dr. Sarkadi Balázs
Gombás Judit	ö	Dr. Machovich Raymund
Horváth Anna	ö	Dr. Karádi István
Horváth Miklós	ö	Dr. Ribári Ottó
Keszler Gergely	ö	Dr. Staub Mária
Kiss Gábor	I	Dr. Vér Ágota
Kovács Imre	I	Dr. Császár Albert
Máthé Zoltán	I	Dr. Mandl József
Nagy Gábor	ö	Dr. Mandl József
Nardai Gábor	ö	Dr. Csermely Miklós
Padányi Rita Réka	ö	Dr. Sarkadi Balázs, Dr. Enyedi Ágnes
Rónai Zsolt	ö	Dr. Sasvári Mária
Steták Attila	ö (a)	Dr. Csermely Péter
Sümege Rita	I	Dr. Tóth Miklós
Szakács Gergely	ö (a)	Dr. Sarkady Balázs
Szarka András	ö	Dr. Bánhegyi Gábor
Szepessy Edit	I	Dr. Bánfalvi Gáspár
Támás Péter	ö	Dr. Faragó Anna
Valent Sándor	I	Dr. Tóth Miklós
Vimládi Gábor	I	Dr. Kéri György

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Böröcz Zoltán	ö	Dr. Szollár Lajos
A korai fellépésű ischémiás szívbetegegek kockázati tényezői		
Györfly Erika	ö	Dr. Kéri György
Makromolekuláris hordozók, konjugátumaik és multidrog rezisztencia ellenes hidrofób peptidok analízise nagyhatékonyságú elválasztási módszerekkel		
Kalina Ákos	I	Dr. Császár Albert
Lipidgenetika és atherosclerosis		
Meilinger Melinda	I	Dr. Szollár Lajos
Az LRP/alfa2-makroglobulin receptor kölcsönhatása két akut fázis fehérjével, a laktoferinnel és a C3 komplement molekulával		
Németh Krisztina	I	Dr. Sarkadi Balázs
Neutrofil granulociták szerepe a szöveti sérülés kialakulásában		
Reiber István	I	Dr. Romics László
A dyslipoproteinémiák genetikai hátterének vizsgálata		
Sipeki Szabolcs*	I	Dr. Faragó Anna
Sejtszóródásban szerepet játszó jelátviteli utak vizsgálata		
Sőti Csaba	I	Dr. Csermely Péter
A Hsp90 működésének szerkezeti alapjai		
Szikla Károly	I	Dr. Staub Mária
Nukleotid anyagcsere vizsgálata		
Szőke Melinda*	ö	Dr. Sasvári Mária
DNS polimorfizmus és pontmutációk vizsgálata polimeráz lánreakcióval: a PCR termékek azonosítása hagyományos és ultra-vékony gél elektroforézissel		
Szőnyi Magdolna	ö	Dr. Ribári Ottó
A külső szőrsejtek elektromotilitásának vizsgálata		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Báthori György	I	Dr. Sarkadi Balázs
--------------------	---	--------------------

†Dr. Braun László	1	Dr. Mandl József
Dr. Csala Miklós	1	Dr. Mandl József
Dr. Komorowicz Erzsébet	1	Dr. Machovich Raymund
Dr. László András	1	Dr. Machovich Raymund
Dr. Puskás Ferenc	ö	Dr. Mandl József
Dr. Rusvai Erzsébet	1	Dr. Tóth Miklós

EMBRYOLÓGIA, ELMÉLETI, KISÉRLETES ÉS KLINIKAI FEJLŐDÉSBIOLÓGIA

(16. program)

Programvezető: DR. OLÁH IMRE

A program vizsgálja a primordiális csírasejtek kialakulásától a megtermékenyítésen keresztül az egyedfejlődés minden aspektusát. Komplex módon felhasználja és egyesíti a sejtbiológia, az öröklődés, az evolúció és a fiziológiai diszciplínák vonatkozó eredményeit és módszereit, a fertilizáció során létrejött korai embryo sejtjeinek differenciálódási antigénjeit, a sejtek adhéziós viszonyait. A szervelepek kialakulását követően pedig az egyes szervrendszerek specifikus sejtjeinek proliferációs, migrációs és differenciálódási tulajdonságait. A látórendszer, a lymphomyeloid, és a cardiovascularis rendszer fejlődésbiológiája mellett felöleli a corpus pineale evolúciós összehasonlító anatómiai viszonyait, és mindezen rendszerek különféle drogok hatására keletkező teratológiai következményeit.

• Témák

I. Színspecifikus csapok fejlődése a retinában

Témavezető: Dr. Szél Ágoston

A téma központi kérdése az, hogy a különböző színekre érzékeny csapsejtek melyik fejlődési stádiumban és hogyan válnak el egymástól. Az egyik lehetséges magyarázat az, hogy egy közös őssejtől származó leánysejtek egyik része a kékérzékeny, másik része a vörös (vagy vörös-zöld) színérzékenyséért felelős opszin molekulát termeli. Számos vizsgálat azonban arra utal, hogy – legalábbis bizonyos emlősfajokban – a folyamat egy alapértelmezés szerinti opszin-féleség termelése irányában indul el, majd ezt követi bizonyos csapokban egy másik opszin-fehérje szintézise. Az elsőként megjelenő kékérzékeny csapok számának gyors csökkenése, a később megjelenő vörös-zöld csapok számának egyenletes növekedése, végül a mindkét látópigmentet egyidejűleg termelő csapsejtek átmeneti jelenléte megerősíti azt a feltételezést, miszerint az egyik lehetséges fejlődési útvonal egy alapértelmezés szerinti (kékérzékeny) látópigment megjelenése valamennyi csap jellegű fotoreceptor sejtben, amelyet egy későbbi időpontban, egyelőre ismeretlen tényezők hatására bekövetkező differenciálódási folyamat eredményeképpen követ a – fejlődéstanilag is – fiatalabb vörös (vagy vörös-zöld) érzékeny látópigment szintézise.

II. Epithalamus, corpus pineale embrionális, posztbionális fejlődése

Témavezető: Dr. Vigh Béla

III. Emberi pronucleus stádium és preembryók vizsgálata; korai postimplantációs embryók vizsgálata; fejlődési rendellenesség indukálta vetélelésből származó embryók vizsgálata

Témavezetők: Dr. Papp Zoltán, Dr. Urbancsek János és Dr. Csapó Zsolt

IV. Cuticuláris gének működésének hormonális szabályozása a rovarok metamorphosisa során

Témavezető: Dr. Sass Miklós

V. A szív fejlődésdinamikája

Témavezető: Dr. Virágh Szabolcs

VI. Ösztrogén, anti-ösztrogén vegyületek hatása patkány terhességre (-)

Témavezető: Dr. Druga Alice

VII. A lymphomyeloid rendszer fejlődése

Témavezető: Dr. Oláh Imre

A csíralemezek, az ecto-endo- és mesoderma kialakulását követi az ún. organogenezis, amikor az egyes csíralemezekből történő intenzív sejtváندorlással és differenciálódással létrejönnek a szervek telepei. Ez az organogenetikus periódus viszonylag rövid szakasza a fejlődésnek, de rendkívül érzékeny az ún. organogenetikus faktorokra és a környezeti (kémiai, fizikai, mechanikai) stimulásokra. A program egyik témája a cytozen szervek („sejtet termelő”), lymphomyeloid rendszer

organogenezisével foglalkozik. A cytotogen szervek stromális sejtekből és a szervek produktumából (lymphocyta, myeloid sejtek, erythrocyta) állnak. A stromális sejtek tágabb értelemben „dajka sejteknek” is tekinthetők. A téma elsősorban a stromális sejtek eredetét, differenciálódását és azok hatását kutatja a cytotogen szervek termékére. Ezek a hatások főleg parakrin működés révén érvényesülnek, ezért a stromális sejtek szekréciós tevékenységének megismerése és befolyásolása a végső cél. A lymphoepitheliális szervek esetén az entodermális hám differenciálódása a környező mesodermától függ, ezért a másik alapvető cél, az epithelio-mesenchymális kapcsolatok kutatása (thymus, bursa Fabricii és tonsillák).

VII. Korai egérembrók differenciálódási antigénjeinek vizsgálata *Témavezető: Dr. Magyar Attila*

• *A program vezető oktatói*

Dr. Csapó Zsolt, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (lásd: 12. Program)

Dr. Druga Alice, PhD.

Gyógyszeripari Kutató Intézet, Histopathológiai, Reprodukciós és Toxikológiai Laboratórium

Tudományos érdeklődési terület: ösztrogén teratológia, piperazin, thymus fejlődés, reprodukció toxikológia.

Dr. Magyar Attila, egyetemi tanársegéd, PhD.

Semmelweis Egyetem, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Tel: 215-6920/3667, Email: magyar@ana2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: primordiális csíra sejt, fertilizáció, zygota, morula, sejt, differenciálódási antigének.

Dr. Oláh Imre, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, 1094 Budapest, Tűzoltó u. 58., Tel: 218-2101, Email: olah@ana2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: bursa Fabricii, lép, thymus, dendritikus sejt, hemopoiesis, csíracentrum, lymphoepithelialis szövet.

Dr. Papp Zoltán, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (lásd: 12. Program)

Dr. Sass Miklós, egyetemi tanár, DSc.

ELTE Állatszervezettani Tanszék

Tudományos érdeklődési terület: Drosophila, metamorfosis, insect, epidermalis sejt, lárva-báb átalakulása, hormonális szabályozás, génexpresszió.

Dr. Szél Ágoston, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Tel: 215-6920/3672, Email: szel@ana2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: fotoreceptorok fejlődésbiológiája, színeslátás morfológiai és biokémiai alapjai, fotoreceptorok eloszlása.

Dr. Urbancsek János, egyetemi docens, PhD.

Semmelweis Egyetem, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (lásd: 12. Program)

Dr. Vigh Béla, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Tel: 215-6920/3614, Email: vigh@ana2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: corpus pineale, epithalamus fejlődése, epithalamus finom szerkezete, immunitokémia.

Dr. Virágh Szabolcs, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ETK, Patológiai Intézet, 1135 Budapest, Szabolcs u. 33-35.

Tudományos érdeklődési terület: fejlődésbiológia, cardiogenesis, myocardium, epicardium, koszorúserek, billentyűk, nagyerek fejlődése.

• *A program hallgatói és témavezetőik*

Csordás László	ö	Dr. Oláh Imre
Dávid Csaba	ö	Dr. Víggh Béla
Mohamed Khalifa Gumati	ö (a)	Dr. Oláh Imre
Minkó Krisztina	ö (a)	Dr. Oláh Imre
Nagy Nándor	ö	Dr. Oláh Imre
Rezek Ödön	I (a)	Dr. Oláh Imre
Tóth Anikó	ö (a)	Dr. Oláh Imre
Tóth Miklós	ö (MD–PhD.)	Dr. Oláh Imre
Szepessy Zsuzsa	ö (a)	Dr. Szél Ágoston

KÖZEGÉSZSÉGÜGYI ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KUTATÁSOK

(17. program)

Programvezető: DR. SÓTONYI PÉTER

• Alprogramok

I. Környezeti vegyi anyagok egészségkárosító hatása és azok pathomechanizmusa. Utódkárosító hatások pathomechanizmusa

Alprogramvezetők: Dr. Zsolnay Béla és Dr. Ungváry György

A XX. század utolsó negyedében a kemizáció – a józan várakozással ellentétesen – tovább gyorsult. A kereskedelmi forgalomban levő vegyi anyagok száma 1975-ben 60.000, 1985-ben 70.000, 1990-ben 80.000, a regisztráltaké 6.000.000, 7.000.000 illetőleg 8.000.000 volt (IRPTC, 1990). Ha elfogadjuk a WHO (1989) megállapítását, hogy minden egyes vegyi anyag egy-egy kóroki tényező, akkor könnyű belátni, hogy a kémiai kóroki tényezők tételszáma nagyságrendekkel meghaladja a ma ismert valamennyi emberi megbetegedés összes ismert kóroki tényezőinek számát. Ennélfogva a vegyi anyagok okozta megbetegedések veszélye, kockázata nagy. Ennek a kockázatnak a csökkentése és kezelése kémiai biztonságunk előfeltétele. A kockázatcsökkentés és a kockázatkezelés feltételei közé tartoznak: a vegyi anyagok egészségkárosító hatásainak (beleértve ezek patomechanizmusát) megismerése, az egészségkárosító hatás és a hatásért felelős dózisszintek közötti összefüggések feltárása, a vegyi anyagok legnagyobb hatástalan dózisének, koncentrációjának feltárása. Az alprogram ez utóbbi feladatok megoldását tűzi ki célul, különös tekintettel a kémiai anyagok utódkárosító hatására.

II. Sugárbiológiai és sugáregészségügyi kutatások

Alprogramvezetők: Dr. Rontó Györgyi és Dr. Sztanyik B. László

Az ionizáló sugárzást kibocsátó berendezések és radioaktív anyagok ma már nélkülözhetetlen kellei az orvosi diagnosztika, terápia és kutatás eszköztárának. Az utóbbi évek látványos műszaki fejlődése újabb lehetőségekkel bővítette alkalmazásuk körét. Az alprogram hallgatói átfogó képet kapnak a sugárzások biológiai hatásaira vonatkozó korszerű ismeretekről, valamint az ártalmas hatások elleni védekezés elveiről és szabályairól. Ezzel alkalmassá válhatnak arra, hogy alkotó módon hozzájáruljanak akár a sugárterápia hatékonyságának javításához, akár az ártalmas hatások elleni védekezés továbbfejlesztéséhez.

Fentieknek megfelelően, az alprogram két önálló, de egymással szorosan összefüggő részből: sugárbiológiából és sugáregészségtanból tevődik össze. Előbbi elsősorban a sugárzások (ionizáló és nem-ionizáló) biológiai hatásaira vonatkozó ismereteket tekinti át kezdve a fizikai kölcsönhatásoktól egészen a hatások gyakorlati hasznosításáig. Utóbbi a sugáregészségtan olyan alapvető kérdéseit ismerteti, mint az emberi sugárterhelés természetes és mesterséges forrásai, mértéke és következményei, a szabályos és rendellenes foglalkozási, vagy lakossági sugárterhelés elleni védelem elvei, eszközei és módszerei.

III. Táplálkozás-epidemiológiai, táplálékozás-életteni és kórélettani kutatások

Alprogramvezetők: Dr. Antal Magda és Dr. Farkas József

A táplálkozás a lakosság egészségi állapotát meghatározó egyik kiemelkedően fontos tényező. Lényeges az egészséges új generáció szempontjából, a vezető halálokokat jelentő idült, nem fertőző betegségek megelőzésében, ily módon befolyásolja a lakosság morbiditási, mortalitási jellemzőit és várható élettartamát. Az alprogram célja a táplálkozással összefüggő betegségek epidemiológiai törvényszerűségeinek mélyebb megismerése az adekvát táplálkozási intervenció érdekében, valamint a táplálék zsírosszeteveinek és az ún. atherogén lipoproteinek kialakulása közötti összefüggés törvényszerűségeinek feltárása. Ez egyben a hazai ételmezési és táplálkozási politika kialakításának alapvető eleme. A kutatás főbb irányjai ennek megfelelően a tápanyag-ellátottság, a tápláltsági állapot vizsgálatának életteni és kórélettani megközelítése, majd ennek alapján epidemiológiai értékelése. Mivel az étrendfüggő betegségek kialakulásában a zsíryanycsere döntő szerepet játszik, nélkülözhetetlen az egyes tápanyagok, így a mikroelemek és a zsíryanycsere kölcsönhatá-

sainak tanulmányozása, az antioxidánsok hatékonyságának megismerése a zsíryanycserében. Meg kell ismerni a lipideknek az ételmiszeripari technológiai folyamatokban bekövetkező változásainak élettani következményeit. Mivel az egészséges táplálkozás az anyaméhben kezdődik, foglalkozni kell a terhes nők tápláltsági állapotával, tápanyag-ellátottsági szintjével.

IV. A jódellátottság és az endokrin rendszer kapcsolatai: epidemiológiai, diagnosztikai és klinikofarmakológiai vizsgálatok

Alprogramvezetők: Dr. Földes János és Dr. Szilágyi Géza

A pajzsmirigyfunkció és pajzsmirigybetegségek előfordulása különböző jód- és szelén-ellátottságú területeken, különös tekintettel az idős korra, terhességre. Individuális kapcsolatok kimutatása a pajzsmirigyfunkció, kor, nem, jódellátottság, szelénellátottság és a pajzsmirigy autoimmun diszfunkciói között. A szabadyök-ellátottság korrelációja a pajzsmirigyfunkcióval és a jód-szelén ellátottsággal. Az időskori pajzsmirigybetegségek diagnosztikája és kezelési lehetőségei. Szelénellátottság, pajzsmirigyfunkció és csontmarkerek kapcsolata időskorban. DNS-adduktok mérése pajzsmirigyszövetben és ennek kapcsolata a pajzsmirigy benignus és malignus folyamataival, valamint az individuális jód- és szelénellátottsággal. Pajzsmirigy peroxidáz ellenes antitest építé specifitásának vizsgálata időskorban. Natrium–jodid szimporter ellenes antitest kimutatásának lehetőségei. A jódellátottság, növekedési hormon excessus és a pajzsmirigyfunkció összefüggéseinek vizsgálata. A color duplex pajzsmirigy ultrahang vizsgálat diagnosztikus jelentősége pajzsmirigybetegségekben.

V. Programtervezési, metodológiai és hatáselemzési kutatások az egészségnevelésben és az ápolásban

Alprogramvezetők: Dr. Mészáros Judit és Dr. Buda Béla

A doktori alprogram olyan, a PhD fokozat elnyerését biztosító tudományos képzési programot kíván megvalósítani, amely – figyelembe véve a magyar lakosság egészségi állapotát, morbiditási és mortalitási viszonyait – hozzájárul az egészségnevelési törekvések eredményességéhez és gazdaságosságához, az ápolás fejlesztéséhez, az egészségnevelés és az ápolás fejlesztés modern nemzetközi eredményeinek rendszeres nyomonkövetéséhez, a nemzetközi eredmények hazai alkotó alkalmazásához, az egészségvédelem interdiszciplináris területeinek elméleti és empirikus fejlesztéshez, a felsőszintű egészségügyi oktatói utánpótlás biztosításához.

A magyar lakosság egészségi állapota morbiditási és mortalitási mutatói indokolják, hogy kiemelten foglalkozzunk az egészségneveléssel és az ápolással. Az egészségnevelési törekvések eredményességének korábbi vizsgálatai nem megfelelőek, sporadikusak, ami a gazdaságosság szempontjából nem megengedhető. Az orvostudomány fejlődése elkerülhetetlenné teszi az ápolás fejlesztő célú elemzését is. Az alprogram elsődleges célja a hatékonysági vizsgálatok elősegítése. Célunknak tekinthetjük továbbá, hogy alprogramunk kutatási lehetőséget biztosítson – interdiszciplináris jellegénél fogva – az egészség védelmével foglalkozó bármely szakma művelőinek.

VI. A légúti vírusfertőzések diagnosztikájának fejlesztése molekuláris módszerekkel

Alprogramvezetők: Dr. Berencsi György

Az influenza vírusok ma is az emberiséget veszélyeztető vezető kórokozók. 32 év óta nem jelent meg új világjárványt okozó új emberi vírustörzs a természetben. A távolkeleten megjelenő újabb és újabb baromfi influenza vírusok azonban már mérsékelt kórokozóképességgel rendelkeztek 1997-ben és 1998-ban az emberre is, ezért számolni kell azzal, hogy új világjárvány fog kialakulni. Az elmúlt tanulmányi ciklusban sikerült bevezetni az RT-PCR-rel és monoklonális ellenanyag módszerekkel az influenza, parainfluenza, adenovírus, légúti óriássejtes vírus (RSV) diagnosztikát, valamint a légúti tüneteket is okozó picornavírusok molekuláris diagnosztikáját is. A klinikai diagnosztikai kutatások pedig bebizonyították, hogy a járványos gennyes agyhártyagyulladás (N. meningitidis) bejutását az idegrendszerbe az influenza A ill. az RSV vírussal fertőzött sejtek teszik lehetővé. A munkába bekapcsolódó munkatársak számára az újabb, gyorsdiagnosztikai módszerek bevezetése a vírusdiagnosztikába, valamint a rekombináns technológia alkalmazása az influenza (DNS) vakcina fejlesztésében fog új lehetőségeket nyújtani. 2001-től a munkacsoport terbe vette az időarányos (real time) PCR valamint a DNS-chip technológia bevezetését is. A kombinált vírus-baktérium diagnosztikai módszerek egyidejű alkalmazása a diagnosztikai cél.

• A program vezető oktatói

Dr. Antal Magda, főosztályvezető főorvos, CSc.

Fodor József Országos Közegészségügyi Központ Országos Élelmezés és Táplálkozástudományi Intézete, Tel: 215 065, Fax: 215-1545, Email: h13111sel@ella.hu

Dr. Buda Béla, egyetemi docens, PhD.

Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., Tel: 210-1953

Dr. Berencsi György, főosztályvezető, CSc.

Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ, 1097 Budapest, Gyáli út 2-6.,

Email: berencsi@okil.joboki.hu

Tudományos érdeklődési terület: klasszikus és molekuláris virológiai diagnosztika, vírusrendszertan, a kórokozó képesség molekuláris mechanizmusai.

Dr. Farkas József, egyetemi tanár, az MTA tagja

Kertészeti és Élelmiszeripari Egyetem

Dr. Földes János, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Tel: 210-0278/1518

Tudományos érdeklődési terület: klinikai endokrinológia, pajzsmirigybetegek és csontbetegségek kutatása, radiojód izotóp kezelés alkalmazása.

Dr. Mészáros Judit, főiskolai tanár, CSc.

Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Főiskolai Kar, 1046 Budapest, Erkel Gyula u. 26. Tel: 369-1241, Email: meszarosj@pmed.hiete.hu

Tudományos érdeklődési terület: ápolástan, egészségnevelés.

Dr. Rontó Györgyi, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet (lásd: 6. Program)

Dr. Sótónyi Péter, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Igazságügyi Orvostani Intézet, 1093 Budapest, Üllői út 93., Tel: 215-7300, Email: sotpet@igaz.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: kardiopathológia, különböző típusú szivomkárosodások kísérletes in vivo és in vitro körülmények közötti vizsgálata, pásztázó elektronmikroszkópia, elemanalízis.

Dr. Szilágyi Géza, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ETK, Belgyógyászati és Geriátriai Klinika (lásd: 26. Program)

Dr. Sztanyik B. László, főigazgató, CSc

Országos Frédéric Joliot-Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, 1221 Budapest, Anna u. 5., Tel/Fax: 226-0026

Dr. Ungváry György, egyetemi tanár, főigazgató főorvos, DSc.

Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, 1096 Budapest, Nagyvárad tér 2., Tel: 215-5491, Fax: 215-6891, Email: mcph@elender.hu

Tudományos érdeklődési terület: kémiai biztonság, kémiai kockázatbecslés, specifikus embriotoxicitás, teratogenitás, major anomália, placenta barrier.

Dr. Zsolnay Béla, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, 1078 Budapest, Üllői út 78., Tel: 313-7856

• A program hallgatói és témavezetőik

Balogh Zoltán	1	Dr. Mészáros Judit
Belovai Lídia	ö	Dr. Szollár Lajos
Csapóné Erdősi Erika	1	Dr. Mészáros Judit
Dohán Orsolya	1 (a)	Dr. Szilágyi Géza
Drahoš Ágnes	1	Dr. Köteles György
Fekete Ildikó Tünde	ö	Dr. Szollár Lajos
Felméry Katalin	1	Dr. Mészáros Judit
Gorove László	1	Dr. Sótónyi Péter
Hornyak István	1	Dr. Mészáros Judit
Hubina Erika		átjelentkezett a 26. programba
Imrei György Zoltán	1	Dr. Sótónyi Péter
Karsai Mária	1	Dr. Mészáros Judit
Kiss Csaba	1	Dr. Zajkás Gábor

Koncz Julianna	l	Dr. Sótonyi Péter
Kovács Gábor	ö	Dr. Sótonyi Péter
Lásztity Natália	ö	Dr. Antal Magda
Nagy Imre	l	Dr. Ungváry György
Mangel László	l	Dr. Hidvégi Egon
Máthé Zsolt	l (a)	Dr. Ungváry György
Posgay Mária	l (a)	Dr. Ungváry György
Rudnai Péter	l	Dr. Ungváry György
Rurik Imre	l	Dr. Antal Magda
Sarkadi Nagy Eszter	ö	Dr. Szollár Lajos
Soósné Kiss Zsuzsanna	l	Dr. Mészáros Judit
Szaniszló Judit	l	Dr. Ungváry György
Szentmariay István	ö	Dr. Sótonyi Péter
Szerb Imre	l	Dr. Antal Magda
Tulkán Ibolya	l	Dr. Mészáros Judit
Ungvári Zoltán	ö (a)	Dr. Koller Ákos, Dr. Szollár Lajos
Vermes Gábor	l	Dr. Szollár Lajos
Zombori Judit	l	Dr. Mészáros Judit

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Fintor, Lou	e	Dr. Sótonyi Péter
Emlőrák-statisztikai kutatások magyarországi és USA-beli adatok alapján		
Madarasi Anna*	l	Dr. Antal Magda
A táplálkozás jelentősége a mucosviscidosis kórlefolyásában		
Musa M. El-Sageyer*	ö	Dr. Berencsi György
Virological and molecular characterisation of echovirus 11' (prime) strains isolated from the Hungarian epidemic in 1989		
Radácsi Andrea	ö	Dr. Szabolcs István
Jód- és szelénellátottság összefüggései a pajzsmirigy állapotával egyes életszakaszokban		
Takáts Imola Krisztina	ö	Dr. Szilágyi Géza
Klinikai endokrinológia		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Fejér György	l	Dr. Berencsi György
Dr. Hemangshu Podder	e	Dr. Sótonyi Péter
Dr. Mogyorósi András	e	Dr. Sótonyi Péter

A NEUROPSZICHIÁTRIAI MEGBETEGEDÉSEK NEUROBIOLÓGIAI ALAPJAI

(18. program)

Programvezető: DR. NAGY ZOLTÁN

A képzési program az agykutatás területén a biológiai tényezőktől a magatartáskutatásig kínál komplex, egymáshoz több ponton illeszkedő, de alprogramként is önálló kutatási lehetőségeket. A magas cerebrovaszkuláris eredetű morbiditás és mortalitás terelte a figyelmet az agyi keringés-zavarok kutatására. Mind a preklinikai kutatásban, mind a klinikai epidemiológiai vizsgálatokban számos új eredmény született. A program a hallgatókat jártassá teszi a stroke-kutatás új irányzataiban és módszertani alapot ad néhány további kutatási irányban. Az alprogram a molekuláris biológiai jellegű alapkutatástól a klinikai vizsgálatokon át az epidemiológiáig nyújt lehetőségeket. – Az epilepsziás megbetegedések hátterét képező működészavar feltárásában, etiológiai tényezőinek felismerésében és kezelésében az utóbbi évtizedben nagymértékű haladás tapasztalható. Ez a párhuzamosság azzal függ össze, hogy az epilepszia az ingerületi és gátló folyamatok fiziológias rendszerének egyik fontos kisiklási lehetősége. Tanulmányozása bepillantást nyújt az alapvető neuronhálózati, receptorfiziológiai és biokémiai összefüggésekbe, és igen nagy gyakorlati jelentőségű a népesség mintegy 0,5-1,0%-át kitevő epilepsziás betegcsoport patofiziológiájának további feltárásában és gyógyításában. A családi egyensúly egészséges (adaptív), ill. patológiás (diszfunkcionális) szintjeinek vizsgálata programunk jelentős kutatási iránya. A családi egyensúlyt megbontó életesemények, normatív (fejlődési) krízisek és stresszhatások, valamint a család(ok) döntési stratégiái konfliktushelyzetekben, ezek feltárása, a vizsgálatok módszertana, speciális interperszonális diagnosztikai eszközök adaptációja és fejlesztése a PhD. jelöltek vizsgálatainak fő területei.

• Alprogramok

I. Az agyfejlődésre és az öregedésre ható endogén és exogén tényezők pathomechanizmusának kutatása

Alprogramvezetők: Dr. Sándor Péter és Dr. Nyakas Csaba

Téma: A perinatális agykárosodás funkcionális következményei az agy fejlődésére és az öregedésre

II. A stroke – vagy egyéb organikus károsodás – következtében jelentkező kognitív és viselkedészavarok kialakulásának, kezelésének neuropszichológiai megközelítése

Alprogramvezető: Dr. Nagy Zoltán

Témák: Doppler-duplex scan, TCD vizsgálatok agyérbetegeknél. Alvásvizsgálatok stroke betegeknél. Mikrokeringés, vér-agy gát vizsgálatok ischaemiában. Stroke-epidemiológia. Endothel-vizsgálatok neuroimmunológiai kórállapotokban. Az MR vizsgálatok szerepe és jelentősége stroke-ban, különös tekintettel a funkcionális MR diagnosztikai értékére.

III. Az epilepszia korai felismerésének, pathomechanizmusának és terápiájának kutatása

Alprogramvezetők: Dr. Halász Péter, Dr. Bagdy György és Dr. Rajna Péter

Témák: Az epilepsziadiagnosztika korszerű módszerei.

IV. Agysérült csecsemők epilepsziás folyamatfejlődésének kutatása elektrofiziológiai és neuroimaging módszerekkel

Alprogramvezető: Dr. Katona Ferenc

Téma: Csatlakozás az epilepsziás megnyilvánulások evolúciójának vizsgálataihoz.

V. Hormon- és peptidvizsgálatok epilepsziában (-)

Alprogramvezető: Dr. Arató Mihály

Témák: Különböző típusú epilepsziás rohamok után mérhető hormonváltozások vizsgálata. Somatostatin szerepének vizsgálata temporális lebeny epilepsziában. Hiposzexualitás vizsgálata temporális epilepsziában.

VI. Az interperszonális kapcsolatok szerepe a pszichiátriai zavarok kifejlődésében és gyógyításában

Alprogramvezetők: Dr. Füredi János, Dr. Hunyady György és Dr. Bagdy Emőke

Témák: Az interperszonális kapcsolatok befolyása az affektív és a szorongásos spektrum zavaraira. Az

interperszonális kapcsolatok, a családi kommunikáció manifeszt és rejtett üzeneteinek vizsgálata különféle metodikákkal és pszichometrikus eljárásokkal.

VII. Az intrauterin hipoxiát követő neurológiai, endokrinológiai és anyagcserezavarok

Alprogramvezető: Dr. Doszpod József

Témák: Lepényi elégtelenség, retardáció. Epilepszia és terhesség. A cukorbetegség (IDDM, GDM) befolyása a lepényi működés fiziológiájára (endokrin- anyagcsere-oxidáció). Koraszülés és intrauterin hypoxia.

VIII. Alvászavarok és alvásreguláció kutatása

Alprogramvezető: Dr. Halász Péter

IX. Neuropszichiátriai megbetegedések farmakoterápiájának kutatása

Alprogramvezető: Dr. Bagdy György

• A program vezető oktatói

Dr. Arató Mihály, DSc.

Témák: Az interperszonális kapcsolatok befolyása az affektív- és a szorongásos spektrum zavaraira. Különböző típusú epilepsziás rohamok után mérhető hormonváltozások vizsgálata. Somatostatin szerepének vizsgálata temporális lebeny epilepsziában.

Dr. Bagdy Emőke, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, ETK, Klinikai Pszichológia Koordináló Tanszék, Tel: 200-2459

Dr. Bagdy György, egyetemi tanár, DSc.

OPNI Kísérleti Kutató Laboratóriuma

Témák: A generalizált temporális és frontális epilepsziák pathomechanizmusának vizsgálata. Stresszel kapcsolatos és affektív betegségek pathomechanizmusának és terápiájának kutatása.

Dr. Doszpod József, egyetemi tanár, PhD.

Simmelweis Egyetem, ETK, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, 1135 Budapest, Szabolcs u. 33-35.

Dr. Füredi János, egyetemi tanár, CSc.

Simmelweis Egyetem, ETK, Pszichiátriai Tanszék, 1021 Budapest, Nyéki út 10-12.

Témák: A makroszociális közegek és mozgások hatása a családi rendszerekre és azok zavarára. A skizofrénia kapcsolata a családok érzelmi kifejezésével és az elvárásokkal. Egyes pszichés zavarok családdinamikai megközelítése.

Dr. Halász Péter, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, ETK, Neurológia Tanszék, 1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 116.

Téma: Az epilepszia gyógyszeres- és műtéti kezelésének új lehetőségei.

Dr. Hunyady György, egyetemi tanár, DSc.

ELTE, BTK, Pszichológiai Intézet, 1064 Budapest, Izabella u. 46. Tel: 322-3815, Fax: 342-2109, Email: hunyady@izabell.elte.hu

Tudományos érdeklődési terület: társadalomlélektan

Dr. Katona Ferenc, osztályvezető főorvos, DSc.

Szabadsághegyi Gyermekgyógyintézet

Dr. Nagy Zoltán, egyetemi tanár, DSc.

Agyérbetegségek Országos Központja, 1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 116., Tel/Fax: 391-5440

Dr. Nyakas Csaba, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, ETK, Klinikai és Kísérleti Orvosi Laboratóriumi Intézet, 1135 Budapest, Szabolcs u. 35.

Tudományos érdeklődési terület: agyi glucocorticoid és minerolocorticoid receptorok szerepe az endokrin regulációban és különböző kóros állapotokban.

Dr. Rajna Péter, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Psychoterápiás Klinika (lásd: 13. Program)

Dr. Sándor Péter, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató és Humán Élettani Intézet (lásd: 5. Program)

• *A program hallgatói és témavezetőik*

Ágoston Gabriella	1 (a)	Dr. Füredi János
Aszalós Zsuzsa	1 (a)	Dr. Nagy Zoltán
Baranyai Árpád	1	Dr. Nagy Zoltán
Barsi Péter	1 (a)	Dr. Halász Péter
Bauer Viktor	1	Dr. Kálmánchey Rozália
Belső Nóra	1	Dr. Szádóczky Erika
Bódizs Róbert Zoltán	ö	Dr. Halász Péter
Clemens Zsófia	ö	Dr. Halász Péter
Fazakas Tünde	ö	Dr. Bagdy György
Graf Márton	1	Dr. Bagdy György
Havas László	1	Dr. Halász Péter
Jakus Rita	ö	Dr. Bagdy György
Juhász Gabriella	ö	Dr. Bagdy György
Juhos Vera	1	Dr. Halász Péter
Juranovics Johanna	ö	Dr. Füredi János, Dr. Szádóczky Erika
Kántor Sándor	ö	Dr. Halász Péter, Dr. Bagdy György
Kiss Kitty	ö	Dr. Füredi János, Dr. Szádóczky Erika
Koska Péter	ö	Dr. Nagy Zoltán
Kovács Mónika	ö	Dr. Füredi János, Dr. Szádóczky Erika
Mede Katalin	ö	Dr. Nagy Zoltán
Orbay Péter	1 (a)	Dr. Nagy Zoltán
Óváry Csaba	1 (a)	Dr. Nagy Zoltán
Penke Zsuzsa	1 (a)	Dr. Nyakas Csaba
Pestality Péter	1	Dr. Szádóczky Erika
Péterné Sasvári Mária	1	Dr. Nyakas Csaba
Pongrácz Endre	1 (a)	Dr. Nagy Zoltán
Simon László	ö	Dr. Nagy Zoltán
Szabados Péter	1	Dr. Halász Péter
Szabó András	1	Dr. Kálmánchey Rozália
Szabó Géza	1	Dr. Nagy Zoltán
Szabó Judit	1	Dr. Pataky Ilona
Szakács Zoltán	1	Dr. Halász Péter
Szegedi Norbert	1 (a)	Dr. Nagy Zoltán
Szilágyi Géza	1	Dr. Nagy Zoltán
Szirmai Ágnes	1	Dr. Nagy Zoltán
Szólics Miklós	1	Dr. Kenéz József
Szűcs Anna	1 (a)	Dr. Nagy Zoltán
Tőrő Krisztina	1	Dr. Füredi János
Turányi Eszter	1 (a)	Dr. Halász Péter, Dr. Katona Ferenc
Varga Gábor	1	Dr. Bagdy Emőke
Zrubka Zsombor	1	Dr. Szádóczky Erika

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Csányi Attila	1	Dr. Nagy Zoltán
Arteria carotis communis intima-media cardiovascularis rizikótényezőkkel való kapcsolata		
Filakovszky János	ö	Dr. Halász Péter
Tüske-hullám minta előfordulására ható tényezők vizsgálata klinikai és kísérleti körülmények között		
Hortobágyi Tibor	1	Dr. Nagy Zoltán
Neuroprotekción az agyi ischemiában		

Janszky József	e	Dr. Halász Péter
Epileptogén leasiók szerepe az interiktális és iktális epilepsziás működészavar kialakulásában		
Kecskés István	e	Dr. Szádóczy Erika
Drogfogyasztás és szorongásos zavarok összefüggései		
Major Ottó	l	Dr. Nagy Zoltán
Kísérletes gammakés-kezelés		
Mirnic Zsuzsanna	ö	Dr. Halász Péter
Epilepszia, életminőség és megküzdés		
Pánczél Gyula	l	Dr. Nagy Zoltán
Az agyi vasoregulatio vizsgálata: vasoreaktivitás és vasoneuronális „coupling“		
Treuer Tamás	l	Dr. Szádóczy Erika
Az impulzuskontroll zavarok neurobiológiai és interperszonális vizsgálata		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Szikora István	l	Dr. Nagy Zoltán
Dr. Harkány Tibor	ö	Dr. Nyakas Csaba

A HUMÁN MOLEKULÁRIS GENETIKA ÉS GÉNDIAGNOSZTIKA ALAPJAI

(19. program)

Programvezető: DR. FALUS ANDRÁS

A biológiai és ezen belül az öröklődésbiológiai ismeretek területén ma már gyakorlatilag elképzelhetetlen, hogy a kérdésfeltevésekben, metodikai rendszerekben, az eredmények értékelésében és a következtetések szintézisében ne jelenjen meg a molekuláris genetika. A transzgenikus, illetve a génilövéses („knock-out“) eljárások az in vivo genetikai kísérletek elvileg új útját jelentik. Doktori programunk számos orvosi biológiai tudományterület (immunológia gyulladás, magzati géndiagnosztika, gyermekgyógyászat, igazságügyi orvostan, atherosclerosis, apoptózis, molekuláris patológia, onkológia, hematológia, dermatológia) vonatkozásában tart kurzusokat, és végzi doktorandusz hallgatók oktatását. A diagnosztikai és génterápiás kérdések mellett (elsősorban immunológiai, molekuláris sejtbiológiai) határterületi kérdések is doktori programunk figyelmének központjában állnak. Alapvető célunk a molekuláris genetika szemléletének és metodikarendszerének valamint az orvostudomány egyes kérdéseinek egybefüggő posztgraduális oktatása.

• Alprogramok

I. Jelátviteli folyamatok molekuláris genetikája gyulladáscsökkentő citokinek és receptoraik kölcsönhatása nyomán

Alprogramvezető: Dr. Falus András

Az embrionális máj fejlődésének, illetve a máj regenerációs folyamatainak szabályozása autokrin és parakrin mediátorokkal, a jelátviteli rendszerek egyedi összehasonlítása. JAK kinázok és stat fehérjék DNS polimorfizmusa a LIF és az interleukin-6 mediált folyamatokban. Szolubilis citokin receptorok jelátviteli folyamatai az egyedfejlődésben.

II. Magzati géndiagnosztika a monogénesen öröklődő betegségek megelőzésére

Alprogramvezető: Dr. Papp Zoltán

III. Géndiagnosztikai eljárások a klinikai gyermekgyógyászati gyakorlatban

Alprogramvezető: Dr. Fekete György

IV. A DNS-analízis használata a büntető és igazságszolgáltatási rendszer keretén belül

Alprogramvezető: Dr. Sóttonyi Péter

V. Az atherosclerosis genetikai kérdései

Alprogramvezető: Dr. Romics László

VI. A corticosteroid receptorok, a p53 és bcl-2 onkogének jelentősége a corticosteroidok által kiváltott apoptózisban acut lymphoid leukaemia esetén

Alprogramvezető: Dr. Szende Béla

VII. Molekuláris patológia

Alprogramvezető: Dr. Kopper László

Proteoglikánok szerepe lymphoproliferatív folyamatokban; stromaképződés a daganatokban; patológiai diagnosztika, a metodikák alkalmazási lehetőségei, pl. gének kimutathatósága, módszerek: dot/slot blot, Southern, RFLP PCR, in situ hibridizáció (beleértve FISH), próba: kromoszomális vagy specifikus gén (DNS, RNS) – példák: idegen DNS jelenléte, kromoszómák számbeli eltérései, gének szerkezeti zavarai, génátrendeződés, szövettípusozás és egyének azonosítása (hipervariábilis régiók), gének expressziója, módszerek: Northern, dot blot, RT PCR, in situ hibridizáció, in situ RT PCR.

VIII. A sejtsztódás szabályozási mechanizmusai

Alprogramvezető: Dr. Marcsek Zoltán

A sejtciklus különböző fázisaiban a Waf-1/p53/PCNA/ciklin/cdk-k expressziójának változása, Northern és Western technikákkal. A humán 3-as kromoszóma rövid karjára lokalizált tumor szuppresszor gén (génsoport) azonosítása. 3p21 ismert és új génjeinek expressziója tumorokban és in vitro sejtciklus modellrendszeren (nem-transzformált sejtvonalakon) az itt lokalizált tumor szuppresszor gén ill. génsoport azonosítására. Az in vitro sejtciklus modellrendszer különböző

állapotaiban eltérő expressziót mutató gének cDNSeinek azonosítása, izolálása RT-DD (reverz transzkriptáz – differenciál display) szekvencia analízis, Northern, Western módszerekkel.

IX. Ismeretlen génszekvencia felderítése egészséges és kóros emberi sejtekben

Alprogramvezető: Dr. Czinner Antal

A PhD. ösztöndíjas feladata egy olyan eljárás kifejlesztése, melynek segítségével eddig még teljesen fel nem tárt humán gének szerkezetére lehet fényt deríteni. Ehhez több olyan módszert kell kidolgozni, illetve alkalmazni, melynek műszeres háttere a laboratóriumban rendelkezésre áll, s melyek szorosan hozzátartoznak a modern molekuláris biológiához.

X. Molekuláris genetikai módszerek alkalmazása immunhematológiai betegségek diagnosztikájában

Alprogramvezető: Dr. Földi János

Minimális maradék leukémiák molekuláris genetikai meghatározása, klonogenitással való összefüggése, klinikai jelentősége. Donor sejt megtapadása, a kevert kimerizmus vizsgálata csontvelő-transzplantációt követően nagyérzékenységgű génamplifikációs módszerrel. Monoklonális sejtpopuláció molekuláris genetikai vizsgálata bőrgyógyászati betegségekben. TLX gén restrikciós polimorfizmusának vizsgálata populációban és habituális spontán vetelőknél, preventív diagnosztikai alkalmazás. HLA E és G gének polimorfizmusának vizsgálata populációban és jelentősége egyes betegségekben ill. allogén csontvelő-átültetésben.

XI. Immundermatológia

Alprogramvezető: Dr. Kárpáti Sarolta

• A program vezető oktatói

Dr. Czinner Antal, egyetemi tanár, CSc.

Semmelweis Egyetem, ETK, I. Gyermekgyógyászati Tanszék, Heim Pál Kórház, Tel: 210-0736, Email: czinner@heim.sote.hu

Dr. Falus András, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Nagyvárud tér 4., 210-2929, Email: faland@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: gyulladáscsökkentő citokinek, citokinreceptorok (gp 130 típusú) kifejeződés és jelátvitel, genetikai polimorfizmus és reguláció. A hisztamin jelentősége az immunválaszban és sejtproliferációban. DNS diagnosztika, DNS chip módszer, molekuláris fejlődésbiológia, proliferáció és tumorigenesis molekuláris biológiája, adhaesiós fehérjék molekuláris biológiája, proliferációs és tumormarkerek, molekuláris genetikai, citokinek, cytokin receptorok, jelátvitel, hisztamin, hisztidin dekarboxiláz.

Dr. Fekete György, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Tel: 218-6844, Email: fekgyo@gyer2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: MDR, CF, molekuláris metodikák, ABC fehérjék, CF, CAH, CGD, gyermekgyógyászati molekuláris genetikai.

Dr. Földi János, diagnosztikai igazgató, CSc.

Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet, 1113 Budapest, Daróczi u. 24. Tel: 372-4342, Email: foldi@ohii.bohii

Tudományos érdeklődési terület: haemoglobinopathiák, B és T sejt leukaemiák molekuláris biológiai, genetikai kutatása, haematológiai betegségek molekuláris genetikai diagnosztikája.

Dr. Kárpáti Sarolta, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Bőr- és Nemikórtani Klinika, 1085 Budapest, Mária u. 41, Tel: 266-0465/5753, Email: karsar@bor.sote.hu

Téma: dermatológiai kórképek mechanizmusának vizsgálata molekuláris genetikai eljárásokkal

Dr. Kopper László, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, (lásd: 3. Program)

Témák: patológiai diagnosztika. Proteoglikánok szerepe lymphoproliferatív folyamatokban. Stromaképződés a daganatokban.

Dr. Marcsek Zoltán, CSc.

OKI, 1097 Budapest, Gyáli út2-6., Email: marcsek@microbi.hu

Tudományos érdeklődési terület: tumorgenetika, DNS mutációk, p53, Wilms-tumor. *Témák:* a humán 3-as kromoszóma rövid karjára lokalizált tumor szuppresszor gén (gécsoport) azonosítása, 3p21 ismert és új géneinek expressziója tumorokban. A sejtciklus különböző fázisaiban a Waf-1/p53/PCNA/ciklinek/cdk-

k expressziójának változása, Northern és Western technikákkal. Az in vitro sejtciklus modellrendszer különböző állapotaiban eltérő expressziót mutató gének cDNS-einek azonosítása, izolálása RT-DD (reverz transzkriptáz – differenciál display) szekvencia analízis, Northern, Western módszerekkel.

Dr. Papp Zoltán, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, (lásd: 12. Program)

Dr. Romics László, egyetemi tanár, az MTA tagja

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, 1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.

Tudományos érdeklődési terület: igazságügyi orvostani DNS diagnosztika, VNTR, atherosclerosis, humán genetikai, ApoE, lipidgenetika

Dr. Sóttonyi Péter, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Igazságügyi Orvostani Intézet (lásd: 17. Program)

Dr. Szende Béla, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet (lásd: 3. Program)

Téma: a corticosteroid receptorok a p53 és bcl-2 oncogének jelentősége a corticosteroidok által kiváltott apoptózisban, acut lymphoid leukaemia esetében.

• A program hallgatói és témavezetőik

Bélteki Gusztáv	ö	Dr. Falus András
Csikós Márta	ö	Dr. Kárpáti Sarolta
Désaknai Szilvia	l	Dr. Sáfrány Géza
Fenyvesi András	l	Dr. Falus András
Ferenczi Anna	l (a)	Dr. Fekete György
Gadó Klára	l	Dr. Falus András
Győri Ildikó	ö	Dr. Falus András
Hegy Krisztina	ö	Dr. Tóth Sára
Héninger Erika	l	Dr. Hegyesi Hargita
Holub Marianna	l	Dr. Falus András
Késmárszky Róbert	l	Dr. Bujdosó György
Klementis Ildikó	l (a)	Dr. Papp Zoltán
Kozma Gergely	l	Dr. Czinner Antal
Nagy Adrienne	l	Dr. Szalay Csaba
Novák István	ö	Dr. Falus András
Ortutay Zsuzsanna	ö	Dr. Buzás Edit
Pálfi Zsuzsanna	l	Dr. Kárpáti Sarolta
Pék Mónika	ö	Dr. Czinner Antal
Pós Zoltán	ö	Dr. Tóth Sára
Rácz Gábor Zoltán	l	Dr. Varga Gábor
Sárdy Miklós	l	Dr. Kárpáti Sarolta
Scheiber Dóra	ö	Dr. Fekete György
Szén Levente	l	Dr. Váradi András
Szőcs Hajnal Irén	l	Dr. Kárpáti Sarolta
Váczai András	ö	Dr. László Valéria

• Fokozatszerzésre jelentkező doktoranduszok, témáik és témavezetőik

Becker Krisztina	l	Dr. Kárpáti Sarolta
Az ichthyosisok ultrastrukturális és genetikai vizsgálata		
Bodó Imre*	e	Dr. Falus András
A celluláris immunitás vizsgálata májátültetést követő donorsejtes leukémiában, egy in vitro modellrendszeren és SLE-ben		
Burghardt Beáta	l	Dr. Marcsek Zoltán
Szabályozó peptidek expressziója és szerepük a sejtosztódás szabályozásában pancreas adenokarcinóma sejtvonalakban		
Cserhalmi Péter	e	Dr. Falus András
Örökletes bőrgyógyászati megbetegedések genetikai vizsgálata		

- Csermely Gyula** I Dr. Marcsek Zoltán, Dr. Falus András
HPV-fertőzőtség virológiai és genetikai vonatkozásainak vizsgálata
- Garami Miklós** I Dr. Fekete György
A genotípus vs. fenotípus összehasonlítása, genetikai heterogenitás tudományos elemzése gyermekkori megbetegedésekben
- Horváth Barbara** ö Dr. Tóth Sára
Egér embrionális őssejtvonalakon (R1, CP1, DO27) az IL-6 családba tartozó citokinek hatására következő jelátviteli folyamatok vizsgálata
- Keresztúri László** I Dr. Sótonyi Péter
A DNS-analízis használata az igazságszolgáltatási rendszer keretén belül
- Kriván Gergely** I Dr. Falus András
Csontvelő-transzplantáció gyermekkorban malignus és nem malignus betegségekben. Klinikai és immunológiai szempontok.
- Lászik András** I Dr. Falus András
A DNS analízis használata a büntető és igazságszolgáltatási rendszeren belül
- Lázárné Molnár Eszter** ö Dr. Tóth Sára
Az IL-6 és a hisztamin szerepe a melanoma autokrin szabályozásában
- Nemes László** I Dr. Váradi András
Haemostasis zavarok molekuláris genetikája
- Orsó Evelin Katalin** e Dr. Falus András
Intracellular cholesterol homeostatis and membrane traffic: implications to ABCA1 function
- Pénzes Mária** I Dr. Gyódi Éva
A HLA-E és HLA-G gén polimorfizmusa
- Szeberényi Júlia** ö Dr. Falus András
Intracelluláris hisztamin szerepe a fehérvérsejtek differenciálódásában
- Varga Valéria Lia** ö Dr. Tóth Sára
Az IL-6 jelátviteli folyamat gátlása antiszensz oligonukleotidok alkalmazásával
- Várkonyi Judit*** I Dr. Császár Albert
A citoszztatikumok karcinogenitásának, a daganatos megbetegedés kockázatának és a malignus transzformációnak néhány kérdése a hematológiai gyakorlatban

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

- Dr. Abdel-Salam, Ghada Mohamed**
El-Hossiny ö Dr. Czeizel Endre
- Dr. Igaz Péter** I Dr. Falus András
- Dr. Szalai Csaba** I Dr. Falus András
- Dr. Szalai Zsuzsa** I Dr. Falus András

ELMÉLETI ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA

(20. program)

Programvezető: DR. GERGELY PÉTER

• Alprogramok

I. Az immunreguláció és a citokinek szerepe autoimmun betegségek pathomechanizmusában.

Alprogramvezető: Dr. Gergely Péter

Az autoimmun betegségek etiológiája ismeretlen, pathogenezisüket is sok tekintetben homály fedi. Az alprogram célja elsősorban a betegségekben észlelhető kóros immunreguláció, ezen belül is főleg a citokinek (pl. interleukin-1, tumor nekrozis faktor-alfa, növekedési faktorok stb.) pathogenetikai szerepének vizsgálata. A kóros immunfolyamatok alapos megismerése utat nyithat azok gyógyszeres befolyásolásához. Az immunregulációt, illetve a citokinek termelését és hatását befolyásoló anyagoknak egy részét ma már nemcsak kísérletes körülmények között vizsgáljuk, hanem a gyógyításban is alkalmazzuk. Az így szerzett ismereteknek tehát közvetlen klinikai haszna is van.

II. Az asthma bronchiale pathogenezise (-)

Alprogramvezető: Dr. Nagy Lajos

Az asthma bronchiale komplex betegség. Az azonnali (I.) típusú allergiás folyamatok fontos szerepet játszanak legtöbb formájának pathogenezisében. Az ugyancsak IgE-által kiváltott késői reakció mechanizmusa kevésbé tisztázott. A polymorphonukleáris sejtek (többek között az eosinophil granulocyták), a vascularis endothél adhéziós molekulái, az accumulálódó sejtek termékei, a lymphocyták és az általuk termelt citokinek valamennyien fontos szerepet játszanak a késői fázis kialakulásában és fenntartásában. A késői fázis pathomechanizmusának ismerete a krónikus allergiás betegségek tüneteinek magyarázatául szolgál és segít a helyes kezelési elvek kialakításában. A program e területek vizsgálatát tűzi ki célul.

III. Helicobacter pylori okozta gyomorbetegségek immunpathomechanizmusa; immundiagnosztikus lehetőségek

Alprogramvezető: Dr. Fekete Béla

Számos tanulmány igazolja, hogy a Helicobacter pylori jelenléte a gyomorban összefüggésben van a krónikus antrum gastritis, valamint az ulcus, illetve valószínűleg a gyomorrák és a primer gyomor lymphoma kialakulásával. A pathomechanizmusban bizonyított a különféle fehérvérsejtek, az antitestek és citokin faktorok szerepe. Így a Helicobacter pylori fertőzéssel kapcsolatos helyi és általános immunológiai reakciók vizsgálata perspektivikusnak látszik mind a diagnosztika, mind a terápia (pl. vaccina) szempontjából.

IV. Immunpathológiai folyamatok szerepe az AIDS pathomechanizmusában

Alprogramvezető: Dr. Horváth Attila

A humán immundeficiencia vírus (HIV) infekció a fertőzöttek többségében krónikus formában zajlik, átlagosan egy évtized telik el a fertőződés és az AIDS tüneteinek megjelenése között. Ez alatt a látens fázis alatt azonban igen sok kóros folyamat zajlik le, melyeknek végeredménye az immunrendszer olyan mérvű pusztulása, amely már nem teszi lehetővé a szervezet hatékony védekezését egyes infekciókkal, illetve daganatos betegségekkel szemben. A legújabb irodalmi adatok szerint paradox módon maga az immunrendszer is résztvesz saját HIV-indukált elpusztításában autoimmun folyamatok, a fertőzést elősegítő antitestek keletkezése, illetve a HIV által okozott regulációs rendellenességek révén. Egyre világosabbá válik az, hogy a HIV fertőzés pathomechanizmusát nem lehet leegyszerűsített módon, a HIV direkt sejtpusztító hatása révén megmagyarázni. A HIV-fertőzés progresszióját elősegítő közvetett mechanizmusok megismerésére irányuló kutatómunka az elmúlt évek során egyre intenzívebbé válik, azonban még igen sok kérdés vár tisztázásra.

V. Az immunválasz „network“ szabályozása egészséges és kóros immun-rendszerekben. Cytokinek, receptorok, jelátvitel, génreguláció egészséges és kóros immunregulációban

Alprogramvezető: Dr. Falus András

A cytokinek szolubilis fehérjemolekulák, melyek döntő szerepet játszanak a sejtek közti kommunikáció összetett folyamataiban. Ez a számos elemből álló rendszer (ma mintegy 80 citokint ismerünk, többségük már genetikailag klónozott formában áll rendelkezésre) bonyolult tér- és időbeli hálózatot képez, hiszen egymás termelődését és hatását is befolyásolni tudják. A citokinhálózat biológiai funkciójának megértése nem lehetséges a citokinreceptorok felépítésének és működésének, valamint a sejten belüli jelátviteli folyamatok és a génexpresszió molekuláris szabályozásának megértése nélkül. A citokinhálózat, mely szoros, kétoldalú regulatív kapcsolatban áll a neuroendokrin rendszerrel, az immunológiai és gyulladásos folyamatok minden részében, így az antigén specifikus és nem-specifikus részében, az antigén felismeréstől annak semlegesítéséig, valamint a serkentő és gátló szabályozásban is egyaránt kulcsszerepet játszik. Az elmúlt 3-5 évben a cytokinek, receptoraik vizsgálata a klinikai immunológiai kutatás egyik központi célpontjává vált, a citokinhálózat tanulmányozása egészségesekben és a legkülönbözőbb kórfolyamatokban ma már immunológiai gondolkodásunk szerves részét képezi.

VI. Exogén és endogén tényezők hatása az immunológiai aktivációra és regulációra

Alprogramvezető: Dr. Fekete Béla és Dr. Petrányi Győző

Az élő szervezetek immunvédekezése genetikailag programozott önálló és a sejtek együttműködésén alapuló folyamat, melynek célja az „idegen“ fehérjékhez kötött exogén, vagy endogén károsító hatások közömbösítése és elhárítása. Tekintettel arra, hogy az immunmechanizmusokat nem elsősorban idegi, vagy hormonális irányítás szabályozza, alapvetően fontos az immunrendszer önregulációja, mely egyrészt a sejtek ligand-receptor kapcsolatain, másrészt szolubilis faktorok és cytokinek kaszkád hatásán alapszik. A sejtegyüttműködések különböző formái és a sejtaktiváció, mint az immunreguláció egyik alapfolyamata, azonban érzékenyen reagál exogén és endogén hatásokra fokozott, vagy csökkent működéssel. Mivel a környezeti hatás egyre jobban érvényesül az élő szervezetekben az immunrendszer érintettségének és ezirányú reakcióképességének modellvizsgálata alapvetően fontos. Ezt tűzte célul a doktori képzési program az alábbi területeken: A sejtmembrán legfontosabb jelátviteli folyamatai és azok szerepe az aktivációban, módosítási lehetőségeinek genetikai és biokémiai alapjai. Klasszikus ligand-receptor kapcsolat regulációs lehetőségei a humán immundeficiencia vírus (HIV) és receptora (CD4) modell vizsgálataival és klinikai következményeinek nyomkövetésével. Malignus folyamatok immunológiai regulációja különös tekintettel az ősi receptor és killer működésre (NK), az immunstimuláció lehetőségére, a myeloablatív kezelések immunregenerációs következményére, a graft versus leukémia „kialakíthatóságára“.

• A program vezető oktatói

Dr. Falus András, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet (lásd: 19. Program)

Dr. Fekete Béla, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, III. Belgyógyászati Klinika, 1125 Budapest, Kútvölgyi út 4., Tel: 356-9573, Email: serendip@kut.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Helicobacter pylori, krónikus gastritis, IgE, autoimmunitás, neoplasia. *Témák:* Az immunválasz regulációja malignus folyamatokban. Krónikus gyulladások szerepe a daganatok kialakulásában.

Dr. Gergely Péter, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Központi Immunológiai Diagnosztikai Laboratórium, 1085 Budapest, Mária u. 41, Tel: 317-2504, Email: gergely@bel2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: autoimmun betegségek kezelése, diagnosztikája, autoantitestek, immunmoduláció, immunstimuláció. *Témák:* A szepszis immunterápiájának lehetőségei. Gyökfogyó vegyületek immunológiai hatásai. Prognosztikai jelzők reumatoid arthritisben. Szulfhidril vegyületek immunstimulációs hatásai.

Dr. Horváth Attila, egyetemi tanár, CSc.

Semmelweis Egyetem, Bőr- és Nemikórtani Klinika, 1085 Budapest, Mária u. 41, Tel: 266-0465, Fax: 267-6974

Tudományos érdeklődési terület: STD, HIV, AIDS, autoimmun betegségek, allergiás bőrbetegségek – *Témák:* A HIV antitest szűrés során talált ál-pozitív reakciók keletkezési mechanizmusának vizsgálata. A HIV fertőzés immunológiája.

Dr. Nagy Lajos, egyetemi docens, habil., DSc.

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika

Tudományos érdeklődési terület: asthma bronchiale diagnózisa, terápiája, pathogenesisise, eosinophil sejtek.

Dr. Petrányi Győző, egyetemi tanár, az MTA tagja

Semmelweis Egyetem, ETK, Immunológiai Tanszék, 1113 Budapest, Daróczi u. 24., Tel/Fax: 209-2311

Tudományos érdeklődési terület: transzplantáció, MHC, HLA tipizálás, immunszuppresszió.

• *A program hallgatói és témavezetőik*

Apáti Ágota	1	Dr. Sarkadi Balázs
Csiszár Anna	ö	Dr. Pócsik Éva
Dervaderics Mária	1 (a)	Dr. Füst György
Hidvégi Bernadett	ö	Dr. Gergely Péter
Horváth Laura	1	Dr. Füst György
Ilonczai Larissza	1	Dr. Gergely Péter
Iványi Zsolt	1	Dr. Gergely Péter
Kalmár Lajos	ö	Dr. Tordai Attila
Kelemen Péter	1	Dr. Gergely Péter
Nagy György	ö	Dr. Gergely Péter
Palkonyai Éva	1	Dr. Gergely Péter
Rugonfalvi Kiss Szabolcs	ö	Dr. Füst György
Simsa Péter	1	Dr. Földi János
Szakonyi József	1	Dr. Gergely Péter
Ujfalussy Ilona	1 (a)	Dr. Gergely Péter
Vajna Réka Mária	ö	Dr. Fekete Béla
Vatay Ágnes	ö	Dr. Füst György
Veres Amarilla	ö	Dr. Füst György
Viczián Ágnes	1	Dr. Fekete Béla

• *Fokozatszerzésre jelentkező doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Klein Izabella	ö	Dr. Sarkadi Balázs
Öröklődő betegségek molekuláris genetikai diagnosztikája		
Nagy Eszter	ö	Dr. Gergely Péter
Szulfhidril vegyületek hatása az apoptózisra		
Padányi Ágnes*	1	Dr. Gyódi Éva
A transzfúzió által kiváltott szuppresszív reguláció jelentősége a transzplantációs és a reprodukciós immunológiában		
Rojkovich Bernadette*	1	Dr. Gergely Péter
A rheumatoid arthritis aktivitását és kimenetelét jelző prognosztikai tényezők vizsgálata		
Végh György	e	Dr. Gergely Péter
A protoonkogének és tumorszuppresszor gének szerepe és kifejeződése a terhességi trofoblaszt tumorokban és a normál leányban		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Dérfalvi Beáta	ö	Dr. Falus András
Dr. Farkas Henriette	1	Dr. Füst György
Dr. Milosevits János	1	Dr. Gergely Péter
Dr. Prohászka Zoltán	1	Dr. Füst György

KRÓNIKUS BETEGSÉGEK GYERMEKKORI PREVENCIÓJA

(21. program)

Programvezető: DR. TULASSAY TIVADAR

A krónikus betegségek kezdete nem határozható meg teljes biztonsággal. A rizikótényezők kimutatása a betegségek prevenciójának alapfeltétele. A program azokkal a kutatási területekkel foglalkozik, amelyek a felnőttkori kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szempontjából kiemelt jelentőségűek, valamint, amelyeknél a rizikótényezők felismerése és eliminálása a későbbi életkorok maradandó károsodását megelőzheti. A kardiovaszkuláris betegségek patogenezisében kiemelt jelentőségű a nátriumháztartás és annak sejt szintű szabályozása. A kutatás a Na/K/ATP-ase enzim aktivitásváltozását, strukturális eltéréseit és genetikai szabályozását célozza meg a nátriumháztartás eltéréseit mutató betegségekben. Az inzulinfüggő cukorbetegségben központi kérdés a késői éreltérések és a hypertonia kialakulásának megelőzése. Az idült vesebetegség és a kardiovaszkuláris eltérések-, valamint az urémia és a csontanyagcsere-zavar összefüggését vizsgáló program a vese szabályozó szerepét helyezi a középpontba az érelváltozások és a csontszerkezet deformitásai szempontjából. A koraszülöttség és az alkalmazott kezelések számos késői szövődményt és veszély-állapotot rejtenek magukban. Az oxygen kezelés káros mellékhatásai az oxidatív gyökök felszaporodásával hozhatók összefüggésbe. E kutatási program teljesen új megközelítést kínál a multifrekvenciás bioelektromos impedancia analízis felhasználásával. A képzési program további négy, heterogénnek tűnő alprogramjában közös vonás, hogy mindegyikben dominál a rizikófaktorok kiszűrése és ezzel az életminőség javítása. Az újszülött és koraszülött veleszületett vizeletfolyási zavarainak vizsgálata az alapvető ismeretek megismerésén túl közvetlen gyakorlati hasznot is jelent: a műtéti korrekció optimális idejének és kivitelezésének megállapítását. A csecsemőkori atópiás légúti megbetegedéseknek a környezetszennyeződéssel arányosan növekvő száma aláhúzza a természetes lefolyás és patomechanizmus megismerésének fontosságát. A gyermek-gasztroenterológia kérdései az ételallergének szerepét, valamint a bélbetegségek immunológiai összefüggéseit vizsgálják. A gyermekkori epilepsziák és elsődleges fejfájásformák patofiziológiájának jobb megismerése pedig a felnőttkor jobb életminőségét teremthetik meg.

• Alprogramok

I. A Na/K/ATP-ase enzim aktivitásváltozása és annak biológiai jelentősége a nátrium-háztartás szabályozásának zavaraiával összefüggő krónikus betegségekben

Alprogramvezetők: Dr. Tulassay Tivadar és Dr. Vér Ágota

II. A diabeteses nephropathia kialakulásának genetikai, hemodinamikai és metabolikus rizikófaktorai

Alprogramvezető: Dr. Madácsy László

III. A diabeteses nephropathia patogenezise és prevenciója experimentális patkány-diabetesben

Alprogramvezetők: Dr. Rosivall László és Dr. Körner Anna

IV. A renális hyperparathyreosis és osteodystrophia megelőzésének lehetőségei a veseelégtelenség korai stádiumában. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hatásmechanizmusának és alkalmazásának vizsgálata.

Alprogramvezetők: Dr. Rosivall László és Dr. Szabó András

V. Az uraemia kardiovaszkuláris hatásai gyermekkorban

Alprogramvezetők: Dr. Hartyánszky István és Dr. Reusz György

VI. Az oxidatív gyökök által kiváltott újszülöttkori károsodások prevenciója

Alprogramvezető: Dr. Machay Tamás

VII. Testösszetétel vizsgálata multifrekvenciás bioelektromos impedancia analízis felhasználásával, különös tekintettel a csecsemőkori sorvadásra, a víz- és elektrolit-háztartás heveny és elhúzódó zavaraira
Alprogramvezető: Dr. Sulyok Endre

VIII. Veleszületett organikus és funkcionális vizeletfolyási zavarok – klinikai és állatkísérletes vizsgálatok
Alprogramvezető: Dr. Pintér András

IX. A csecsemő- és gyermekkori atópiás légúti megbetegedések természetes lefolyása; a patomechanizmus és diagnosztika egyes kérdései
Alprogramvezető: Dr. Cserhádi Endre

X. Gyermekek-gasztroenterológia
Alprogramvezető: Dr. Arató András

XI. A betegségfolyamat zajlásának elektrofiziológiai követése gyermekkori epilepsziákban és elsődleges fejfájásformákban; a gyermekkori epilepsziák és elsődleges fejfájásformák epidemiológiájának és patofiziológiájának egyes kérdései

Alprogramvezetők: Dr. Szirmai Imre és Dr. Kohlhéb Ottó

• *A program vezető oktatói*

Dr. Arató András, egyetemi docens, habil., DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Tel: 313-8212, Email: arato@gyer1.sote.hu
Tudományos érdeklődési terület: coeliakia, immunhisztológia, colitis ulcerosa, Crohn betegség, orális tolerancia, *Helicobacter pylori* infectio. *Témák:* A lympho-epithelialis interakció vizsgálata malignitás fokozott kockázatával járó gyermek-gasztroenterológiai kórképekben. Gliadinszenzitivitás szerepe krónikus gyermekneurológiai kórképekben. Membrántranszport folyamatok vizsgálata coeliakiában. A gastrooesophagealis reflux szerepe csecsemőkori és gyermekkori obstruktív kórképekben. Krónikus májbeteg gyermek transzplantáció előtti kivizsgálásának optimális megtervezése és az anyagcsere-státuszának felmérése.

Dr. Cserhádi Endre, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Tel: 313-8212, Email: cser@gyer1.sote.hu
Tudományos érdeklődési terület: asthma bronchiale, obstructív bronchitis, obstructív légúti betegségek kezelése, inhalációs szteroidok). *Témák:* Az asthma bronchiale természetes lefolyása felnőttkori utánvizsgálatok és asthmások gyermekeinek vizsgálata alapján. Az eosinophil cationos protein (ECP) mint az obstruktív légúti betegségek aktivitásának markere. Cytokinek és adhaesios molekulák vizsgálata asthma bronchialeban és ételallergiában. Az allergiás rhinitises gyermekek késői utánvizsgálata. Ritkábban vagy kevésbé allergizáló aeroallergének klinikai és pollenbiológiai vizsgálata.

Dr. Hartyánszky István, egyetemi magántanár, CSc.

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, 1096 Budapest, Haller u. 29.
Tudományos érdeklődési terület: veleszületett szívhibák sebészi korrekciója, intraoperatív echocardiographia, szívkatéterezés, szívhibák intrauterin diagnosztikája, szívbetegségek morphogenesis. *Témák:* A myocardialis functio jellemzése gyermekkori uraemiában. Az uraemiás anaemia és annak anyagcsere és myocardialis hatásai.

Dr. Kohlhéb Ottó, egyetemi docens, PhD.

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Tel: 334-3186, Email: koho@gyer1.sote.hu
Tudományos érdeklődési terület: epilepsziák felosztása, EEG, antiepileptikumok monitorizálása, epilepsziát kiváltó anyagcserebetegségek, sport hatása az epilepsziára, brain mapping. *Témák:* A gyermekkori elsődleges fejfájásformák epidemiológiája. Cholinesterase polimorfizmusok vizsgálata gyermekkori idiopathiás epilepszia szindrómákban és elsődleges fejfájásformákban.

Dr. Körner Anna, egyetemi adjunktus, PhD.

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Tel: 334-3186, Email: korner@gyer1.sote.hu
Tudományos érdeklődési terület: diabeteses nephropathia, glucose transporterek, csökkent glucose tolerancia, II. típusú diabetes mellitus, metabolicus szindróma X. *Témák:* A calcium anyagcsere változása diabeteses nephropathiában. A nitrogén monoxid (NO) glomeruláris hatásának vizsgálata experimentális patkány-diabetesben. A renális dopaminerg rendszer és a tubuláris Na transzport folyamatok vizsgálata a diabeteses vesében. A renális prosztaglandinok szerepe a diabeteses veseelváltozások létrejöttében. Az intrarenális renin-angiotensin rendszer szerepe a diabeteses nephropathia létrejöttében. Cytokinek és növekedési faktorok szerepe a diabeteses nephropathia kialakulásában. Napszakos vérnyomásváltozás és albuminürítés összefüggésének vizsgálata inzulin-dependens diabeteses gyermekekben.

Dr. Machay Tamás, egyetemi tanár, PhD.

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Tel: 334-3186/2645, Email: mactam@gyer1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: intenzív újszülött ellátás (respirációs kezelés, magas frekvenciájú lélegeztetés, újszülöttek monitorizálása, neonatális pharmacológia). *Témák:* A korai humán recombinans erythropoetin kezelés hatása a koraszülöttek vasháztartására és a retinopathiák gyakoriságára. A koraszülöttek bronchopulmonalis dysplasiájának gyakorisága korai humán recombinans erythropoetin kezelés mellett. Magas frekvenciájú oscillációs lélegeztetés (HFOV) és hagyományos gépi lélegeztetés (PEEP) hatása a bronchopulmonalis dysplasiák incidenciájára.

Dr. Madácsy László, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Tel: 313-8212, Email: mad@gyer1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Klinikai farmakológia; a gyermekkori inzulin-dependens diabetes mellitus mikro- és makroangiopathiás szövödményeinek pathogeneze és korai felismerése, valamint a megelőzés lehetőségei. *Témák:* Az acetilátor fenó- és genotípus és az albumin excretio kapcsolatának prospektív vizsgálata inzulindependens diabetesben szenvedő serdülőkben. A glomerularis filtratio mértékét befolyásoló extrarenális tényezők vizsgálata újonnan diagnosztizált, IDDM-ben szenvedő gyermekekben. Napszakos vérnyomásváltozás és albuminürítés összefüggésének vizsgálata inzulindependens diabeteses gyermekekben. Az anyagcsere-kontroll, a vér lipid- és lipoprotein szintek és az albuminürítés kapcsolatának vizsgálata inzulindependens diabeteses serdülőkben.

Dr. Pintér András, habil., DSc.

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Gyermekgyógyászati Klinika, Gyermeksebészeti Osztály, 7623 Pécs, Bajnok u. 1. Tel: 72/310-144, Fax: 72/314-937, Email: pedsurg@apacs.pote.hu

Tudományos érdeklődési terület: újszülött sebészet, vesicoureteralis reflux sebészi kezelése, húgyúti fejlődési rendellenességek, urodinamika. *Témák:* Praenatalisan felismert húgyúti tágulatok postnatalis vizsgálata. A vizeletelvezető rendszer organikus és funkcionális akadályainak konzervatív és műtéti kezelési stratégiája. Új műtéti megoldási lehetőségek a vizeletinkontinencia kezelésére. A neurogen hólyag kórismézése, konzervatív és sebészi kezelése.

Dr. Reusz György, egyetemi docens, habil., DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Tel: 334-3186, Email: eusz@gyer1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: hypercalciuria, D-vitamin rezisztens rachitis, hypertonia, impedancia kardiographia, tubulopathia. *Témák:* A klinikai gyakorlatban alkalmazott calcitriol terápiás hatásának vizsgálata a betegek parathormon szintjére. A myocardialis functio jellemzése gyermekkori uraemiában. A vérnyomásszabályozás pathophysiológiája gyermekkori uraemiában. Az endokrin változások, a TBW, ECW, FFM, a kicserélhető kálium, és a Na/K arány együttes vizsgálata noninvasív bioelektromos impedancia analízis alkalmazásával a folyadék és elektrolit háztartás tartós zavarával járó állapotokban. Az uraemiás anaemia és annak anyagcsere és myocardialis hatásai. Az uraemiás anyagcserezavar mint cardiovascularis rizikó-faktor. Idiopathias hypercalciuriában észlelt Na/K/ATP-ase enzim aktivitás-változás és annak lehetséges okai.

Dr. Rosivall László, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Kórélettani Intézet (lásd: 8. Program)

Témák: A nitrogén monoxid (NO) glomeruláris hatásának vizsgálata experimentális patkány-diabetesben. A renális proszttaglandinok szerepe a diabeteses veseelváltozások létrejöttében. Az 1,25(OH₂)D₃ intracelluláris hatásának vizsgálata az 1,25(OH₂)D₃ receptor regulációra a fiziológias dózisu calcitriol kezelést követően. Az intrarenális renin-angiotensin rendszer szerepe a diabeteses nephropathia létrejöttében. Az uremiában észlelt fokozott digitális érzékenység vizsgálata experimentális modellen.

Dr. Sulyok Endre, habil., DSc.

Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Kórház

Tudományos érdeklődési terület: vízterek szabályozása újszülött és csecsemőkorban, sav-bázis háztartás, a veseműködés hormonális szabályozása, tubulopathiák. *Témák:* A kicserélhető kálium vizsgálata a víz- és elektrolit-háztartás zavarainak akut időszakában és a reparáció során bioelektromos impedancia analízissel. Bioelektromos impedancia analízis alkalmazása a sóvesztő és sóretineáló hormonok (ANF, digitális-like substance, dopamin, postaglandinok, endothelinek) szerepének tisztázása céljából, a testösszetétel, a kérdéses hormonok és egyes vesefunkciós paraméterek egyidejű meghatározásával. A testösszetétel és elektrolitháztartás alakulásának vizsgálata csecsemőkori sorvadásban noninvasív bioelektromos impedancia analízis alkalmazásával.

Dr. Szabó András, egyetemi docens, habil., PhD.

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Tel: 334-3186/2625, Email: szaband@gyer1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: kalcium anyagcsere szabályozása, csontanyagcserezavarok uraemiában, parathormon szekréció vizsgálata, immunfluoreszcens és immunlumineszcens hormonmeghatározás, tubulopathiák. *Témák:* A calcium anyagcsere változása diabeteses nephropathiában. A klinikai gyakorlatban alkalmazott calcitriol terápiás hatásának vizsgálata a betegek parathormon szintjére. A mellékpajzsmirigy kalcium receptor változásának vizsgálata a hyperparathyreosis korai és késői stádiumában. A renalis osteodystrophia hisztomorfometriai változásának vizsgálata a kalciumreguláló hormonok normalizálását követően. Az uraemiás anyagcserezavar mint cardiovascularis rizikó-faktor.

Dr. Szirmai Imre, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika (lásd: 28. Program)

Témák: A nyugalmi EEG alaptervekenység követéses vizsgálata idiopathiás ill. kriptogén gyermekkori epilepszia szindrómákban. A nyugalmi EEG alaptervekenység követéses vizsgálata gyermekkori elsődleges fejfájásformákban. Transcranialis Doppler vizsgálatok gyermekkori elsődleges fejfájásformákban.

Dr. Tulassay Tivadar, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Bókay János u. 53., Tel: 314-2858, Email: tulas@gyer1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Na/K ATPase aktivitás vizsgálata, a volumen és elektrolitháztartás szabályozása, atrialis natriureticus peptid, neonatologia, acut és krónikus vesebetegségek, hypertonia). *Témák:* Na/K/ATP-ase enzim aktivitása krónikus vesebetegségben szenvedő gyermekekben. Az urémiában észlelt fokozott digitális érzékenység vizsgálata experimentális modellen. Idiopathias hypercalciuriában észlelt Na/K/ATP-ase enzim aktivitásváltozás és annak lehetséges okai. Natrium-lithium countertranszport és a Na/K/ATP-ase enzim aktivitása közötti összefüggés vizsgálata a vasoaktív hormon rendszerekkel gyermekkori idiopathias nephrosis syndromában.

Dr. Vér Ágota, egyetemi adjunktus, CSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, 1088 Budapest, Puskin u. 9., Tel: 266-2755/4118, Email: agota@puskin.sote.hu

Témák: Insulin dependens diabetes mellitusban észlelt Na-pumpa aktivitás változás jellemzése. A Na/K/ATP-ase enzim aktivitásának jellemzése éretlen koraszülött populációban. Terápiás dopamin hatása a Na-pumpa működésére.

• **A program hallgatói és témavezetőik**

Abdussalam Ali		
El-Shakmak	ö (a)	Dr. Szabó András
Bókay János	l (a)	Dr. Arató András
Brandt Ferenc	ö	Dr. Machay Tamás
Deák Beatrice	l	Dr. Madácsy László
Fekete Andrea	ö (MD-PhD)	Dr. Reusz György
Győrffy Balázs	ö	Dr. Szabó András
Kocsis István	ö	Dr. Tulassay Tivadar
Kovács István	l	Dr. Madácsy László
Krikovszky Dóra	ö	Dr. Tulassay Tivadar
Luczay Andrea	l (a)	Dr. Madácsy László
Máttyus István	l (a)	Dr. Körner Anna
Molnár László	l	Dr. Verebély Tibor
Németh Éva	l	Dr. Machay Tamás
Patthy Ágnes	l	Dr. Arató András
Sallay Péter	l (a)	Dr. Rosivall László
Serfőző Rita	l	Dr. Kohlhéb Ottó
Süveges Zsuzsanna	ö	Dr. Reusz György
Szalmáry András	l (a)	Dr. Reusz György
Szabó Alexandra	l	Dr. Cserhádi Endre
Szónyi László	l	Dr. Arató András
Tory Kálmán	ö	Dr. Reusz György
Újhelyi Rita	l	Dr. Arató András
Vágó Krisztina	l	Dr. Mezey Györgyi
Vannay Ádám	ö	Dr. Rosivall László

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Hacsek Gábor	I	Dr. Arató András, Dr. Timár József
Életkori változások csecsemők és kisgyermekek vékonybél-nyálkahártyájában		
Halász Adrienne	I	Dr. Cserhádi Endre
Az asthma bronchiale pathomechanizmusa, természetes lefolyása		
Hidvégi Edit Judit	I	Dr. Cserhádi Endre
Biokémiai markerek szerepe a terhentejfehérje-érzékenység diagnosztikájában		
Miltenberger-Miltényi		
Gábrriel	ö	Dr. Tulassay Tivadar, Dr. Madácsy László, E. Ritz
Érelváltozások krónikus veseelégtelenségben		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Farkas Viktor	I	Dr. Kohlhéb Ottó, Dr. Szirmai Imre
Dr. Szabó Attila József	e	Dr. Tulassay Tivadar

GASTROENTEROLÓGIA

(22. program)

Programvezető: DR. TULASSAY ZSOLT

Az emésztőrendszeri betegségek jelentősége egyre növekszik, elterjedésük, valamint következményeik alapján ma már a lakosságot veszélyeztető legfontosabb betegcsoportok egyikeként tartják számon. Ezt a tényt az ambuláns és kórházi betegforgalmi adatok, a morbiditási és mortalitási mutatók egyaránt alátámasztják. A gastroenterológia az utóbbi évtizedben olyan diszciplínává fejlődött, amely különböző szakágak ismereteit egyesíti. Magába foglalja az elméleti kutatások során feltárt patofiziológiai adatokat, a különböző módszerekkel végzett klinikai kutatások eredményeit és a klinikum betegágy melletti észleléseit egyaránt. Az emésztőrendszer betegségeinek vizsgálata különböző megközelítéssel, eltérő módszertani lehetőségek igénybevételével történhet. Az interdiszciplináris téma ezért különleges alkalmat ad kutatómunka végzésére. Az elmúlt másfél évtized kutatásának eredményei a gastroenterológia számos területén lényeges szemléleti változást eredményeztek, új összefüggések felismeréséhez vezettek, megváltoztatták egyes betegségek keletkezéséről, megjelenéséről és kezeléséről kialakított hagyományos felfogásunkat. A vitathatatlan eredmények ellenére számos kérdés még megválaszolatlan, sőt a feltárt adatok új kérdéseket is felvetettek. Az emésztőrendszeri betegségek vizsgálata ezért széles körű kutatómunka témájaként szolgálhat, amely a betegségek elterjedése miatt szervesen illeszkedik a népegészségügyi prioritások tudományos alapjaihoz.

• *Alprogramok*

I. A gastrointestinalis nyálkahártyavédelem kísérletes farmakológiai, immunfarmakológiai és klinikai farmakológiai vizsgálata

Alprogramvezetők: Dr. Gyires Klára és Dr. Fürst Zsuzsanna

II. Újabb tényezők az emésztőrendszer nyálkahártya laesióinak kialakulásában

Alprogramvezetők: Dr. Tulassay Zsolt és Dr. Kopper László

III. Bélbetegségek klinikai vonatkozásai és kapcsolata az endokrin- és immunszabályozással

Alprogramvezetők: Dr. Tulassay Zsolt és Dr. Szathmári Miklós

IV. Gyermekgastroenterológia: immunhisztológiai, anyagcsere- és klinikai vizsgálatok

Alprogramvezetők: Dr. Tulassay Tivadar és Dr. Arató András

V. Idült májbetegségek patogenezeise, szövődményei és terápiás lehetőségeinek kutatása

Alprogramvezető: Dr. Szalay Ferenc

VI. Krónikus pancreasbetegségek (idült pancreatitis és pancreas rák) patológiája, terápiája, különös tekintettel a programozott sejthalálra

Alprogramvezető: Dr. Szende Béla

VII. Gastroenterológiai sebészet

Alprogramvezető: Dr. Flautner Lajos

VIII. Az emésztőrendszer kórleltana

Alprogramvezető: Dr. Rosivall László

IX. A megváltozott immunreguláció szerepe a gastrointestinalis rendszer idült gyulladással betegségeiben

Alprogramvezető: Dr. Múzes Györgyi és Dr. Tulassay Zsolt

• *A program vezető oktatói*

Dr. Arató András, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Gyermekgyógyászati Klinika (lásd: 21. Program)

Témák: A latens coeliakia gyakoriságának vizsgálata olyan kórképekben, amelyekben a manifest coeliakia előfordulása is gyakoribb. A latens coeliakia és a bélpermeabilitás vizsgálata inzulindependens diabetes mellitusban. Gastroenterológiai fejlődési rendellenességek sebészeti vonatkozásai, gastrointestinalis atresiák és epeút-fejlődési eltérések. Májbetegség képeiben jelentkező alfa-1-antitripszin hiánybetegség hazai előfordulásának vizsgálata.

Dr. Flautner Lajos, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Sebészeti Klinika, 1082 Budapest, Üllői út 78., Tel: 210-0794, Email: fl@seb1.sote.hu

Témák: A pancreas heveny és krónikus betegségeinek sebészete. Onkológiai sebészet.

Dr. Fürst Zsuzsanna, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet (lásd: 24. Program)

Témák: Endogén gastroprotektív faktorok változása és a nyálkahártya laesio kialakulása közti összefüggés vizsgálata humán gyomorban. A fekélyellenes gyógyszerek hatása az endogén gastroprotektív faktorok mennyiségére humán gyomorban. A rimazolium gastroprotektív hatása a nem-szteroid gyulladásgátlók okozta gyomornyálkahártya-károsodással szemben humán vizsgálatok során.

Dr. Gyires Klára, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Tel: 210-4416

Témák: A neuro-psycho-immunológia és ennek gastrointestinális vonatkozásai. Kémiai kommunikáció a gastrointestinális rendszerben. A nyálkahártya károsodásban és védelemben szerepet játszó anyagok hatásának elemzése izoláltszerv-készítményekben és nyiroksejteken.

Dr. Kopper László, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet (lásd: 3. Program)

Témák: A citokinek szerepe a gyulladásos bélbetegségekben. A gyomor mucosa somatostatin tartalma és a Helicobacter pylori infekció összefüggése. A lamina propria lymphocyták és macrophagok funkcionális vizsgálata. A mucosa proinflammatorikus mediator termelésének változása. A mucosalis lymphoid- és non-lymphoid sejtek proliferációja/apoptosisa. A nitrogénoxid (NO)-szint és az indukálható NO-szintetáz (iNOS) szerepe. Az antiinflammatorikus cytokinek és növekedési faktorok elválasztásának alakulása. Endocrin változások gyulladásos bélbetegségekben. Gyulladásos bélbetegségek és osteopenia. Immun-neuroendokrin interakciók jelentősége. Keringő daganatsejt kimutatás.

Dr. Múzes Györgyi, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Tel: 266-0926/5519, Email: muzes@bel2.sote.hu

Témák: A gyulladásos bélbetegségek ismeretlen aetiológiájú, multikauzális, krónikus kórformák, ahol a szerteágazó immunregulációs zavar hátterében lényeges a genetikai predispozíció, és sajátos környezeti faktorok provokáló szerepe. A Helicobacter pylori infectio kimenetele szempontjából is meghatározó jelentőségű a gazdaszervezet genetikai háttere, ezzel összefüggésben pedig a fertőzésre adott komplex immunválasz természete. Az idült gastrointestinalis gyulladásos kórképek aetiopatogenezisében, diagnosztikájában és terápiájában az elmúlt évek immunfiziológiai és infekciós immunológiai felismerései alapján új szemlélet kialakulásának lehetünk tanúi. Ezek alapján tervezzük a gyomor-bélrendszer idült gyulladásában az immunpatológiai háttér további kutatását (újabb diagnosztikus és terápiás eljárások elméletének megalapozása céljából).

Dr. Rosivall László, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Kórélettani Intézet (lásd: 8. Program)

Témák: A mikrocirkuláció és a vazoaktív mediátorok szerepe a kísérletes gastrointestinalis károsodások kialakulásának patomechanizmusában. Az intrahepatikus epeúthámsejtek szerepe az epe szekréciójában. Neuroimmunológiai kölcsönhatások és a mikrocirkuláció változásainak szerepe a gyomorfejkély kialakulásában.

Dr. Szalay Ferenc, egyetemi tanár, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a., Tel: 210-0278/1554

Témák: Idült májbetegségek patogenezise és szövödményei. Szerotonin anyagcsere és thrombocyta funkció változások idült májbetegségekben

Dr. Szathmári Miklós, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a., Tel: 210-0278, Email: szatmik@bel1.sote.hu

Témák: Gyulladásos bélbetegségek és osteopenia. A coeliakia és a csontanyagcsere kapcsolata. A citokinek szerepe a gyulladásos bélbetegségekben. Endocrin változások gyulladásos bélbetegségekben. A gyulladásos bélbetegségek immunkörtani hátterének farmakodinámiás elemzése. Gyulladásos bélbetegségekben nyert citológiai kenetek kvantitatív DNS- és morfometriai analízise. Gyulladásos bélbetegségben megjelenő hemodinamikai eltérések nem invazív diagnosztikája és a módszer prognosztikus jelentősége.

Dr. Szende Béla, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet (lásd: 3. Program)

Téma: Exocrin pancreasrákban szenvedő betegek daganatszövetéből meghatározandó a proliferációs és apoptikus ráta változása somatostatis kezelés hatására.

Dr. Tulassay Zsolt, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46., Tel: 266-0901, Email: tulassay@bel2.sote.hu

Témák: Nitrogénmonoxid szerepe a Helicobacter pylori-infekcióval összefüggő gyomor nyálkahártya-lae-sio kialakulásában. A gyomornyálkahártyáról nyert citológiai kenetek kvantitatív DNS- és morfometriás analízise. Nem-szteroid gyulladásgátló kezelés Helicobacter pylori-pozitív betegekben: az eradikáció szükségessége. Helicobacter pylori-infekció a non-ulcer dyspepsia patogenezisében. Helicobacter pylori eradication új lehetőségeinek vizsgálata. A serum endothelin szintje pepticus fekélybetegségben. A Helicobacter pylori okozta megbetegedések patogenezise. A Helicobacter pylori okozta megbetegedés(ek)e)t befolyásoló tényezők. Helicobacter pylori mint rizikótényező a gyomor rosszindulatú daganatainak kialakulásában. Gastricus metaplasia szerepe a Helicobacter pylori pozitív duodenalis fekély kialakulásában.

• *A program hallgatói és témavezetőik*

Arató Miklós	1	Dr. Szalay Ferenc
Barta Miklós	1	Dr. Szilvási István
Borsodi Marianna	1	Dr. Darvas Katalin
Bursics Attila	1	Dr. Flautner Lajos
Dévai Tünde	1	Dr. Rosivall László
Döngölő László	1	Dr. Flautner Lajos
Farkas Imre	1	Dr. Tihanyi Tibor
Farkas Rita	1	Dr. Prónai László
Fekete László	1	Dr. Flautner Lajos
Firneisz Gábor	ö	Dr. Szalay Ferenc
Gerő Domokos	ö	Dr. Tulassay Zsolt
Hetényi Szabolcs	1	Dr. Rosivall László
Ladányi András	ö	Dr. Tulassay Zsolt
Lakatos Péter	1	Dr. Szalay Ferenc
Mayer Ákos	1	Dr. Forgács András
Mézes Péter	1	Dr. Flautner Lajos
Nehéz László	1	Dr. Tihanyi Tibor
Németh Zsuzsanna	1	Dr. Winternitz Tamás
Pécsi Örs Dániel	1	Dr. Weltner János
Péter Antal	1	Dr. Tulassay Zsolt
Pinkola Krisztina	1	Dr. Darvas Katalin
Polonyi István	ö	Dr. Winternitz Tamás
Pósfai Gábor	1	Dr. Tihanyi Tibor
Ruzsovics Ágnes	ö	Dr. Tulassay Zsolt
Schandl László	1	Dr. Prónai László
Schäfer Eszter	1	Dr. Pap Ákos
Sebesi Judit	1	Dr. Tulassay Zsolt
Takáts Alajos	1	Dr. Berczi Lajos
Tankó Mária Lenke	ö	Dr. Molnár Béla
Telkes Gábor	1	Dr. Perner Ferenc
Törgyekes Edina	1	Dr. Marcsek Zoltán

Treszl András	ö	Dr. Tulassay Zsolt
Unger Zsuzsa	l	Dr. Prónai László
Weszelits Viola	ö	Dr. Perner Ferenc
Zéman Zsolt	l	Dr. Tihanyi Tibor
Zsirka-Klein Attila	l	Dr. Pulay István

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Jakab Gábor	l	Dr. Rosivall László
A CGRP megoszlása a gerincvelőben és a gastrointestinális rendszerben: a stresszfékély kialakulásának morfológiai alapjai		
Kisfalvi Krisztina	l	Dr. Varga Gábor
A gastrointestinális reguláló peptidek szerepe a pancreas működésében és növekedésében		
Pollok, Jörg Mattias	e	Dr. Tulassay Zsolt
Immunoionisation of islets of Langerhans using a tissue engineered chondrolyte membrane		
Taller András	l	Dr. Harsányi László
A percutan endoscopos gastroma képzés technikája és jelentősége		
Török Éva	e	Dr. Tulassay Zsolt
Hepatocyte cultures and tissue engineering		

FOGORVOSTUDOMÁNYI KUTATÁSOK

(23. program)

Programvezető: DR. FAZEKAS ÁRPÁD

Olyan önálló, alkotó gondolkodással rendelkező pályázók kiválasztása a cél, akik képesek a sztomatológia elméletének és klinikumának együttes művelésére, és akik szakmai ismereteket magas szinten átadni képes kutatói utánpótlást jelenthetnek. Célkitűzésének megfelelően a résztvevőket két egymástól elválasztani nem kívánt összetevőjű szakmai pályafutásra kívánja felkészíteni: összpontosít a szájüreg fiziológiás ill. patológiás folyamatainak jobb megismerésére, valamint elő kívánja segíteni új gyógyító eljárások kidolgozását és bevezetését a gyakorló fogászat minden területén.

• Alprogramok

I. A szájüregi betegségek klinikopathológiai vizsgálata

Alprogramvezető: Dr. Bánóczy Jolán és Dr. Gera István (2000-től)

II. A szájképletek keringésének élettani és kóros szabályozása: a keringéskárosodás következményes megbetegedései és azok lehetséges gyógyítása

Alprogramvezető: Dr. Fazekas Árpád

III. Orálbiológiai experimentális kutatások

Alprogramvezető: Dr. Zelles Tivadar

Témák: A szájüreg kemény és lágy szöveteinek orálbiológiai vizsgálata. A nyálmirigyek és a nyál-szekréció mechanizmusának kutatása. A szájüreg és a gasztrointesztinális rendszer.

IV. A szervezet saját szöveteinek és idegen (bio) anyagok felhasználása az arc-állcsontok és szájképletek helyreállítása céljából

Alprogramvezető: Dr. Szabó György

• A program vezető oktatói

Dr. Bánóczy Jolán, professor emeritus, DSc.

Semmelweis Egyetem, Konzerváló Fogászati Klinika, Tel: 303-2436, Email: banoczy@konfog.sote.hu
Tudományos érdeklődési terület: fogszuvasodás megelőzése, szájnyalvákártya-betegségek, leukoplakia.
Témák: Preventív programok monitorozása, rizikó tényezők vizsgálata klinikai-epidemiológiai és laboratóriumi módszerekkel. Szisztémás betegségek szájüregi manifesztációinak vizsgálata klinikai és laboratóriumi módszerekkel

Dr. Fazekas Árpád, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Konzerváló Fogászati Klinika, 1088 Budapest, Mikszáth tér 5., Tel: 317-1598, Email: fazekas@konfog.sote.hu
Tudományos érdeklődési terület: szájképletek vérkeringése, keringésszabályozás, esztétikus fogászat, endodontia, mikrosebészet. *Témák:* Az érendothel szerepe a szájképletek keringésének szabályozásában. Az érző, valamint autonóm idegrostok szerepe a parodontium és a fogból gyulladásának kialakulásában.

Dr. Gera István, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Parodontológiai Klinika, 1085 Budapest, Mária u. 52., Tel: 318-5222, Fax: 267-4907
Tudományos érdeklődési terület: irányított szövetregeneráció, csontanyagcsere, parodontális epidemiológia. *Témák:* Preventív programok monitorozása, rizikó tényezők vizsgálata klinikai-epidemiológiai és laboratóriumi módszerekkel. A fogágybetegségnek mint az általános szervezeti betegségek rizikó tényezőjének leíró és analitikus epidemiológiai vizsgálata. Szisztémás betegségek szájüregi manifesztációinak vizsgálata klinikai és laboratóriumi módszerekkel. A rizikótényezők meghatározása a fog- és szájbetegségek kialakulásában szisztémás betegségekben. Pediátriai kórképekhez társuló állcsontorthopédiai rendellenességek vizsgálata.

Dr. Szabó György, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Szájsebészeti és Fogászati Klinika, 1085 Budapest, Mária u. 52., Tel: 2660-456, Email: szabo@szajseb.sote.hu
Tudományos érdeklődési terület: arcfájdalmak kezelése, nyálmirigybetegségek kezelése, fej-nyak dagانات, citosztatikus kezelés, maxillofacialis traumatológia, bioanyagok alkalmazása, fejlesztése, implan-

tológia. *Témák:* A mikrosebészeti módszerrel átültetett lágyrészek átáramlási kérdései. Az átültetett csontszövet beilleszkedési gyorsasága. A titán-oxidkerámia implantatum felület átjárhatósága. Különböző implantatumok biomechanikai vizsgálata. Különböző bioanyagok klinikai hatékonyságának vizsgálata az irányított parodontális regeneráció folyamatában.

Dr. Zelles Tivadar, egyetemi tanár, CSc.

Semmelweis Egyetem, Orálbiológiai Tanszék, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., Tel: 210-4415, Email: zeltiv@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: nyálmirigykutatás, nyáleválasztás endokrin szabályozása, aquaporinok, hypertrophik általános szabályozó mechanizmusai, myoepithel sejtek és mechanoszenzitív ioncsatornák szerepe, epidermalis növekedési faktor. *Témák:* A nyálmirigyek és a nyálszekréció mechanizmusának kutatása. A szájüreg kemény és lágy szöveteinek orálbiológiai vizsgálata. A szájüreg és a gasztrointesztinális rendszer. A kisnyálmirigyek jelentősége, különös tekintettel az orális rehabilitációra.

• *A program hallgatói és témavezetőik*

Barta Adrienn	ö	Dr. Simon György
Borsos Gabriella	l	Dr. Szabó György
Csemesz Ferenc	ö	Dr. Fazekas Árpád
Csiki Ildikó	ö	Dr. Bánóczy Jolán
Csillag Mária	ö	Dr. Fazekas Árpád
Goodarzi Parisa	l	Dr. Szabó György
Gresz Veronika	l	Dr. Zelles Tivadar
Grigár Ágnes	l	Dr. Fazekas Árpád
Hrabák Károly	l	Dr. Divinyi Tamás
Hrusztics Aminett	ö	Dr. Szabó György
Iványi Iván	ö	Dr. Fazekas Árpád
Janik Leonárd	l	Dr. Szabó György
Joób-Fancsaly Árpád	l	Dr. Fazekas Árpád
ifj. Kaán Miklós	l	† Dr. Dénes József
Kertész Diána	l	Dr. Szabó György
Kispélyi Barbara	l	Dr. Fazekas Árpád
Kiss Ágnes	l	Dr. Bánóczy Jolán
Klenk Gusztáv	l	Dr. Szabó György
Kohut Eszter	ö	Dr. Albrecht Mária
Kordás Krisztina	ö	Dr. Varga Gábor
Márton Krisztina	l	Dr. Bánóczy Jolán
Nagy Ákos Károly	ö	Dr. Zelles Tivadar
Pataky Levente	l	Dr. Fazekas Árpád
Rózsa Noémi	l	Dr. Zelles Tivadar
Sarkady Emese	ö	Dr. Varga Gábor
Szalmay Gábor	ö	Dr. Varga Gábor
Szűcs Attila Zsolt	l	Dr. Divinyi Tamás
Vág János	ö	Dr. Fazekas Árpád
Velich Norbert	ö	Dr. Szabó György
Vincze Noémi	l	Dr. Gera István
Vörös Balogh Tamara	ö	Dr. Bánóczy Jolán
Windisch Péter	ö	Dr. Zelles Tivadar

• *Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Gábris Katalin*	e	Dr. Bánóczy Jolán
Caries-rizikó tényezők vizsgálata gyermek-, serdülő- és felnőttkorban		

• *A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik*

Dr. Tóth Zsuzsanna	l	Dr. Bánóczy Jolán
--------------------	---	-------------------

EXPERIMENTÁLIS ÉS KLINIKAI FARMAKOLÓGIA

(24. program)

Programvezető: DR. MAGYAR KÁLMÁN

A program fő célja a megfelelő elméleti és módszertani ismeretekkel rendelkező szakemberek képzése a gyógyszerkutatás számára. A programban a következő fő kutatási területeket helyezik előtérbe: A farmakokinetika és gyógyszermetabolizmus minden gyógyszerkutatás nélkülözhetetlen alapeleme. Csak az tulajdonítható egy gyógyszer hatásának, ami időben és hatáserősségben egybeesik a gyógyszer releváns koncentrációjával a célszervben. A témakör ismerete igen fontos a bioekvivalencia-vizsgálatok elvégzéséhez, s egyre nagyobb a szerepe a modern gyógyszerformák tervezésében és kivitelezésében. A hatóanyag és hatásmechanizmus orientált farmakodinámiai kutatások kiterjednek a különböző opioid receptortípusok/altípusok szerepének vizsgálatára fiziológiai és patofiziológiai folyamatokban, az opioid típusú dependencia kialakulásában, a gasztrointesztinális nyálkahártyavédelemben, a szexuális aktivitás kontrolljában, kiterjednek továbbá az opioid és egyéb típusú neurotranszmitterek kölcsönhatásának, az opioid receptorok és a celluláris szintű immunmoduláció összefüggésének megismerésére, új nagyhatékonyságú fájdalomcsillapítók hatásmódjának jellemzésére. A klinikai farmakológiai vizsgálatok pedig alkalmasak a különböző típusú analgetikumok klinikai hatékonyságának értékelésére, összehasonlítására. A központi idegrendszer biogénamin anyagcseréjének vizsgálata a biogénamin neurotranszmisszió zavarai és bizonyos pszichiátriai betegségek közötti összefüggések tisztázását, a klinikai gyakorlatban alkalmazott gyógyszerek krónikus hatásainak feltárását célozza. Lehetőséget ad a potenciálisan új gyógyszerek kifejlesztésének alapkutatói és klinikai módszertanának megismerésére. A kardiovaszkuláris hatású gyógyszerek és az endogén anyagok közötti kölcsönhatás tanulmányozása hatásmechanizmusuk mélyebb megismerését szolgálja az experimentális, preklinikai kutatás szintjén. Az antihypertenzív szerek más gyógyszerekkel való kölcsönhatásának, a krónikus veseelégtelenségben szenvedő hipertóniások optimális kezelésének klinikai vizsgálata a hipertóniások nagy százalékát érintő fontos kutatási terület. Az elválasztástechnikai módszerek, lipofilicitás és farmakokinetikai tulajdonságok közötti összefüggés, szerkezetmeghatározási és azonosítási módszerek, receptor-kötőhelyek azonosításának vizsgálata olyan ismereteket nyújtanak, melyek a szerkezet-hatás közötti összefüggések tisztázásához, a hatóanyag-tervezéshez visznek közelebb. Ugyanakkor az említett mérőmódszerek alkalmasak a gyógyszerek nyomon követésére a szervezetben, ami nélkülözhetetlen ahhoz, hogy hatásuk létrejöjjék okait, szervezeten belüli sorsukat feltárjuk. A kalcium- és csontanyagcserére ható gyógyszerek vizsgálata preklinikai és klinikai kutatásokat is magában foglal. Ezek lehetőséget adnak a kalcium- és csontanyagcsere patofiziológiájának mélyebb megismerésére, a gyógyításban alkalmazott régebbi és új gyógyszerek hatásmódjának feltárására, új terápiás eljárások kidolgozására. Az onkológiai szerek hatásosságát bizonyítandó vizsgálatok tervezése, az ezek során nyert adatok helyes értékelése, a használatban lévő tumorelles szerek racionális alkalmazása a klinikai farmakológiai vizsgálatok fontos területe. Az iontranszport-mechanizmusok szerepének vizsgálata alapkutatói jellegű, a farmakológia/fiziológia egyik legfontosabb kérdésének, a neurokémiai transzmisszió preszinaptikus szabályozásának tanulmányozására ad lehetőséget, a neurokémiai transzmisszió receptorális és ionális modulációjának pontosabb megértéséhez segíthet hozzá.

I. Hatóanyag és hatásmechanizmus-orientált farmakodinámiai kutatások

Alprogramvezető: Dr. Füst Zsuzsanna

II. Farmakokinetikai és gyógyszermetabolizmuskutatások

Alprogramvezető: Dr. Magyar Kálmán

III. A neurokémiai transzmisszió gyógyszeres befolyásolása; neurodegeneratív és neuroprotektív mechanizmusok kutatása

Alprogramvezető: Dr. Tekes Kornélia

IV. Experimentális és klinikai kardiovaszkuláris farmakológiai kutatások

Alprogramvezetők: Dr. Kecskeméti Valéria és Dr. Farsang Csaba

V. Elvlasztási módszerek és alkalmazásuk a farmakológiában *Alprogramvezető: Dr. Kalász Huba*

VI. A kalcium- és csontanyagcserére ható gyógyszerek vizsgálata
Alprogramvezető: Dr. Lakatos Péter

VII. Daganatellenes szerek klinikai vizsgálata (kontrollált klinikai farmakológiai vizsgálatok)
Alprogramvezető: Dr. Telekes András

VIII. Iontranszport-mechanizmusok szerepe a neurokémiai transzmisszió preszinaptikus szabályozásában
Alprogramvezető: Dr. Török Tamás

• *A program vezető oktatói*

Dr. Farsang Csaba, egyetemi tanár, DSc.

Szent Imre Kórház, 1115 Budapest, Tétényi út 12-16.

Dr. Fürst Zsuzsanna, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Tel: 210-4416, Email: furzsu@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Opioid fájdalomcsillapítók kutatása. A tolerancia, dependencia, kábítószer-addikció mechanizmusainak, terápiájának kutatása. *Téma:* Centrális és perifériás opioid fájdalomcsillapítás.

Dr. Kalász Huba, tudományos tanácsadó, habil., DSc.

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., Tel: 210-2930/6258, Email: kalhub@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Gyógyszerek metabolizmusának kromatográfiai vizsgálata. Bioekvivalencia vizsgálatok. Receptorok kötőhelyeinek azonosítása. Szerves vegyületek lipofilicitásának vizsgálata. Kromatográfiai módszerek ki- és továbbfejlesztése. *Téma:* Kromatográfiai módszerek és farmakológiai alkalmazásuk.

Dr. Kecskeméti Valéria, egyetemi tanár, CSc.

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Tel: 210-4400, Email: kecsval@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Izolált szív- és érkészítmények mechanikai és elektrofiziológiai aktivitás vizsgálatára alkalmas módszerek alkalmazása, az intracelluláris mikroelektród technikát alkalmazó laboratórium kialakítása. Kardiovaszkuláris hatású endogén anyagok (prostaglandinok, prostaciklin, platelet activating faktor, biogén aminok, poliaminok, peptidek) és gyógyszerek nyomelem-vizsgálata. *Téma:* Kardiovaszkuláris gyógyszerek szív működési paramétereiket (mechanikai és elektrofiziológiai) befolyásoló hatása izolált szív készítményeken.

Dr. Lakatos Péter, egyetemi docens, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika (lásd: 26. Program)

Témák: A kalciumanyagcserét befolyásoló gyógyszerek hatása a csont remodelingre. Az endothelin hatása a kalciumanyagcserére.

Dr. Magyar Kálmán, egyetemi tanár, az MTA tagja

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Tel: 210-4411, Email: magykal@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: A MAO-B enzim szelektív bénítóinak hatásmódkutatása. A gyógyszerek szervezetbeni sorsának (felszívódás, eloszlás, kötődés, metabolizmus, kiürülés) vizsgálata. Biokémiai farmakológiai kutatások. *Témák:* A gyógyszerek metabolizmusának vizsgálata. Neuroprotektív és neuroregeneratív hatások kutatása.

Dr. Tekes Kornélia, egyetemi tanár, CSc.

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., Tel: 210-4411, Email: tekkor@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Biogén amin neurotranszmitterek központi idegrendszeri inaktivációs útjainak vizsgálata. Potenciális antidepresszív vegyületek hatásmódjának vizsgálata. Szerotonerg neurotranszmisszió vizsgálata szorongásos kórképekben és krónikus májbetegségeken. *Téma:* Kedélyzavarok és szorongásos zavarok biokémiai alapjai.

Dr. Telekes András, CSc.

Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.

Tudományos érdeklődési terület: Fájdalomcsillapítók klinikai farmakológiai vizsgálata. Citosztatikumok

klinikai farmakológiai értékelése. Multidrog rezisztencia vizsgálata. *Témák:* Analgetikumok kontrollált klinikai farmakológiai vizsgálata és racionális alkalmazása. Daganatellenes szerek farmakodinámiai vizsgálata és racionális alkalmazása.

Dr. Török Tamás, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., Tel: 210-4411, Email: tortam@net.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: A noradrenerg transzmisszió, különös tekintettel a nátriumpumpa és a nátrium/kalcium-csere szerepének vizsgálatára. *Téma:* Na-pumpa és Na/Ca-csere szerepe a noradrenerg transzmisszióban.

• *A program hallgatói és témavezetőik*

Al-Khrasani Mahmoud	ö	Dr. Füst Zsuzsanna
Boór Krisztina	ö (MD-PhD)	Dr. Kalász Huba
Csupor Emőke	l	Dr. Horváth Csaba
Dalmadiné Kiss Borbála	l	Dr. Klebovich Imre
Hantos Mónika	ö	Dr. Magyar Kálmán
Jenei Veronika	ö	Dr. Magyar Kálmán, Dr. Jakus Judit
Kovács Timur Levente	ö	Dr. Török Tamás
Müllner Katalin	l	Dr. Gyíres Klára
Ribaricsné Donáth Judit	l	Dr. Lakatos Péter
Siller György	l	Dr. Horváth Csaba
Szebeni Andrea	ö	Dr. Kecskeméti Valéria
Tamás Karin Rita	l	Dr. Telekes András
Tóth Tamás	ö	Dr. Lakatos Péter
Zalaváry István	l	Dr. Magyar Kálmán

• *Fokozatszerzésre jelentkező doktoranduszok, témáik és témavezetőik*

Járai Zoltán*	e	Dr. Kecskeméti Valéria
Androgén és szintetikus kannabinoid vegyületek kardiovaszkuláris hatásai		
Juhász János*	e	Dr. Magyar Kálmán
Az alvási apnoe és kezelésének klinikai vizsgálata		

KLINIKAI HAEMATOLÓGIA

(25. program)

Programvezető: DR. SRÉTER LÍDIA

A haematológiai kórképek prognosztikai faktoraira, komplex terápiájára vonatkozó vizsgálatok ezen betegcsoport hatékonyabb ellátásához járulhatnak hozzá. Modern molekuláris biológia módszerek diagnosztikus alkalmazását és a betegkövetésben való felhasználását is vizsgáljuk, effektívítésukat tanulmányozzuk. Tanulmányozni kívánjuk a malignus betegségekben gyakran észlelhető trombózis pathogenezisét, valamint a cytokingén-polimorfizmusok és a p53 mutációk gyakoriságát és terápiás jelentőségét. A plazmasejt diszkráziák kórélettani alapjai és ezek terápiás lehetőségei szintén kutatásaink témáját képezik. A csontvelőtranszplantáció áttörést jelentett a malignus haematológiai betegségek terápiájában. A haemopoetikus őssejttranszplantáció az immunterápia modelljének is tekinthető, és a transzplantáció során jól tanulmányozható. A transzplantáció után kialakuló sajátos immunológiai állapot kapcsolata a transzplantáció szövődményeivel, az alapbetegség esetleges relapsusával és a túléléssel, ma is kutatások tárgya. Ugyancsak ismeretlen ma még az allogén transzplantációt követő immunológiai tolerancia kialakulásának folyamata.

A haematológiai betegségek vizsgálata széles körű kutatómunka témájául szolgálhat, amely az onkohaematológiai betegségek elterjedtsége miatt szervesen illeszkedik a népegészségügyi prioritások tudományos alapjaihoz.

I. Az onkohaematológiai betegségek kórélettana, klinikofarmakológiája, diagnosztikája, szövődményei, kezelése

Alprogramvezető: Dr. Sréter Lídia

II. A neutrophil granulocyták lehetséges szerepe a daganatos betegségekhez társuló thrombosisban

Alprogramvezető: Dr. Machovich Raymund

III. A cytokingén-polimorfizmusok és a p53 mutációk gyakorisága malignus lymphomákban és terápiás jelentőségük

Alprogramvezető: Dr. Demeter Judit

IV. A plazmasejt diszkráziák kórélettani alapjai és ezek kapcsolata a terápiás lehetőségekkel

Alprogramvezető: Dr. Tarkovács Gábor

V. Csontvelő-transzplantáció mint alternatív terápia a malignus haematológiai betegségekben

Alprogramvezető: Dr. Pálóczi Katalin

• **A program vezető oktatói**

Dr. Demeter Judit, egyetemi docens, habil., CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a., Tel: 210-0278/1563, Email: demjud@bel1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: hajas sejtes leukaemia, LGL, TNF-alpha polymorphismus, lymphotoxin-alpha gének. *Témák:* A citokinek DNS-szintű polimorfizmusának szerepe malignus haematológiai betegségek patogenezisében. A p53 mutációk gyakorisága hajas sejtes leukémiában és szerepe a purinnukleozid analóg kezelésre adott válaszban.

Dr. Machovich Raymund, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet, 1088 Budapest, Puskin u. 9., Tel: 266-1030, Email: mr@puskin.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: fibrinolízis, plazminogén aktiváció, proteázaktivitás.

Dr. Pálóczi Katalin, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ETK, Immunológiai Tanszék, 1113 Budapest, Daróczi út 24., Tel: 166-5822/399

Tudományos érdeklődési terület: BMT, immunofenotípus analízis, lymphoproliferatív betegségek, lymphocyta „subset” rekonstrukció. *Témák:* A chronicus myeloid leukaemia (CML) haemopoetikus őssejt-transzplantációval történő kezelése. A kimerizmus kialakulása és összefüggése a csontvelőtranszplantáció eredményességével.

Dr. Sréter Lídia, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46., Tel: 266-0926, Email: sreter@bel2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: cytotintermelés, klonogenitás, IFN in vitro hatása, krónikus myeloproliferatív betegségek, VOD. *Témák:* A csontsűrűség vizsgálata chronikus lympho- és myeloproliferatív betegségekben. Allogén és autológ csontvelőtranszplantációt követő májkárosodás vizsgálata: a toxikus és immunológiai tényezők szerepe. A fertőző ágensek és környezeti tényezők szerepe a lymphoid malignomákban.

Dr. Tarkovács Gábor, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, III. Belgyógyászati Klinika, 1125 Budapest, Kútvölgyi út 4., Tel: 355-1122/188, Email: targab@kut.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: myeloma multiplex, benignus gammopathia, alpha2 receptor heterogenitás. *Témák:* A myeloma multiplex aetiológiája és pathogenezeise. A myeloma multiplex terápiája.

- **A program jelenlegi hallgatói és témavezetőik**

Gyurkóczy Boglárka	ö	Dr. Sréter Lídia
Kormos Luca	ö	Dr. Pálóczy Katalin
Ujhelly Olga	ö	Dr. Pálóczy Katalin
Jánosi Judit	l	Dr. Tarkovács Gábor

- **Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik**

Masszi Tamás	e	Dr. Sréter Lídia
Transzplantáció hemopoetikus őssejtekkel: egy új program elindításának tapasztalatai a Szt. László Kórházban 1993-tól 2000-ig		

- **A programban PhD. fokozatot szerzett doktorok és témavezetőik**

Dr. Dey, Bimalangshu R.	e	Dr. Sréter Lídia
-------------------------	---	------------------

KLINIKAI ENDOKRINOLÓGIA ÉS EXPERIMENTÁLIS VONATKOZÁSAI

(26. program)

Programvezető: DR. DE CHÂTEL RUDOLF

A program az endokrinológia területén olyan típusú doktorképzést kíván megvalósítani, amelyben a klinikum és az experimentális kutatás ötvöződik. Az elképzelés szerint a tudományos kérdésfeltevés a klinikumtól indul el, de a megválaszolás eszköze és módja főként a laboratóriumi munka. A képzőhely a klinika és az ahhoz integrált laboratórium. A képzés eredményeként a doktorandusz olyan ismereteket szerez, amelyek önálló tudományos munkára teszik alkalmassá, de tevékenysége nem szakítja el a klinikumtól, hiszen a megoldandó problémát a klinikum veti fel, és azt a klinikum számára kell megoldania. Az endokrinológia különösen alkalmas ilyen típusú doktorképzésre, mert az egész diagnosztika és terápia meghatározója a hormonális szabályozás rendszerének ismerete. A klinikai endokrinológus munkájában alapvető feltétel az erős laborháttér, annak folyamatos fejlesztése, az új módszerek integrálása. A korábban különálló két egyetem közös doktorképzési programjának megvalósítását megkönnyíti, hogy a klinikai endokrinológia graduális és posztgraduális képzése terén a magyarországi vezető klinikai endokrin centrumok között a FEFA támogatásával már szoros együttműködés alakult ki: a továbbképző tanfolyamok szervezése közös, az egyéni továbbképzés curriculumja integrált. Endokrinológia témájú közös doktorképzés még eddig nem volt, de több éve működnek közösen akkreditált programok az immunológia, agykutatás és környezetegészségügy területén. Tekintettel arra, hogy mindkét karon a klinikai endokrinológia teljes spektruma jelen van, a közös tudományos képzés is kiterjed az endokrinológia legfontosabb területeire, a hypothalamus-hypophysis rendszer, mellékvese, pajzsmirigy, gonádok betegségeinek kutatására és megfelelően széles az oktatandó tudományos módszerek skálája is (biokémia, hisztokémia, immunológia, molekuláris biológia).

I. A humán hypothalamus-hypophysis rendszer kóros működése, különös tekintettel a hypophysis daganataira. In vivo és in vitro vizsgálatok

Alprogramvezető: Dr. Rácz Károly és Góth Miklós

A korábbi SOTE és HIETE endokrin centrumai és az Országos Idegsebészeti Intézet legkevesebb fél magyarországnyi területen végzik a hypophysisbetegek ellátását. Kézenfekvő az alprogram célja, hogy ezt a jelentős klinikai kapacitást koordinálva hasznosítsa a tudományos tevékenységben. A klinikai vizsgálatok a Semmelweis Egyetem elméleti intézeteinek bevonásával a hypophysisdaganatok in vitro vizsgálatával ötvöződnek. A vizsgálatok fő célja, hogy a hypophysis betegségek pathogenezisét a klinikum, a szabályozás, a környezeti tényezők és az individuális sejtműködés összefüggésében vizsgálja és tisztázza.

II. A pajzsmirigybetegségek pathogenesis, diagnosztikája és kezelése, különös tekintettel az életkori sajátosságokra és a környezeti tényezőkre. In vivo és in vitro vizsgálatok

Alprogramvezető: Dr. Szabolcs István, Dr. Nyakas Csaba és Dr. Lakatos Péter

A Semmelweis Egyetem ÁOK és ETK klinikai endokrin centrumai sokoldalúan vizsgálták és vizsgálják a subclínikus pajzsmirigy dysfunkciók diagnosztikáját és klinikai jelentőségét, valamint a pajzsmirigyműködés időskori sajátosságait. A korábbi SOTE és HIETE egy már akkreditált közös doktori programjában (környezetegészségügy) altémaként szerepel a jódeállottság szerepének vizsgálata pajzsmirigybetegségekben, és a témakörben folyamatos doktorképzés folyik. A jelen alprogram ezeknek a vizsgálatoknak a kiterjesztését célozza, elsősorban úgy, hogy az epidemiológiai és klinikai vizsgálatokat biokémiai és hisztokémiai in vitro vizsgálatokkal kívánja összekapcsolni. A fő kérdésfeltevés az, hogy szignifikáns és befolyásolható-e a szabadgyök-metabolizmus és a környezeti tényezők hatása a pajzsmirigybetegségek pathogenezisében.

III. Mellékvesedaganatok pathogenesisének és diagnosztikájának vizsgálata. Molekulárbiológiai, in vitro és in vivo vizsgálatok

Alprogramvezető: Dr. Rácz Károly és Dr. Szabolcs István

Ezeknek a vizsgálatoknak a súlypontja a Semmelweis Egyetem, ÁOK II. Belgyógyászati Klinikájának endokrin csoportja, ahol a téma tudományos kutatásának évtizedes hagyományai vannak. Aktualitását két tényező fokozza: egyrészt, hogy a hipertónia betegség pathogenezisében az endokrin

rendszer zavara egyre nagyobb jelentőségű, másrészt hogy a hasi ultrahang, CT és MR vizsgálat széles körű elterjedése megsokszorozta a mellékvese-daganattal jelentkező betegek számát. Ezért indokolt a Semmelweis Egyetem, ÁOK és ETK endokrin centrumaiban folyó kutatások koordinálása. A vizsgálatok fő célja, hogy klinikai, biokémiai és molekuláris biológiai módszerek szimultán használatával vizsgálja a mellékvese-daganatok és az endokrin hipertóniák pathogenezisét, valamint az endokrin daganatok diagnosztikájának és kezelésének sajátosságait.

IV. Az androgénexcessus genetikai, klinikai és terápiás vonatkozásainak vizsgálata: epidemiológiai, genetikai, experimentális és klinikai vizsgálatok

Alprogramvezető: Dr. Sólyom János és Dr. Egyed Jenő

A téma aktualitását a congenitalis adrenalis hyperplasia genetikai hátterének megismerése, a szomatikus mutációk felismerésére alkalmas molekuláris biológiai módszerek kidolgozása adja és az, hogy a módszerek bevezetése a klinikum és a tudományos kutatás szempontjából egyaránt szükséges. Ugyanakkor az ACTH vagy LH dependens hirsutismus gyakorisága és patogenezisének tisztázatlansága további vizsgálatokat indokol. Ezekre a vizsgálatokra különösen jellemző az interdiszciplináris együttműködés (belgyógyász, gyermekgyógyász, és nőgyógyász endokrinológus) szükségessége, amely az alprogram egyik kiemelt célja.

V. A csontanyagcsere és a csontanyagcsere betegségeinek molekuláris biológiai, biokémiai, in vitro és in vivo vizsgálata

Alprogramvezető: Dr. Lakatos Péter, Dr. Szilágyi Géza és Dr. Horváth Csaba

Az osteoporosis népbetegség, és az időskori következményes csonttörések jelentik a populáció egyik fő halálókát. Ez adja a téma kutatásának jelentőségét. Mindkét karon jelentős hagyományai vannak a csontanyagcsere kutatásának, a Semmelweis Egyetem, ÁOK I. Belgyógyászati Klinikán első-sorban az osteoporosisal kapcsolatosan, az ETK klinikai endokrin munkacsoportjában pedig főként a hyperparathyreosisra koncentrálva. A jelen kutatási program experimentális része is klinikumorientált, amennyiben a D vitamin receptor polimorfizmus kutatását összekapcsolja az osteoporosis és tumorizáló vizsgálatával, a hormoninterakciók vizsgálata hyperparathyreosisban pedig közelebb vihet az együttesen jelentkező hipertónia pathogenezisének megismeréséhez. Az ásványianyag-tartalom változásainak korszerű vizsgálataival a betegség lényegének mélyebb megismerése válik lehetővé úgy, hogy egyúttal a klinikai diagnosztika is új kutatási eredményekkel gazdagodik.

VI. Kardiovaszkuláris endokrinológia

Alprogramvezető: Dr. de Châtel Rudolf

Az endogén diuretikus anyagok kutatása vezetett el az atrialis natriuretikus peptid felfedezéséhez. Ezzel előtérbe került a keringési rendszer hormonális regulátorainak kutatása, mint a kardiológia és endokrinológia közös ágon futó új kutatási irányzata. A tervezett kutatások az ANP, az adrenomedullin és a quabain-szerű anyag génexpressziójának, szöveti és plazmaszintjeinek, valamint a keringési rendszer terhelésére jelentkező változásainak vizsgálatára irányulnak. A vizsgálatok további része abból a feltételezésből indul ki, hogy a metabolikus X szindrómának nevezett komplex állapotban a metabolikus eltérések mellett az endothelium funkciózavara is fennáll. Az utóbbi vizsgálatában a jelen kutatások a keringő endopeptidáz enzimet állítják a középpontba, amelynek aktivitása a keringés funkcionális állapotának meghatározója és ezen keresztül a diabeteshez társuló szövődmények tényezője lehet.

• A program vezető oktatói

Dr. de Châtel Rudolf, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a, Tel: 210-0278/1526, Email: dechat@bel1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Vesekeringés ép és kóros körülmények között, só- és vízháztartás szabályozása, diabetes mellitushoz társuló hypertonia pathomechanizmusa, újabb vérnyomáscsökkentő szerek (Ca-antagonisták, ACE-bénítók, AII receptor inhibitorok) hatása a vérnyomásra és veseműködésre, endogén diuretikus peptidok elválasztásának szabályozása, klinikai és kísérletes hypertonia, neutrális endopeptidáz gátlók, endothelin-konvertáló-enzim gátlók, kevert endopeptidáz gátlók, endogén nátriumforgalom. *Témák:* A hipotalamus-hipofízis betegségek pathogenezisének vizsgálata korszerű diag-

nózisának és kezelésének egyes vonatkozásai. Mellékvese eredetű endogén pozitív inotrop szerek szerepe a kompenzált szív működés fenntartásában. Neutralis endopeptidáz aktivitás diabetes mellitusban.

Dr. Góth Miklós, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem ETK, Belgyógyászati és Geriátriai Klinika, 1135 Budapest, Szabolcs u. 33-35.

Tudományos érdeklődési terület: A hypophysis hormonok termelésének szabályozása ép és kóros körülmények között; növekedési hormon hatása a csontanyagcserére, vérképzésre és a kardiovaszkuláris rendszer működésére.

Dr. Horváth Csaba, egyetemi adjunktus, CSc.

Semmelweis Egyetem ÁOK I. Belgyógyászati Klinika

Tudományos érdeklődési terület: A csontsűrűség mérés különböző módszereinek összehasonlítása és gyakorlati alkalmazása; a hypercalciuria jelentősége az osteoporosis és a nephrolithiasis pathogenezisében.

Dr. Lakatos Péter, egyetemi docens, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Tel: 210-0278/1566, Email: lakpet@bel1.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: A pajzsmirigyhormonok hatása a kalciumanyagcserére. A növekedési és genetikai faktorok szerepének vizsgálata a csontanyagcserében. A kalciumanyagcserét érintő klinikofarmakológiai vizsgálatok. *Témák:* A D vitamin és az endothelin hatása a csont remodelingre, illetve a kalciumanyagcserére. Citokinek és növekedési faktorok szerepe a pajzsmirigyhormonok kalcium- és csontanyagcserére kifejtett hatásaiban.

Dr. Nyakas Csaba, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem ETK, Klinikai és Kísérleti Orvosi Laboratóriumi Intézet (lásd: 18. Program)

Dr. Rácz Károly, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika (lásd: 8. Program)

Témák: Mellékvesedaganatok diagnózisa, és kezelése a daganatos hormontermelés klinikai jellegzetességei. Mellékvesedaganatok molekuláris pathomechanismusa: a sejtproliferáció és a hormonképzés összefüggéseinek vizsgálata. Molekuláris genetikai vizsgálatok humán hypophysis daganatokban. Pathogenetikai, diagnosztikai és terápiás vizsgálatok a hypothalamus és hypophysis betegségeiben. Steroid biosynthesis enzim génmutációk előfordulása és szerepe hormonálisan inaktív mellékvesekéreg daganatokban.

Dr. Sólyom János, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Gyermekgyógyászati Klinika, 1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9., Tel: 215-1985, Email: soljan@gyer2.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: mellékvesekéreg szteroid hormon termelésének vizsgálata fiziológiás és patológiai körülmények között, a gyermekkori mellékvesekéreg-betegségek, elsősorban a congenitalis adrenalis hyperplasia korszerű diagnosztikája és terápiája. *Téma:* Congenitalis adrenalis hyperplasia genetikai háttere, korai azonosításának módszere, a kezelt betegek követése.

Dr. Szabolcs István, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ETK, Belgyógyászati és Geriátriai Klinika, Endokrinológiai Tanszék, 1135 Budapest, Szabolcs u. 33-35.

Tudományos érdeklődési terület: klinikai és experimentális endokrinológia, időskor endokrinológiája, pajzsmirigybetegségek az időskorban, szelén- és jódelettartottság kapcsolata a pajzsmirigybetegségekkel, pajzsmirigy-autoimmunitással, mellékvese incidentalomák, hirsutismus. *Témák:* A szabadgyök-metabolizmus, a szelén- és jódelettartottság kapcsolata a pajzsmirigy betegségeiben. Mellékvese daganatok diagnózisa, és kezelése a daganatos hormontermelés klinikai jellegzetességei. Pajzsmirigyfunkció és pajzsmirigybetegségek különböző életszakaszokban. Pathogenetikai, diagnosztikai és terápiás vizsgálatok a hypothalamus és hypophysis betegségeiben.

Dr. Szilágyi Géza, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem ETK, Belgyógyászati és Geriátriai Klinika, 1135 Budapest, Szabolcs u. 33-35.

Tudományos érdeklődési terület: A hypophysis, pajzsmirigy és mellékvesekéreg működésének szabályozása ép és kóros körülmények között; időskori pajzsmirigy betegségek megelőzésének és kezelésének lehetősége

• A program hallgatói és témavezetőik

Bajnok Éva	ö	Dr. Lakatos Péter
Demjén Boglárka	l	Dr. Tóth Miklós
Hubina Erika	l	Dr. de Châtel Rudolf
Iván Gabriella	l	Dr. Szabolcs István
Jakab Csilla	l	Dr. Gláz Edit
Lakó-Futó Zoltán	ö	Dr. Tóth Miklós
Mészáros Szilvia	ö	Dr. Horváth Csaba
Simon Judit	l	Dr. Nyakas Csaba
Török Dóra	ö	Dr. Sólyom János

• Fokozatszerzésre jelentkezett doktoranduszok, témáik és témavezetőik

Kovács László	e	Dr. de Chatel Rudolf
A parathormon és a calcium anyagcsere hormonális interakciói		
Takács István*	e	Dr. de Chatel Rudolf
A csontanyagcserére ható genetikai tényezők vizsgálata		

A TÁMASZTÓ ÉS MOZGATÓ SZERVRENDSZER MŰKÖDÉSÉNEK FIZIOLÓGIÁJA ÉS PATOLÓGIÁJA

(27. program)

Programvezető: DR. SZENDRŐI MIKLÓS

Az elmúlt évtizedben mind a poszttraumás, degeneratív, mind a traumás mozgásszervi betegségek jelentősége lényegesen megnőtt. Ennek az oka nemcsak abban keresendő, hogy a populáció legszélesebb rétegeit érinti, és vezető okként szerepel a tartós keresőképtelenségben, de az alapkutatások fejlődésével újraértelmezhető számos mozgásszervi betegség etiopatológiája, ipari technológiák fejlődésével modern szövetbarát implantátumok felhasználására nyílt lehetőség; a dagadt betegek komplex kezelésének javuló eredményei következtében egyre nagyobb hangsúlyt kap a rekonstruktív sebészet, az egységes protokollok kidolgozása, prognosztikai faktorok meghatározása; a sérülések növekvő száma és egyre komplikáltabb jellege megköveteli a törésmechanizmusok és a törésgyógyulás biológiai folyamatainak ismeretét, az implantátumok és a csontszövet egymásra gyakorolt hatásának vizsgálatát különböző kóros és normál körülmények között. A Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinikáján hagyományosnak mondható kutatások folynak mind a mozgásszervi betegségek etiopatogenezisének, mind modern kezeléseiket illetően. Ezt számos kandidátusi, PhD. és doktori disszertáció bizonyítja. Hasonlóképpen széleskörű tapasztalatokkal rendelkeznek a programban résztvevő társintézetek, így a Semmelweis Egyetem Traumatológiai Tanszéke, az Országos Traumatológiai Intézet is a csonttörések pathomechanizmusának, a csontok vérkeringésének, a csontgyógyulás élettani szabályozásának, az implantátumok kifejlesztésének területén. A jelen programmal a végtagsébsétszetet, traumatológiát művelő sebészi szakmák olyan széleskörű oktatási, kutatási programot nyújtanak PhD. hallgatók részére, mely felöleli a mesenchymalis szövetek válaszreakcióinak, a szöveti és kinetikai változásoknak, a mozgásszervi biomechanikai vizsgálatoknak, a csont- és lágyrészdaganatoknak, valamint a sérülések és poszttraumás állapotok klinikopatológiájának kérdéskörét.

• *Alprogramok*

I. Szöveti és kinetikai változások mozgásszervi betegségekben és fejlődési rendellenességekben

Alprogramvezető: Dr. Vízkelety Tibor

Roux és Wolf (1870) óta foglalkoznak a tartó és mozgatóapparátus kutatói a forma és funkció egymásra hatásával. Végző fokon erre vezethető vissza a csontok károsodása és gyógyulási folyamatai, átépülésük, a deformitások spontán korrekciója, az erőviszonyoknak megfelelő alakváltozás. Ezek a történések a század elején még csak patológiai leleteken és röntgenfelvételeken voltak demonstrálhatók, de napjainkban már szubmikroszkóposan és molekuláris szinten is bizonyíthatók. A tartó és mozgatóapparátus alkotóelemei mesenchymális eredetűek, így alapvetően fontos kutatási terület a fiziológiás vagy regenerációs folyamatában fellépő mesenchymális fejlődés, valamint kóros alakulásának tanulmányozása. A kutatási témák e nagy terület egy-egy részét célozzák meg. A végtaghosszabbítás aranykorát élő ortopédsebészi eljárás a komplikációk komoly veszélyével járhat. Alapvető szövettani, fiziológiai ismeretekkel ezek csökkenthetők. E vizsgálatok fontos eleme a nyújtás hatására, mint mechanikai ingerekre bekövetkező strukturális szöveti, sejt vagy molekuláris szinten bekövetkező változások tanulmányozása. Fejlődési rendellenességekben rendszerbetegségben visszaigazolhatóak a fejlődéstani histogenetikai folyamatok és biokémiai szinten is értelmezhetőek, ugyanakkor biofizikai oki vagy okozati magyarázatot is adhatnak. A tartó és mozgatóapparátus fő funkciója a mozgás, járás és tartás. Ennek tanulmányozásával a funkcionális anatómia specializált ága foglalkozik és főszerep jut a mozgásanalízisnek, járásvizsgálatnak. A különböző ortopédiai betegségekben a korrekt műtéti indikációhoz már hozzátartozik a járásvizsgálat is. A degeneratív mozgásszervi betegségekben a porcsejtek és az alapállomány viselkedésének mikroszkópos, szubmikroszkópos és regenerációs vizsgálatai azok, amelyek a gyakorlat számára is hasznosítható eredményekre vezethetnek. A törésgyógyulás kapcsán végzett biomechanikai vizsgálatok közvetlen hatással lehetnek a töréskezelésre. A kutatásban résztvevők a vázolt témakörökben már dolgoztak és értek el eredményeket.

II. Mozgásszervi mechanikai és biomechanikai vizsgálatok

Alprogramvezetők: Dr. Ginsztler János, Dr. Bojtár Imre, Dr. Krakovits Gábor

A mozgásszervi sebészetben a műszaki tudományok fejlődésével rendkívüli előrelépést jelentett a különböző szövetbarát implantátumok elterjedése. Mind a csonttöréseknél, mind az ízületek és a gerinc degeneratív folyamatainál újabb és újabb, speciális igényeknek megfelelő és felületi kiképzésű implantátumok kerülnek felhasználásra. Modern végtagebészet elképzelhetetlen biomechanikai vizsgálatok nélkül. Számos olyan nyitott kérdés van, mint például az implantátumok viselkedése a befogadó csont környezetében, az implantátum vándorlása, felületi kiképzésének jelentősége, geometriájának hatása a teherátadásra, a csont minőségének szerepe az implantátumok élettartamára, optimális rögzítési módszerek stb., mely kérdésekre csak a műszaki szakember és a felhasználó, az igényeket megfogalmazó orvos együttesen tud választ adni. Ebben az alprogramban az egyes témák vezetői mérnökök és orvosok. A program célja, hogy a PhD. hallgatók (diplomával rendelkező orvosok, vagy mérnökök) alapképzést kapjanak kurzusok formájában a műszaki tudományokból (anyagismeret, kinematika, kinetika, mechanikai technológia, szerkezettan, szilárdságtan, stb), majd erre építve in vitro és in vivo körülmények között végezzenek biomechanikai vizsgálatokat. A programban részvevő intézmények (Budapesti Műszaki Egyetem, Semmelweis Egyetem tanszékei) már rendelkeznek hagyományokkal e téren. A BME-n jelenleg is folyik orvosbiológiai mérnökképzés, illetve az orvostudományban használatos implantátumok vizsgálata, kifejlesztése. Másrészt mind a Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinika, Traumatológiai Tanszék, mind az Országos Traumatológiai Intézet közreműködésével kifejlesztésre kerültek endoprotézisek, implantátumrendszerek, melyek a hazai végtagebészeti gyakorlatban széleskörű elterjedést nyertek.

III. Csont és lágyrészdaganatok klinikai onkológiája

Alprogramvezető: Dr. Szendrői Miklós

A Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinikáján évtizedek óta működik nemzetközi kapcsolatokkal bíró (Deutsches Krebsforschungszentrum, Arbeitsgemeinschaft für Knochenentzündungen, European Musculoskeletal Oncology Society, stb.) csonttumor regiszter, ez évben megalakult a Lágyrésztumor Munkacsoport és az ehhez kapcsolódó adatbank. A klinika látja el a magyarországi primer malignus csonttumoros betegeknek kb. 70-80%-át. A témakörből, a csonttumorok klinikopatológiájából, számos közlemény mellett több PhD. és egy nagydoktori disszertáció is született. A jelen alprogram témái a korábbi kutatások folytatásait jelentik, kihasználva a meglévő támogatott kutatási programokat, nemzetközi együttműködések adta lehetőségeket.

IV. Sérülések és poszttraumás állapotok patológiája és klinikuma

Alprogramvezető: Dr. Hamar János

Az Országos Traumatológiai Intézetben, amely egyben a ETK Traumatológiai és Kézsebészeti Tanszéke is, a balesetet szenvedett betegeknek a szakma teljes területét felölelő klinikai ellátásán kívül az Intézet megalakulása óta mindig feladata volt a traumatológiához kapcsolódó alap és klinikai kutatás. Ennek eredményeként sok intézeti és intézeten kívüli munkatárs szerzett tudományos fokozatot. A kutatómunka felölelte a traumatológia teljes területét. Ezt a munkát nagymértékben elősegítette az, hogy az Intézet számos osztrák, német, angol és amerikai társintézettel folyamatos szakmai kapcsolatot tart fenn. A külföldi intézményekben több intézeti munkatárs dolgozott hosszabb ideig tartó tanulmányutakon. A kutatómunkán kívül az Intézet feladata volt a szakvizsgáztatás, az arra való felkészítés és a szakorvosok speciális továbbképzése is. A jelen kutatási-oktatási alprogram témái a sérülések utáni állapotok és a gyógyulási folyamat körtanával és klinikumával foglalkoznak. A témák kidolgozásához mind az Intézetben belüli, mind a hazai, illetve a nemzetközi kapcsolatok megfelelő lehetőséget biztosítanak.

• A program vezető oktatói

Dr. Bojtár Imre, egyetemi tanár, tudományos igazgató, CSc.

BME Építőmérnöki Kar Tartószerkezet Mechanikája Tanszék, 1111 Budapest, Goldmann György tér 3.,
Tel: 463-1111

Tudományos érdeklődési terület: anyagmodellek, végeselemes vizsgálatok, szemcsés anyagok mechanikája, biomechanika (anyagmodellek).

Dr. Gínsztler János, egyetemi tanár, DSc.

BME Mechanikai Technológia és Anyagszerkezet-tani Tanszék, 1111 Budapest, Goldmann György tér 3.,
Tel: 463-2954

Tudományos érdeklődési terület: Anyagtudomány, anyagvizsgálat, károsodásanalízis, magas hőmérsékleten üzemelő anyagok élettartamnövelése és on-line jellegű diagnosztikai módszereinek fejlesztése. Hegesztett, forrasztott és ragasztott kötések technológiája, minősége, megbízhatósága. Orvostechnikai anyagok. Műszaki felsőoktatás.

Dr. Hamar János, tudományos osztályvezető, habil., CSc.

Országos Traumatológiai Intézet, 1081 Budapest, Fiumei út 17. (lásd: 4. Program)

Tudományos érdeklődési terület: szöveti vérrellátás szabályozása, a csontgyógyulás élettana és kórélettana, a vérkeringési sokk kórélettana, a reperfüziós károsodás kórélettana.

Dr. Krakovits Gábor, c. egyetemi tanár, osztályvezető főorvos, DSc.

Szent János Kórház, Orthopédiai-Traumatológiai osztály, 1125 Budapest, Diósárok u. 1., Tel: 458-4500

Tudományos érdeklődési terület: felnőtt-ortopédia, arthroplastica, endoprotézis, biomechanika.

Dr. Szendrői Miklós, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, Ortopédiai Klinika, 1113 Budapest, Karolina út 27. Tel: 466-6059, Fax: 466-8747,
Email: szemmik@hermes.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: primer és secunder csonttumороk, lágyrésztumороk, arthroplastica.

Dr. Vízkelety Tibor, egyetemi tanár, DSc.

Simmelweis Egyetem, Ortopédiai Klinika, Tel: 466-6059, Fax:466-8747 Email: viztib@kk.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: gyermek-ortopédia, végtaghosszabbítás, csontdysplasiák, spasticus deformitások kezelése.

• A program hallgatói és témavezetői

Baráth István	1	Dr. Sárváry András
Illyés Árpád	1	Dr. Vízkelety Tibor
Kádas István József	1	Dr. Magyar Zoltán
Lőrincz Tamás	ö	Dr. Szendrői Miklós
Melly András	1	Dr. Farkas Tamás
Pataky Gergely	1	Dr. Hamar János
Vendégh Zsolt	1	Dr. Hamar János
Wille Jörg	1	Dr. Sárváry András

KLINIKAI NEUROLÓGIAI KUTATÁSOK

(28. program)

Programvezető: DR. SZIRMAI IMRE

Klinikai neurológiai, elektrofiziológiai, neuropathológiai kutatásokra alapuló doktori képzési program, mely lehetővé teszi tudományos érdeklődésű neurológusok számára, hogy klinikai kutatási témakörben elmélyüljenek, önálló területen tudományos érdemeket szerezzenek, a nemzetközi tudományos életbe bekapcsolódjanak, és doktori címhez jussanak. A témakörök meghirdetése a klinikai neurológiai kutatások haladását kívánja szolgálni a társtudományokkal együttműködve, és a csatlakozók számára biztosítja, hogy a képzés és kutatás időszakában klinikai tevékenységüket nem kell teljesen felfüggeszteniük.

• *Alprogramok*

I. A cerebrovascularis betegségek kórélettani alapjai

Alprogramvezető: Dr. Szirmai Imre

Az agyi ischemiák multicausalis kórképek. A gyógyszeres kezelés elsődleges célpontja a mikrocirculatio területe (thrombocyt- és vvt-aggregatio gátlás, fibrinolysis, anticoagulatio, plasmapheresis, infúziós kezelés, stb.). Ennek ellenére az elmúlt öt évben a vezető folyóiratokban elenyészően kevés közlemény jelent meg a rheológiai tényezők szerepéről az agyi ischemiás betegségekben. A therapiás modellek kiigazítása csak az alapjelenségek vizsgálatával lehetséges. A kutatások célja ebben a betegcsoportban a stratégiai infarctusok hatásának vizsgálata, és a subcorticalis dementiák vizsgálómódszereinek kidolgozása.

II. Elektrofiziológiai vizsgálatok kognitív zavarokban

Alprogramvezető: Dr. Karmos György

Az agyi bioelektromos tevékenység vizsgálata, elsősorban a hagyományos elektroencefalográfia a neurológiai diagnosztikában hosszú idő óta alapvető jelentőségű. Az agyi elektromos jelek számítógépes módszerekkel történő elemző eljárásai új lehetőségeket nyitottak meg az agyi bioelektromos vizsgálatok terén. A spontán EEG tevékenység sokdimenziós elemzése, elsősorban a „Neurometria“ módszere, a neurológiai diagnosztika mellett a pszichiátriában is új alkalmazási területet jelent. A nemlineáris módszerek alkalmazása pedig a hagyományos, a neurometriában is használt lineáris matematikai eljárásokon túllépve, új megközelítési utakat nyitott meg. A spontán agyi bioelektromos jelek vizsgálata mellett az elmúlt évtizedekben az eseményhez-kötött agyi potenciálok diagnosztikai alkalmazása is előtérbe került.

III. Az idegrendszeri szisztémás degenerációk és a prionbetegségek vizsgálata

Alprogramvezető: Dr. Papp Mátyás

A klasszikus neuropathológia fő módszere az agyszövetten, melynek jelentősége nem csökkent a primaer és secunder dementiák és a prion-fertőzések kutatásában. Alzheimer betegségben a kognitív hanyatlás szerkezeti alapjait a betegség neuropathológiai stadiumainak ismeretében lehetett megérteni. A vascularis dementiák fogalma közel 100 éve ismert, a pathomechanismusra azonban csak a legújabb morfológiai és kórélettani ismeretek alapján lehet következtetni. Binswanger betegségben a pathológiai leletek elsősorban a fehérállomány diffúz károsodását hangsúlyozzák. A subcorticalis encephalopathiában a fehérállomány károsodásának mechanizmusa pontosan nem ismert. A prionbetegségek histopathológiai kutatása a betegségek átvitele és öröklése tisztázása révén új perspektívát kapott, ebben a témakörben az immunhistológiai módszerek alkalmazása hozhat további felismeréseket.

IV. A mozgásszabályozás zavarának követése elektrofiziológiai módszerekkel

Alprogramvezető: Dr. Kamondi Anita

Parkinson-kórban a mozgásszabályozás zavara jól ismert szerkezetekhez köthető, mindezek mérhetőek elektrofiziológiai módszerekkel. A mérésre – a klinikai mutatók értékelése mellett – azért van szükség, mert a gyógyszerek hatása, valamint a stereotaxicus idegsebészeti beavatkozások hatása csak így igazolható. A transcranialis mágneses ingerlés alapján tisztázható a motoros rendszer

szerkezeti károsodásának helye, másrészt követhető az értékek alapján a rendszerek restitúciója. A tremort a megindított mozgás, néha mozgás intentio, tágabb értelemben a kognitív működések egyaránt befolyásolják. A szinkronjelenségek vizsgálata az agykérgi EEG tevékenység teljesítményének változásával lehetséges.

V. Az önálló fejfájásbetegségek kórélettani alapja

Alprogramvezető: Dr. Jelencsik Ilona

A fejfájás az egyik leggyakoribb panasz, ami miatt orvoshoz fordul a beteg. Neurológiai szempontból elkülönítendő a tüneti és az önálló fejfájások csoportja, elsősorban a migrén, a cluster és a tensios fejfájás. Az elmúlt évtizedben jelentős előrelépés történt a primer fejfájások pathomechanizmusának kutatásában, azonban a kérdés ma sem tekinthető megoldottnak. Mivel funkcionális betegségekről van szó, az elektrofiziológiai módszerek alkalmazásától várhatók eredmények, de nem elhanyagolandó a fejfájás okozta életminőség romlás és a pszichológiai tényezők szerepe sem.

• A program vezető oktatói

Dr. Jelencsik Ilona, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, Tel: 210-0330, Email: ilona@neur.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: primer fejfájásbetegségek pathomechanizmusa és kezelése. *Téma:* Psychológiai vizsgálatok és életminőség.

Dr. Kamondi Anita, egyetemi adjunktus, CSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, Tel: 210-0330, Email: anita@neur.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: cerebrovasculáris betegségek és Parkinson syndroma elektrofiziológiája, eseményfüggő válaszok vizsgálata kognitív teszthelyzetben. *Témák:* A mozgatópályák vizsgálata transcranialis mágneses ingerléssel. Az EEG alfa tevékenység elemzése kognitív teljesítmények alatt és organikus agyi károsodásokban. Eseményfüggő deszinkronizáció, a tremor és koordináció vizsgálata Parkinson kórban.

Dr. Karmos György, tudományos csoportvezető, CSc.

MTA Pszichológiai Kutatóintézet (lásd: 1. Program)

Témák: Az agyi bioelektromos gamma tevékenység változása kognitív zavarokban. Kognitív zavarokkal járó kórképek neurometriai analízise.

Dr. Papp Máttyás, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, Tel: 210-0330, Email: matyi@neur.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: neurodegeneratív betegségek pathológiája. *Témák:* A prion-betegségek kórszövevénye. A szaglórészlet neuropathológiája Alzheimer kórban. Az idegrendszeri szisztémás degenerációk kórszövevénye vizsgálata.

Dr. Szirmai Imre, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, 1083 Budapest, Balassa u. 6., Tel: 210-0337, Email: szirmai@neur.sote.hu

Tudományos érdeklődési terület: Intenzív neurológia, neurológiai diagnosztika és terápia „clinical reasoning” számítógéppel, klinikai elektrofiziológia, EEG-topográfia a klinikai kutatásban, Hemorheológiai/véralvadási eltérések cerebrovasculáris betegségekben, a nyelvi folyamatok és gnosztikus zavarok objektív vizsgálata, az idegrendszer gyulladási bántalmi. *Témák:* A fiatalkori agyi ischiemiák kórélettani és klinikuma. Az optokinetikus nystagmus vizsgálata corticalis és subcorticalis laesiókban. Gondolkodás, magatartás és beszédzavarok agyi vasculáris kórképekben. Leukoaraiosis klinikopathológiája. Rheológiai/véralvadási paraméterek változása az agyi ischiemiák akut szakaszában és a körlefolys során.

• A program hallgatói és témavezetői

Tamács Gertrúd

ö

Dr. Kamondi Anita

LÉGZŐSZERVI BETEGSÉGEK

(29. program)

Programvezető: DR. MAGYAR PÁL

A program az Egyetemen, egyes országos intézetekben és kórházi osztályokon zajló pulmonológiai kutatásokat foglalja össze és ajánlja az érdeklődő szakemberek figyelmébe. Ez az első pulmonológiai doktori program Magyarországon. A 8 alprogram egy-egy nagyobb pulmonológiai témakört fog össze. Négy–tíz kutatási téma alkotja az alprogramokat, az egyes témák vezetői tudományosan minősített orvosok, biológusok, vegyészek. A kutatómunkában való részvétel mellett a program számos, általános pulmonológiai és speciális, a közvetlen kutatási témához kapcsolódó tanfolyamot is ajánl. A tanfolyamok anyaga átfedi a legújabb alaptudományos ismereteket ugyanúgy, mint a legújabb klinikai eljárásokat.

A mintegy 59 kutatási téma megjeleníti a pulmonológiai népbetegségek etiopathogenezisével, diagnosztikájával és terápiájával kapcsolatos aktuális kérdéseket. A témák kb. 60%-a klinikai, 40%-a élettani, biokémiai, vagy pathológiai jellegű. Három alprogram célozza a légzőszervi allergiás betegségek jobb megértését és sikeresebb terápiáját. Egyes lipid-mediátorok, gáztermészetű anyagok, és peptidok termelése és gátlásának terápiás haszna lesz a vizsgálatok egyik iránya. A histamin szintéziséért és lebontásáért felelős enzimeket tanulmányozzák a bronchoalveolaris mosófolyadékából kinyerhető légúti sejttes elemekben.

A programban összefoglalt kutatási tervek nagyrészt hazai intézmények közötti kollaborációban valósulnak meg. A kutatások már most is folyamatban vannak, az OTKA, az ETK és más alapok támogatásának köszönhetően

• Alprogramok

I. Allergiás légzőszervi betegségek

Alprogramvezető: Dr. Magyar Pál és Dr. Falus András

II. Krónikus obstruktív tüdőbetegség

Alprogramvezető: Dr. Magyar Pál és Dr. Hantos Zoltán

A krónikus obstruktív tüdőbetegségek (COPD) több, eltérő lefolyású és prognózisú formára bonthatók. Az alprogram ezen altípusok computer tomográfiai és légzésfunkciós azonosítását tervezi és arra keres választ, hogy milyen kritériumok alapján indokolt tüdővolumen redukciós műtétet végezni. Alacsonyfrekvenciás kényszerített oszcillációs (légzésfunkciós) vizsgálatot alkalmaznak a kóros tüdőszöveti és légúti viszonyok részletesebb megismerésére.

III. Broncho- és vasomotoros mechanizmusok pulmonológiai kórfolyamatokban

Alprogramvezető: Dr. Kollai Márk

IV. Alsólégúti infekciók

Alprogramvezető: Dr. Rozgonyi Ferenc

Az alprogram célja a gyakoribb és az atípusos, valamint a mycobakterialis tüdőfertőzések klinikai mikrobiológiai és szerológiai labordiagnosztikájának továbbfejlesztése és ezen belül molekuláris biológiai módszerek alkalmazása.

V. Allergiás légzőszervi betegségek

Alprogramvezető: Dr. Cserháti Endre és Dr. Nékám Kristóf

VI. Tüdődaganatok

Alprogramvezető: Dr. Kopper László és Dr. Mészáros György

Az alprogram kutatási területe a tüdőrák. Az egyes témák a daganatos betegség kialakulásának tényezőit (sejtbiokémiai mechanizmusok, növekedési faktorok, kemokinek szerepe), a prevenciót, a korai diagnózist és a terápia hatékonyságát célzó kérdéseket tanulmányozzák. Néhány biokémiai metodikájú téma tüdőrákból származó daganatsejtek növekedésének és osztódásának kísérletes gátlását vizsgálja.

VII. Pneumoconiozisos klinikopathológiája és kísérletes vizsgálata

Alprogramvezető: Dr. Kerényi Tibor

VIII. Alvás alatti légzéscsavarok vizsgálata neurologiai betegségekben

Alprogramvezető: **Dr. Komoly Sámuel**

Az alprogram neurológiai betegségek három csoportjában tervezi a társuló különféle légzéscsavarok vizsgálatát: stroke-ban, vegetatív neuropathiákban, valamint myasthenia gravis-ban.

• *A program vezető oktatói***Dr. Cserhádi Endre, egyetemi tanár, DSc.**

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika (lásd: 21. Program)

Tudományos érdeklődési terület: a gyermekkori légúti allergiák diagnosztikája és terápiája.

Dr. Falus András, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet (lásd: 19. Program)

Tudományos érdeklődési terület: a gyulladás molekuláris és celluláris immunológiája, a hízósejtek szerepe.

Dr. Hantos Zoltán, egyetemi tanár, okleveles villamosmérnök, DSc.

Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Informatikai Intézet

Tudományos érdeklődési terület: kísérletes légzésmechanika.

Dr. Kerényi Tibor, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, II. Pathológiai Intézet (lásd: 9. Program)

Tudományos érdeklődési terület: Az azbeszt és az azbesztpótlószerek tüdőhatásai. Humán és kísérletes vizsgálatok. A légúti tisztító mechanizmusok és a tüdő immunvédelme.

Dr. Kollai Márk, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató és Humán Élettani Intézet (lásd: 5. Program)

Tudományos érdeklődési terület: a keringésszabályozás vizsgálata emberben. Neuralis reflexek és a vasculáris distensibilitás.

Dr. Komoly Sámuel, osztályvezető főorvos, egyetemi magántanár, DSc.

Nemzeti Neuroimmunológiai Központ, Jahn Ferenc Kórház, Budapest.

Tudományos érdeklődési terület: Ischaemiás cerebelláris sérülések szerepe az alvás alatti légzéscsavarok kialakulásában, légzési krízis myasthenia gravisban.

Dr. Kopper László, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, I. Pathológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, (lásd: 3. Program)

Tudományos érdeklődési terület: proteoglikánok tüdőrákban és rákmegelőző állapotokban

Dr. Magyar Pál, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, 1025 Budapest, Diósárok u. 1/c. Tel: 355-9733.

Tudományos érdeklődési terület: az asthma bronchiale pathomechanizmusa, a bronchialis hyperreaktivitás kórlényege.

Dr. Mészáros György, egyetemi docens, CSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet (lásd: 15. Program)

Tudományos érdeklődési terület: antitumor hatású molekulák hidrofobicitás vizsgálata, a szerkezet és a hatás közötti összefüggések modellezése.

Dr. Nékám Kristóf, osztályf. főorvos, egyetemi magántanár, DSc.

Irgalmas rend Kórháza (korábban ORFI)

Tudományos érdeklődési terület: klinikai allergológia. Táplálkozás-függő terhelés-indukált asztma és anafylaxia (antigén-specifikus) táplálék komponensének vagy táplálék-intoleranciájának vizsgálata.

Dr. Rozgonyi Ferenc, egyetemi tanár, DSc.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet (lásd: 10. Program)

Tudományos érdeklődési terület: a Staphylococcus aureus pathogenitását és antibiotikum rezisztenciáját meghatározó molekuláris jellegzetességek.

FELVÉTEL ÉS A KÉPZÉSI SZAKASZ

A FELVÉTEL

Követelmények

„...Doktori képzésre egyetemi diplomával rendelkezők, valamint az Egyetem utolsó évfolyamára beiratkozott hallgatók jelentkezhetnek... A DT kivételes esetben más hallgatók jelentkezését is elfogadhatja. Jelentkezni csak egy programba, a téma megjelölésével lehet. A programok tartalmáról, a jelentkezés módjáról valamint a felvételi eljárási díjról a DT dönt (lásd 3. Melléklet), és a Doktori Titkárság ad felvilágosítást. Jelentkezni lehet doktori képzésre (magyar állami ösztöndíjas, nem állami ösztöndíjas – azaz nappali képzés, levelező – azaz részképzés), és doktori fokozat szerzésére (egyéni felkészülő).

A felvételi eljárás során az értékelés: *a.)* általános szakmai tudásszint és alkalmasság..., és *b.)* speciális (témaorientált) tudásszint és alkalmasság...alapján történik...Az értékelés alapja az átlagos pontszám (= összpontszám/bírálok száma).

A felvételi feltétele, ha a jelentkező diplomáját három éven belül szerezte, hogy annak minősítése legalább 3,51 (cum laude) legyen. A három évnél régebben szerzett diplomák minősítését a felvételi bizottság nem veszi figyelembe. Feltétel továbbá, hogy a jelentkező egy idegen nyelvből legalább középfokú, C típusú állami (vagy azzal egyenértékű más) nyelvvizsga bizonyítvánnyal rendelkezzen...“ (Részletek a SOTE Doktori Iskola Működési Rendjéből)

A felvételi beszélgetések alapján a programtanácsok a jelentkezők között rangsort állítanak fel. Ezt a rangsort, valamint a rendelkezésre álló állami ösztöndíjas helyeket figyelembe véve a felvételtől a döntést a Doktori Tanács hozza. A SOTE Doktori Iskolájának hallgatóiról, a jelentkezőkről és felvettekről az *I. Táblázat* tartalmaz összesített információt. A *II. Táblázat* mutatja be a fokozatszerzésre jelentkezett és fokozatot szerzett hallgatók számát.

MD-PhD

A törvény lehetővé teszi, hogy az öt évnél hosszabb tanulmányi idejű egyetemi képzés alatt kivételesen engedélyezhető a doktori tanulmány megkezdése, ha a hallgató már a doktori képzés szakterületének minden tárgyából vizsgát tett. Ilyen feltételekkel először 1999-ben került meghirdetésre az MD-PhD, melyet eddig hat hallgató kezdhetett el.

A KÉPZÉSI SZAKASZ – KURZUSOK

A szervezett doktori képzés alapja a kurzusokban megjelenő elméleti és gyakorlati oktatás, amely a SOTE Doktori Iskolájában az Egyetem és a doktori képzésre vele társult különböző országos intézetek, akadémiai kutatóintézetek legjobb oktatóira támaszkodott(ik).

Szép számmal kerülnek kurzusok meghirdetésre, 1998 óta elsősorban a Doktori Iskola Honlapjának adatbázisán keresztül. Azóta érvényesül az a szabály, hogy a Doktori Iskola keretében csak az a kurzus értékelhető kredittel, amelyet a Doktori Tanács és az Oktatási Bizottság elfogadott, és kellő időben minden hallgató számára meghirdetett. Ennek elvi alapja az, hogy a késve érkezett, vagy meg nem hirdetett kurzusokat a hallgatók és témavezetőik nem ismerhették meg időben, és így nem is választhatták azt munkatervük részévé.

1. Táblázat. Felvett hallgatók 1993-2000 (jelentkezettek 1998-2000)

Program (programvezető)	93/94 felvett		94/95 felvett		95/96 felvett		96/97 felvett		97/98 felvett		98/99 jel.		98/99 felvett		99/00 jel.		99/00 felvett		00/01 jel.		00/01 felvett		
	ö	e	ö	e	ö	e	ö	e	ö	l	ö	l	ö	l	ö	l	ö	l	ö	l	ö	l	ö
1. (Halász B/ Palkovits Miklós)	14	8	3	4	2	11	5	8	4	9	7	1	4	4	11	4	4	11	7	1	3	3	
2. (Spät András)	2	5	5	6	2	0	4	0	2	0	4	0	3	0	4	2	3	2	4	0	4	0	
3. (Jeney András)	6	0	4	13	2	7	3	17	3	11	4	3	2	5	5	3	3	3	3	1	1	1	
4. (Juhász-Nagy Sándor)	3	0	0	2	2	3	1	7	2	5	1	0	1	0	4	1	2	1	4	1	2	1	
5. (Monos Emil)	3	0	5	7	4	3	1	4	2	3	3	0	1	1	2	1	2	1	4	0	3	0	
6. (Rontó Györgyi)	5	1	3	4	4	7	2	5	2	5	3	1	2	1	4	1	2	1	3	2	2	2	
7. (Fehér János)	6	0	1	11	2	12	2	5	1	6	1	2	1	2	2	1	2	1	4	1	1	1	
8. (Rosivall László)	6	2	2	5	1	6	2	3	2	3	2	3	1	3	3	5	2	5	3	0	1	0	
9. (Kádár Anna)	1	0	0	2	1	4	1	3	1	2	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	
10. (Nász I / Rozgonyi Ferenc)	0	0	0	4	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0	1	
11. (Rácz István)	8	10	9	18	5	18	5	11	3	5	10	4	5	3	12	3	4	3	5	3	4	3	
12. (Papp Zoltán)	*	*	*	*	4	3	4	11	1	1	4	1	1	1	2	1	2	0	2	1	0	1	
13. (Tringer László)	*	*	*	*	4	32	3	27	4	22	5	4	1	4	11	8	2	8	9	3	2	5	
14. (Pogátsa G / Szollár Lajos)	*	*	*	*	0	6	1	3	1	5	2	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	
15. (Mandl József)	*	*	*	*	5	13	2	5	2	3	5	2	3	2	7	4	5	4	3	0	2	0	
16. (Oláh Imre)	*	*	*	*	2	2	2	1	2	0	0	0	0	0	2	0	2	0	2	0	1	0	
17. (Sótonyi Péter)	*	*	*	*	3	4	1	7	3	9	1	6	1	6	1	10	1	9	1	6	1	3	
18. (Nagy Zoltán)	*	*	*	*	3	16	2	7	4	7	4	4	1	4	5	5	2	5	5	1	3	3	
19. (Falus András)	*	*	*	*	2	4	4	11	3	9	3	5	2	5	2	4	2	4	4	0	2	0	
20. (Gergely Péter)	*	*	*	*	1	6	1	4	2	1	7	2	4	2	3	2	2	1	5	1	2	1	
21. (Tulassay Tivadar)	*	*	*	*	*	*	2	9	3	7	2	2	1	2	3	0	3	0	4	2	3	1	
22. (Tulassay Zsolt)	*	*	*	*	*	*	*	*	3	12	1	10	0	11	4	7	2	7	6	4	2	4	
23. (Fazekas Árpád)	*	*	*	*	*	*	*	*	4	6	9	4	4	4	3	7	3	7	7	2	4	2	
24. (Magyar Kálmán)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	3	3	2	4	5	0	3	0	2	3	2	3	
25. (Sréter Lídia)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	2	0	2	0	1	1	1	1	
26. (de Châtel Rudolf)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	3	3	2	3	3	1	2	2	
27. (Szendrői Miklós)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	2	9	1	7	
28. (Szirmai Imre)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1	0	1	0	
29. (Magyar Pál)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Összesen (ösztöndíjas)	54		32		49		48		54		81		41		102		59		96		51		
(egyéni/levelező)		26		76		158		149		133		58		66		74		78		45		46	

2. Táblázat. A SOTE Doktori Iskolájának hallgatói (2000. szeptember 19-i állapot)

Program (programvezető)	Összes hallgató			Fok.szerzésre jelentkezett			Fokozatot szerzett			1. %	2. %
	ö	e	l	ö	l	e	ö	l	e		
1. (Palkovits Miklós)	36	41	13	7	9	1	11	5	2	50	39
2. (Spät András)	20	11	2	5	0	0	4	8	1	45	55
3. (Jeney András)	22	49	5	4	16	2	4	7	1	36	45
4. (Juhász-Nagy Sándor)	11	18	2	2	4	0	1	3	0	27	32
5. (Monos Emil)	18	17	0	6	5	1	0	3	0	33	43
6. (Rontó Györgyi)	16	24	3	5	3	3	2	4	0	44	40
7. (Fehér János)	15	33	3	5	8	0	0	2	0	33	29
8. (Rosivall László)	15	17	8	2	4	0	5	8	0	47	48
9. (Kádár Anna)	4	11	0	0	2	1	1	2	2	25	53
10. (Rozgonyi Ferenc)	5	8	1	0	2	0	0	0	0	-	14
11. (Rácz István)	37	60	6	8	14	4	7	10	0	41	42
12. (Papp Zoltán)	11	15	1	0	1	1	0	5	0	-	26
13. (Tringer László)	14	80	11	2	11	0	0	5	0	14	17
14. (Szollár Lajos)	3	14	2	0	4	1	0	0	0	-	26
15. (Mandl József)	17	23	7	4	7	0	1	6	0	29	38
16. (Oláh Imre)	5	3	0	0	0	0	0	0	0	-	-
17. (Sótonyi Péter)	5	19	13	2	1	1	0	1	2	40	19
18. (Nagy Zoltán)	11	29	9	1	5	2	1	1	0	18	20
19. (Falus András)	11	22	8	4	10	3	1	3	0	45	51
20. (Gergely Péter)	9	11	4	2	2	1	1	3	0	33	38
21. (Tulassay Tivadar)	6	16	1	1	3	0	0	1	1	17	26
22. (Tulassay Zsolt)	4	11	14	0	3	2	0	0	0	-	17
23. (Fazekas Árpád)	11	6	12	0	0	1	0	1	0	-	7
24. (Magyar Kálmán)	6	0	5	0	0	2	0	0	0	-	18
25. (Sréter Lídia)	2	*	0	0	0	1	0	0	1		
26. (de Châtel Rudolf)	2	*	2	0	0	2	0	0	0		
27. (Szendrői Miklós)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
28. (Szirmai Imre)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
29. (Magyar Pál)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
Összesen:	316	538	132	60	114	29	39	78	10	31	34

* A program abban a tanévben még nem indult el.

% = a programba bekerült és fokozatszerzésre jelentkezett, illetve fokozatot szerzettek aránya

1. % = csak az ösztöndíjasokat figyelembe véve

2. % = az összes résztvevőt figyelembe véve

A kurzusok között esetenként meghirdetésre kerülnek társegyetemek doktori kurzusai, valamint szakosító kurzusai is. Külön kiemelhetők a hajdani Haynal Imre Egészségtudományi Egyetemen (ma Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar) közös doktori programokban meghirdetett kurzusaink, de értékesek szerepelnek a hajdani Állatorvostudományi Egyetem (ma Szent István Egyetem Állatorvostudományi Kara), valamint az ELTE TTK Doktori Iskoláinak kínálatában is.

Néha elmosódik a határ az egyetemi hallgatók számára meghirdetett alapképzésben választható és a szakorvosok vagy szakgyógyszerészek rendelkezésére álló kurzusok között. Fontos különbség található a szakképzés és a doktori képzés kurzusai között. Míg előzők célja elsősorban gyakorlati alkalmazásra kész ismeretek adása, addig a doktori képzés főként a tudományos kutatáshoz fontos ismeretekre helyezi a hangsúlyt. Ezért nem minden szakképzési kurzust fogadunk el a doktori képzés részeként. A program- és témavezetők, valamint az egyes hallgatók szakmai témája határozza meg, hogy mikor ajánlott egy doktorandusznak (a doktori képzés keretében és kredittel elismerve) részt vennie valamelyik egyetem alapképzésében, vagy szakképzésében meghirdetett, nem doktori kurzusán. Fordítva, a Doktori Iskola kurzusai nyitottak az egyetem hallgatói, különösen a TDK tagok számára. A kurzusok egy része idegen nyelven is megtartásra kerül, elsősorban nyilván külföldi hallgatók számára.

A SOTE Doktori Iskolájában a képzési szakaszban a kutatómunka mellett 12 kreditet kellett a hallgatóknak „összegyűjteni“. Az ECTS értelmezése szerint kreditpont csak akkor adható, ha a kurzus (vagy más, az OB javaslata alapján a Doktori Tanács által elfogadott cselekmény, pl. konferencia) anyagából a hallgató sikeres vizsgát tesz, és ezt igazolja. A Doktori Iskola kurzusai esetében a kredit alapegysége 14 oktatási óra félévenként. Egy kurzus esetében maximum 3 kreditpont adható, még akkor is, ha az oktatott órák száma meghaladja a 42 órát.

Meghirdetett kurzusok 1998 és 2000 között

Jelmagyarázat: Az egyes tanévek jelölése: 98/99, 99/00, 00/01. Az egyes féléveket a tanéveken belül 1-es vagy 2-es szám jelzi (pl. 98/99/1 vagy 00/01/2. Ha egy kurzus egy teljes tanéven keresztül, vagyis két féléven át folytatódott, akkor jelölése 1-2 (pl. 99/00/1-2)

• Közös kurzusok valamennyi program számára

Good Clinical Practice – Kurzusvezető: Dr. Tulassay Zsolt – 98/99/1

A kísérlettervezés és értékelés számítógépes biometriai módszerei – Kurzusvezető: Dr. Makara B. Gábor – 98/99/2

Informatika – Kurzusvezető: Dr. Kékes Ede (ETK) – 99/00/1

A modern irodalomkutatás és informatika – Kurzusvezető: Dr. Korányi Lajos (ETK) – 99/00/1, 00/01/1

Biometria – Kurzusvezető: Dr. Paksy András (ETK) – 99/00/1, 99/00/2

Kutatás módszertan – kutatásetika – Kurzusvezető: Dr. Csermely Péter – 99/00/1, 00/01/1

Matematikai statisztika igen kevés matematikával, felhasználók (orvosi folyóiratokat olvasók és ezekbe cikket írni óhajtók) számára – Kurzusvezető: Dr. Füst György – 99/00/1

Laborállat-tudomány 2000 – Kurzusvezető: Dr. Fekete Sándor (Szent István Egyetem, Állatorvostudományi Kar) – 99/00/2

Válogatott fejezetek a biostatistikából – Kurzusvezető: Dr. Reiczigel Jenő (Szent István Egyetem, Állatorvostudományi Kar) – 99/00/2

Bevezetés a biometria alkalmazásába – *Kurzusvezető:* Dr. Dinya Elek – 00/01/1

Bevezetés a statisztikába – *Kurzusvezető:* Dr. Keszei Ernő – 00/01/1

Kutatásmódszertan (társadalomtudományi) – *Kurzusvezető:* Dr. Bíróné Nagy Edit – 00/01/1

• Az egyes programok saját kurzusai

Idegi sejt differenciáció – *Kurzusvezető:* Dr. Madarász Emilia (Program: 1) (Semmelweis Egyetem – ELTE TTK) – 98/99/1, 00/01/1

In vitro sejttechnológia (elmélet) – *Kurzusvezető:* Dr. Madarász Emilia (Program: 1) (Semmelweis Egyetem – ELTE TTK) – 98/99/1, 99/00/2

In vitro sejttechnológiai (gyakorlat) – *Kurzusvezető:* Dr. Madarász Emilia (Program: 1) – 98/99/2, 99/00/2

Agypályák – *Kurzusvezető:* Dr. Palkovits Miklós (Program: 1) – 98/99/1

Összehasonlító neuroanatómia – *Kurzusvezető:* Dr. Zboray Géza (Program: 1) (ELTE TTK) – 98/99/1-2, 99/00/1-2

Neurobiology of excitatory amino acids – *Kurzusvezetők:* Dr. Balázs Róbert – Dr. Madarász Emilia (Program: 1) (Semmelweis Egyetem – ELTE TTK) – 98/99/1

Neuroendokrinológia – *Kurzusvezető:* Dr. Halász Béla (Program: 1) – 98/99/2

Neurofarmakológia – *Kurzusvezető:* Dr. Vizi E. Szilveszter (Program: 1) – 99/00/1

Idegrendszeri modellezés – *Kurzusvezető:* Dr. Érdi Péter (Program: 1) – 99/00/2

Kísérletes neuroanatómia – *Kurzusvezető:* Dr. Palkovits Miklós (Program: 1) – 99/00/2

Functional human neuroanatomy – *Kurzusvezető:* Dr. Palkovits Miklós (Program: 1) – 00/01/1

Agyi integratív folyamatok elektrofiziológiája – *Kurzusvezető:* Dr. Karmos György (Program: 1) – 00/01/1

Neurokémiai (biokémiai) kutatások a gyakorlatban – *Kurzusvezető:* Dr. Huszti Zsuzsanna (Program: 1) – 00/01/1

A központi és perifériás idegrendszer szinaptikus szerkezete – *Kurzusvezető:* Dr. Réthelyi Miklós (Program: 1) – 99/00/1

Molekulaszeparációs módszerek a sejtbiológiában – *Kurzusvezető:* Dr. Juhász Gábor (Program: 2) – 98/99/1

A kalcium-mobilizáló hormonok és neurotranszmitterek hatásmechanizmusa – *Kurzusvezető:* Dr. Spät András (Program: 2) – 98/99/1

Az elektronmikroszkópia és speciális fénymikroszkópos módszerek a sejt és molekuláris szintű kutatásban – *Kurzusvezető:* Dr. Röhlich Pál (Program: 2) – 98/99/2

GTP-kötő fehérjék sejtélettani szerepe – *Kurzusvezető:* Dr. Ligeti Erzsébet (Program: 2) – 99/00/1

Új módszertani lehetőségek az immunológiai kutatásokban – *Kurzusvezető:* Dr. Rajnavölgyi Éva (Program: 2) – 99/00/1

A reverzibilis fehérje-foszforiláció szerepe a sejtműködés és sejtproliferáció szabályozásában – *Kurzusvezető:* Dr. Faragó Anna (Program: 2) – 00/01/1

Géntechnológiai módszerek – *Kurzusvezető:* Dr. Gráf László (Program: 2) (ELTE TTK) – 00/01/1

Izotóptechnikai módszerek alkalmazás a sejtélettani kutatásokban I. – *Kurzusvezető:* Dr. Györgyi Sándor (Program: 2) – 00/01/1

Immunsejtek biológiája – *Kurzusvezető:* Dr. Gergely János (Program: 2) (ELTE TTK) – 00/01/1

A kísérletes onkológia vizsgáló módszerei – *Kurzusvezető:* Dr. Jeney András (Program: 3) – 98/99/1

Klinikai onkológia – *Kurzusvezető:* Dr. Kopper László (Program: 3) – 98/99/1, 99/00/1, 00/01/1

A daganatok biológiája és vizsgáló módszerei – *Kurzusvezető:* Dr. Jeney András (Program: 3) – 99/00/1, 00/01/1

Molekuláris onkológia – *Kurzusvezető:* Dr. Kovalszky Ilona (Program: 3) – 99/00/2

Humán szövetek hisztológiája és tumoraik – *Kurzusvezető:* Dr. Kovalszky Ilona (Program: 3) – 98/99/2

A szívsebészet aktuális kérdései – kutatási lehetőségek a szívsebészetben – *Kurzusvezető:* Dr. Horkay Ferenc (Program: 4) – 98/99/1

A coronaria sebészet aktuális problémái – *Kurzusvezető:* Dr. Papp Lajos (Program: 4) – 98/99/1

A keringéskutatás korszerű problémái: az endothelin-történet – *Kurzusvezető:* Dr. Juhász-Nagy Sándor (Program: 4) – 98/99/1

A vérkeringés, szívműködés és miokardiális vérellátás szabályozása. I. rész: A keringési működés alapkoncepciói és e koncepciók létrehozói – *Kurzusvezető:* Dr. Juhász-Nagy Sándor (Program: 4) – 98/99/1, 99/00/1

A vérkeringés, szívműködés és a miokardiális vérellátás szabályozása. II. rész: A szívműködés és a myocardialis vérellátás regulációjának alapelvei – *Kurzusvezető:* Dr. Juhász-Nagy Sándor (Program: 4) – 99/00/2

A szívsebészet aktuális kérdései – kutatási lehetőségek a szívsebészetben – *Kurzusvezető:* Dr. Horkay Ferenc (Program: 4) – 99/00/1, 00/01/1

Bevezetés a keringéskutatás gyakorlatába – *Kurzusvezető:* Dr. Kékesi Violetta (Program: 4) – 99/00/1

Ritmuszavarok elektrofiziológiai mechanizmusai, vizsgálómódszerei és nonfarmakológias terápiás lehetőségei – *Kurzusvezető:* Dr. Merkely Béla (Program: 4) – 00/01/1

Klinikai kardiovaszkuláris fiziológia – *Kurzusvezető:* Dr. Monos Emil (Program: 5) – 98/99/1, 99/00/1

Biofizika – Kurzusvezető: Dr. Rontó Györgyi (Program: 6) – 98/99/1, 99/00/2, 00/01/1

Környezetünk problémái, hatása a bioszférára – Kurzusvezető: Dr. Rontó Györgyi (Program: 6) – 98/99/1, 99/00/1, 99/00/2, 00/01/1

Lumineszcencia módszerek és alkalmazásuk a molekuláris biológiai kutatásokban I. – Kurzusvezető: Dr. Fidy Judit (Program: 6) – 98/99/1

Lumineszcencia módszerek és alkalmazásuk a molekuláris biológiai kutatásokban II. – Kurzusvezető: Dr. Fidy Judit (Program: 6) – 98/99/1

Lumineszcencia módszerek alkalmazása molekuláris kölcsönhatások tanulmányozására – Kurzusvezető: Dr. Fidy Judit (Program: 6) – 99/00/1, 99/00/2

Lumineszcencia spektroszkópia-lumineszcencia mikroszkópia – Kurzusvezető: Dr. Fidy Judit (Program: 6) – 00/01/1

Modelling protein structure and dynamics with computational methods – Kurzusvezető: Dr. Fidy Judit (Program: 6) – 00/01/1

Bevezetés a biológiai fizikába – Kurzusvezető: Dr. Forgács (Program: 6) – 99/00/1

Energiatermelés és közlekedés által okozott környezeti és egészségügyi károk – Kurzusvezető: Dr. Török Szabina (Program: 6) – 99/00/1, 00/01/1

Májbetegségek patogenezise – Kurzusvezető: Dr. Fehér János (Program: 7) – 98/99/1, 99/00/1

Irodalomkutatás, publikációs formák – Kurzusvezető: Dr. Blázovics Anna (Program: 7) – 98/99/1, 99/00/1, 00/01/1

Szabad gyökös reakciók jelentősége biológiai rendszerekben – Kurzusvezető: Dr. Blázovics Anna (Program: 7) – 98/99/1, 99/00/2

Diabetes mellitus és arteriosclerosis – Kurzusvezető: Dr. Somogyi Anikó (Program: 7) – 98/99/1, 99/00/2

Kórélettan: a betegágytól a molekuláris szintig – Kurzusvezető: Dr. Rosivall László (Program: 8) – 98/99/1

Kórélettan: a betegségtől a molekuláris szintig. A renin felfedezésének 100. Évfordulója – Kurzusvezető: Dr. Rosivall László (Program: 8) – 98/99/1

Nephrológia – Kurzusvezető: Dr. Rosivall László (Program: 8) – 98/99/1

Nephrológia. A vesebetegségek progressziója a molekuláktól a betegágyig – Kurzusvezető: Dr. Rosivall László (Program: 8) – 99/00/2

Nephrológia I. – Kurzusvezető: Dr. Rosivall László (Program: 8) – 00/01/1

Aspirációs cytológia alkalmazása az experimentális és diagnosztikus pathológiában – Kurzusvezető: Dr. Járny Balázs (Program: 9) – 98/99/1

Kardiovaszkuláris és tumoros kórfolyamatok sejtes és extracelluláris komponenseinek patológiája – Kurzusvezető: Dr. Kádár Anna (Program: 9) – 98/99/1

A légszennyezés által előidézett tüdő és egyéb szervi elváltozások – *Kurzusvezető:* Dr. Kerényi Tibor (Program: 9) – 98/99/1

Biogyógyszerészet – *Kurzusvezető:* Dr. Marton Sylvia (Program: 11) – 98/99/1, 99/00/1, 00/01/1

Fitokémia -összetett növényi készítmények standardizálása – *Kurzusvezető:* Dr. Lemberkovics Éva (Program: 11) – 98/99/1

Fitokémia-összetett növényi készítmények – *Kurzusvezető:* Dr. Lemberkovics Éva (Program: 11) – 99/00/1, 00/01/1

Fitoterápia – *Kurzusvezető:* Dr. Petri Gizella (Program: 11) – 98/99/1, 99/00/1

Gyógyszerformulálás – *Kurzusvezető:* Dr. Rácz István (Program: 11) – 98/99/1, 99/00/1, 00/01/1

Gyógyszerstabilitás – *Kurzusvezető:* Dr. Rácz István (Program: 11) – 98/99/1, 99/00/1

Gyógyszervizsgálatok helyes klinikai gyakorlata – *Kurzusvezető:* Dr. Vincze Zoltán (Program: 11) – 98/99/1

Gyógyszerészi közgazdaságtan – *Kurzusvezető:* Dr. Vincze Zoltán (Program: 11) – 98/99/1, 99/00/1, 00/01/1

Gyógyszerutilizációs vizsgálatok elmélete és módszertana – *Kurzusvezető:* Dr. Vincze Zoltán (Program: 11) – 98/99/1, 99/00/1

Növényi mikrotechnika (gyakorlattal) – *Kurzusvezető:* Dr. Babos Károly (Program: 11) – 98/99/1

Molekuláris felismerés és szupermolekuláris kémia – *Kurzusvezető:* Dr. Barcza Lajos (Program: 11) – 98/99/1

Szupramolekuláris kémia – *Kurzusvezető:* Dr. Barcza Lajos (Program: 11) – 99/00/2

Statisztikus termodinamika – *Kurzusvezető:* Dr. Beke Gyula (Program: 11) – 98/99/1

Makromolekulák határfelületi viselkedése – *Kurzusvezető:* Dr. Csempesz Ferenc (Program: 11) – 98/99/1

Növényi kiválasztórendszerek valamint a kiválasztás strukturális és fitokémiai összefüggéseinek feltárása – *Kurzusvezető:* Dr. Dános Béla (Program: 11) – 98/99/1

Válogatott fejezetek az elektroanalitikai módszerek gyógyszeranalitikai alkalmazásából – *Kurzusvezető:* Dr. Farsang György (Program: 11) – 98/99/1

Műszeres gyógyszeranalízis – *Kurzusvezető:* Dr. Gergely András (Program: 11) – 98/99/1

Micelláris rendszerek képződése és szerkezete – *Kurzusvezető:* Dr. Gilányi Tibor (Program: 11) – 98/99/1

Különböző szintű sejt- és szövettenyészetek hatóanyag tanulmányozása korszerű biotechnológiai módszerek alkalmazásával – *Kurzusvezető:* Dr. Gyurján István (Program: 11) (ELTE TTK) – 98/99/1

- Növényi biotechnológia – *Kurzusvezető:* Dr. Gyurján István (Program: 11) (ELTE TTK) – 98/99/1
- Gyógynövények sejt- és szövettenyésztése – *Kurzusvezető:* Dr. Gyurján István (Program: 11) (ELTE TTK) – 98/99/1
- Új irányzatok az elektrokémiában – *Kurzusvezető:* Dr. Inzelt György (Program: 11) 98/99/1
- Bevezetés a statisztikába – *Kurzusvezető:* Dr. Keszei Ernő (Program: 11) (ELTE TTK) – 98/99/1
- Reakciókinetika – *Kurzusvezető:* Dr. Keszei Ernő (Program: 11) (ELTE TTK) – 98/99/1
- Bioszervetlen kémia – *Kurzusvezető:* Dr. Körös Endre (Program: 11) – 98/99/1
- Növényi elektromikroszkópos technika (gyakorlattal) – *Kurzusvezető:* Dr. Kristóf Zoltán (Program: 11) – 98/99/1
- Alkalmazott elektrokémia – *Kurzusvezető:* Dr. Lakatosné Varsányi Magda (Program: 11) – 98/99/1
- Fermentációs technológia gyógynövényekkel – *Kurzusvezető:* Dr. László Miklós (Program: 11) – 98/99/1
- A szintetikus kémia a preklinikai gyógyszerkutatásban – *Kurzusvezető:* Dr. Mátyus Péter (Program: 11) – 98/99/1
- Fizikai szerves kémia és hatóanyag tervezés – *Kurzusvezető:* Dr. Mátyus Péter (Program: 11) – 98/99/1
- Korszerű számítógépes kémiai és molekula-modellezési módszerek – *Kurzusvezető:* Dr. Mátyus Péter (Program: 11) – 00/01/1
- Környezeti és foglalkozási toxikológia – *Kurzusvezető:* Dr. Nagylucskay Sándor (Program: 11) – 98/99/1
- Nem-ionizáló sugárzások hatása – laser – *Kurzusvezető:* Dr. Nagylucskay Sándor (Program: 11) – 98/99/1
- A vírushepatitis A és B szeroepidemiológiája – *Kurzusvezető:* Dr. Nagylucskay Sándor (Program: 11) – 98/99/1
- A VH B és D szeroepidemiológiája – *Kurzusvezető:* Dr. Nagylucskay Sándor (Program: 11) – 98/99/1
- A vírus-hepatitis C szeroepidemiológiája – *Kurzusvezető:* Dr. Nagylucskay Sándor (Program: 11) – 98/99/1
- Környezetvédelem – human ökológia – *Kurzusvezető:* Dr. Nagylucskay Sándor (Program: 11) – 98/99/1
- A vírus hepatitisek foglalkozás egészségügyi vonatkozásai – *Kurzusvezető:* Dr. Nagylucskay Sándor (Program: 11) – 99/00/1
- A vírus hepatitisek epidemiológiája – *Kurzusvezető:* Dr. Nagylucskay Sándor (Program: 11) – 99/00/1, 99/00/2, 00/01/1

Környezetvédelem – környezettan – *Kurzusvezető:* Dr. Nagylucskay Sándor (Program: 11) – 99/00/2, 00/01/1

Környezetvédelem – *Kurzusvezető:* Dr. Nagylucskay Sándor (Program: 11) – 99/00/1

A gyógyszerkutatás módszerei – *Kurzusvezető:* Dr. Noszál Béla (Program: 11) – 98/99/1

Bevezetés a molekuláris gyógyszerkutatásba – *Kurzusvezető:* Dr. Noszál Béla (Program: 11) – 99/00/1, 00/01/1

Növényi elválasztástechnika – *Kurzusvezető:* Dr. Nyiredy Szabolcs (Program: 11) – 98/99/1

A nedvesedés elmélete – *Kurzusvezető:* Dr. Pászli István (Program: 11) – 98/99/1

Gázkromatográfia (CG-MS) és folyadékkromatográfia jelentősége – *Kurzusvezető:* Dr. Perlné Molnár Ibolya (Program: 11) – 98/99/1

Modellmembránok alkalmazása a medicinában – *Kurzusvezető:* Dr. Szőgyi Mária (Program: 11) – 98/99/1

Biotechnológia/természetes eredetű anyagok biotechnikája – *Kurzusvezető:* Dr. Szőke Éva (Program: 11) – 98/99/1

Gyógyszerészi biotechnológia – *Kurzusvezető:* Dr. Szőke Éva (Program: 11) – 99/00/1, 00/01/1

Ipari gyógyszeranalízis – *Kurzusvezető:* Dr. Görög Sándor (Program: 11) – 98/99/1

Biogén mérgeanyagok, előfordulások, kimutatásuk – *Kurzusvezető:* Dr. Marczal Gabriella (Program: 11) – 99/00/2

A NIR spektroszkópia gyógyszerészeti alkalmazásai. Gyógyszerformulálás – *Kurzusvezető:* Dr. Antal István (Program: 11) – 00/01/1

Gyógynövények és biokozmetikumok kapcsolata – *Kurzusvezető:* Dr. Then Mária (Program: 11) – 00/01/1

Praenatalis diagnosztika – *Kurzusvezető:* Dr. Papp Zoltán (Program: 12) – 98/99/1, 99/00/1, 00/01/1

Szülészeti és nőgyógyászati ultrahangdiagnosztika – *Kurzusvezető:* Dr. Papp Zoltán (Program: 12) – 98/99/1, 00/01/1

Elemzési módszerek az alkalmazott magatartáskutatásban – *Kurzusvezető:* Dr. Kopp Mária (Program: 13) – 98/99/1

A közvetlen emberi kommunikáció elmélete és kutatása – *Kurzusvezető:* Dr. Kopp Mária (Program: 13) – 98/99/1

Személyiségdimenziók evolúciós, személyiségfejlődési, biológiai és etológiai megközelítésben – *Kurzusvezető:* Dr. Kopp Mária (Program: 13) – 98/99/1

Az egészséges és kóros személyiség alakulása, angol nyelvű problémaközpontú oktatás – *Kurzusvezető:* Dr. Kopp Mária (Program: 13) – 99/00/1

- A magatartásorvoslás alapjai I. – *Kurzusvezető:* Dr. Kopp Mária (Program: 13) – 99/00/1
- A magatartásorvoslás alapjai II. – *Kurzusvezető:* Dr. Kopp Mária (Program: 13) – 99/00/1, 99/00/2
- Bevezetés a magatartás- és viselkedéskutatás módszertanába I. – *Kurzusvezető:* Dr. Kopp Mária (Program: 13) – 00/01/1
- Kedély és szorongásos zavarok neurobiológiája és klinikuma – *Kurzusvezető:* Dr. Faludi Gábor (Program: 13) – 99/00/2
- Az egészséges és kóros személyiség alakulása – *Kurzusvezető:* Dr. Jancis Long (Program: 13) – 99/00/2
- Personality and culture – *Kurzusvezető:* Dr. Jancis Long (Program: 13) – 00/01/1
- Magatartásorvoslás I. – A tudományos orvoslás (“evidence based medicine”) szemlélete a magatartásorvoslásban – *Kurzusvezető:* Dr. Mucsi István, Vizi János (Program: 13) – 99/00/2
- A tudományos orvoslás (“evidence based medicine”) szemlélete a magatartásorvoslásban – *Kurzusvezető:* Dr. Mucsi István (Program: 13) – 00/01/1
- Az elhízás klinikuma epidemiológiája, következményei és kezelése – *Kurzusvezető:* Dr. Halmy László (Program: 13) – 99/00/2
- Panasz, tünet, betegség, beteg, beteg ember? Az orvosi gyógykezelés alapvető dilemmája, a szuperspecializáció csapdája – *Kurzusvezető:* Dr. Rajna Péter (Program: 13) – 00/01/1
- Klinikai EEG vizsgálatok értékelésének korszerű szempontjai – *Kurzusvezető:* Dr. Rajna Péter (Program: 13) – 00/01/1
- Pszichometria – *Kurzusvezető:* Dr. Szegedi Márton (Program: 13) – 00/01/1
- Klinikai neuropszichológia – *Kurzusvezető:* Dr. Pataky Ilona (Program: 13) – 00/01/1
- Pszichoterápia az orvosi gyakorlatban – *Kurzusvezető:* Dr. Tringer László (Program: 13) – 00/01/1
- Kommunikáció az orvosi gyakorlatban – *Kurzusvezető:* Dr. Simon Lajos (Program: 13) – 00/01/1
- Kardiovaszkuláris endogen anyagok kölcsönhatásának vizsgálata hypoxiában és kóros anyagcsere állapotban – *Kurzusvezető:* Dr. Pogátsa Gábor (Program: 14) – 98/99/1
- Toxikus, környezeti és civilizációs kardiovaszkuláris hatások funkcionális morfológiája és toxikológiája – *Kurzusvezető:* Dr. Balogh István (Program: 14) – 99/00/1, 99/00/2, 00/01/1
- Endogén anyagok kardiovaszkuláris hatásai, farmakológiája – *Kurzusvezető:* Dr. Kecskeméti Valéria (Program: 14) – 99/00/1
- Antiaritmiás szerek és antidiabetikumok szívelektrofiziológiai hatásai – *Kurzusvezető:* Dr. Kecskeméti Valéria (Program: 14) – 99/00/2
- Az ischaemiás szívelváltozások, valamint a szív-, ér- és cukorbetegség kölcsönhatásai – *Kurzusvezető:* Dr. Koltai Mária Zsófia (Program: 14) – 99/00/1

Kardiovaszkuláris endogén anyagok kölcsönhatásának vizsgálata hypoxiában és kóros anyagcsereállapotban – *Kurzusvezető:* Dr. Koltai Mária Zsófia (Program: 14) – 00/01/1

Sejtszintű védekezési mechanizmusok, stressz-fehérjék – *Kurzusvezető:* Dr. Csermely Péter (Program: 15) – 98/99/1

Szerkezetvizsgálati módszerek – *Kurzusvezető:* Dr. Csermely Péter (Program: 15) – 98/99/1

Jelátviteli folyamatok a sejtmagban – *Kurzusvezető:* Dr. Csermely Péter (Program: 15) – 99/00/1

Stressz-fehérjék – *Kurzusvezető:* Dr. Csermely Péter (Program: 15) – 99/00/2

Antitumor peptidok és hatásmechanizmusuk – Signaltranszdukciós terápia – *Kurzusvezető:* Dr. Kéri György (Program: 15) – 98/99/1

A belsőfül és a hallószerv klinikai pathobiokémiája – *Kurzusvezető:* Dr. Ribári Ottó (Program: 15) – 98/99/1

Nukleotid anyagcsere: enzimopátiák, kemoterápia, immunszuppresszió – *Kurzusvezető:* Dr. Staub Mária (Program: 15) – 99/00/1

A biológiai membránok felépítése és működése – *Kurzusvezető:* Dr. Sarkadi Balázs (Program: 15) – 99/00/1

Nucleotid anyagcsere: Enzimopátiák, kemoterápia, immunszuppresszió – *Kurzusvezető:* Dr. Staub Mária (Program: 15) – 99/00/2

Hemosztázis – *Kurzusvezető:* Dr. Machovich Raymund (Program: 15) – 00/01/1

Fejlődésbiológia – *Kurzusvezető:* Dr. Oláh Imre (Program: 16) – 98/99/1, 99/00/1

Környezeti és egészségkockázat becslése és értékelése – *Kurzusvezető:* Dr. Dura Gyula (Program: 17) – 99/00/1

A táplálkozás szerepe a táplálkozással és életmóddal összefüggő nem fertőző krónikus megbetegedések kialakulásában és megelőzésében – *Kurzusvezető:* Dr. Zajkás Gábor (Program: 17) – 99/00/1

Az egészségnevelés lehetőségei és módszertani alapelvei – *Kurzusvezető:* Dr. Mészáros Judit (Program: 17) – 99/00/2

Az elhízás epidemiológiája, okai, megelőzése, következményei és kezelése – *Kurzusvezető:* Dr. Halmy László (Program: 17) – 00/01/1

Táplálkozással és életmóddal összefüggő betegségek, táplálkozási kockázati tényezők – *Kurzusvezető:* Dr. Zajkás Gábor (Program: 17) – 00/01/1

A gyógyítás informatikája – *Kurzusvezető:* Dr. Deutsch Tibor (Program: 17) – 00/01/1

Családterápia különböző betegségekből – *Kurzusvezető:* Dr. Füredi János (Program: 18) – 98/99/1

A neurobiológia alapjai – *Kurzusvezető:* Dr. Halász Péter (Program: 18) – 98/99/1

- Az epilepszia egyes kiemelt vonatkozásai – *Kurzusvezető:* Dr. Halász Péter (Program: 18) – 98/99/1
- A stroke neurobiológiája – *Kurzusvezető:* Dr. Nagy Zoltán (Program: 18) – 98/99/1
- A cerebrovaszkuláris kórképek patofiziológiája – *Kurzusvezető:* Dr. Nagy Zoltán (Program: 18) – 00/01/1
- Örökletes bőrgyógyászati megbetegedések klinikai és genetikai alapjai – *Kurzusvezető:* Dr. Kárpáti Sarolta (Program: 19) – 98/99/1, 99/00/1
- Bőrgyógyászati megbetegedések genetikai vonatkozásai – *Kurzusvezető:* Dr. Kárpáti Sarolta (Program: 19) – 00/01/1
- Hisztaminbiológia – *Kurzusvezető:* Dr. Darvas Zsuzsa, László Valéria (Program: 19) – 98/99/1, 99/00/1
- A kemotaxis biológiai és klinikai jelentősége – *Kurzusvezető:* Dr. Kőhidai László (Program: 19) – 98/99/1, 99/00/2, 00/01/2
- A nemtől az igenig: A szex genetikája – *Kurzusvezető:* Dr. Tóth Sára (Program: 19) – 98/99/1, 00/01/2
- Humán molekuláris géndiagnosztika – *Kurzusvezető:* Dr. Váradi András (Program: 19) – 98/99/1
- A humán molekuláris genetika alapjai – *Kurzusvezető:* Dr. Váradi András (Program: 19) – 99/00/2
- Tumorbiológia – *Kurzusvezető:* Dr. Marcsek Zoltán (Program: 19) – 99/00/1, 00/01/2
- Molekuláris genetikai technikák – *Kurzusvezető:* Dr. Marcsek Zoltán (Program: 19) – 00/01/1
- A neuroimmunológia alapjai – *Kurzusvezető:* Dr. Falus András (Program: 19) – 99/00/1
- Klinikai immunológia – *Kurzusvezető:* Dr. Gergely Péter (Program: 20) – 98/99/1, 00/01/1
- Klinikai immunologia és allergológia – *Kurzusvezető:* Dr. Benczúr Miklós (Program: 20) (ETK) – 98/99/1
- A klinikai immunológia és allergológia I. (szakvizsga előkészítő speciális tanfolyam és PhD kurzus) – *Kurzusvezető:* Dr. Benczúr Miklós (Program: 20) (ETK) 99/00/1, 00/01/1
- Klinikai immunológia és allergológia II. (szakvizsga előkészítő speciális tanfolyam és PhD kurzus) – *Kurzusvezető:* Dr. Benczúr Miklós (Program: 20) (ETK) 99/00/2
- A gyermekkori asthma bronchiale természetes lefolyása, pathomechanizmusa, a diagnosztika egyes kérdései – *Kurzusvezető:* Dr. Cserhádi Endre (Program: 21) – 98/99/1
- Az allergiás rhinitis epidemiológiája, prognózisa, az aetiológiai faktorok elemzése – *Kurzusvezető:* Dr. Cserhádi Endre (Program: 21) – 99/00/1
- Újabb diagnosztikai és therápiás lehetőségek a gyermekkori krónikus légúti betegségekben – *Kurzusvezető:* Dr. Cserhádi Endre (Program: 21) 00/01/1

A gyermekkori diabetes mellitus természetes lefolyása és pathomechanizmusa – *Kurzusvezető:* Dr. Madácsy László (Program: 21) – 98/99/1

A gyermekkori diabetes korszerű kezelése és gondozása – *Kurzusvezető:* Dr. Madácsy László (Program: 21) – 99/00/1

A gyermekkori IDDM természetes lefolyása és pathomechanizmusa – *Kurzusvezető:* Dr. Madácsy László (Program: 21) – 00/01/2

A gyermeknephrológia alapjai – *Kurzusvezető:* Dr. Reusz György (Program: 21) – 98/99/1

Újabb ismeretek a gyermeknephrológiában – *Kurzusvezető:* Dr. Reusz György (Program: 21) 99/00/1

Nephrológia. Elméleti, gyakorlati és kísérletes vonatkozások – *Kurzusvezető:* Dr. Reusz György (Program: 21) 00/01/1

Gyermekideggyógyászat – *Kurzusvezető:* Dr. Kohlhub Ottó (Program: 21) – 98/99/1

Gyermekgasztroenterológia – *Kurzusvezető:* Dr. Arató András (Program: 21) – 98/99/1

A gyermekgasztroenterológiai aktuális kérdései – *Kurzusvezető:* Dr. Arató András (Program: 21) – 00/01/1

Gasztroenterológia – *Kurzusvezető:* Dr. Prónai László (Program: 22) – 99/00/1

Gasztroenterológiai Továbbképző Konferencia – *Kurzusvezető:* Dr. Tulassay Zsolt (Program: 22) – 00/01/1

Szisztémás betegségek és szájüregi precancerosus laesiok – *Kurzusvezető:* Dr. Bánóczy Jolán (Program: 23) – 98/99/1

Orális biológia – *Kurzusvezető:* Dr. Zelles Tivadar (Program: 23) – 98/99/1

A szájképletek keringésének alkalmazott élet- és kórtana – *Kurzusvezető:* Dr. Fazekas Árpád (Program: 23) – 99/00/1

Korszerű kísérleti módszerek az orális biológiában és a gasztroenterológiában – *Kurzusvezető:* Dr. Varga Gábor (Program: 23) – 99/00/2

Gyógyszerek sorsa a szervezetben: farmakokinetika, gyógyszermetabolizmus – *Kurzusvezető:* Dr. Magyar Kálmán (Program: 24) – 99/00/1

Farmakodinámia: elméleti és kísérletes vonatkozások – *Kurzusvezető:* Dr. Füst Zsuzsanna (Program: 24) – 99/00/1, 99/00/2

Általános farmakológia I. – *Kurzusvezetők:* Dr. Magyar Kálmán és Füst Zsuzsanna (Program: 24) – 00/01/1

Elvlasztási módszerek és farmakológiai alkalmazásai – *Kurzusvezető:* Dr. Kalász Huba (Program: 24) – 99/00/2, 00/01/1

Endogén anyagok és gyógyszerek kardiovaszkuláris, szívelektrofiziológiai hatásai – *Kurzusvezető:* Dr. Kecskeméti Valéria (Program: 24) – 00/01/1

Daganatellenes szerek farmakodinámiás vizsgálata és racionális alkalmazása – *Kurzusvezető:* Dr. Telekes András (Program: 24) – 00/01/1

Analgetikumok klinikai farmakológiai vizsgálata és racionális alkalmazása – *Kurzusvezető:* Dr. Telekes András (Program: 24) – 00/01/1

Daganatellenes szerek klinikai fejlesztése – *Kurzusvezető:* Dr. Kerpel-Fronius Sándor (Program: 24) – 00/01/1

A normális és kóros sejtek immunfenotípusának meghatározása; a sejtfelszíni markervizsgálatok jelentősége a haematológiai betegségek diagnosztikájában – *Kurzusvezető:* Dr. Pálóczi Katalin (Program: 25) – 99/00/1

Klinikai haematológia – *Kurzusvezető:* Dr. Machovich Raymund (Program: 25) – 99/00/2

A véralvadás pathobiokémiája – *Kurzusvezető:* Dr. Machovich Raymund (Program: 25) – 99/00/2

Anyagcsere csontbetegségek 2000 – *Kurzusvezető:* Dr. Lakatos Péter (Program: 26) – 99/00/1, 99/00/2, 99/00/2

A hypothalamus és hypophysis betegségei – *Kurzusvezető:* Dr. Góth Miklós (Program: 26) – 99/00/2

Klinikai endokrinológia kététhetes továbbképző tanfolyam – *Kurzusvezető:* Dr. Szabolcs István (Program: 26) (ETK) – 99/00/2

A FOKOZATSZERZÉSI SZAKASZ

A SOTE DOKTORI ISKOLÁJÁBAN DOKTORI FOKOZATOT SZEREZTEK

a hallgatók:

- értekezés alapján
- kisdoktori elismertetése alapján
- kandidátusi fokozat átminősítése alapján

□ Értekezés alapján doktori fokozatot szereztek

DR. ABDEL-SALAM, GHADA MOHAMED EL-HOSSINY (2000)

Microcephaliás esetek klinikai genetikai és epidemiológiai elemzése

Témavezető: Dr. Czeizel Endre, egyetemi tanár (Program: 19)

A microcephalia (MC) olyan fejlődési zavar jellegzetes tünete, melynek létrejöttében különböző okok szerepelnek, de mindenképpen jellemző rá a kis fejkörfogat. Tanulmányoztuk az MC létrejöttében lehetséges kórerediti faktorokat. Így a Kóroki Monitor 1980 és 1996 között született 109 izolált MC esetét hasonlítottam össze két egészséges, illesztett kontrollal. Azok az anyák, akik egészséges gyermeket szültek, gyakrabban szedtek folsavat és vasat a korai terhességük alatt, ellentétben az MC-s gyermeket világrahozókkal. Az alacsonyabb folsav és vas bevitel vagy ezek kóros hiánya az MC-s esetek anyjánál felveti ezek etiológiai szerepét az MC létrejöttében. Ugyanakkor újraértékelünk 82 MC esetet a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásából (1980-1990), az Egészségügyi Gyermekotthonok Országos Módszertani Intézetének és a Genetikai Tanácsadó anyagából. Az eseteket a morfológiai megjelenés alapján izolált (IMC) és multiplex (MMC) csoportra különítettük el, az utóbbiban az MC a multiplex fejlődési rendellenesség részjelensége volt. A klinikai és neurológiai vizsgálat, valamint CT és/vagy MRI kép alapján az IMC-t természetes, valódi, szekvens, és összetett típusokra, míg az MMC-t jól jellemezhető Mendelező szindróma, nem osztályozható szindróma, kromoszóma aberráció és teratogén MC csoportokra különítettük el. Etiológia szerint eszéntül elsődleges és másodlagos MC-kbe csoportosítottuk eseteinket. Epilepszia 42,7%-ban volt diagnosztizálható. Csökkent szellemi teljesítmény (MS) az MC esetek 95,1%-ban, míg súlyos MS 48,8%-ban fordult elő; ez utóbbiak 67,5%-a volt epilepsziás. Az izolált és különösen a valódi MC-s esetekben volt a legmagasabb az IQ érték. A másodlagos MC-ben szignifikánsan alacsonyabb volt az IQ érték, mint az elsődleges MC-ben. Szignifikáns fordított korreláció állt fenn az epilepszia súlyossága és a csökkent mentális teljesítmény között az IMC és az MMC különböző alcsoportjaiban, továbbá az MC elsődleges és másodlagos formáiban. Az epilepszia közvetlen negatív hatása valószínűtlen, inkább mindkettő, az epilepszia és a hozzátartozó mentális állapot az elsődleges agykárosodás eredménye. Adataink nem igazolják a politerápia előnyét a monoterápiával szemben az epilepszia kezelésében. Az MC típusa sem befolyásolja a kezelés hatékonyságát. A vizsgálat idején az összes beteg magassága és testsúlya szignifikánsan korrelált az IQ-val, bár korrelációt nem találtunk a fejkörfogat mérete és az IQ között.

- Abdel-Salam G, Bucse M, Czeizel AE: Alopecia universalis, cleft palate and lip, hyophydrosis, hypodontia, nail dysplasia and syndactyly: New ectodermal dysplasia syndrome? *Cong Anom* 39: In press
- Abdel-Salam G, Halasz AA, Vogt G, Czeizel AE: Microcephaly with normal intelligence and chorioretinopathy. *Ophthalmic Genet*, In press
- Abdel-Salam Ghada, Svékus A, Halász AA, Czeizel AE: Microcephaly, microphthalmia, congenital cataract, with calcification of the basal ganglia: MCA/MR syndrome. *Epidemiology*, In press

DR. ÁBRAHÁM ISTVÁN (1998)

A stressz és a glukokortikoidok extrahipotalamikus hatása patkányban*Témavezető: Dr. Kovács Krisztina tudományos főmunkatárs (Program: 1)*

A stressz és a glukokortikoidok alapvető feladatát látják el a biológiai egyedek homeosztázisának fenntartásában. A glukokortikoidok nemcsak a periférián az intermedier anyagcsere folyamatokban, hanem a központi idegrendszerben is jelentős hatással rendelkeznek. A hatásokat tekintve lényegesen kevesebb információval rendelkezünk az extrahipotalamikus területekről, mint a hipotalamusz-hipofízis-rendszeréről. Kísérleteinkben megvizsgáltuk a stressz és a glukokortikoidok neurokémiai, elektromos és morfológiai hatásait az extrahipotalamikus régiókban, HPLC-mikrodialízis, elektrofiziológiai és szövettani technikákkal. Kimutattuk, hogy a stressz és a glukokortikoidok a hippocampus extracelluláris térben megváltoztatják az aminosavak szintjét és ezért stresszben feltehetőleg a megemelkedett glukokortikoid szint felelős. A magas glukokortikoid szint csökkentette a neuronális excitabilitást a hippocampusban, ami a neurokémiai változásokat követte és azoktól függetlenül zajlott. Kimutattuk, hogy a glukokortikoidok növelik a glia elektromos aktivitását, aminek szerepe van ezekben a neurokémiai változásokban. Kísérleteink arra engedtek következtetni, hogy a glukokortikoidok indukálta neurokémiai változások, így a glutamát hippocampális emelkedése, lényeges szerepet tölthetnek be a glukokortikoidoknak stresszben a hippocampuson keresztül a hipofízis-hipotalamusz-mellékvesekéreg-tengelyre gyakorolt hatásában. Annak ellenére, hogy a krónikusan magas glukokortikoid koncentráció a glutamát akkumuláción keresztül toxikus, az egyszeri glukokortikoidszint-növekedés nem tekinthető neurotoxikusnak a hippocampusban. A nucleus basalis magnocellularisban a hosszú ideig tartó magas kortikoszteron szint neuroprotektív hatású a kolinerg sejtekre a hisztológiai vizsgálatok szerint. A stressz és a glukokortikoidok megfigyelt neurokémiai, elektromos és morfológiai hatásai az extrahipotalamikus területeken jelentősen befolyásolják a memóriát, a tanulást, valamint az idegsejtek túlélését.

- *Haller J, Abraham I, Zelena D, Juhasz G, Makara GB, Kruk MR: Aggressive experience affects the sensitivity of neurons towards pharmacological treatment in the hypothalamic attack area. Behav Pharm 9:469-475, 1998*
- *Abraham I, Juhasz G, Kekesi KA, Kovacs KJ: Corticosterone peak is responsible for stress-induced elevation of glutamate in the hippocampus. Stress 2:171-181, 1998*
- *Abraham I, Palhalmi J, Szilagyai N, Juhasz G: Glucocorticoids alter recovery processes in the rat retina. Neuroreport 9:1465-1468, 1998*

DR. ADLEFF VILMOS (2000)

Molekuláris biológiai és patofiziológiai vizsgálatok humán mellékvesedaganatokon*Témavezető: Dr. Rácz Károly, egyetemi tanár (Program: 8)*

A mellékvese-daganatok növekedését és kóros hormontermelését meghatározó mechanizmusok tanulmányozása során vizsgálatainkat azokra a kortikoszteroid bioszintézist érintő elváltozásokra és genetikai rendellenességekre koncentráltuk, melyeknek potenciális szerepe lehet a különböző típusú mellékvese daganatok patofiziológiájában.

Kimutattuk, hogy különböző típusú mellékvesekéreg adenomák esetében a plasma dehidroepiandrosteron-szulfát koncentráció csökkenése arányos a daganatok kortizol-termelő aktivitásával. Megállapítottuk, hogy ACTH stimuláció után a hormonálisan inaktív adenomás betegek 53%-ában és az egyéb típusú mellékvese daganatos betegek 10-38%-ában mutatható ki kórosan fokozott plasma 17-hidroxiprogesteron válasz, amely a daganat műtéti eltávolítását követően a legtöbb esetben normálissá válik. Ez a megfigyelés a kóros hormon-válasz okaként feltételezett veleszületett 21-hidroxiláz gén (CYP21B) hibájának ritka előfordulását támasztotta alá. A leggyakoribb CYP21B mutációk vizsgálatára alkalmas allél-specifikus PCR módszerrel 50 hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenoma közül 5 esetben (10%) mutattunk ki heterozygota CYP21B mutációt, míg homozygota mutációt egyetlen esetben sem sikerült igazolni. A *Gsp* onkogének tanulmányozására kidolgozott tetra-primer PCR módszerrel 13 mellékvese daganat és 1 primer nodularis mellékvesekéreg hyperplasia

szövet közül egyetlen esetben sem lehetett Arg201 és Gln227 mutációt bizonyítani. A tumor szuppresszor mechanizmusok vizsgálata során az irodalomban elsőként mutattuk ki ép és patológiás mellékvese szövetekben a p53 és szöveti transzglutamináz (tTG) messenger RNS-ek koexpresszióját. A mellékvesekéregrákok kivételével valamennyi ép és patológiás szövettípusra érvényes összefüggés alapján feltételeztük, hogy megfigyeléseink a p53 és az apoptózis közötti kapcsolat létezését bizonyítják. A különböző típusú hormontermelő és hormonálisan inaktív mellékvese daganatok p53 fehérje és/vagy messenger RNS tartalmának összehasonlítása alapján lehetségesnek tartjuk, hogy a megfigyelt különbségek a p53 funkció (és feltehetően az apoptózis) zavarának daganattípusonként eltérő patofiziológiai fontosságát tükrözik.

- Tóth M, Rác K, Varga I, Adleff V, Jakab Cs, Fütő L, Kiss R, Gláz E: Plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in patients with hyperfunctioning adrenal tumors before and after surgery. *Eur J Endocrinol* 136:290-295, 1997
- Adleff V, Rác K, Szende B, Tóth M, Moldvay J, Varga I, Bezzegh A, Szegedi Zs, Gláz E: Coexpression of p53 and tissue transglutaminase genes in human normal and pathologic adrenal tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 66:27-33, 1998
- Adleff V, Rác K, Tóth M, Varga I, Bezzegh A, Gláz E: p53 protein and its messenger ribonucleic acid in human adrenal tumors. *J Endocrinol Invest* 21:753-757, 1998

DR. ÁFRA JUDIT (1999)

Elektrofiziológiai vizsgálatok migrénben: újabb adatok a migrén patofiziológiájához

Témavezető: Dr. Karmos György, egyetemi tanár (Program: 1)

A migrén pontos patomechanizmusa nem ismert, nincs olyan összefoglaló elmélet, amely az eddigi kutatási eredményeket egyesítené. A roham történéseinek magyarázatára ma már elfogadott a trigemino-vaszkuláris elmélet. A rohammentes időszakról is vannak új adatok, ezek a habituáció hiányára utalnak a szenzoros információ feldolgozása során, ugyanakkor az agyi mitokondriumokban csökkent energiatartalékot mutatnak. Új megközelítést jelentenek a genetikai kutatások, melyeknek a familiáris hemiplegiás migrénben nemrégiben felfedezett és a 19-es kromoszómán egy agy-specifikus Ca-csatornát kódoló gén adott lendületet. Jelen munkában vizuálisan, akusztikusan és motorosan kiváltott válaszok részletes vizsgálatáról számolunk be migrénes betegekben. Eredményeink részben alátámasztják a korábbi megfigyeléseket, részben új adatokkal szolgálnak. A habituáció vizsgálata során megállapítottuk, hogy annak időtartama a korábban vizsgált 2 perces időszagnál hosszabb, nincs összefüggés a különböző (vizuális és akusztikus) kiváltott válaszok amplitúdójának változása között, viszont erős negatív korreláció van a kiindulási amplitúdók és az amplitúdóváltozás iránya között. A kiváltott válaszok „normalizálódását” észleltük a migrén roham körüli időszakban. Migrénes szülőkben és migrénes gyermekeikben a kiváltott válaszok amplitúdó változása szorosan összefügg. Migrénesekben a vörös fény okozta amplitúdónövekedés hiánya, valamint az occipitalis mágneses ingerléssel kisebb arányban kiváltható fényjelenségek az agykéreg hypoexcitabilitása mellett szólnak. Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy egyrészt a szenzoros információfeldolgozás zavara migrénben általános jelenség, másrészt a korábbi elméletekkel szemben a kéreg ingerelhetősége inkább alacsonyabb migrénben.

- Afra J, Mascia A, Gerard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J: Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol* 44:209-215, 1998
- Afra J, Cecchini AP, Schoenen J: Craniometric measures in cluster headache patients. *Cephalalgia* 18:143-145, 1998
- Lozza A, Cecchini AP, Afra J, Schoenen J: Neurophysiological approach to primary headache pathophysiology. *Cephalalgia* 18 Suppl 21:12-16, 1998

DR. ALMÁSI JÁNOS (1999)

Új kinazon-karbonsavszármazékok szintézise, protonálódási, lipofilitási és farmakológiai vizsgálata*Témavezető: Dr. Noszál Béla, egyetemi tanár (Program: 11)*

A multifunkciós bio- és gyógyszermolekulák protonálódási sajátosságainak (protonálódási makro- és mikroállandók) meghatározása jelentős a transzportfolyamatok és a receptorkötődés leírásánál. E mikrospeciációs vizsgálatok céljára aminosav tartalmú heterociklusos vegyületek szintézisét és szerkezetvizsgálatát végeztük el.

A nitrogénhidfős vegyületek közé tartozó pirido[1,2-a]pirimidinek változó gyűrűtagszámú, különböző heteroatomokkal helyettesített analógjainak a szintézise során a heterokondenzált kinazonok közé tartozó pirazino[2,1-b]kinazon gyűrűrendszert tartalmazó vegyületeket állítottunk elő. A szintézisek során a formálisan antranoil-ciklopeptideknek tekinthető, kondenzált heterociklusos pirazino[2,1-b]kinazon vázrendszerhez különbözőképpen szubsztituált kinazon-karbonsavszármazékok előállításán keresztül jutottunk el. Így a központi idegrendszerben lévő NMDA és AMPA típusú glutamát receptorok antagonistáinak, mint potenciális neuroprotektív farmakonoknak az előállítására nyílik lehetőség, amelyek hordozzák a glutaminsav hármasszámú funkcionálisát, vagy azok bioizoszter helyettesítéssel módosított parciális struktúráit. Molekuláink szerkezetét UV, IR, NMR spektroszkópiával valamint röntgen-kristallográfiával igazoltuk.

A protonálódási makroállandók (logK) potenciometriával történő meghatározása mellett két, átfedő protonálódású amfoter származék sav-bázis kémiját UV-pH titrálással, a protonálódási mikroállandók (logk) szintjén is jellemeztük. A mikrospeciációs analízis jelentős különbségeket tárt fel a két homológ vegyület protonálódási tulajdonságaiban, melyet konformációs különbségekkel értelmeztünk.

A membrántranszportot a sav-bázis sajátosságok mellett alapvetően a lipofilitás határozza meg, ezért néhány kiválasztott származék oktanol-víz megoszlási hányadosainak (logP) meghatározását is elvégeztük rázóátöltéses illetve fordított fázisú vékonyréteg-kromatográfias módszerrel. A kapott logP értékek mind az amfoter, mind a monoproitikus származékok esetében, a kémiai szerkezetekből eredő különbözőségekkel értelmezhetőek voltak. A fizikai-kémiai vizsgálatokat követően molekuláinkkal AMPA receptor-specifikus Ca^{2+} -ionfluxus mérések történtek, melynek eredményeképpen hét kinazon-karbonsavszármazék a várt AMPA antagonista aktivitást mutatta.

- *Almasi J, Takacs-Novak K, Kokosi J, Vamos J: Characterization of potential NMDA and cholecystokinin antagonists. II. Lipophilicity studies on 2-methyl-4-oxo-3H-quinazoline-3-alkyl-carboxylic acid derivatives. Int J Pharm 180:13-22, 1999*
- *Almasi J, Takacs-Novak K, Kokosi J, Noszál B: Characterization of potential NMDA and cholecystokinin antagonists I. Acid-base properties of 2-methyl-4-oxo-3H-quinazoline-3-alkyl-carboxylic acids at the molecular and submolecular levels. Int J Pharm 180:1-11, 1999*
- *Almasi J, Kokosi J, Takacsne NK, Vamos J, Noszál B: Synthesis and investigation of protonation properties and lipophilicity of some new quinazoline-3-carboxylic acid derivatives. Acta Pharm Hung 69:193-201, 1999*

DR. ANTAL ALBERT (1998)

A rendszerváltás és az átmeneti időszak (1989 – 1993) befejezett öngyilkossági esetek főbb jellemzőinek retrospektív vizsgálata, különös tekintettel a magas potenciálú kockázati tényezőkre*Témavezető: Dr. Faludi Gábor, egyetemi docens (Program: 13)*

Az 1989-1993 közötti időszak öngyilkossági eseteit dolgoztuk fel a boncolási jegyzőkönyvek, illetve az előzményi adatok személyi számítógépes adatbázisa alapján. Cél a vizsgált periódusban elkövetett öngyilkossági esetek jellemzőinek feltérképezése.

A férfiaknál a közepes fokú alkoholosan befolyásoltak esetszáma meghaladja az enyhe fokban befolyásoltakét, és az alkoholosan befolyásoltak esetszáma szignifikánsan magasabb a nem befolyá-

soltakénál. A nőknél az alkoholosan nem befolyásoltak esetszáma szignifikánsan magasabb az alkoholosan befolyásoltakénál és az enyhe fokú befolyásoltak esetszáma meghaladja a közepes fokúakét. Mindkét nemből a súlyos fokú befolyásoltak esetszáma a legalacsonyabb. A 70 év felett jellemzően a leggyakoribb az alkoholmentes állapot, ami összefügghet azzal, hogy ebben az összefüggésben az önkasztottak és vízbefulladások esetszáma itt a legmagasabb.

A befejezett öngyilkossági esetek elemzése alapján a nőknél gyakoribb a búcsúlevél hátrahagyása, az előzetes szándékjelzés, valamint a megelőző kísérletek száma, mint a férfiaknál. A búcsúlevelet hagyottakra jellemzőbb az esetszámok tükrében, hogy az alkoholosan nem befolyásoltak esetszáma meghaladja az alkoholosan befolyásoltakét. A búcsúlevelet nem hagyottaknál ellenkező előjelű összefüggés áll fent. Mindkét nemből a szellemi foglalkozásúak hagynak hátra gyakrabban búcsúlevelet a többi foglalkozási kategóriához viszonyítva. Mindkét nemből, ahol búcsúlevél hátrahagyása történt, gyakoribb a megelőző szándékjelzés, mint ahol nem történt búcsúlevél hagyása. A férfiaknál a lövéses sérüléseknél, a nőknél a szűrt sérüléseknél a legritkább a megelőző szándékjelzés. A családkategóriákat tekintve a hajadonok kivételével jellemző, hogy az önkasztás és mérgezéses esetekben szignifikánsan alacsonyabb az előzetes szándékjelzés, a ritkább elkövetési módoknál viszont jellemző.

A szándékukat jelzők közül egyedül a hajadon családkategóriában volt jellemző, hogy a megelőző kísérletet elkövetők száma szignifikánsan magasabb a megelőző kísérletet el nem követőknél. Mindkét nemből előzetes szándékjelzés esetén szignifikánsan magasabb a megelőző kísérlet elkövetők száma, mint előzetes szándékjelzés nélkül. A búcsúlevelet hagyottak között csak a férjes családkategóriában, a búcsúlevelet nem hagyottaknál a hajadonok csoportjában figyelhető meg, hogy a kettő és több kísérletet elkövetők esetszáma meghaladja az egyszeri kísérletet elkövetőket. Mindkét nemből, ahol búcsúlevél hátrahagyása történt, a megelőző kísérlet elkövetők esetszáma szignifikánsan magasabb, mint ahol nem történt búcsúlevél hagyása.

- *Peppe A, Antal A, Tagliati M, Stanzione P, Bodis-Wollner I: D1 agonist CY208-243 attenuates the pattern electroretinogram to low spatial frequency stimuli in the monkey. Neurosci Lett 243:5-8, 1998*
- *Keri S, Antal A, Szekeres G, Szendi I, Kovacs Z, Janka Z, Benedek G: Testing basic visual functions in the evaluation of extrapyramidal side effects of antipsychotic agents. Orv Hetil 139:235-238, 1998*
- *Keri S, Szekeres G, Kelemen O, Antal A, Szendi I, Kovacs Z, Benedek G, Janka Z: Abstraction is impaired at the perceptual level in schizophrenic patients. Neurosci Lett 243:93-96, 1998*

DR. ANTAL ISTVÁN (1995)

Szabályozott hatóanyag-felszabadulású és savsemlegesítési sebességű alumínium-tartalmú antacid készítmények formulálása

Témavezető: Dr. Rác István, egyetemi tanár (Program: 11)

Értekezésemben összefoglaltam a fekélybetegség kóroki tényezőiről rendelkezésre álló korszerű szakirodalmi ismereteket, különös tekintettel az alumínium-tartalmú antacidok helyére és jelentőségére a fekély illetve hiperaciditás gyógyszeres kezelésében. Az alumíniumot és magnéziumot tartalmazó antacid-készítmények vezető helyet foglaltak el a fekélyterápiában, ami annak tulajdonítható, hogy a legszélesebb hatásspektrummal rendelkeznek a peptikus károsodást kiváltó tényezőkkel szemben. Kísérletes munkám célkitűzése olyan alumínium-tartalmú antacidhatású készítmények formulálása volt, amelyek szabályozott savsemlegesítési sebességgel illetve alumínium-kioldódással is rendelkeznek. A formulálási vizsgálatok során különböző in vitro módszerekkel (pl. pH-stat titrálás, módosított Rossett-Rice teszt, gyógyszerkönyvi módszerek) értékeltem az antacid vegyületek neutralizációs tulajdonságait és a savsemlegesítési reakció törvényszerűségeit. Megállapítottam, hogy a savsemlegesítési sebesség exponenciálisan függ a pH értékétől. Antacidok pH-idő függvényének görbe alatti területének segítségével végzett értékelése során kimutattam, hogy a hatástartam figyelembevétele szempontjából a koncentráció x idő mértékegységben történő számolás a legalkalmasabb.

Tanulmányoztam az alumínium- és bizmutionok valamint makromolekuláris segédanyagok illetve komplexképzők közötti kölcsönhatást, néhány lehetséges gyógyszerkészítési segédanyag fémionkötő képességét. Vizsgáltam az alumínium-tartalmú antacidok savsemlegesítését befolyásoló

néhány olyan interakciót, amely a gyomor-bél rendszerben előforduló szerves vagy szervetlen (foszfát, epesav, citrát vagy tartarát) jelenlétében alakul ki. Az antacid rendszerekben adjuvánsként alkalmazott foszfáttartalmú komponens savsemlegesítési sebességet késleltető hatását a pH-érték függvényében vizsgáltam. A megfelelő segédanyagokat felhasználó technológiai eljárással előállított tabletták illetve szuszpenziós készítmény szabályozott hatóanyag-felzabadosulását *in vitro* és *in vivo* vizsgálati eredményekkel igazoltam.

- Zelko R, Kiekens F, Antal I, Bihari E, Racz I: Evaluation of substrate-binder interfacial interactions. *Acta Pharm Hung* 68:123-126, 1998
- Dredan J, Zelko R, Antal I, Bihari E, Racz I: Effect of particle size and coating level on the diffuse reflectance of wax matrices. *J Pharm Pharmacol* 50:139-142, 1998
- Dredan J, Antal I, Zelko R, Racz I: Modification of drug release with application of pharmaceutical technological methods. *Acta Pharm Hung* 69:176-180, 1999

DR. ARANY ANDREA (2000)

$\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Konjugált oldalláncot tartalmazó azometin-ilidek új reakciói

Témavezetők: Dr. Szabó László, egyetemi tanár és Dr. Scheiber Pál, egyetemi tanár (Program: 11)

Disszertációmban az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlenséget tartalmazó azometin-ilidek periciklusos reakcióinak tanulmányozása során elért eredményeimet foglaltam össze. Ezen dipólok vizsgálatakor megállapítottam, hogy a reakciók lefolyása, az azometin-ilid szerkezetében történő kis változtatások hatására is gyökeresen eltérő lehet:

Az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ helyzetben kettőskötést tartalmazó, N-szubsztituátlan, észter-stabilizált azometin-ilidek egy érdekes, eddig ismeretlen, intermolekuláris reakcióban didehidroaminsav-észterekké alakultak. Megvizsgáltam a reakció kiterjeszhetőségét és felderítettem mechanizmusát.

Az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -konjugált, N-szubsztituált nem-stabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs gyűrűzáráson keresztül stabilizálódtak, változatos felépítésű, azepin gyűrűt tartalmazó heterociklusokat adva termékül. Ez az átalakulás mind az elméleti-, mind a szintetikus kémia szempontjából különleges jelentőséggel bír.

Az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -konjugált, N-szubsztituált, észter-stabilizált azometin-ilidek többféle terméké alakultak: maga a stabil azometin-ilid, annak dimerje, és egy érdekes triaza-makrociklus képződött.

Mindhárom esetben megvizsgáltam a dipólok viselkedését különböző dipolarofilek jelenlétében is. Kellően aktív, szén-szén kettőskötést tartalmazó dipolarofilek alkalmazásakor, valamennyi esetben a megfelelő cikloadduktok képződtek. A termékek izomeraránya azonban az azometin-ilidek szerkezetének függvényében változott.

- Arany A, Groundwater PW, Nyerges M: 1,7-Electrocyclization of non-stabilized ylides. *Tetrahedron Let* 38:3267, 1998
- Groundwater PW, Sharif T, Arany A, Hibbs DE, Hurthouse MB, Garnett I, Nyerges M: A novel synthesis of didehydroamino acid esters from azomethine ylides. *J Chem Soc Perkin Trans* 1:2837, 1998
- Arany A, Bendell D, Groundwater PW, Garnett I, Nyerges M: 1,7-Electrocyclization of non-stabilised $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated azomethine ylides. *J Chem Soc Perkin Trans* 1:2605, 1999

DR. BÁTHORI GYÖRGY (1998)

A mitokondriális porin tulajdonságai és szerepe a mitokondriális membránon át zajló transzport-folyamatokban

Témavezető: Dr. Sarkadi Balázs, egyetemi tanár (Program: 15)

A mitokondriális porin a mitokondriumok külső membránjában található csatornaképző fehérje. Jelenlétét újabban a sejtek más membránjaiban is kimutatták. A porinkutatás napjainkban reneszánszát éli, ami két érdekes megfigyelésnek köszönhető. Az egyik szerint a porin része a mitokondriális benzodiazepin receptornak. Ennek a komplexnek a szerepe egyre több folyamatban válik ismertté. A másik, metodikai jellegű fejlemény, hogy a porin korábról ismert tulajdonságai, amelyeket deter-

genssel izolált fehérje síkmembránokban (BLM) való viselkedése alapján határoztak meg, ellentétesen az újabb, patch clamp mérések eredményeivel.

Az értekezés első részében ezt az ellentmondást kíséreltük meg feloldani. A bemutatott adataink szerint a detergens segítségével izolált porin liposzómákba rekonstituálva csak mérsékelt érzékeny a megfelelő gátlószere iránt. Ez megfelel a BLM mérésekben mutatott viselkedésének. Ezzel szemben *in situ*, mitokondriumokban, a gátlószert blokkolja a hexokináz enzim porinon keresztül történő ATP ellátását. A gátlást viszont 0.0025% Triton X-100 jelenléte felfüggeszti. A klasszikus BLM kísérletekben a fenti koncentrációban a detergens mindig jelen van. Saját kísérleteinkben a Triton koncentráció csökkenése után a blokkoló hatást egycsatornás BLM mérésekben is sikerült kimutatni. A porin értekezésében tárgyalt, csökkentett detergens koncentráció jelenlétében mért újabb tulajdonságai magyarázatot adnak arra, hogy jelenléte a plazmamembránban hogyan egyeztethető össze a membrán barrier funkciójával.

Az értekezés második részében egy új módszert mutatok be, amely alkalmas a DNS transzport rekonstituált körülmények között történő vizsgálatára. Ezzel az eljárással igazoltuk, hogy a porin képes a DNS transzportereként funkcionálni. Megfigyelésünk új utakat nyithat a mitokondriális eredetű muszkuláris disztrófiák korrekciójára irányuló kísérletek számára.

- Szabo I, Bathori G, Tombola F, Coppola A, Schmehl I, Brini M, Ghazi A, De Pinto V, Zoratti M: *Double-stranded DNA can be translocated across a planar membrane containing purified mitochondrial porin.* FASEB J 12:495-502, 1998
- Bathori G, Szabo I, Schmehl I, Tombola F, Messina A, De Pinto V, Zoratti M: *Novel aspects of the electrophysiology of mitochondrial porin.* Biochem Biophys Res Comm 243:258-263, 1998
- Bathori G, Parolini I, Tombola F, Szabo I, Messina A, Oliva M, De Pinto V, Lisanti M, Sargiacomo M, Zoratti M: *Porin is present in the plasma membrane where it is concentrated in caveolae and caveolae-related domains.* J Biol Chem 274:29607-29612, 1999

DR. BEKE ANNA (2000)

Intenzív osztályon kezelt koraszülöttek és veszélyeztetett újszülöttek utánvizsgálata

Témavezető: Dr. Papp Zoltán, egyetemi tanár (Program: 12)

Irodalmi adatok és saját vizsgálataink megerősítik, hogy a késői kimenetel megítélése csak hosszútávú követéses vizsgálatokkal lehetséges. A prenatális (anyai és magzati) és neonatális tényezők közül a gesztációs kor és a születési súly befolyásolja legdőntőbben a kimenetelt.

A kérdéscsoportok között szerepelt a különböző rizikócsoportok fejlődésének összehasonlítása. Az első életévben a koraszülöttek minden területen elmaradtak, de kétéves korra behozzák az elmaradást, kivéve a szenzomotoros koordinációt. Összfejlődésük tekintetében nem rosszabb az átlaguk, mint a kontroll csoporté. A rizikócsoportok intelligencia hányadosait összehasonlítva az érett, asphyxiás újszülötteknél a Binet-IQ értékét szignifikánsan alacsonyabbnak találták, mint a patológiás koraszülötteknél. A koraszülöttek intelligencia struktúrája egyenetlen, s a praktikus intelligencia területén igen gyengén teljesítenek. Az elvégzett vizsgálatokban a koraszülöttek intelligencia hányadosa, bár a normál övezetbe tartozott, a kontroll érett (egészséges) csoporthoz képest alacsonyabb volt. Leggyengébben a patológiás koraszülöttek teljesítettek, feltehetően a perinatálisan elszenvedett károsodások befolyásolják az észlelési, mozgásos, térbeli tájékozódás és térérzékelés kialakulását. A mozgáséretlenséget, mozgáskoordinációs zavart, valamint a figyelemzavart és a kevert lateráliszt az ötéves korban végzett utánvizsgálatokon is tapasztalták.

Az 5-6 éves korban nyert intelligencia kvóciienst már nemcsak a biológiai tényezők (hypoxia, mozgássérülés, látászavar), hanem a szociális környezet legerősebben ható faktora, az anyai iskolázottság is befolyásolja. A szerző és munkacsoportja vizsgálataikban az IQ-ra vonatkozó regressziós egyenletben az FQ elhagyása után az anyai iskolázottság adta a legnagyobb magyarázó erőt a későbbi intellektuális szintet illetően. A perinatális faktoroknak a beiskolázás korára már kevesebb a hatásuk. A beszédészlelés-, beszédmegértés vizsgálatok és a nyolcéves kori iskolai teljesítmények elemzésénél arra a megfigyelésre jutottak a szerzők, hogy az olvasás elsajátításának folyamata előre megjósolható, így lehetőség van a késői nehézségek korai felismerésére. A koraszülötteknél nagyon körültekintően érdemes megválasztani az iskolakezdés időpontját, hogy az adottságaikból fakadó,

részben átmeneti nehézségeiket minél inkább leküzdve, jobb eséllyel kezdhessék a tanulást.

- Beke A, Gósy M: *Speech perception and speech comprehension investigations of pre-term newborns and high-risk neonates of pre-school age. Child Care Hlth Dev* 23:457-474, 1997
- Beke A, Rigó J Jr, Szabó I, Papp Z: *Is there a fetal brain-sparing effect in pre-eclampsia? Ultrasound Obstet Gyn* 9:429-429, 1997
- Beke A, Fehérmé Szekszárdi M, Csiky E, Kucseráné Gráf R, Németh T, Szabó Gyné. *Az igen kis súlyú újszülöttek életkilátása. Ideggy Szle.* 50:376-384, 1997

DR. BENCSICS ÁGNES (1997)

Pharmacological approach to the regulation of immune system by the nervous system

Témavezető: Dr. Vizi E. Szilveszter, egyetemi tanár (Program: 1)

Az immunrendszer idegrendszeri szabályozását tanulmányoztuk különféle *in vitro* (patkánylép), *ex vivo* (egér peritoneális makrofág) és *in vivo* (egér, nyúl) állatmodellekben radioaktív transzmitter felhasználás, HPLC és ELISA segítségével, valamint a nitrit-termelés és a testhőmérséklet mérésével. Az immunválasz kiváltására bakteriális lipopoliszacharidot (LPS) használtunk. Elektromos ingerlés hatására a [3H]dopaminnal feltöltött lépszetelekből [3H]dopamin és [3H]noradrenalin szabadult fel, ami azt bizonyítja, hogy a lépben jelenlevő noradrenerg szimpatikus idegvégződések felvették a dopamint, részben átalakították noradrenalinná, és mint dopamint és noradrenalinint ürítették az ingerlés hatására. Adataink a lépsejtek működése idegrendszeri szabályozásának új lehetőségét vetik fel. A különféle dopamin receptor agonistákkal és antagonistákkal végzett *in vivo* kísérletek tanúsága szerint a dopamin D2-receptor részt vesz mind az LPS-indukálta tumor nekrozis faktor alfa (TNF- α), mind pedig a nitrogénmonoxid (NO) termelésének szabályozásában, míg a D1-receptornak csak az utóbbiban van szerepe. Megfigyelésünknek klinikai jelentősége is van. Egy másik szimpatikus transzmitter, a noradrenalin, mind az α 1-, mind pedig az α 2- (α 2A -és α 2B/2C-) adrenoceptor altípusokon keresztül részt vesz az LPS-indukálta láz szabályozásában. A morfinkezelés klasszikus ópiát-receptorokon keresztül gátolja az LPS által keltett TNF- α termelődést *in vivo*, és hatását részben a szimpatikus idegrendszer közvetíti. A központi idegrendszeri ópiát-receptorok is részt vesznek a morfin hatásának közvetítésében, mégpedig serkentőleg. A szisztémásan adott morfin TNF- α termelődésre kifejtett gátló hatásának valószínűleg szerepe van az ópiát drogélvezőkben észlelt, bizonyos fertőzések iránti kifejezett fogékonyságban.

- Bencsics A, Seršen H, Baranyi M, Hashim A, Lajtha A, Vizi ES: *Dopamine, as well as norepinephrine, is a link between noradrenergic nerve terminals and splenocytes. Brain Res* 761:236-243, 1997
- Bencsics A, Elenkov IJ, Vizi ES: *Effect of morphine on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production in vivo: involvement of the sympathetic nervous system. J Neuroimmunol* 73:1-6, 1997
- Uchihashi Y, Bencsics A, Umeda E, Nakai T, Sato T, Vizi ES: *Na⁺ channel block prevents the ischemia-induced release of norepinephrine from spinal cord slices. Eur J Pharmacol* 346:145-150, 1998

DR. BHARANIDHARAN, PADMANABHAN (1997)

A sclerosis multiplex integrált földrajzi és környezeti epidemiológiai elemzése különös tekintettel az élet minőségének alakulására

Témavezető: Dr. Rajna Péter, egyetemi tanár (Program: 13)

Az értekezésben először számolunk be területi eloszlást is figyelembevevő tanulmányról, amelyet budapesti sclerosis multiplexben (SM) szenvedő betegek körében végeztünk. Következtetéseinkben az élet minőségére vonatkozó adatok is szerepelnek. A XX. kerület állt a tanulmány középpontjában, 13.000 neurológiai esetből 42 SM beteget azonosítottunk lakóhely szerint is (Poser-érték: [F:M=1.8:1].) A lakóhelyeket utcacím szerint rögzítettük a kerület digitális földrajzi nyilvántartási rendszerében (GIS). A kerületre és Budapestre vonatkozó prevalencia érték 1994. április 1-én 42.7/100,000 volt. Összesen 16 beteget kérdeztünk ki kérdőív segítségével, a kérdések különböző pszichológiai, családi, szociális, életviteli és környezeti hatásokra irányultak, az SM előtti és utáni

időszakra vonatkozóan.

A széntüzelés és a korai SM közötti kapcsolat szignifikánsnak bizonyult. Nőbetegeink körében jelentős volt az időjárással való összefüggés, SM tüneteik alapján 80%-os biztonsággal tudták előre megjósolni a közelgő időjárásváltozást, különösen melegfrontra voltak érzékenyek. Vizsgáltuk a betegség pszichológiai hatását és igyekeztünk megfelelést találni olyan tényezők vonatkozásában is, amelyek az élet minőségére hatottak. Munkánkban javaslatot teszünk egy regionális egészségügyi adatbázis felállítására, amelyben az epidemiológiai és klinikai munka eredményei, továbbá a betegség elleni és az élet minőségét javító intézkedések is helyet kaphatnának.

- Bharanidharan P: *Nonlinear dynamics and multiple sclerosis. J Neurol Sci* 149:139-140, 1997
- Bharanidharan P: *Monthly distribution of multiple sclerosis patients' births. Int J Biometeorol* 40:117-118, 1997

DR. BÍRÓ ESZTER JULIANNA (2000)

A hatóanyag kioldódása orális adagolású, kérődző állatok kezelésére alkalmazott albendazol tartalmú készítmények esetén

Témavezető: Dr. Rácz István, egyetemi tanár (Program: 11)

A gyógyszerkészítő és fejlesztő munka során az elsődlegesen nyerhető *in vitro* információ a hatóanyag kioldódási tulajdonságainak ismerete, melynek alapján következtetni lehet a farmakokinetikai viselkedésre és a terápiás hatás időtartamára.

Kutatómunkám során a hatóanyag-kioldódást befolyásoló formulálási tényezőket elemeztem egy ezidáig kioldódásvizsgálati szempontból nem közölt rendszerben, a mesterséges bendőfolyadékban. Munkámmal szeretném az interdiszciplináris jellegű gyógyszerészi szemlélet és munka fontosságát hangsúlyozni az állatgyógyászati készítmények formulálásakor, ahol ugyanolyan teret nyerhetnek az *in vitro* biofarmáciai vizsgálatok, mint a humán vonalon folyó gyógyszerkészítésben.

Az irodalmi adatok (takarmányemésztési vizsgálatok) és saját kísérleti eredmények alapján összeállított szarvasmarha bendőfolyadék-modellben, valamint a gyógyszerkönyvi gyomornedv analógjára előállított oltógyomorfoladék-modellben albendazoltartalmú formulák hatóanyagkioldódását vizsgáltam. A mérőmódszerek és a hatóanyag szervezetbeni viselkedésének feltérképezése után elsődleges feladataim közé tartozott a kísérleti körülmények, illetve az eredmények értékelési módjának megválasztása. Az *in vitro* vizsgálati módszer azonos hatóanyagtartalmú gyógyszerkészítmények összehasonlító vizsgálatára való alkalmasságát *in vitro-in vivo* korrelációs kísérleti eredményemmel bizonyítottam. A formulálási tényezőket tekintve kísérleteim a hatóanyag szemcseméretének, a viszkozitásnövelő makromolekulák, a felületaktív segédanyagok, az alkalmazott technológia és a Zeta-potenciál hatásának elemzésére terjedtek ki.

Eredményeim alapján a segédanyagok és a technológiai eljárás függvényében az anthelmintikus hatású albendazol tartalmú állatgyógyászati szuszpenziók és bóluszok hatóanyag-leadása optimalizálható, ezáltal biohasznosíthatóságuk javítható.

- Bíró EJ, Rácz I, Bán T: *Examination of the dissolution of albendazole from anthelmintic veterinary suspensions. Sci Pharm* 66:77-90, 1998
 - Bíró EJ, Rácz I: *The role of Zeta-potential in the stability of albendazole suspensions. Stp Pharm Sci* 8:311-315, 1998
 - Bíró EJ, Rácz I: *Examination of albendazole boluses prepared by dry granulation. Die Pharmazie* 5:552-553, 1999
-

DR. BOGYE GÁBOR (2000)

Szelénhiány Magyarországon – táplálkozástanilag és klinikailag vonatkozások*Témavezető: Dr. Fehér János, egyetemi tanár (Program: 7)*

Tanulmányunk megkezdésekor – a hazai állatgyógyászati tapasztalatok és geokémiai vizsgálatok alapján – feltételeztük, hogy Magyarországon előfordul humán szelénhiány. Vizsgálatunk első fázisában három, táplálkozástanilag és klinikailag különböző csoport szelénstátuszának komplex vizsgálatát végeztük el. Egészséges felnőttek szérum, láb- és kézköröm szelén koncentrációjának vizsgálata azt igazolta, hogy Magyarországon még a legjobb szelénellátottságúnak tekinthető egészséges felnőttek körében is szelénhiány igazolható. A vizsgáltak szelénellátottsága rosszabb volt az ország délnyugati részén, és jobb volt a délkeleti területen, mint az északi megyék lakosainál. Tanulmányunk idején (1989 és 1991 között) a szelénstátusz alapján becsült szelénfogyasztás 40 és 70 µg/nap között volt. A kis súlyú koraszülöttek és krónikus hemodialízis kezelésben részesülő vesebetegek szelénstátuszának komplex vizsgálata azt bizonyította, hogy ezen betegek körében súlyos szelénhiányra lehet számítani. Vizsgálatunk második részében a szelénhiány kóroktanát tanulmányoztuk az első kutatási fázisban szelénhiányosnak bizonyult betegekben. Az élesztőben inkorporált szelén felszívódásának és biológiai hasznosulásának kettősvak, placebo kontrollált vizsgálata alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a szelénhiányos területen született kis súlyú koraszülötteknél a születést követően észlelhető szelénstátusz hanyatlását az elégtelen dózisz és formában alkalmazott szelénbevitel okozza. A szakirodalomban elsőként igazoltuk, hogy kis súlyú koraszülötteknél az élesztőben inkorporált szelén felszívódása és biológiai hasznosulása jó. Vizsgálatunk szerint naponként 5 µg szelén élesztőben inkorporálva alkalmas és biztonságos a kis súlyú koraszülöttek szelénstátuszának gyors javítására. Krónikus hemodialízis kezelésben részesülő vesebetegeknél a hemodialízis alatt bekövetkező szérum és dializátum szelén koncentrációk változása arra utal, hogy a polysulfon membránnal történő krónikus hemodialízis kezelésnek kóroki szerepe van a kezelt betegek szelénhiányában. A polysulfon dializáló membránon keresztül történő szelénvesztés a membrán protein permeabilitásával van összefüggésben.

- *Bogye G, Alfthan G, Machay T: Bioavailability of enteral yeast-selenium in preterm infants. Biol Trace Elem Res 65:143-151, 1998*
- *Bogye G, Alfthan G, Machay T: Randomized clinical trial of enteral yeast-selenium supplementation in preterm infants. Biofactors 8:139-142, 1998*
- *Bogye G, Alfthan G, Machay T, Zubovics L: Enteral yeast-selenium supplementation in preterm infants. Arch Dis Childh Fetal Neonat Edition 78:F225-226, 1998*

DR. BÖGI KRISZTINA (2000)

A protein kináz C C1 ligandkötő régióinak szerepe a protein kináz C transzlokációjában és down-regulációjában*Témavezető: Dr. Schaff Zsuzsa, egyetemi tanár (Program: 3)*

A proteinkináz C (PKC) szerin-threonin kináz enzimes család egyrészt a lipofil másodlagos hírvívó diacylglycerol jelátvitelét közvetíti, másrészt a tumor promotor forboleleszterek és számos, felépítésében eltérő, természetben előforduló anyag fő, magas aktivitású receptora. Ezek az anyagok, mint a daphnane analóg mezerein – egy második lépcsős tumor promoter, a makrolid bryostatin – részleges antagonistája a tumor promocióknak, valamint egyes 12-deoxyphorbol 13-monoészterek – az előzőtől eltérő céltaktivitást mutató részleges antagonisták, eltérő biológiai válaszokat váltanak ki. A PKC ligandok hatásukat a szabályozó régió C1 doménjének iker kötőhelyeihez kötődve váltják ki, mely végül az enzim aktiválódásához vezet. Ezt a folyamatot számos egymásra is ható tényező, így a transzlokáció, foszforilálódás és proteolízis befolyásolja. A ligandszerkezet, a PKC alosztályok és az adott sejttípusnak a PKC transzlokációjában játszott kölcsönhatásának tanulmányozására pontmutációt alakítottunk ki a PKC-delta és a PKC-alfa C1 doménjaiban együtt, illetve külön-külön. Az átalakított génszerkezetet NIH3T3 sejtekben expresszáltuk és a ligandok kölcsönhatását a mutált izoformoknak a PKC citoszolból a membránfrakcióba való transzlokációjára kifejtett hatásán mértük le.

A PKC-delta esetében a különböző ligandok eltérő függőséget mutattak a C1a és C1b domén transzlokációra kifejtett hatásában. Feltűnő volt, hogy a kiváltott válasz jól korrelált az egyes anyagok tumor promocióra kifejtett aktivitásával. A PKC-alfa esetében az előző megállapítással éles ellentétben a C1a és C1b domének a transzlokáció kiváltásában egyenlő szerepet játszanak. A fentiek azt mutatják, hogy a C1a, C1b domének az eltérő PKC isoformok esetében különböző szerepet játszanak. Az általunk létrehozott kimerákkal – mint a PKC-alfa, -delta, -epszilon katalitikus és szabályozó régiói közt létrehozott kimerák – végzett kísérletek megmutatták, hogy a ligand kölcsönhatását befolyásoló tényezők egyaránt függnak a PKC katalitikus régiójától és C1 domén ligandkötésétől.

- Bogi K, Lorenzo PS, Szallasi Z, Acs P, Wagner GS, Blumberg PM: *Differential selectivity of ligands for the C1a and C1b phorbol ester binding domains of protein kinase C delta: possible correlation with tumor-promoting activity. Cancer Res 58:1423-1428, 1998*
- Bogi K, Lorenzo PS, Acs P, Szallasi Z, Wagner GS, Blumberg PM: *Comparison of the roles of the C1a and C1b domains of protein kinase C alpha in ligand induced translocation in NIH 3T3 cells. FEBS Lett 456:27-30, 1999*
- Brodie C, Bogi K, Acs P, Lazarovici P, Petrovics G, Anderson WB, Blumberg PM: *Protein kinase C-epsilon plays a role in neurite outgrowth in response to epidermal growth factor and nerve growth factor in PC12 cells. Cell Growth Diff 10:183-191, 1999*

DR. BRAUN LÁSZLÓ (1997)

A glutation homeosztázis és aszkorbinsav anyagcsere kapcsolata

Témavezető: Dr. Mandl József, egyetemi tanár (Program: 15)

Az aszkorbinsav a redukált glutation (GSH) mellett nemcsak a legfontosabb vízzoldékony antioxidáns, de számos bioszintetikus folyamat kofaktora is az állati szervezetekben. Bizonyítottuk, hogy hasonlóan más UDP-glukózt fogyasztó folyamatokhoz az aszkorbát szintézis mennyiségileg legjelentősebb forrása a máj glikogén. A glutation/aszkorbinsav antioxidáns pár jól jellemzett redox kapcsolatán túl feltételeztük, hogy metabolikus kapcsolat is létezik e két rendszer között: a GSH hiánya glikogénolízist és következményes aszkorbinsav szintézist okoz függetlenül a GSH depléció mechanizmusától. A GSH depléció kiváltotta fokozott aszkorbát szintézis közvetlenül a GSH/GSSG arány változásának a glikogén anyagcserére gyakorolt hatása révén szabályozódik. Kimutattuk, hogy a gulonolaktonból történő aszkorbát szintézis, amely csaknem ekvimoláris mennyiségű oxigén fogyasztással és hidrogénperoxid keletkezésével jár, GSH depléciót okoz. Feltételezésünk szerint egy jelentős mennyiségben hidrogénperoxidot termelő és ennek köszönhetően GSH csökkenésre vezető folyamat evolúciós elvesztése nem jelenthetett szelekciós hátrányt akkor, amikor az exogén aszkorbát források bőségesek voltak. Az aszkorbát nemcsak szintézisével, hanem katabolizmusával is szervesen illeszkedik a szénhidrát anyagcserébe. Leírtuk, hogy oxidatív stressz állapotokban, amikor a dehidroaszkorbát GSH-dependens visszaredukálása akadályozott, a dehidroaszkorbátból főleg pentózok keletkeznek, amelyek a pentóz foszfát ciklus nonoxidatív szakaszának lépésein keresztül jutnak el a glukoneogenesisbe. Bizonyítottuk, hogy a dehidroaszkorbát ezen katabolikus útja emberi máj- és extrahepatikus szövetekben is jelen van. Az extrahepatikus sejtekben dehidroaszkorbátból laktát keletkezik, amely így nemcsak a májban zajló glukoneogenesis, hanem az aszkorbát szintézis prekursora is, bezárva ezzel egy, a Cori-körhöz hasonló interorganikus aszkorbát ciklust, az aszkorbátot szintetizáló fajokban. Az emberi szervezet esetében az interorganikus aszkorbát ciklust az exogén aszkorbát táplálja.

- Braun L, Puskás F, Csala M, Mészáros Gy, Mandl J, Bánhegyi G: *Ascorbate as a substrate for glycolysis or gluconeogenesis. Evidence for an interorgan ascorbate cycle. Free Radical Biol Med 23:804-808, 1997*
- Bánhegyi G, Braun L, Csala M, Puskás F, Mandl J: *Ascorbate metabolism and its regulation in animals. Free Radical Biol Med 23:793-803, 1997*
- Csala M, Bánhegyi G, Braun L, Klebovich I, Mandl J: *Decrease of gluconeogenesis by deramciclone is counteracted by cytochrome P450 inhibitors. Pharm Sci 3:469-472, 1997*

DR. BUDA BÉLA (1998)

A pszichoterápia a közvetlen kommunikáció rendszerében

Témavezető: Dr. Tringer László, egyetemi tanár (Program: 13)

A szerző több évtizedes kutató és szakirodalmi munkásságot foglalt össze az értekezésben. Három problémakör összefüggés-rendszerét dolgozta ki: egyik a pszichoterápiák elméleti és módszertani integrációjának kérdésköre, a másik a modern személyközi kommunikációelmélet, a harmadik pedig az orvos-beteg kapcsolat (minden terápiás ill. segítő kapcsolat szociokulturális prototípusa) társaslélektana. Felfogása szerint az a tény, hogy a többszáz ismert, és a kb. 50-60 tudományosan megalapozottnak, hatékonynak tartott pszichoterápiás irányzat kb. egyforma mértékben hatékony, az integráció szükségletét, vagyis az alapelméleteken és módszertanokon túlnyúló általános keretek kidolgozásának igényét támasztja alá. Ez az integráció kínálkozik a kommunikáció elméletében, hiszen az emberek folyamatosan befolyásolják egymást kommunikáción át, ez filogenetikailag is megalapozott és sok etológiai, neurofiziológiai mechanizmust rejt magában (veleszületett kódok pl. az emocionális kommunikációban), bonyolult lélektannal bír és sok szociális és kulturális kódot és szabályt is érint. A befolyásolás szabályai sajátosan jelentkeznek az együttműködő, pozitív érzelmi színezetű emberi kapcsolatokban, ahol a kapcsolat saját történeti kontextusa az utalások révén felfokozza a kommunikáció hatékonyságát. A befolyásolást segítő tradicionális keret az orvos-beteg kapcsolat, és ebben a pozitív érzelmi reláció intenzív befolyásolást enged meg, mind kommunikációs szabályozáson át, mind pedig a beteg (kliens) élettörténetének és belső élményvilágának feltárásán, valamint új, adaptív beállítódások és viselkedésminták gyakoroltatásán át. Az értekezésben kidolgozott általános elméleti modell nagy gyakorlati jelentőséggel bírhat a pszichoterápiás kutatás, a pszichoterápiás ellátás tervezése, szabályozása, minőségbiztosítása, ill. a pszichoterapeuták képzése terén. Az elméleti rendszer jelentőséggel bír az orvosegyetemi oktatásban is, és a megközelítésmód máris irányadó a Semmelweis Egyetem ÁOK hallgatóinak kommunikációs oktatásában, amely a majdani terápiás kapcsolat propedeutikája.

- Buda B: *A pszichoterápiás irányzatok integrációjának lehetőségei. Psych Hung* 8:215-222, 1993
- Buda B: *Existential Psychotherapy: A view from Hungary. J Soc Exist Anal* 6:124-131, 1995
- Buda B: *Nachholende Ich-Entwicklung: Ein von Günter Ammon formuliertes Konzept von grosser therapeutischer Bedeutung. Dynam Psych* 29:158-159, 1996

DR. CSABA ZSOLT (2000)

A gonádműködés lokális és direkt idegi szabályozása

Témavezető: Dr. Gerendai Ida, egyetemi tanár (Program: 1)

In vivo kísérleteinkben a gonádok lokális és direkt idegi szabályozását tanulmányoztuk patkányban. Kísérleteink egyik részében vizsgáltuk a herében termelődő biológiailag aktív anyagok (PACAP, VIP, szerotonin, szomatosztatin) intratesztikuláris injekciójának hatását az *in vitro* bazális és hCG-stimulált tesztoszteron szekrécióra, a szérum tesztoszteron koncentrációra és a here súlyára. A PACAP, a VIP, a szerotonin és a szomatosztatin egyaránt hatásosnak bizonyult a here szteroidogenezise lokális és direkt idegi szabályozásának befolyásolásában. A vizsgált faktorok szteroidogenezisre gyakorolt hatása változott a kor függvényében. A PACAP és a VIP csak ivaréretlen korban volt hatásos, felnőtt állatban már nem. A szerotonin és a szomatosztatin ellentétes hatást gyakorolt a szteroidogenezisre ivaréretlen és felnőtt állatokban. A hemikasztráció szintén befolyásolta a vizsgált anyagok hatásosságát. A PACAP és a VIP ivaréretlen korban gátolta a kompenzatorikus here hypertrophia kialakulását is.

Kísérleteink másik csoportjában egy lokális faktor (oxitocin) és a here beidegzésének kölcsönhatását tanulmányoztuk a here működésére. Kimutattuk, hogy a here szerotoninerg beidegzésének farmakológiai szelektív roncsolása, illetve a herét ellátó egyik idegfonat, a nervus spermaticus inferior sebészi átmetszése modulálja az oxitocin szteroidogenezisre kifejtett hatását.

További kísérleteinkben a gonádok direkt idegi szabályozásában feltételezhetően részt vevő agyterület, a temporális lebeny mediobasalis részének féloldali deafferenciációját végeztük, és a be-

avatkozás hatását vizsgáltuk nőstény és hím patkányok gonádfunkcióira. Megállapítottuk, hogy a féldoldali deafferenciáció (feltehetően direkt idegi mechanizmussal) befolyásolja nőstényekben a kompenzatorikus ovarium hypertrophia kifejlődését, hímelekben pedig a here szteroidogenezisét. A vizsgált temporális struktúrák mindkét nemből funkcionális lateralizáltságot mutattak. Megfigyeléseink irodalmi észleletekkel összhangban arra utalnak, hogy a gonádok működésének szabályozásában az ezen szervekben termelődő anyagok és a szervek beidegzése szerepet játszik.

- Csaba Z, Csernus V, Gerendai I: *Local effect of PACAP and VIP on testicular function in immature and adult rats. Peptides* 18:1561-1567, 1997
- Csaba Z, Csernus V, Gerendai I: *Intratesticular serotonin affects steroidogenesis in the rat testis. J Neuroendocrinol* 10:371-376, 1998
- Fodor M, Csaba Z, Epelbaum J, Vaudry H, Jegou S: *Interrelations between hypothalamic somatostatin and proopiomelanocortin neurons. J Neuroendocrinol* 10:75-78, 1998

DR. CSALA MIKLÓS (1999)

Extrahepatikus tényezők hatása a máj glukuronidációjára

Témavezető: Dr. Mandl József, egyetemi tanár (Program: 15)

A glukuronidáció aktivitása számos patofiziológiás állapotban csökken, így különböző okokból (éhezés, diabetes, alkoholizmus, magas zsírtartalmú diéta) kialakult hiperlipémiában, valamint akut fázist kiváltó hatások (súlyos bakteriális infekciók és szepszis) esetén. Munkánk célja az ezen állapotokban bekövetkező glukuronidáció gátlásmechanizmusának vizsgálata volt. Kísérleti rendszerként perfundált egér májat, kollagenázos perfúzióval izolált patkány hepatocitákat és differenciálcentrifugálással előállított máj mikroszómális vezikulákat (natív, illetve alameticinnel permeabilizált) használtunk. A glukuronidáció modell szubsztrátjaként a p-nitrofenolt alkalmaztuk.

Legfontosabb eredményeink az alábbiak: a zsírsavak izolált májsejtben gátolják a glukuronidációt, és ez a hatás kalcium függő. A zsíracil-KoA-k 50 nmol/mg fehérjekoncentráció alatt nem befolyásolják az UDP-glukuronsav transzportját és nem gátolják az UDP-glukuroniltranszferázt az intakt mikroszómális vezikulumban. A zsíracil-KoA-k már 2,5 nmol/mg fehérje koncentráció esetén kalcium-ion kiáramlást okoznak ATP-generáló rendszer jelenlétében inkubált máj mikroszómális vezikulumokból. A zsíracil-KoA-k 50 nmol/mg fehérjekoncentráció fölött permeabilizálják a mikroszómális membránt. A permeabilizált mikroszómában pedig közvetlenül gátolják az UDP-glukuroniltranszferázt. A fibrinogén degradációs terméke (FDP-D) az LPS-hez hasonlóan fokozza az IL-1 és IL-6 termelést, de nem hat a glukuronidációra. Az FDP-D úgy aktiválja a Kupffer-sejteket, hogy nem okoz emelkedett prosztoglandin termelést. Az LPS által indukált citokin mediátorok (IL-1 és IL-6) nem befolyásolják a glukuronidációt, míg a prosztoglandinok gátló hatásúak.

Eredményeink azt mutatják, hogy az emelkedett zsírsavszint közvetve gátolja a glukuronidációt, az endoplazmás retikulumból történő kalcium mobilizálás révén, valamint alátámasztják azt a feltételezést, hogy az endotoxin glukuronidációt gátló hatása egyes (szintén kalcium mobilizáció révén ható) prosztoglandinok (PGE2 és PGD2) fokozott termelésének következménye.

- Bánhegyi G, Braun L, Csala M, Puskás F, Somogyi A, Kardon T, Mandl J: *Ascorbate and environmental stress. In: Stress of Life: from Molecules to Man. (ed.: Csermely P). Ann NY Acad Sci* 851:292-303, 1998
- Csala M, Léránt I, Bánhegyi G, Kardon T, Puskás F, Mucha I, Machovich R, Falus A, Mandl J: *Prostaglandin-independent stimulation of interleukin-6 formation by fibrinogen degradation product-D in perfused murine liver. Scand J Immunol* 48:269-271, 1998
- Puskás F, Braun L, Csala M, Kardon T, Marcolongo P, Benedetti A, Mandl J, Bánhegyi G: *Gulonolactone oxidase activity-dependent intravesicular glutathione oxidation in rat liver microsomes. FEBS Lett* 430:293-296, 1998

DR. CSERNI GÁBOR (1999)

Az axillaris nyirokcsomók vizsgálatának lehetőségei és ezek jelentősége emlőrákban*Témavezető: Dr. Kádár Anna, egyetemi tanár (Program: 9)*

Az emlőrákok számos prognosztikai faktora közül az axillaris nyirokcsomók áttétes vagy áttétmentes volta kiemelkedő jelentőségű. Az emlőrákok jelentős részének nyirokcsomó negativitása, az axillaris dissectio morbiditása és a fisheri alternatív daganatelmélet csökkentett radikalitású, diagnosztikus célzatú axillaris műtétek kipróbálásához vezettek. Jelen munkában egy 1980-ig visszamenő patológiai adatbázis létrehozása után részben retrospektív, részben prospektív vizsgálatot folytattam az axillaris nyirokcsomó status egyes meghatározási módszereinek összehasonlítására tapintható emlőrákok esetében. A praeoperatív diagnosztika jellemzésére használt benignus/malignus arány intézményünkben kedvezően alakult (jelenleg $<0,7$), ami lehetőséget teremt alternatív műtéti technikák (pl. sentinel nyirokcsomó biopsia, első lépésben végzett axillaris dissectio) bevezetésére. A tapintásos lelet modellvizsgálatban nem bizonyult sem elég specifikusnak, sem elég szenzitívnek az axilla megítélésében. Az axillaris blokkok ($n=932$) elemzése alapján megállapítható, hogy 10 nyirokcsomó vizsgálata nem csak a kvalitatív axillaris status meghatározásához elegendő általában, hanem az 1-3 és >3 áttétes nyirokcsomójú alkategóriákba való besoroláshoz is. Mivel a vizsgált nyirokcsomók száma gyakran ez alatt van, minőségellenőrző vizsgálattal megállapítottuk, hogy alaposabb patológiai feldolgozással a vizsgált nyirokcsomók száma emelhető, de ennek prognosztikai információtöbblete, ha van, igen csekély; többnyire csak kis nyirokcsomók azonosítása miatt emelkedett a vizsgáltak száma. Ugyanakkor az axillaris blokk ($n=499$) összes nyirokcsomója által meghatározható kvalitatív axillaris status a 4-6 legnagyobb, legtömöttebb nyirokcsomó vizsgálatával is 97-99%-os precizitással megadható. A tumor nyirokdrainálását is figyelembe vevő, *in vivo* térképezéssel ($n=60$) azonosított sentinel nyirokcsomó vizsgálata ($n=49$) alapján, az őrszem nyirokcsomó meghatározás feltételeit szigorúan szem előtt tartva, úgy tűnik, hogy 1-3 nyirokcsomó is képes megadni a szükséges prognosztikai információt (96%-os prediktív érték). Megfigyelésünk szerint a sentinel nyirokcsomó az esetek 86 és 92%-ában egybeeshet a 4, illetve 6 legnagyobb nyirokcsomóval. Ezek értelmében a sentinel nyirokcsomó biopsia, olykor a 4-6 legnagyobb, legtömöttebb nyirokcsomó vizsgálatával kiegészítve, vagy azt helyettesítve alkalmas diagnosztikus lépés lehet a további axillaris és szisztémás adjuváns kezelést igénylő betegek kiválasztására.

- Cserni G: *Misidentification of an axillary sentinel lymph node due to anthracosis*. *Eur J Surg Oncol* 24:168, 1998
- Cserni G, Boross G, Baltás B: *Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó szövettani vizsgálatának jelentősége emlőrákban. Első tapasztalatok*. *Orv Hetil* 139:1899-1903, 1998
- Cserni G: *How to improve lymph node recovery rates from axillary clearance specimens of breast cancer? A short-term audit*. *J Clin Pathol* 51, 846-849, 1998

DR. CSÓKA GABRIELLA (1998)

Nemszteroid antirheumatikumokat tartalmazó félszilárd „lágý tapasz“ típusú gyógyszerkészítmények formulálása*Témavezető: Dr. Rác István, egyetemi tanár (Program: 11)*

Munkám célja diclofenac-Na, ibuprofen és piroxicam tartalmú, nyújtott hatóanyagleadást, jó perkután felszívódást biztosító, megfelelő stabilitást mutató félszilárd, lágý tapasz típusú készítmény preformulálási vizsgálatainak bemutatása.

Az értekezés irodalmi részében összefoglaltam a perkután felszívódást befolyásoló fiziológiai és gyógyszerkezelési tényezőket, matematikai modellezésének lehetőségeit, különös tekintettel a korszerű transzdermális terápiás rendszerek formulálására. Bemutattam a gyógyászatban még új útnak számító lágý tapasz előnyeit valamint formulálási lehetőségeit. A vizsgálatok során három félszilárd, alaktartó gélrendszert formuláltam (PEG-, lipofil-, sztearát-gél) és *in vitro* hatóanyag-leadás valamint felszívódás vizsgálatokat végeztem a formulálási célnak megfelelő optimális összetétel megállapításának céljából. Különböző matematikai módszereket alkalmaztam a liberációs folyama-

tok kinetikai elemzésére. Nem felelt meg a kitűzött terápiás célnak a PEG alapú mátrix, nyújtott hatóanyag-leadást, és megfelelő percután felszívódást a sztearát gélt biztosított. Tanulmányoztam néhány segédanyag befolyásoló szerepét a transzport folyamatokra. A sztearát és a lipofil gérendszereket a továbbiakban különböző hőmérsékleteken terheltem és nyomonkövetve a bomlatlan farmakonok mennyiségét meghatároztam a lejáratú időket.

Az eredményekből megállapítható, hogy a sztearát gél lényegesen nagyobb stabilitást mutatott. Figyelembevéve, hogy az alkalmazott gyártási technológia a farmakonok polimorf módosulatainak kialakulását idézheti elő, megvizsgáltam, hogy az adott körülmények között kifejlődnek-e módosulatok, ill. e folyamat milyen technológiai módszerekkel küszöbölhető ki.

- Csoka G, Balogh E, Marton S, Farkas E, Racz I: Examination of the polymorphism of piroxicam in connection with the preparation of a new „soft-patch“ type pharmaceutical dosage form. *Drug Dev Indust Pharm* 25:813-816, 1999
- Csoka G, Dredan J, Marton S, Antal I, Racz I: Evaluation of different mathematical methods describing drug liberation from new, „soft-patch“ type matrix systems. *Pharm Dev Techn* 4:291-294, 1999

DR. DEÁK FERENC (2000)

Hippocampus pyramissejt kalcium áramainak vizsgálata

Témavezető: Dr. Spät András, egyetemi tanár (Program: 2)

Elsődleges tenyészetben tartott hippocampus pyramissejten patch-clamp módszerrel megállapítottuk, hogy az extracelluláris kálium koncentráció ($[K^+]$) 2 mM-ról 7 mM-ra emelése ismétlődő tüzelési sorozatokat idézett elő. Fluoxetine (egy szerotonin visszavételt megakadályozó antidepresszáns, amiről kimutattuk, hogy a pyramissejten megtalálható alacsony küszöbű T-típusú, illetve a magas küszöbű L- és N-típusú Ca^{2+} áramok mindegyikét gátolja) 1 μM koncentrációban átlagban 40%-kal csökkentette a K^+ által létrehozott tüzelések időtartamát, azonban a fokozott aktivitás frekvenciája változatlan maradt.

A kálium koncentráció emelése állandó membránpotenciál biztosítása ellenére (voltage-clamp) is megváltoztatta a pyramissejt működését. Így -100 mV potenciálon a $[K^+]$ 2 mM-ról 12 mM-ra emelése csökkentette a membránelenállást, befelé folyó áramot hozott létre. Ezen áram több összetevőből áll: 1. szivárgó K^+ csatornán keresztül megnő a K^+ beáramlás; 2. megnő a hiperpolarizáció által aktivált áram (I_h); valamint megjelenik egy a K^+ mint ligand által aktivált áram ($^{PV}Ca_K$). Fluktuáció-analízissel kapott eredményünk alapján a $^{PV}Ca_K$ áram valószínűleg csatornán keresztül jön létre. Fél-maximális aktiválódása 20 mM K^+ koncentrációnál következik be. Jelentős töltéshordozója a Ca^{2+} , erősen gátolja 100 μM Cd^{2+} , de egyik specifikus feszültségfüggő Ca^{2+} csatorna gátlószer (100 μM Ni^{2+} , nifedipin, ω -conotoxin GVIA), illetve fluoxetine sem hat rá, ezért feltételezzük, hogy a $^{PV}Ca_K$ áramot a feszültségfüggő Ca^{2+} csatornáktól eltérő, egy eddig még nem azonosított csatorna aktiválódása hozza létre.

Eredményeink összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy a külső $[K^+]$ emelése nem kizárólag depolarizáció révén, de ligandumként is hat a pyramissejt ionáramaira. Feltételezzük, hogy a $^{PV}Ca_K$ aktiválódása hozzájárulhat a $[K^+]$ emelésekor bekövetkező szinaptikus plasztikus módosuláshoz és ingerlékenység változáshoz.

- Hunyady L, Rohács T, Bagó A, Deák F, Spät A: Dihydropyridine-sensitive initial component of the ANG II-induced Ca^{2+} response in rat adrenal glomerulosa cells. *Am J Physiol* 266:C67-C72, 1994
- Rohács T, Bagó A, Deák F, Hunyady L, Spät A: Mn^{2+} impermeable Ca^{2+} influx activated by depletion of intracellular Ca^{2+} stores in adrenal glomerulosa cells. Possible role in response to angiotensin II. *Am J Physiol* 267:C1246-1252, 1994
- Deák F, Nagy G, Várnai P, Madarász E, Spät A: Calcium current activated by potassium ions in voltage-clamped rat hippocampal pyramidal neurones. *J Physiol* 508:735-745, 1998

DR. DEY, BIMALANGSHU R (2000)

Az Interleukin-12 gátlási mechanizmusa(i) akut graft-versus-host reakcióval szemben – egérben*Témavezető: Dr. Sréter Lídia, egyetemi tanár (Program: 25)*

Megfigyeltük, hogy az MHC tekintetében teljesen eltérő [A/J (H-2a)* B10 (H-2b)] csontvelő- és lépsejtek transzplantációjakor, a csontvelő-transzplantáció (BMT) első napján alkalmazott rekombináns egér interleukin-12 (IL-12) egyetlen injekciója is paradox módon gátolja a graft-versus-host betegség (GVHD) kialakulását a letálisán irradiált recipiens egerekben. Az IL-12 akut GVHD-re kifejtett ezen hatásának mechanizmusát vizsgálva számos érdekes megállapításra jutottunk.

Először is, a transzplantáció utáni 4. napon az IL-12-vel kezelt egerekben – a GVHD kontroll egerekkel összehasonlítva – jelentősen csökkent a donor lépből származó CD4+ és CD8+ T-sejtek száma. Korai időpontokban (a transzplantáció után 36 és 72 órával) a CD4+ donor lépsejtek felszínén az IL-2R alfa lánc (CD25) és a CD69 korai aktivációs markerek expressziója az IL-12-vel kezelt egerekben kifejezettebb volt mint a GVHD kontrollokban. Később azonban a donor T-sejtek CD25 és a nagyon késői 4-es antigén (VLA-4) GVHD-asszociált expressziója – a GVHD kontrollokkal összehasonlítva – az IL-12-vel kezelt egerekben kifejezetten csökkent. A recipiensekkel reagáló donor T helper sejtek kifejezett GVHD-asszociált expanziója a 4. napon az IL-12-vel kezelt csoportban ugyancsak teljesen gátolt volt. Az IL-12-vel kezelt egerekben a donor CD4 sejtek Fas-expressziója a transzplantáció utáni 3-7. napon megnövekedett, míg a kontroll állatokban ugyanez nem volt megfigyelhető. Az IL-12 mediálta GVHD-protekció szignifikánsan csökkent azokban a recipiensokban, melyekbe Fas-mutáns LPR egerek csontvelő- és lépsejtjeit oltottunk. Ez arra utal, hogy az IL-12 GVHD elleni védő hatása legalább részben függ attól, hogy a donor sejtek képesek-e működőképes Fas-molekulákat expresszálni.

Másodszor, ezekben az egerekben az IL-12 a 2-3. poszttranszplantációs napon a szérum IFN- γ korai, rövid ideig tartó növekedését indukálja. Az IL-12-mediálta GVHD-protekció IFN- γ dependens amit az is igazol, hogy az IL-12 hatékonysága nagy fokban csökken, ha az állatokat IFN- γ elleni antitestekkel kezeljük. Ezt az IFN- γ -t az IL-12-vel kezelt egerekben mind a donor- mind a recipiens-típusú NK-sejtek termelik. A recipiens NK-sejtjeinek PK136-tal (NK 1.1 receptor-specifikus monoklonális antitest) történő depléciója csak minimálisan csökkentette az IL-12 indukálta GVHD-protekciót. Az IL-12 protektív hatása teljesen megszűnt a B10.A (H-2a)* B10 (H-2b) hibrid törzsben, ha mind a donor-, mind a recipiens NK-sejtjeit PK136-tal depletáltuk. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a BMT első napján alkalmazott IL-12 kezelés kifejezetten perturbálja az akut GVHD patogenézisében kritikus szerepet játszó alloreaktív donor CD4+ T-sejtek aktivációját és expanzióját. Hipotézisünk szerint ezek a gátló hatások végső soron a donor T-limfociták Fas-dependens apoptózisát érintik, fenyegetvén azok expanzióját és GVHD-t mediáló aktivitását.

Végül, mind a donor-, mind a recipiens típusú NK-sejtek szerepet játszanak az IL-12 mediálta GVHD-protekcióban, valószínűleg az IL-12 protektív hatását mediáló IFN- γ termelése útján.

- Dey B, Yang YG, Szot G, Pearson P and Sykes M. IL-12 inhibits GVHD through a Fas-mediated mechanism associated with alterations in donor T cell activation and expansion. *Blood* 91:3315, 1998
- Dey B, Sykes M and Spitzer T. Outcomes of recipients of both bone marrow and solid organ transplants. *Medicine* 77:355-369, 1998
- Dey B, Yang YG, Oliveros J, Swensen K and Sykes M. The fate of donor T-cell Receptor transgenic T cells with known host antigen specificity in a GVHD model. *Transplant* 68:141-149, 1999

DR. DÉRFALVI BEÁTA (2000)

A növekedési hormon hatása egészséges és kóros immunrendszerben*Témavezető: Dr. Falus András, egyetemi tanár (Program: 20)*

A hormonok és citokinek közötti klasszikus megkülönböztetés egyre inkább értelmét veszti, mivel fertőzésekre, vagy bármilyen szövetkárosító hatásokra fellépő, a homeosztázist helyreállító válasz mind a neuroendokrin-, mind az immunrendszerben összehangolt változásokkal reagál. A két rendszer közötti kölcsönhatást közös ligandok, receptorok és jelátviteli utak hálózata támasztja alá.

A fehérvérsejtek proliferációt, differenciálódást, effektor funkciókat moduláló magas affinitású hormonreceptorokat, például növekedési hormon receptort expresszálnak felszínükön, és képesek a hormont szintetizálni is.

A növekedési hormont egyre kiterjedtebben használják az orvosi gyakorlatban. Kezdetben növekedési hormon hiányos gyermekeknek adták, ma ez az indikáció bővül egyéb, különböző eredetű alacsony növesssel társuló kórállapotokkal, illetve felnőttkorban anyagcsere hatásai miatt adják egyre több kórképben. Endokrin hatásai mellett alig tudunk valamit a szuprafiziológiás dózisban alkalmazott terápia immunmoduláló szerepéről. Növekedési hiányban és Turner-szindróma miatt kezelt betegekben vannak erre utaló adatok, de például az elégtelen védekezőrendszerű vese-, vagy AIDS betegek esetében igen csekély számú munkát közöltek.

A kísérletekben több oldalról próbáltam felderíteni a rhGH immunsejtekre kifejtett hatásait. Egészséges és krónikus vesebeteg gyermekek lymphocytáinak blastos proliferációját, granulocytáinak szabadgyök képzését és kemotaxisát vizsgáltam. A GH egészséges és urémiás rendszerben immunmoduláló hatással rendelkezik. Az immunsejtek egyéni GH érzékenysége és a gyermekek többségénél észlelt stimuláló hatás alapján, főként a transzplantációhoz közel álló gyermekek esetében, nehéz megjósolni az ígéretes rhGH terápia biztonságosságát és hatékonyságát, ami további megfontolást és vizsgálatokat tesz szükségessé.

Kísérleteink eredményei és az irodalom áttekintése után elmondható, hogy a GH a citokinekhez hasonlóan számos ponton képes az immunfolyamatok finom szabályozására, dominálón inkább serkentésére. Ez a moduláló hatás úgy tűnik inkább az intracelluláris jelátvitel szintjén valósul meg, mint receptorszinten. A hormon egyértelmű, kifejezett hatásait nem könnyű meghatározni – különösen humán és *in vivo* rendszerekben – a GH-IGF tengely, valamint a citokin/haemopoetikus receptorcsalád nagyfokú homológiája adta közös ligandhatások miatt. Klinikai szempontból azonban figyelemre méltó az immunsejtek individuális GH érzékenysége, ami a hosszantartó GH terápia esetén, különösen eleve immundeficiens betegpopulációk kezelésénél nem közömbös „mellékhatás”.

- Dérfalvi B, Szalai C, Nemet K, Sallay P, Kenesei E, Tulassay T, Falus A: *The modulatory effect of human growth hormone on lymphoblast proliferation and granulocyte burst of healthy and uremic children. Immunol Let 63:41-47, 1998*
- Igaz P, Dérfalvi B, Tóth S, Falus A: *Modulating effects of growth hormone on interleukin-6 induced junB protooncogene and fibrinogen expression in HepG2 human hepatoma cells. Acta Biol, In press*
- Dérfalvi B, Szalai, Cs, Király A, Falus A: *Growth hormone receptor gene expression on human cell lines. Cell Biol Int, In press*

DR. DOBOLYI ÁRPÁD (2000)

Nem-adenozin nukleozidok idegrendszerbeli szerepének keresése

Témavezető: Dr. Juhász Gábor, egyetemi docens (Program: 2)

Az adenzin neuromodulátorként vesz részt a központi idegrendszer jelátviteli folyamataiban, nagyon keveset tudunk viszont a többi nukleozid esetleges szerepéről. Az általunk kidolgozott kromatográfiás analízissel kimutattuk, hogy mind purin, mind pirimidin nukleozidok, deoxinukleozidok és nukleobázisok is jelen vannak az agyi extracelluláris térben. Szintén megmutattuk, hogy a cerebroszpinális folyadékban, a talamikus, illetve a hippokampális extracelluláris térben koncentrációik különböznek. A nukleotidok átalakításait végző enzimek eloszlása az agyban regionális különbségeket mutat. Ezen adataink arra utalnak, hogy a nukleozidok idegrendszeren belüli koncentrációi szabályozottak, és területenként más-más folyamatokban játszhatnak szerepet.

A nukleozidok funkciójának keresését az agyszövet *in vivo* depolarizálásával folytattuk. A hipoxantin, az uridin, az inozin, a guanozin és az adenzin extracelluláris szintje növekedett, a 2'-deoxicitidin és a 2'-deoxiuridin extracelluláris szintje a depolarizáló szertől függően csökkent vagy nem változott, míg a többi mért anyag extracelluláris szintje általában nem változott magas K⁺ koncentráció, ionotrop glutamát receptor agonista kainsav, illetve Na⁺/K⁺ ATPáz gátló ouabain hatására. Bár a depolarizáló szerek hatására bekövetkező extracelluláris koncentráció változások csak kis részben függenek a sejtek kislülési frekvenciájától, a hipoxantin, az uridin, az inozin, a guanozin és az ade-

nozin akcióspotenciálok hatására is felszabadulhatnak. Az uridin és a guanozin extracelluláris koncentrációi az adozinétól függetlenek.

Valószínűsíthető, hogy nukleozidok felszabadulhatnak membrádepolarizációval járó patológiás körülmények között (hypoxia, epilepszia), sőt esetleg fiziológiás körülmények között is. A központi idegrendszeri transzmitter ATP bomlásából képződő adozin közismert modulátor, felmerült tehát, hogy a receptorral rendelkező UTP bomlásából származó uridin is hat az idegsejtekre. Az uridin felére csökkentette a többsejt aktivitást a hippocampusban, amit elsősorban a piramis sejtek kisülésének gátlásával ért el. A talamusz VPL/VPM magjában viszont az uridin nem bizonyult gátló hatásúnak. Ez arra utal, hogy az uridin-szenzitív sejtek eloszlása az agyban regionális különbségeket mutat. Depolarizáció hatására az uridin elég nagy koncentrációban jelenhet meg ahhoz, hogy kifejtse hatását neuronok kisülési frekvenciájára. Az uridin kis és nagy affinitású kötőhellyel is rendelkezik és membránokon keresztüli kalciumáramlást indukál, vagyis az uridin a neuromodulátorokat jellemző kritériumok közül többet is kielégít. Esetleges neuromodulátorként szerepe lehet pl. az alvásszabályozásban, vagy citoprotektív hatású lehet, pl. olyan depolarizációt okozó patológiás állapotokban mint a hypoxia vagy az epilepszia.

- Kekesi AK, Dobolyi A, Salfay O, Nyitrai G, Juhász G: *Slow-wave-sleep is accompanied by release of certain amino acids in the thalamus of cats. NeuroReport* 8:1183-1186, 1997
- Dobolyi A, Reichart A, Szikra T, Juhász G: *Purine and pyrimidine nucleoside content of the neuronal extracellular space in rat. An in vivo microdialysis study. Adv Exp Med Biol* 431:83-87, 1998
- Dobolyi A, Reichart A, Szikra T, Szilagyi N, Kekesi AK, Karancsi T, Slegel P, Palkovits M, Juhász G: *Analysis of purine and pyrimidine bases, nucleosides and deoxynucleosides in brain microsamples (microdialysates and micropunches) and cerebrospinal fluid. Neurochem Int* 32:247-256, 1998

DR. DREDÁN JUDIT (1998)

Nyújtott egyenletes hatóanyag-leadás biztosítása gyógyszer technológiai módszerekkel szilárd orális gyógyszerforma kialakítása esetén

Témavezető: Dr. Rác István, egyetemi tanár (Program: 11)

A gyógyszer technológiai módszerek közül kiemelkedő jelentőségű szabályozott kioldódású, nyújtott hatású orális szilárd gyógyszerformák előállítását lehetővé tevő megoldások közül három lehetséges előállítási technológiát alkalmaztam (szilárd-szilárd fizikai interakció hidrofób anyaggal, fluidizációs és olvadékbevonás). Az általam előállított minták egyedi bevonattal rendelkező szemcsék (pellet, mikrokapszula), valamint a hatóanyagot szilárd diszperzió formában tartalmazó mátrixok voltak. A mátrix előállítása olvadékbevonással történt, az irodalomban sok helyen megtalálható hőre lágyuló természetes és szintetikus bevonóanyagok alkalmazásával, esetenként felületaktív anyagok használatával.

Az előállított minták minősítését fizikai, fizikai-kémiai, valamint kémiai elemző összehasonlító vizsgálatokkal végeztem el. A minták összehasonlítása és értékelése a hatóanyag-felszabadulás vizsgálatára és kinetikai elemzése, felületük vizsgálata diffúz reflektancia spektrumok és pásztázó elektronmikroszkópos, valamint fénymikroszkópos felvételek alapján történt. Fizikai paramétereik közül szemcseméreteloszlás vizsgálatot végeztem, és mértem a különböző felületaktív anyagok felületi feszültséget csökkentő, illetve szilárd minták esetén dinamikus peremszög nagyságát befolyásoló hatását.

Az olvadékbevonás egyik legnagyobb jelentősége, hogy teljes mértékben kizárhatóvá teszi a szerves oldószerek alkalmazását. Ezzel egyrészt a környezetszennyezés veszélyét csökkenti, másrészt a végtermékben a reziduális szervesoldószerek jelenlétét is kizárja. Nem igényel bonyolult technológiát, az iparban meglévő termosztálható tartályú keverőberendezések sikerrel alkalmazhatók olvadékbevonás esetén is. Az így előállított minták egyenletes, homogén bevonatúak.

Összefoglalva elmondható, hogy az igen gazdaságos és környezetbarát olvadékbevonásos technológia előnyösen és széles körben alkalmazhatónak bizonyult vízdékonny farmakon kioldódásának szabályozására, nemcsak szerves kristályos anyagok, hanem egyes, megfelelő hőstabilitású szerves hatóanyagok esetén is.

- Dredan J, Zelko R, Bihari E, Rac I, Gondar E: *Effect of polysorbates on drug release from wax matrices. Drug Dev Industr Pharm* 24:573-576, 1998

- Dredan J, Zelko R, Bihari E, Racz I: *Effect of physicochemical properties of polyethylene glycol derivatives on drug release from wax matrices. Acta Pharm Hung 68:210-213, 1998*
- Dredan J, Antal I, Zelko R, Racz I: *Modification of drug release with application of pharmaceutical technological methods. Acta Pharm Hung 69:176-180, 1999*

DR. FARKAS HENRIETTE (1998)

A C1-esterase inhibitor hiány klinikai összefüggései Témavezető: Dr. Füst György, egyetemi tanár (Program: 20)

A veleszületett és szerzett C1-esterase inhibitor (C1-INH) hiány következtében kialakuló angioedema súlyos, életveszélyes állapotot idézhet elő. Mivel a kórkép ritka, kevéssé ismert, a diagnózis korai felállítása és a megfelelő kezelés gyakran elmarad, ennek következtében a betegek felesleges műtéti beavatkozásokon esnek át.

A ORFI fül-orr-gégészeti osztályán az OHII Complement Laboratóriumával együttműködve hazánkban szinte egyedülállóan kezeljük a C1-INH hiányos betegeket. Az értekezésben tíz év tapasztalatát foglaltuk össze. Tanulmányoztuk az általunk gondozott 61 C1-INH hiányos beteg klinikai tüneteinek megjelenési formáit, fennállásuk időtartamát, gyakoriságukat, különös tekintettel a gégészeti és gastrointestinális manifesztációkra. Feltártuk az angioedema kiváltásában szerepet játszó provokáló tényezőket.

Megállapítottuk, hogy az akut, életveszélyes angioedemás rohamok kezelésében a C1-INH koncentráum hatékony és megfelelő kezelés. Az akut oedemás rohamok az általunk alkalmazott hosszú távú gyógyszeres profilaxissal (danazol, tranexamsav) kivédhetőek. Vizsgáltuk 12 hereditár angioneuroticus oedemás (HANO) beteg esetében a rövid távú danazol profilaxis hatékonyságát fogsebészeti és maxillofacialis beavatkozások során. A kezelés hatékonyságát complement vizsgálatokkal is alátámasztottuk. Megfigyeltük a HANO és egyéb immunopathológiai hátterű betegségek együttes előfordulását. Elemeztük egy HANO-s beteg kórtörténetét – akiben a HANO Crohn-betegséggel társult – és a jellemző laboratóriumi vizsgálati paramétereinek, valamint a betegség tüneteinek változásait. A szerzett C1-INH hiány új etiológiai tényezőit – hepatitis C vírus, *Helicobacter pylori* infekció – tartuk fel.

Hazánkban elsőként vezettük be a szerzett C1-INH hiány diagnosztizálásához szükséges C1-INH elleni autoantitestek kimutatásának módszerét. Az OHII Complement Laboratóriumának vizsgálati eredményei, valamint kérdőíves felmérés alapján elkészítettük a Magyarországi HANO Regisztert, amely 64 beteg adatait tartalmazza. Megszerveztük a magyarországi HANO-s betegklubot. Kidolgoztuk a C1-INH hiány diagnosztikájának, a betegek kezelésének és gondozásának hazai modelljét. Bekapcsolódtunk a nemzetközi kutatási programba.

- Farkas H, Gyeney L, Gidofalvy E, Fust G, Varga L: *Efficacy of short-term danazol treatment in hereditary angioneurotic edema patients undergoing maxillofacial and dental surgical procedures. Fogorv Szle 91:171-178, 1998*
- Farkas H, Csepregi A, Nemesanszky E, Par A, Gyeney L, Varga L, Fust G: *Acquired angioedema associated with chronic hepatitis C. J Allergy Clin Immunol 103:711-712, 1999*
- Farkas H, Gyeney L, Gidofalvy E, Fust G, Varga L: *The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. J Oral Maxillofac Surg 57:404-408, 1999*

DR. FARKAS VIKTOR (2000)

EEG háttértevékenység vizsgálatok epilepsziás és migrénes gyermekeken Témavezető: Dr. Szirmai Imre, egyetemi tanár és Dr. Kohlhub Ottó, egyetemi docens (Program: 21)

Az EEG háttértevékenységet vizsgálták interiktálisan idiopathiás epilepsziás ill. a migrénmentes szakban migrénes gyermekeken. Két centrális és két occipitális elvezetés relatív teljesítmény paramétereit életkor szerint korrigált formában értékelték. Az epilepsziás betegcsoportban követéses

vizsgálatokat végeztek 43 betegen az antiepileptikus terápia kezdésétől a tartós terápia alatt. E betegcsoport egy részénél a terápiakezdés után 5-8 évvel utánvizsgálat történt. Mindezt kiegészítették 88 epilepsziás gyermek vizsgálatával a tartós terápia harmadik évében. Az epilepsziás betegeken a kezeletlen állapotban a kontrolokkal szemben megnövekedett volt occipitálisan a delta, centrálisan a theta relatív teljesítmény. A terápia megkezdésével az EEG háttértevékenység a normalizáció irányába változott és idővel kialakult a krónikus terápiás fázisra jellemző, közel stabil háttértevékenység. Az idiopathiás generalizált és fokális epilepsziás betegcsoportok között a háttértevékenység relatív teljesítmény paramétereiben sem a kezeletlen állapotban, sem a tartós terápia alatt szignifikáns különbséget nem észleltek. A terápia kezdés után 5-8 évvel történt utánvizsgálatkor, valamint a terápia harmadik évében 88 fős betegcsoporton végzett vizsgálatkor korrelációt találtak egyes relatív teljesítmény paraméterek és a rohammentesség tartama között, ugyanekkor nem volt kimutatható összefüggés az interiktális epileptiform aktivitás és a rohamkontrol között. Raritása miatt külön elemeznek egy beteget, akinél a valproát terápia 10. hónapjában izolált vörösvértest aplásiát diagnosztizáltak. E betegnél az anaemiás fázisban a követéses vizsgálatokkal kifejezett változásokat észleltek a relatív teljesítmény paraméterekben. Gyógyszerváltásra az állapot rendeződött, a haematológiai paraméterek restitúcióját megelőzve normalizálódott a háttértevékenység. A migrénes gyermekek vizsgálatok a relatív teljesítmény paraméterekben érdemi eltérést nem találtak az aura nélküli ill. vizuális aurával járó betegek és a kontrolok között, míg számottevően megváltozott volt a komplex aura tüneteket mutató betegek háttértevékenysége. Követéses vizsgálatokat végeztek két gyermekkori optalmoplégiás migrénes betegen. Az optalmoplégiás epizód alatt szignifikánsan eltért a háttértevékenység az intervallumhoz képest. Az egyik betegnél ezen eltérések mintegy 7 napon át voltak megfigyelhetők, a háttértevékenység restitúciója a klinikai tünetek javulása előtt jelentkezett. Mind az epilepsziás, mind a migrénes betegcsoportban a háttértevékenység változásokat a megváltozott corticalis excitabilitással hozzák összefüggésbe.

- Farkas V, Benninger C, Matthis P, Scheffner D, Lindeisz F: *The EEG background activity in children with migraine. Cephalalgia* 7:59-64, 1987
- Farkas V, Kohlhéb O, Benninger C, Matthis P, Scheffner D: *Computerized EEG investigations in childhood migraine with aura and in children with benign focal epilepsy. Cephalalgia* 11:56-57, 1991
- Farkas V: *Terápiás lehetőségek gyermek- és serdülőkori migrénben. Gyermekgyógyászat* 50:333-338, 1999

DR. FEJES SZABOLCS (2000)

Anthriscus cerefolium és *Petroselinum crispum* antioxidáns hatása és hatóanyagai

Témavezető: Dr. Szőke Éva, egyetemi tanár (Program: 11)

Antioxidánsok alkalmazása élelmiszerkészítményekben mind egészségügyi, mind élelmiszerstabilitási szempontból előnyös lehet. Nagy számú vegyület antioxidáns hatásvizsgálata megköveteli a gyors és érzékeny tesztrendszer használatát a szabadgyökfogó képesség és membránvédő hatás mérésére.

E disszertáció két, az Apiaceae családba tartozó gyógynövény: a petrezselyem (*Petroselinum crispum* [Mill.] Nym. ex A. W. Hill.) és a zamatos turbolya (*Anthriscus cerefolium* L. [Hoffm.] *in vitro* vizsgálatával a választott módszerek alkalmazhatóságát szeretné bemutatni, másrészt adatokat kíván szolgáltatni a választott modellnövények antioxidáns hatásához. Az antioxidáns, scavenger tulajdonság igazolására számos, ismert vizsgálati módszer összekapcsolásával tesztrendszert alakítottunk ki. A három fő anyagcsoport, amely pozitív aktivitást mutatott a flavonoidok, az illóolaj és a lignánok.

A *Petroselinum crispum* (Mill) Nym. Ex A. W. Hill. természetes antioxidáns értéke két kémiaileg igen eltérő vegyületcsoport szinergens hatása alapján érthető meg, melyek közül a flavonoidok vezető szerepet játszanak. Nem elhanyagolható azonban az illóolaj antioxidáns értéke sem. Az *Anthriscus cerefolium* L. Hoffm. kevésbé ismert fűszernövényünk, antioxidáns tulajdonságát szintén két vegyületcsoport szinergens aktivitása alakítja ki. Eltérően a petrezselyemtől, itt a flavonoidok mellett nem az illóolaj, hanem a lignánok pozitív hatását sikerült bizonyítani.

- Fejes S, Kery A, Blazovics A, Lugasi A, Lemberkovics E, Petri G, Szoke E: *Investigation of the in vitro antioxidant effect of Petroselinum crispum (Mill.) Nym. ex A. W. Hill. Acta Pharm Hung* 68:150-156, 1998

- Fejes S, Blazovics A, Lugasi A, Lemberkovics E, Petri G, Kery A: *In vitro* antioxidant activity of *Anthriscus cerefolium* L. (Hoffm.) extracts. *J Ethnopharm* 69:259-265, 2000
- Fejes S, Blázovics A, Lemberkovics É, Petri G, Szőke É, Kéry É: Free radical scavenging and membrane protective effects of methanol extracts from *Anthriscus cerefolium* L. and *Petroselinum crispum*. *Phytother Res* 13:1-4, 2000

DR. FEJÉR GYÖRGY (1997)

Adenovírus heterogenitás és *in vivo* génexpresszió tanulmányozása Témavezető: Dr. Berencsi György, egyetemi tanár (Program: 17)

Egy „D” subgenusba tartozó adenovírus törzsről kimutattuk, hogy szerológiai tulajdonságai a 9-es és 13-as típus között átmenetiek, míg genom típusa a 9-es típushoz áll közelebb. A 2-es típusú kutya adenovírust tanulmányozva megállapítottuk, hogy a Manhattan törzs genomja, a Toronto törzstől eltérően heterogenitást mutat a vírus jobb oldali terminális repetíciójában kialakult, többszörös megnagyobbodások miatt. E vizsgálatok kapcsán a bovin adenovírus-DNS segítségével sikerült szekvencia homológiát kimutatni az emberi és kutya adenovírusok között.

Az E3 gén expressziójának *in vivo* tanulmányozásához a teljes E3 régiót tartalmazó transzgenikus egereket hoztunk létre, és bennük kimutattuk az E3 promoter bazális, E1A independens aktivitását bizonyos szervekben. Ha bazális aktivitás nem volt tapasztalható, aktiválni tudtuk az E3 transzkripciót az E1A gén expressziójával, ill. az állatok bakteriális lipopoliszachariddal való kezelésével. Az E3 mRNS-ek szintjének méréséhez kompetitív RT-PCR módszert fejlesztettünk ki. Kimutattuk az összes E3 mRNS jelenlétét, és bizonyos mRNS-ek arányában szövetspecifikus eltéréseket találtunk.

Egy másik transzgenikus konstrukció segítségével a pankreász β sejtjeiben expresszáltattuk az E3 gént. Ezekben a sejtekben bizonyítottuk a gp19K E3 mRNS és protein erős kifejeződését, majd a pankreász szigetsejtjeivel allogénikus transzplantációkat hajtottunk végre, és kimutattuk, hogy az E3 gén a szigetsejtek hosszútávú túlélését biztosítja a H-2d, de nem a H-2b recipiensekben, úgy, hogy valamennyi sejt típus intakt maradt.

Beltenyésztett egerek murin l-es típusú adenovírus fertőzésével kimutattuk, hogy központi idegrendszeri tüneteket okozhat, melyek csak bizonyos egértörzsekben jelentkeztek, és a fogékony egerekben együtt jártak a központi idegrendszerben való erős vírus-mRNS expresszióval és replikációval.

- Fejer G, Berencsi G, Ruzsics Z, Belák S, Linné T, Nász I: Multiple enlargements in the right inverted terminal repeat of the DNA of canine adenovirus type 2. *Acta Microbiol Hung* 39:159-168, 1992
- Fejer G, Györy J, Tufarjello J, Horwitz MS: Characterization of transgenic mice containing adenovirus early region 3 genomic DNA. *J Virol* 68:5871-5881, 1994
- Efrat S, Fejer G, Brownlee M, Horwitz M: Prolonged survival of pancreatic islet allografts mediated by adenovirus immunoregulatory transgenes. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:6947-6951, 1994

DR. FUTÓ JUDIT (2000)

Szisztémás nyomáscsökkenés és lokális agyi vazospazmus: a neuroanesztézia és a neurointenzív ellátás két gyakori problémájának kísérletes vizsgálata Témavezető: Dr. Sándor Péter, egyetemi tanár (Program: 1)

In vitro enzimkinetikai vizsgálatokkal bizonyítottam, hogy a szteroid szerkezetű és a kuráreszerű nem-depolarizáló izomrelaxánsok különböző mértékben gátolják a hisztamin lebontását végző egyik enzim, a hisztamin-N-metiltransferáz működését. Ezáltal a más szerek által felszabadított hisztamin hatását egymástól eltérő módon elnyújthatják, és tartós vérnyomásesést okozhatnak. A gátlás hisztaminra nézve nem kompetitív. Két tercier vagy kvaterner ammónium csoport szükséges, hogy a molekula enzimgátló tulajdonsággal rendelkezzen. A gátlás akkor maximális, ha az ammónium csoportok egymástól 10 Å távolságra, egy síkban fekvő szénláncon helyezkednek el. A hatás függ a kvaterner nitrogén és a karbonil csoportok közötti távolságtól is. Vizsgálataim nyomán megál-

lapítható volt, hogy az izomrelaxáns és az enzimgátló hatás között mindkét strukturális csoporton belül ellentétes irányú összefüggés áll fenn.

Statisztikai módszerekkel egyedülállóan nagy beteganyagban bizonyítottam, hogy nőkben a menopauzától kezdődően subarachnoidealis vérzést követően az agyi vazospazmus fellépése is szignifikánsan gyakoribb, mint azonos korú férfiakban. Az irodalomban használatos, leegyszerűsített eljárások során a nemi különbségek következményeit intakt állatokon vizsgálják, az egyes hormonok hatásait pedig intakt vagy ovariectomizált állatokon hormonok adásával tanulmányozzák, esetleg *in vitro* hatások extrapolálásával magyarázzák. Kísérleteim során ezzel szemben sikerült kialakítani egy új, összetett hormonális állatkísérleti modellt, melynek segítségével egyaránt tanulmányozni lehet a fiziológiásan előforduló komplex hormonállapotok és a hatásmechanizmus megfejtése szempontjából fontos egyedi, gonadális hormonállapotok hatását az agyi erek viselkedésére.

Allatkísérletes vizsgálataim során az irodalomban először bizonyítottam, hogy az ösztrogének, a komplex női hormonális milió aktuális állapota jelentősen befolyásolhatja az agyi erek reakcióképességét. Kísérletes körülmények között bizonyítottam, hogy nem a hormonszintek nagysága a meghatározó, hanem a női gonadális hormonok akut megvonása teszi az agyi ereket érzékenyebbé a vazokonstriktor ágensek iránt. Adatokat szolgáltattam arra vonatkozólag, hogy a krónikus hormonhiányos állapotot az erek részéről mérsékelt adaptáció követi. A megfigyelt változásokban az endothel szerepe kérdéses maradt.

- Futó J, Kupferberger JP, Moss J: *Inhibition of N-methyltransferase (HNMT) in vitro by neuromuscular relaxants. Biochem Pharmacol* 39:415-420, 1990
- Futó J, Shay J, Block S, Holt J, Beach M, Moss J: *Estrogen and progesterone withdrawal increases cerebral vasoreactivity to serotonin in rabbit basilar artery. Life Sci* 50:1165-1172, 1992
- Shay J, Futó J, Badrov N, Moss J: *Estrogen withdrawal selectively increases serotonin reactivity in rabbit basilar artery. Life Sci* 55:1071-1081, 1994

DR. GAÁL ANNAMÁRIA (1998)

Az ontogenezis különböző szakaszaiban végzett retinoid kezelés hatása felnőtt patkány szteroid paramétereire

Témavezető: Dr. Csaba György, egyetemi tanár (Program: 11)

Az A-vitamin (all-transz-retinol) biotranszformációja során keletkező all-transz-retinsav és 9-cisz-retinsav molekulák szignál transzdukciója intracelluláris receptorokon keresztül valósul meg. A nukleáris lokalizációjú retinoid receptorok (RAR, RXR) a szteroid-thyroid receptor szupercsaládba tartoznak, ligand-dependens transzkripció faktoroként a génexpressziót szabályozzák. Az egyedfejlődés neonatális és serdülőkori periódusaiban a szteroid, thyroid ill. retinoid reszponzív gének intenzív expressziója az intracelluláris receptorok által formált homo- ill. heterodimerek szabályozása alatt áll. Bármely intracelluláris receptor ligandjának túlsúlya megváltoztathatja a receptor dimerizációját, így az egyes szteroid ill. retinoid szignálutvonalak aktivációját. Továbbá, neonatálisan a kialakulóban lévő szteroid receptorok ligandfelismerő képessége tökéletlen.

Patkánykísérleteinkben perinatális ill. serdülőkori retinoid expozíciót hoztunk létre A-vitaminnal (retinol, ROH), ill. all-transz-retinsavval (retinsav, RA). Felnőtt patkányokban a szexuálszteroid paraméterek alakulását vizsgáltuk: szteroid receptorkinetikai méréseket végeztünk uterusban ill. thymusban, tesztoszteron ill. progeszteron szérumszintet mértünk, és teszteltük a szexuális magatartást. Újszülöttkori ROH kezelést követően felnőtt állatok thymusában a glukokortikoid receptorszám növekedését állapítottuk meg. Neonatális ROH ill. RA kezelést követően az ösztrogén receptor affinitás felnőtt nőtény uterusában emelkedett. Laktáló anyapatkányok retinoid kezelésével az utódokat érő perinatális retinoid expozíció glukokortikoid receptorszám redukciót eredményezett, amelyet felnőtt hím és nőtény utódállatok thymusában is megállapítottunk.

Újszülöttkori ROH kezelés felnőtt hímeiben a szérumszintet csökkentette, míg felnőtt nőtényekben mind a perinatális ROH, mind pedig a neonatális RA kezelés csökkentette a progeszteron szérumszintet. Serdülőkori ROH ill. RA kezelés felnőtt hím állatok tesztoszteron szérumszintjét csökkentette, míg serdülőkori RA kezelést követően felnőtt nőtények szérumában a progeszteronszint emelkedését állapítottuk meg. Az újszülöttkori ROH kezelés felnőtt hímeiben és

nőstényekben egyaránt csökkent szexuális aktivitást eredményezett.

Kísérleteinkkel az volt a célunk, hogy a retinoidok bizonyítottan teratogen hatásán túl a szervezetet az egyedfejlődés későbbi, kritikus periódusaiban érő retinoid expozíció morfológiailag nem manifestálódó, azonban fejlődési rendellenesség értékű következményeiről beszámoljunk. A differenciálódást elősegítő, antioxidáns ill. antiproliferatív retinoid hatásokon alapuló terápia (bőrgyógyászatban, ill. daganatos betegségek prevenciójában vagy kezelésénél) során bevált retinoid dózisok viszonylatában a szteroid szabályozási rendszer változásai elkerülhetetlenek.

- Gaál A, Bocsj J, Falus A, Szende B, Csaba G: *Increased apoptosis of adult rat lymphocytes after single neonatal vitamin A treatment (hormonal imprinting). A flow cytometric analysis. Life Sci 61:339-342, 1997*
- Csaba G, Gaál A: *Effect of perinatal vitamin A or retinoic acid treatment (hormonal imprinting) on the sexual behavior of adult rats. Human Exp Toxicol 16:193-197, 1997*
- Gaál A, Csaba G: *Testosterone and progesterone level alterations in the adult rat after retinoid (retinol or retinoic acid) treatment (imprinting) in neonatal or adolescent age, Human Exp Toxicol, In press*

DR. GALLAI MÓNIKA (1997)

Proteoglikánok kísérletes és humán májbetegségekben

Témavezető: Dr. Kovalszky Ilona, tudományos főmunkatárs (Program: 3)

Az extracelluláris mátrix (ECM) molekuláinak szerepét a máj fiziológiás és kóros működésében számos kísérleti eredmény igazolta. A máj krónikus gyulladással járó megbetegedéseire pedig kivétel nélkül jellemző az ECM komponenseinek depozíciója. Kutatásaink a máj ECM és a sejtfelszín proteoglikánjainak vizsgálatát célozták. A PG-k citokinek, növekedési faktorok, hormonok, gyulladáso mediátorok kötésére, tárolására, aktiválására vagy semlegesítésére képesek.

Parciális hepatektómiát követően a máj proteoglikánjainak expressziója individuálisan változik, utalva arra, hogy eltérő feladatuk van a regenerációban. A legkifejezettebben a decorin mRNS mennyisége nő. A decorin szerepet játszhat a hepatociták proliferációját gátló és már a regeneráció korai időpontjában fokozottan termelődő TGF β 1 hatástalanításában. A normál májban igen kevés PG található. Ezek döntő hányada sejtfelszíni, a syndecan családjába tartozó HSPG (syndecan-1, syndecan-2/SLIPS), melyeket elsősorban a hepatociták termelnek. Nagyon kevés ECM PG (decorin, perlecan, versican) expresszálódik. Ezeknek a máj Ito és endotél sejtjei, valamint a fibroblasztok a forrásai.

Már akut károsodás fokozza az ECM proteoglikánok (perlecan, decorin) termelését, és felszaporodásuk kifejezetté válik a fibrózis, cirrhosis során kialakult kötőszövetben, valamint periszinuszoidálisan a Disse térben. A cirrhotikus májban a májsejtek intracitoplazmatikus syndecan tartalma fokozódik, mely a szintézis fokozódása (mRNS) mellett feltehetően a sejtfelszínre történő transzport zavarából ered. Krónikus hepatitisek különböző stádiumait vizsgálva arra a következtetésre jutottunk, hogy az irodalmi adatoktól eltérően a decorin felszaporodása nem védi ki a kötőszövet TGF β 1 indukált depozícióját.

Kísérletes hepatokarcinogenezis során a máj sejtfelszíni PG-i közül a fibroglycan (syndecan-2) expressziója már az indukciót követő 2. hónapban lecsökken, és alacsony marad a májrakban is. A syndecan-1 expresszió nem csökken a karcinogenezis során és a kialakult rákos göbökben sem. Nem változik a decorin mRNS szintű expressziója, ugyanakkor a perlecané fokozódik. A karcinogenezis során a TGF β 1 mRNS mennyisége is változatlan maradt. Emberi májrakokban a PG mennyisége kb. 3–5x több, mint a normál a májé. Kifejezett arányeltolódás figyelhető meg a tumorokban az ECM PG-k javára, fokozódik a perlecan, decorin és feltehetően a biglycan mennyisége. Ugyanakkor a sejtfelszíni, syndecan családba tartozó PG-k mennyisége csökken. A differenciált májrakok több, a kevésbé differenciáltak egyre kevesebb syndecan-1-et tartalmaznak, ami arra utal, hogy a syndecan-1 csökkenése a tumor progressziójával és nem a malignus transzformáció tényével függ össze.

A megfigyelt változások feltehetően maguk után vonják a mikrokörnyezet módosulását, eltérő szabályozó faktorok kötődését és érvényre jutását a daganatos sejtek környezetében, elősegítve a daganatok autonómiájának kialakulását.

- Gallai M, Kovalszky I, Knittel T, Neubauer K, Armbrust T, Ramadori G: *Expression of extracellular matrix proteoglycans perlecan and decorin in carbon-tetrachloride-injured rat liver and in isolated liver cells. Am J Pathol 148:1463-1471, 1996*

- Gallai M, Sebestyén A, Nagy P, Kovalszky I, Ónody T, Thorgeirsson SS: *Proteoglycan gene expression in rat liver after partial hepatectomy. Biochem Biophys Res Comm* 228:690-694, 1996
- Sebestyén A, Kovalszky I, Mihalik R, Gallai M, Bócsi J, Laszlo E, Benedek S, Sreter L, Kopper L: *Expression of syndecan-1 in human B cell chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Cancer* 33:2273-2277, 1997

DR. GEISZT MIKLÓS (1998)

A kalciumbeáramlás szabályozása humán neutrofil granulocitákban

Témavezető: Dr. Ligeti Erzsébet, egyetemi tanár (Program: 2)

A neutrofil granulociták receptoron keresztüli stimulálását az intracelluláris Ca^{2+} szint emelkedése követi. A Ca^{2+} szignál első fázisáért a belső raktárakból kiáramló ionok, a jel második fázisáért pedig az extracelluláris térből beáramló ionok felelősek. A Ca^{2+} beáramlás neutrofil granulocitákban kapacitativ mechanizmussal jön létre, ami azt jelenti, hogy a belső Ca^{2+} raktárak kiürülése aktiválja a Ca^{2+} beáramlást.

A kemoattraktáns N-formil-metionil-leucil-fenilalanin (fMLP) és a protein kináz C-t aktiváló forbol-mirisztát-acetát (PMA) gátolják a kapacitativ influxot neutrofil granulocitákban. Az fMLP és a PMA a granulociták jelentős depolarizációját hozzák létre, ugyanis aktiválják a sejtek szuperoxidtermelő enzimét, a NADPH-oxidázt. Munkánkban a depolarizáció lehetséges szerepét vizsgáltuk a kapacitativ influx gátlásában. Kísérleteinket egészséges sejteken és krónikus granulomatózisban (CGD) szenvedő betegek neutrofil granulocitáin végeztük. CGD-ben a NADPH-oxidáz enzim hiányzik, ezért a sejtek nem képesek szuperoxidot termelni és a következményes depolarizáció is elmarad.

A kapacitativ influx szelektív vizsgálatára a belső raktárak Ca^{2+} -ATP-áz enzimének szelektív gátlószereit, thapsigargin (TG) használtunk. Kísérleteinkben fluoreszcens módszerrel mértük a $[Ca^{2+}]_i$ változásait, a sejtekbe irányuló Mn^{2+} influxot és a membránpotenciál változásait.

A TG hatását vizsgálva megállapítottuk, hogy a TG magas koncentrációban gátolja a kapacitativ influxot. A TG-nak ez a hatása nem a protein kináz C aktiválásán keresztül jött létre. Egészséges sejtekben a TG kiváltotta kapacitativ influxot az fMLP és a PMA erősen gátolta, míg CGD-s sejtekben gátlás nem alakult ki. Ha egészséges sejtekben farmakológiai módszerekkel csökkentettük az agonisták által kiváltott depolarizációt, akkor az influxgátlás párhuzamos csökkenését észleltük. A szuperoxid termelésétől független depolarizáció (a sejtek ionkörnyezetének megváltoztatásával) szintén influxgátlást hozott létre. Egészséges sejtekben az fMLP körülbelül két perc után aktivál Mn^{2+} influxot, míg CGD-s sejtekben az influx azonnali aktiválódása jött létre. Ha a sejteket fMLP-vel stimuláltuk, a belső Ca^{2+} raktárak újratöltődése egészséges sejtekben lassabban jött létre mint beteg sejtekben. Megfigyeléseink arra utalnak, hogy az fMLP és a PMA kapacitativ influxot gátló hatása az agonisták által létrehozott depolarizáció eredménye, ami a stimulált szuperoxidtermelés következménye. Kísérleteink alapján felmerül annak a lehetősége, hogy krónikus granulomatózisban a neutrofil granulociták Ca^{2+} anyagcseréje zavart szenved. A krónikus granulomatózis az első olyan ismert betegség, ahol a kapacitativ influx szabályozása hibás.

- Geiszt M, Kapus A, Nemet K, Farkas L, Ligeti E: *Regulation of capacitative Ca^{2+} influx in human neutrophil granulocytes. Alterations in chronic granulomatous disease. J Biol Chem* 272:26471-26478, 1997
- Mocsai A, Banfi B, Kapus A, Farkas G, Geiszt M, Buday L, Farago A, Ligeti E: *Differential effects of tyrosine kinase inhibitors and an inhibitor of the mitogen-activated protein kinase cascade on degranulation and superoxide production of human neutrophil granulocytes. Biochem Pharmacol* 54:781-789, 1997
- Geiszt M, Szeberenyi JB, Kaldi K, Ligeti E: *Role of different Ca^{2+} sources in the superoxide production of human neutrophil granulocytes. Free Rad Biol Med* 26:1092-1099, 1999

DR. GÖRBE ÉVA (1999)

Praenatalisan diagnosztizált kóros magzati állapotok ellátása a terhesség harmadik trimeszterében és születés után

Témavezető: Dr. Papp Zoltán, egyetemi tanár (Program: 12)

Az értekezés keretében hazánkban elsők között kerestünk összefüggést az anyai diabetes súlyossága, a neonatalis inzulinaemia és a neonatalis morbiditás között. Köldökzsinórvérből inzulin meghatározást végeztünk megszületés után és szignifikáns különbséget találtunk az inzulin értékek között a magas és alacsony neonatalis morbiditású csoport között.

Az intrathoracalis congenitalis anomaliák közül a cysticus adenomatoid tüdőmalformatio praenatalis diagnosisát, a kezelés lehetőségeit, valamint a congenitalis diaphragma hernia ismétlődési kockázatát és a kimenetelét meghatározó prognosztikai faktorokat vizsgáltuk.

Congenitalis hasfali defectusok (33 gastroschisis és 32 omphalocele) kimenetelét követtük. Eseteink azt mutatták, hogy a korai diagnosis, a terhesség alatti szoros ultrahang-kontroll és a szülés időpontja hatással van a kezelés sikerére.

Praenatalis ultrahangvizsgálattal lehetőség nyílik a húgyúti anomaliák felismerésére. Klinikánkon gyakoriságuk 14/1000 volt. A korai kezelést, s ezzel az infekciók és a késői károsodások megelőzését, a transitoricus tágulatok ellenőrzését, valamint a postoperatív vizsgálatok fontosságát hangsúlyozzuk.

- Görbe É, Chasen S, Harmath Á, Patkós P, Papp Z: *Very-low-birthweight breech infants. Short term outcome by method of delivery. J Matern Fetal Med 6:155-158, 1997*
- Görbe É, Hajdú J, Verebély T, Papp Z: *Congenital diaphragmatic hernia: can prenatal ultrasonography predict outcome? Am J Obstet Gynecol 176:257-258, 1997*
- Görbe É, Verebély T, Silhavy M, Ádám Zs, Német J, Mátyus I, Papp Z: *Role of prenatal ultrasonography in the diagnosis and management of urinary tract abnormalities. Med Sci Mon 3:489-494, 1997*

DR. GROHMANN FERENC LEVENTE (1998)

Sztérikusan stabilizált liposzómák formulálása és in vitro stabilitásvizsgálatai

Témavezető: Dr. Csemesz Ferenc, egyetemi docens (Program: 11)

Formulálási eljárást dolgoztam ki polimer nélküli és polimert tartalmazó kis unilamelláris liposzómák (SUV) standardizált előállítására. A liposzóma diszperziók kinetikai állandóságát desztillált vízben, fiziológiás sóoldatban, különböző pH-jú közegekben és eltérő tárolási hőmérsékleteken vizsgáltam. A részecskék felületi elektromos tulajdonságait lézer- Doppler-elektroforézissel meghatározott elektrokinetikai potenciállal jellemeztem. A liposzóma diszperziók kinetikai állandóságát az átlagos vezikulumméret és a méreteloszlás időbeli változásának mérésével, fotonkorrelációs spektroszkópiás (PCS) módszerrel vizsgáltam.

Kimutattam, hogy a polimerek közül a PVA-Bul és a PVA-Prol kopolimer vízben, fiziológiás NaCl oldatban, gyengén savas és bázikus közegekben is hatékonyan stabilizálja a DMPC-liposzómákat. A PVP K-90 és a PVA jelzésű makromolekulák magasabb hőmérsékleten is jól gátolták a vezikulumok aggregációját. A polimerek többsége képes a több lipidkomponensű DMPC/DMPG/Ch (10/1/1) összetett liposzómák tárolási stabilitását is fokozni. Erősen savas (pH=1.2) közegekben az összetett liposzómák alkalmazása indokolt. Eredményeim szerint a lipidmembránok körül kialakuló viszonylag vastag polimerréteg biztosítja a liposzómák megnövelt és hosszú ideig tartó fizikai stabilitását.

Nagyméretű (MLV) liposzómák és a neutrális polimerek kölcsönhatását differenciál szkennelési kalorimetriás (DSC) módszerrel vizsgáltam. Meghatároztam a polimereknek a foszfolipid molekulák kooperativitására (a membrán stabilitásra) gyakorolt hatását. A fázisátalakulási paramétereket a polimerek kémiai szerkezetüktől és/vagy molekulatömegüktől függően különböző mértékben módosították. A paraméterek változásából következtettem a kölcsönhatások jellegére és mértékére, amelyek a stabilitásvizsgálatok mélyebb értelmezését tették lehetővé.

A makromolekulák vagy a liposzómák felszínéhez kapcsolódnak vagy a membránba is beépülhetnek. A PVA-Bul kopolimer a koleszterinmentes membránoknál megakadályozta az előfázis átalakulást a

koleszterin tartalmúaknál pedig csökkentette a kooperativitást. A PVA-Prol kiemelkedően megnövelte a vizsgált membránok stabilitását. A butirál vagy propionál oldallánc a PVA alapú kopolimereken elősegíti a makromolekulák megkötődést a liposzómákon. A polimerek stabilizáló hatását DSC vizsgálataim is alátámasztották. Neutrális polimerek alkalmazásával tehát a vezikulumok közötti kolloid kölcsönhatások módosíthatók és ezáltal a liposzómák fizikai stabilitását és diszperzióik kinetikai állandóságát szabályozni lehet.

- Grohmann FL, Szogyi M, Csempesz F: *Interaction of lipid membranes and neutral polymers by differential scanning calorimetry (DSC)*. Acta Pharm Hung 67:267-272, 1997
- Grohmann FL, Szogyi M, Csempesz F: *Liposzómák sztérikus stabilizálása*. Gyógyszerészet 41:80-81, 1997
- Grohmann FL, Csempesz F, Szogyi M: *Stabilization of small unilamellar DMPC liposomes by uncharged polymers*. Coll Polym Sci 276:66-71, 1998

DR. HAGYMÁSY LÁSZLÓ (1999)

A családközpontú szülészet megvalósításának lehetőségei hazánkban

Témavezető: Dr. Papp Zoltán, egyetemi tanár (Program: 12)

A szerző a Borsod-Abaúj-Zemplén-Megyei Kórház Szülészeti Osztályán 1986-ban létrehozta a „Családközpontú szülészet” modellt azzal a céllal, hogy Magyarországon a természetes szülészeti szemlélet és gyakorlat bevezetésének lehetőségeit kidolgozza kórházi körülmények között. A modell a következőkből tevődik össze: „Felkészítés a szülésre tanfolyam apa/társ bevonásával”, a nyitott szülőszoba, a „Vertikális szülés” együttszülésnél, a korai anya-gyermek kapcsolat biztosítása a közös gyermekágyas osztály (rooming-in). A több mint 10 éve folytatott tudományos munka kiterjedt: a „Vertikális szülés együttszülésnél” összehasonlító prospectív vizsgálatára, a „Családközpontú szülészet” modell tapasztalatainak empirikus tanulmányozására; valamint Magyarország szülészeti osztályain a „Családközpontú szülészet” helyzetének felmérésére.

A szerző kutató munkája és megfigyelései alapján megállapítja, hogy a természetes szülészeti gyakorlat megvalósításához Magyarországon javítani kell mind a témát támogató pozitív szemléletmódon, mind a szülészeti osztályok objectív feltételein. Lehetővé kell tenni, hogy a „Felkészítés a szülésre” tanfolyam minden terhes számára hozzáférhető legyen. Meg kell teremteni az együttszülés feltételeit, melynek kritériuma a felkészítő tanfolyamon való részvétel. Biztosítani kell, hogy szövődménymentes szülés esetén a szülőnők maguk döntsék el a szülés módját, lehetőséget adva a „Vertikális szülés” választására is. Lehetővé kell tenni az anya és az újszülött korai kapcsolatát, a rooming-in rendszert ki kell alakítani, a szabad választás lehetőségével. A szerzőt vizsgálatai megerősítették abban, hogy Magyarországon a „természetes szülés”, a „Családközpontú szülészet” formájában csak a biztonságos kórházi körülmények között valósítható meg. Meggyőződése, hogy a szülés együttes élményének átélésével hozzá lehet járulni azokhoz a családerősítő törekvésekhez, melyek mind az egyén, mind a társadalom szempontjából napjainkban kiemelt fontosságúak.

- Hagymásy L, Tóth M, Szűcs N, Rigó J Jr: *Neurofibromatosis type 1 with pregnancy-associated renovascular hypertension and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets*. Am J Obstet Gynecol 179:272-274, 1998
- Hagymásy L, Gaál J: *A comparative study of vertical and horizontal deliveries in the presence and with the assistance of the woman's partner*. J Psychosom Obstet Gynaecol 19:98-103, 1998
- Hagymásy L: *The present state of family-centered obstetrics in Hungary. Preparation for the delivery, open delivery room, rooming-in*. J Psychosom Obstet Gynaecol 20:226-233, 1999

DR. HAJDÚ JÚLIA (1999)

Magzati cardialis veszélyállapotok prae- és postnatalis diagnosztikája és therapiája*Témavezető: Dr. Papp Zoltán, egyetemi tanár (Program: 12)*

A szerző munkájában a magzati cardialis veszélyállapotok felismerésének és kezelésének lehetőségeit vizsgálja. A magzati echocardiographia bevezetése fontos lépés volt a magzati keringés vizsgálatában. Az addig főleg állatkísérletes vizsgálatok után az egészséges emberi magzat keringéséről is számos ismeretet szereztek. A magzati echocardiographia elsődleges célja a súlyos, élettel összeegyeztethetetlen szívfejlődési rendellenességek kora magzati korban való felismerése. Ezzel lehetősége nyílik a szülőknek, hogy eldöntsék, vállalják-e a súlyos beteg magzat kiviselését. Szerző az echocardiographia sensitivitasát a súlyos szívfejlődési rendellenességekre vonatkozóan saját anyagában 97%-nak, specificitását 100%-nak találta. Vizsgálták a hypoplasias bal szívfél syndroma és a functionalis bal szívfél hypoplasia praenatalis elkülönítési lehetőségeit, melyre legalkalmasabbnak az arteria pulmonalis és az aortaív áramlásának mérését tartják. Az atrioventricularis septum defectussal sújtott magzatok adatainak elemzése során felhívják a figyelmet a társuló symmetria eltérések magas számára. Ezek felismerése a genetikai tanács szempontjából meghatározó. Az extracardialis fejlődési rendellenességek 10-25%-os arányban cardialis eltérésekkel társulnak. E rendellenességek prognózisának megítélésében az előzetes echocardiographia alapvető. A praenatalisan rekeszsérv miatt vizsgált betegek adatainak feldolgozásakor úgy találták, hogy a szívfejlődési rendellenesség társulása még akkor is súlyosan befolyásolta a túlélést, ha egyébként a szívhiba a gyógyítható csoportba tartozott. A keringési elégtelenséghez vezető állapotok vizsgálata kapcsán közölték a két-téosztott üregű jobb kamra olyan súlyosságú formáját, mely már intrauterin decompensatiohoz vezetett. Magyarországon elsőként leírták hydropshoz vezető bal kamrai aneurysma és bal kamrai diverticulum eseteiket. A méz lerakódása a magzati szívben ritka állapot. Négy eset kapcsán áttekintik a lehetséges kórokokat. Magyarországon elsőként alkalmazták sikerrel a Digoxin – Cordarone kombinációt és a Chinidine kezelést transplacentarisán magzati tachycardia kezelésére. Felhívják a figyelmet arra, hogy az ectopiás pitvari tachycardia ugyanolyan mértékben emeli a szívfejlődési rendellenesség ismétlődését, mint más, bal szívfelet érintő rendellenesség. A magzati cardialis decompensatio transplacentaris kezelésének sikerességét a magzat kora és a lepényi hydrops foka határozta meg. Amennyiben részletes kivizsgálás során súlyos rendellenesség kizárható, ajánlják az ex juvantibus, transplacentaris digitalis kezelést, melyet 11 esetben sikerrel alkalmaztak.

- Hajdú J, Bardóczy Zs, Papp Z: *Elevated MSAFP levels and congenital heart defects: are there associations?* *Am J Med Genet* 58:292-292, 1995
- Hajdú J, Maraton T, Papp Cs, Hruby E, Papp Z: *Calcification of the fetal heart – four case reports and a literature review.* *Prenat Diagn* 18:1186-1190, 1998
- Hajdú J, Marton T, Papp Cs, Szabó I, Cesko I, Papp Z: *A tricuspidalis atresia praenatalis diagnosztikája.* *Orv Hetil* 139:1219-1225, 1998

DR. HAMAR PÉTER (1999)

Alloantigén-függő és -független tényezők szerepe a transzplantált vese krónikus kilökődésében*Témavezető: Dr. Rosivall László, egyetemi tanár (Program: 8)*

A vesetranszplantációt követően a beültetett vesék működése hosszú távon messze elmarad a kívánatostól. Ennek oka a krónikus kilökődés, mely részben alloantigén függő, részben ettől független folyamat. Kísérleteink során patkányban az idegen antigén folyamatos jelenlétének, míg transzplantált vesebetegeken az alloantigéntől független rizikófaktoroknak a krónikus kilökődés progressziójában betöltött szerepét vizsgáltuk.

A krónikusan kilökődött transzplantátumokban található nagy számú IL-2 pozitív T limfocita felveti az IL-2 közvetítette mechanizmusok etiológiai szerepét. Hipotézisünk szerint az IL-2 szintézis gátlása (cyclosporin A-val ill. tacrolimussal) képes lassítani a krónikus kilökődés folyamatát. Ennek igazolására transzplantált és szubtotális nefrektómián átesett patkányokat kezeltünk a fenti szerekekkel, követtük a vese működésének változását, vizsgáltuk a veséken kialakult morfológiai elvál-

tozásokat, citokinek és növekedési faktorok termelődését. Eredményeink azt mutatták, hogy az IL-2 szintézis gátlása mindkét modellben csökkentette a proteinuria és a glomeruloszklerózis mértékét, az infiltráló T-limfociták és makrofágok számát, valamint a TGF- β , és PDGF termelődését. Mindezek alátámasztják az IL-2 közvetítette mechanizmusok, az aktivált T-limfociták, és növekedési faktorok kilökődésben betöltött szerepét, valamint azt, hogy az IL-2 szintézis gátlása képes lassítani a folyamatot.

A krónikus kilökődés kórfolyamata hasonlít az arterioszklerózishoz. Hipotézisünk szerint a zsíryanycsere zavara szerepet játszhat a folyamatban. Transzplantált betegek adatainak retrospektív elemzése azt mutatta, hogy a transzplantáció előtt és után mért alacsony serum koleszterin, triglicerid, glukóz és vérnyomás értékek mellett a graft élettartama megnyúlt. Eredményeink alátámasztják a zsíryanycsere zavarának szerepét a krónikus kilökődés folyamatában.

- Hamar P, Müller V, Kohnle M, Witzke O, Szabó A, Albrecht KH, Philipp Th, Heemann U: *Metabolic factors have a major impact on kidney allograft survival. Transplant* 64:1135-1139, 1997
- Hamar P, Peti-Peterdi J, Rázga Zs, Kovács G, Heemann U, Rosivall L: *Co-inhibition of immune and renin-angiotensin system reduces the pace of glomerulosclerosis in the rat remnant kidney. J Am Soc Nephrol* 10:234-238, 1999
- Hamar P, Viklicky O, Szabó A, Müller V, Heemann U: *Cyclosporine A and azathioprine are equally beneficial against chronic kidney allograft rejection. Transplant, In press*

DR. HARIS ÁGNES (1999)

A transtubuláris kálium grádiens (TTKG) jelentősége és alkalmazása vesebetegségekben

Témavezető: Dr. Rác Károly, egyetemi tanár (Program: 8)

A szervezet kálium háztartását pontosan szabályozott mechanizmusok összehangolt működése biztosítja, a renális vagy extrarenális tényezők rendellenessége azonban az egyensúly felboruláshoz vezethet. A vese szerepének megítélése a kóros kálium anyagcserében a distális kortikális tubulusokban zajló kálium szekréciót kifejező transtubuláris kálium gradiens meghatározásával lehetővé válik. Vizsgálatainkban hyperkalaemiára hajlamos vesebetegek, oedemás vesebetegek, ascitissal járó cirrhotikus hepatitisben szenvedők és két primaer hyperaldosteronismus miatt kezelt beteg TTKG értékeit határoztuk meg és hasonlítottuk egészségesek és nem vesebeteg kórházban fekvők eredményeihez, valamint kutattuk a hyperkalaemia hátterében megbúvó mineralocorticoidok iránti tubuláris rezisztenciát. A TTKG értékét összehasonlítottuk egyéb vesefunkciós paraméterekkel, így a napi vizelet kálium ürítéssel, a kálium koncentrációjával és a mineralocorticoid hatásra utaló Na/K aránnyal. Tanulmányoztuk oedemás vesebetegek kálium kiválasztását diureticum kombinációk hatására és vizsgáltuk egy hypophosphataemiás osteomaláciában szenvedő férfi phosphat terápia mellett kialakult hypokalaemiájának patomechanizmusát. Kimutattuk, hogy a hyperkalaemiás vesebetegek egy részében a rendellenesség hátterében renális tubuláris aldosteron rezisztencia áll, a hyperaldosteronismussal járó kórképekben viszont – megfelelő renális válaszkészség esetén – a magas TTKG fokozott tubuláris káliumszekrécióra utal. Az oedemás vesebetegekben furosemid kis mértékben növelte, a kálium szignifikánsan csökkentette a kálium szekréciót. A káliumot megtakarító diureticumok – hatásmechanizmusuknak megfelelően, mind a kálium ürítést, mind a kiválasztási hajtóerőt dózisfüggően mérsékeltek és kivédtek a kacs- és thiazid vízhajtók okozta „postdiureticus rebound” hatást. Az eredmények alapján a TTKG a gyakorló orvosi munka során is jól alkalmazható módszer, mely lehetővé teszi a vesetubulusok kálium anyagcserében való részvételének meghatározását klinikai beteganyagban.

- Radó JP, Haris Á: *Metabolic bone disease (anticonvulsant osteomalacia) and renal tubular acidosis in tuberosclerosis. Int Med* 32:574-580, 1993
- Haris Á, Tóth A, Radó JP: *High dose phosphate treatment leads to hypokalemia in hypophosphatemic osteomalacia Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106:431-434, 1998
- Radó JP, Haris Á, Szébenyi B: *Successful treatment of familial X-linked hypophosphatemic osteomalacia with phosphate and high dose calcitriol. Eur J Int Med* 9:185-186, 1998

DR. HARKÁNY TIBOR (1999)

β -amyloid által előidézett agykárosodás: bizonyíték Ca^{2+} és szabadgyök-mediált neurotoxikus kaszkádmechanizmus működésére

Témavezető: Dr. Nyakas Csaba, egyetemi tanár (Program: 18)

Az értekezésemben közölt adatok meggyőző bizonyítékkal szolgálnak arra, hogy a kolinerg basalis nucleusokba, különösen a medialis septumba és a nucleus basalis magnocellularisba adott akut βA injekciók közvetlen neurotoxikus hatással rendelkeznek. A βA infúzió jelentősen megzavarja a magnocelluláris kolinerg neuronokat, illetve degenerációt okoz azokban a rostokban, amelyek innen a cortexbe projiciálnak. A βA neurotoxicitás ugyanakkor távolról sem egyforma minden neurontípus esetében; ugyanis a septalis complex Ca^{2+} -kötő fehérjét tartalmazó GABAerg interneuronjai ellenálltak a neurotoxikus hatásnak. Valójában a βA szelektív cholinotoxicitására enged következtetni az a tény, hogy a peptid beadása súlyos memóriazavarokat és hibás információfeldolgozást idézett elő anélkül, hogy az állatok nappal/éjszaka (ébredés/alsás) ciklusa felborult volna. A glutamat/NMDA citotoxicitáshoz hasonló excitotoxikus mechanizmus közreműködését támasztja alá az a megfigyelés, hogy peptid infúzió hatására a βA -károsított kolinerg neuronok a lézió területén $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -t akkumulálnak. Ezen felül mikrodialízissel bejuttatott peptidininfúzió jelentősen növeli a serkentő aminosavak extracelluláris koncentrációját, ami az idegsejteket érzékenyebbé teszi excitotoxikus hatásokkal szemben. Az NMDA receptorok szelektív blokkolása, vagy állandó és kontrollált plazma-kortikoszteron koncentráció, mint a βA neurotoxicitás farmakológiai kivédésének hatékony eszközei aláhúzzák az NMDA receptor-mediált Ca^{2+} áramok szerepét a βA -indukálta patológiás jelátviteli mechanizmusban.

- Harkány T, O'Mahony S, Kelly JP, Soós K, Törő I, Penke B, Luiten PGM, Nyakas C, Gulya K, Leonard BE: *Beta-amyloid (Phe(SO₃H)₂)₂₅₋₃₅ in rat nucleus basalis magnocellularis induces behavioral dysfunctions, impairs learning and memory and disrupts cortical innervation. Behav Brain Res 90:133-145, 1998*
- Harkány T, Sasvári M, Penke B, Luiten PGM, Nyakas C: *Neuroprotective approaches in experimental models of beta-amyloid neurotoxicity: Relevance to Alzheimer's disease. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr, In press*
- Harkány T, Mulder J, Sasvári M, Ábrahám I, Kónya C, Zarándi C, Penke B, Luiten PGM, Nyakas C: *Ca²⁺-entry blockade and radical scavengers protect cholinergic nucleus basalis neurons against beta-amyloid neurotoxicity. Neurobiol Dis, In press*

DR. HÁJOS NORBERT (1998)

Hippocampális gátló neuronhálózatok lokális GABAerg és septális kolinerg szabályozásának strukturális alapjai

Témavezető: Dr. Freund Tamás, az MTA tagja (Program: 1)

A hippocampális GABAerg sejtek szinaptikus kapcsolatainak, neurotranszmitter receptorainak és neurokémiai marker tartalmának ismerete fontos a lokális gátlóköriktékben betöltött funkciójuk megértésében. Ez a tudás segíthet a memória-folyamatok ill. a temporális lebeny eredetű epilepszia és az Alzheimer-kór pathogenezisének megértésében is. A különböző frekvenciájú ritmikus populációs aktivitások (oszillációk) a memóriafolyamatok specifikus fázisainak feleltethetők meg, és generálásukban az interneuronok közötti kölcsönhatások döntő szerepet játszanak. Ezért vizsgálataink első részét az interneuronok olyan alcsoportjaira összpontosítottuk, amelyek előzetes eredményeink alapján kiterjedten vesznek részt más interneuronok beidegzésében. Ezek vazoaktív intesztinális polipeptidet (VIP) és/vagy egy kalciumkötő fehérjét, kalretinint (CR) expresszálnak a hippocampusban és a gyrus dentatusban. A hippocampális GABAerg gátló funkciók jelentős kolinerg szabályozás alatt is állnak, melyek elsősorban a theta aktivitás alatt jutnak szerephez. A septális kolinerg innerváció az interneuronokat elsősorban m2-es típusú muszkarinikus acetilkolin receptorokon keresztül képes szelektíven befolyásolni, de hogy mely típusait és milyen módon, az máig nem ismert. További kísérleteinkben ezért az m2-es receptort expresszáló interneuronokat azonosítottuk.

Eredményeink összefoglalva a következők: 1. A hilusba vetítő VIP-pozitív interneuronok, amelyek tartalmaznak CR-t, de nem tartalmaznak kolecisztokinint (CCK), elsősorban más hiláris GABAerg sejteken végződnek. A VIP-immunreaktív kosársejtek, amelyek CCK-pozitívak, de nem tartalmaznak CR-t, főleg a szemcsejteket innerválják a gyrus dentatusban. 2. A CR-immunpozitív gátlósejtek kiterjedt klasztereket alkotnak dendro-dendritikus és axo-dendritikus kapcsolatokon keresztül a hippocampusban és a gyrus dentatusban. Ezek az idegsejtek nagyfokú célsejt-szelektivitást mutatnak, hiszen elsősorban, ha nem kizárólagosan, más GABAerg sejteket innerválnak többszörös szinapszissal. 3. Új alcsoportját képezik a GABAerg sejteknek azok az interneuronok, amelyek m2-es receptort fejeznek ki a sejttestjeiken és a dendritjeiken. Ezen sejtek a piramis sejtek dendritikus régiójába vetítenek. Ezzel éles ellentétben, a parvalbumin-pozitív kosár- ill. axo-axonikus sejtek, melyek a piramis sejtek szomatikus régióját idegzik be, az m2-es receptort csak az axonvégződéseiken fejezik ki.

A VIP-t és/vagy CR-t tartalmazó interneuronok kulcsszerepet játszhatnak a szinkron, ritmikus hippocampális aktivitás generálásában más gátlósejtek szabályozásával. Az m2-es receptor eltérő expressziója a különböző interneuron típusok más-más membránfelszínén alapul szolgálhat az acetilkolin hippocampális gátlásra kifejtett kettős hatásának megértésében.

- Freund TF, Hajos N, Acsady L, Gorcs TJ, Katona I: Mossy cells of the rat dentate gyrus are immunoreactive for calcitonin gene-related peptide (CGRP). *Eur J Neurosci* 9:1815-1830, 1997
- Hajos N, Mody I: Synaptic communication among hippocampal interneurons: properties of spontaneous IPSCs in morphologically identified cells. *J Neurosci* 17:8427-8442, 1997
- Hajos N, Papp EC, Acsady L, Lvey AI, Freund TF: Distinct interneuron types express m2 muscarinic receptor immunoreactivity on their dendrites or axon terminals in the hippocampus. *Neuroscience* 82:355-376, 1998

DR. HEGEDŰS HANNA (1999)

Kiroptikai módszerek alkalmazása fenil-alkil-amin típusú bio-, gyógyszer- és kábítószermolekulák vizsgálatában

Témavezető: Dr. Gergely András, egyetemi docens (Program: 11)

Az enantiomer molekulák fizikai és kémiai tulajdonságukban megegyeznek, amennyiben királis ágensekkel nem kerülnek kapcsolatba. Legismertebb eltérő fizikai tulajdonságuk az optikai (kiroptikai) aktivitás: a két enantiomer ugyanolyan mértékben, de ellenkező irányban forgatja el a lineárisan polarizált fény síkját. Fő célkitűzésnek tartottuk, hogy bemutassuk a cirkuláris dikroizmus jelenségére alapozott módszerek néhány újabb alkalmazási lehetőségét, és a feladatmegoldásokon keresztül hozzájáruljunk az elsődlegesen szerkezetvizsgálati célokra alkalmazott módszerek gyógyszeranalitikai meghonosításához.

Először fenil-alkil-aminok protonálódási állandóit határoztuk meg CD-pH-metriás módszerrel. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a CD-pH titrálás jól alkalmazható eszköz számos királis vegyület protonálódási állandójának meghatározására. Ezután fenil-alkil-aminok enantioszelektív CD spektroszkópiás vizsgálatát végeztük el Sanger-reagenssel képzett, kirárisan perturbált kromofór csoportjuk alapján. Ezen belül a kiroptikai módszerek analitikai alkalmazását a kábítószerpiacon jól ismert molekulán, az amfetaminon keresztül mutattuk be. Az amfetaminnak viszonylag gyenge a CD aktivitása a kevésbé szelektív UV tartományban.

A vizsgálat célja egy olyan származékképzés kifejlesztése, amely alkalmazható lehet az amfetamin enantiomerek CD spektroszkópiás detektálásában mind gyógyszeranyagok, mind igazságügyi és más farmakológiai minták esetében. Az amfetamin Sanger-reagenssel való származékképzésének optimális körülményeit a Plackett-Burman kísérlettervezési módszer szerint végrehajtott mérésorozattal állapítottuk meg. A származékképzés alkalmazhatóságát olyan modellminták analízisével mutattuk be, amelyek hasonlítanak vagy a gyógyszergyártás különböző területein, vagy a feltételezett illegális droggártó laboratóriumokban előállított termékekre. A ható-, és segédanyagok többségének nincs optikailag aktív abszorpciós sávja a mérési tartományban, így az amfetamin tartalom elválasztás nélkül is meghatározható.

Végül amfetamin enantiomer-tisztaságának meghatározását végeztük el az anizotropia faktor

mérése alapján. A módszer az amfetamin 2,4-dinitrofluorobenzollal való származékképzését követő kettős (CD/UV) spektroszkópiás detektáláson alapszik. A G faktor értéke függ az enantiomer összetételtől, de független a koncentrációtól. Az enantiomer-tisztaság meghatározásához a G értékeknek az enantiomer összetétel függvényében felvett kalibrációs görbét alkalmaztuk. Az új eljárás legfőbb előnye, hogy a szintetizált származékon alapuló módszer lényegesen érzékenyebb, mint a származékképzés nélküli enantiomer-tisztaság meghatározás. A látható fény hullámhossz-tartományban mérhető ellipticitás és abszorbanca következményeként javul a szelektivitás is. Az eljárás alkalmazhatóságát olyan modell keverékeken mutattuk be, amelyek különböző arányban tartalmazták az amfetamin enantiomereket.

- Gergely A, Hegedus H, Horvath P, Noszál B, Szasz G, Zsila F: Novel chiroptical methods in pharmaceutical analysis. *Acta Pharm Hung* 69:128-134, 1999
- Hegedüs H, Gergely A, Horváth P, Noszál B: Acid-base properties of biological phenyl-alkyl-amines, characterised by CD-pH titrations. *J Chem Res* 5:1331-1342, 1999
- Hegedüs H, Gergely A, Veress T, Horváth P: Novel derivatization with Sanger's reagent (2,4-dinitrofluorobenzene [DNFB]) and related methodological developments for improved detection of amphetamine enantiomers by circular dichroism spectroscopy. *Analysis* 27:458-463, 1999

DR. HEGYESI HARGITA (1999)

Adatok a hormonális szabályozás filogenezéséhez – Inzulin és hisztamin biológiai szerepének vizsgálata egysejtű modell rendszerben

Témavezető: Dr. Csaba György, egyetemi tanár (Program: 11)

Az egysejtű eukarióták kifejlesztettek olyan sejt-sejt közötti jelmolekulákat és felismerő rendszereket melyekkel szabályozzák az osztódási, differenciálódási, szaporodási és kemoszenzoros viselkedésüket. Feltételezzük, hogy az egysejtűeknek vannak általános felismerési képességgel rendelkező receptoraik, és egy-egy kitüntetett ligandra specializálódott kötőhelyeik. Az első csoportba azok a receptorok tartoznak, melyekkel a környezetükben lévő regulátorokat ismeri fel a sejt (parakrin), a második, nagyon specifikus felismeréshez olyan receptorok tartoznak, amelyek ligandját a sejt maga is termeli (autokrin). A sejtek képesek az ún. hormonális imprinting mechanizmussal olyan receptor indukcióra, mellyel alkalmazkodni tudnak a változó környezeti feltételekhez.

Kísérleteinkben a szignál mechanizmusok különböző szintjeit vizsgáltuk. 1. Összehasonlítottuk a sejt-magyhártya és a plazmamembrán inzulin kötőhelyeit. 2. Vizsgáltuk az inzulin és a hisztamin sejt-proliferációra gyakorolt hatását. 3. Kimutattuk a HDC (L-hisztidin decarboxiláz) gén expressziót, a *Tetrahymena pyriformis*-ből. 4. Azonosítottuk a HDC enzimet fehérje szinten, és vizsgáltuk a hisztamin tartalmát. 5. Izoláltunk egy új Ca²⁺-függő -proteinkináz a *Tetrahymena thermophyla*-ból.

Eredményeink szerint a jelátviteli útvonalak egyes elemei és alapszabása nagyon hasonló a magasabbrendűekben és az egysejtű *Tetrahymena*-ban.

- Hegyesi H, Csaba G: Time- and concentration-dependence of the growth-promoting activity of insulin and histamine in *Tetrahymena*. Application of the MTT-method for the determination of cell proliferation in a protozoan model. *Cell Biology Int* 21:289-293, 1997
- Falus A, Laszlo V, Radvány Z, Hegyesi H, Kiss B, Bencsath M, Darvas Z: Histidine decarboxylase and intracellular histamine in melanoma cells and in a T cell line. *Inflamm Res* 46 Suppl 1:S51-52, 1997
- Hegyesi H, Kovacs P, Falus A, Csaba G: Presence and localization of histidine decarboxylase enzyme (HDC) and histamine in *Tetrahymena pyriformis*. *Cell Biol Int* 22:493-497, 1998

DR. HERÉNYI BULCSU (1998)

A nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia alkalmazása a korszerű ipari gyógyszeranalízisben; Szennyezések, minor komponensek kimutatása, azonosítása
Témavezető: Dr. Szász György, egyetemi tanár (Program: 11)

A bevezetést követően részletes tárgyalásra került a korszerű ipari gyógyszeranalízis egyik legfontosabb módszerének, a HPLC technikának gyakorlati példákon történő bemutatásával a technika kiemelt szerepe a szennyezések, minor komponensek kimutatására és azonosítására.

Az „Ismert komponensek elválasztása, meghatározása, az elválasztás optimalása” rész olyan példákat tárgyal, melyekben ismert szerkezetű szennyezések, minor komponensek elválasztását kellett megoldani (Catharantus alkaloidok HPLC elválasztása; α - és β -etinodiol-diacetát szimultán meghatározása; 4-hidroxi-phenilbutazon meghatározása phenilbutazonban; ergokornin, α - és β -ergokriptin gyors meghatározása; egy diasztereomer szennyező kimutatása és meghatározása az RGH-0205 tripeptidben; a pH szerepe néhány diasztereomer tripeptid elválasztásában).

A „Szennyezésprofil meghatározások” rész gyakorlati megoldásokat mutat be, információt szolgáltatva a HPLC-UV kapcsolt technikára, egyéb szerkezetkutatási technikák alkalmazására – GC, GC-MS, MS, IR, NMR is szükség volt az egyes komponensek szerkezetének felderítésében. Vizsgált témák: szteroid gyógyszerek vizsgálata diódasoros UV detektor használatával; az ultraibolya spektroszkópia megváltozott szerepe; flumecinol vizsgálata; noretiszteron-acetát redukciós termékeinek szimultán vizsgálata; minor komponensek szerkezet-felderítése HPLC elválasztás után; gyógyszermolekulák szennyezésprofiljának meghatározása HPLC-UV, GC és GC-MS technikákkal; etinodiol-diacetát szokatlan szennyezéseinek felderítése; 17-ketoszteroidok etinilezési melléktermékei; gyógyszeranyagok szintézise melléktermékeinek komplex meghatározása.

A „Királis molekulák elválasztása” részben tárgyalt témák: védett aminosavak királis elválasztása az elválasztás előtti származékképzéssel; néhány királis gyógyszermolekula család vizsgálata; a Cavinton enantiomer és diasztereomer analógjainak elválasztása.

- Herényi B, Görög S: Ready separation of ergocornine, alfa- and beta-ergocryptine by high-performance liquid chromatography. *J Chrom* 238:250-252, 1982
- Görög S, Rényi M, Herényi B: The changing role of ultraviolet spectroscopy in drug analysis. *J Pharm Biomed Anal* 7:1527-1533, 1989
- Herényi B, Görög S, Nyéki O, Schön I, Kisfaludy L: The effect of pH on the HPLC separation of some diastereomeric tripeptide. *Chromatographia* 29:395-396, 1990

DR. HERÉNYI LEVENTE (1998)

Alacsony hőmérsékletű optikai spektroszkópiai módszerek alkalmazása a fehérjekutatás egyes problémáira

Témavezető: Dr. Fidy Judit, egyetemi tanár (Program: 11)

Az alacsony hőmérsékletű optikai spektroszkópia hatékony módszer a fehérjék dinamikájának vizsgálatára. Ebben a munkában az irodalmi háttér, ill. az alkalmazott módszerek áttekintése után két fehérjét, a mezoporfirinrel helyettesített citokróm c peroxidáz (MP-CcP) és torna peroxidáz (MP-TP) enzimeket tanulmányoztuk. A MP-CcP spektrumait a pH, az ionerősség változása, valamint a citokróm c (Cc) kötődése során bekövetkező szerkezeti változások függvényében mértük FLN spektroszkópia segítségével 5 K-n. Az FLN spektrumok információt szolgáltattak az alapállapot és az első szingulett gerjesztett állapot vibrációs szerkezetéről, valamint a mezoporfirin különböző tautomer formáiról. A (0,0) tautomer sáv pH 6-on három komponensre bontható, de a középső komponens pH 8 esetén eltűnik. Ez feltehetően azzal magyarázható, hogy a porfirin disztális oldalán lévő His52 protonálódásakor egy „kémiai állapot” jelenik meg. Az ionerősség változásakor ill. a Cc kötődésekor az egyedüli észlelhető hatás az egyes tautomer formák járuléklában tapasztalható, ami azt sugallja, hogy a fehérjeszerkezet átrendeződik a hem közelében. A két rendszer vibrációs energiáinak összehasonlítása azt jelzi, hogy a hem üreg a CcP-ben ill. a TP-ben különböző sztérikus korlátozást jelent a porfirin számára. Az MP fő tautomer állapotaihoz tartozó (0,0) sávok a TP-ben spektroszkópiailag job-

ban megkülönböztethetők, mint a CcP-ben. Az 5 K hőmérsékleten, fotokémiai úton létrehozott nem-egyensúlyi eloszlás hőmérséklettől való függését vizsgáltuk fluoreszcencia gerjesztési spektrumok mérésének segítségével a 10K-180K hőmérsékleti tartományban. Az adatokból meghatároztuk a fő állapotok energiakülönbségeit, a köztük lévő energiagátak eloszlásait, majd elkészítettük az energia hiperfelület egy metszetét is.

- *Anni H, Vanderkooi JM, Sharp KA, Yonetani T, Hopkins SC, Herenyi L, Fidy J: Biochemistry 33:3475-3486, 1994*
- *Herényi L, Fidy J, Gafert J, Friedrich J: Energy landscape of the taumoer states of mesoporphyrin embedded in horseradish peroxidase. Biophys J 69:577-582, 1995*
- *Herényi L, Fidy J, Kaposi AD, Gafert J, Friedrich J: The energy landscape of the taumoer states of mesoporphyrin embedded in horseradish peroxidase. 2nd Symposium on Biological Physics, Munich. 1995*

DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ (1997)

Cisztein és szerin proteázok szerepe gyomorrákban, a gyomor precancerosus lézióiban és fekélybetegségben

Témavezető: Dr. Schaff Zsuzsa, egyetemi tanár (Program: 7)

A cisztein proteázok lizoszómális proteolitikus enzimek, melyek élettani körülmények között szerepet játszanak az intracelluláris fehérjék katabolizmusában, szöveti barriert károsító hatásuk pedig igen fontos a tumoros invázióban és áttétképzésben. A cisztein proteázok közé tartozó cathepsin B és L (CATB, CATL) a daganatos invázió és áttétképzés során károsítják az extracelluláris mátrixot. A szerin proteáz csoportba tartozó plazminogén aktivátorok a plazminogént aktív plazminná alakítják, amely fontos szerepet játszik számos protein-degradáló folyamatban. A szöveti plazminogén aktivátor (TPA) kulcsenzim a fibrinolízisben; azurokináz plazminogén (UPA) pedig igen lényeges az extracelluláris matrix degradációjában, a daganatok progressziójában. Klinikai kutatómunkám során a cisztein és szerin proteázok szerepét és viselkedését tanulmányoztam gyomorrákban, a gyomor precancerosus lézióiban valamint duodenális fekélybetegségben. A gyomorrákos szövetben valamint a metasztázisok jelenlétében mért magasabb szöveti antigénkoncentrációk alapján feltételezzük, hogy a vizsgált proteázok szerepet játszanak a gyomorrák terjedésében, az áttétképzés bonyolult folyamatában. A rosszul differenciált daganatoknál észlelt magasabb szöveti koncentrációk arra utalnak, hogy az agresszív, rossz prognózisú daganatok több proteázt termelnek. A cisztein és szerin proteázok a gyomor precancerosus lézióiban is aktiválódnak, így a precancerosus léziók malignizálódásában is fontos szerepet játszanak. A CATB, UPA szöveti meghatározása alkalmas lehet a magas rizikójú betegségcsoport diagnosztizálásában és szoros követésében. A *H. pylori* infekció jelenléte és a magas szöveti proteázkoncentráció közötti összefüggés a baktérium daganatképzésben betöltött szerepére enged következtetni. Míg duodenális fekélyben a CATB és a CATL agresszív szerepet játszhat, valószínűsíthető a TPA és az UPA protektív hatása. Az enzim-meghatározások a fekélyek vérzési és gyógyulási hajlamának megállapításához nyújthatnak diagnosztikus segítséget.

- *Plebani M, Herszenyi L, Carraro P, De Paoli M, Roveroni G, Cardin R, Tulassay Z, Naccarato R, Farinati F: Urokinase-type plasminogen activator receptor in gastric cancer: tissue expression and prognostic role. Clin Exp Metast 15:418-425, 1997*
- *Herszenyi L, Plebani M, Carraro P, De Paoli M, Cardin R, Di Mario F, Kusstatscher S, Naccarato R, Farinati F: Impaired fibrinolysis and increased protease levels in gastric and duodenal mucosa of patients with active duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 92:843-847, 1997*
- *Herszenyi L: New prognostic factors in gastric cancer. Orv Hetil 140:1771-1777, 1999*

DR. HOLLÓ ZSOLT (1998)

A P-glikoprotein és a multidrog rezisztenciához társuló fehérje (MRP1) szerepe a daganatok multidrog rezisztenciájában

Témavezető: Dr. Sarkadi Balázs, egyetemi tanár (Program: 2)

Tumorsejteket *in vitro* körülmények között egy kiválasztott citosztatikummal szelektálva, a sejtek (kereszt)rezisztenssé válnak a legkülönbélebb szerkezetű, hidrofób karakterű, természetes eredetű citosztatikumokkal szemben. Ezt a jelenséget nevezzük multidrog rezisztenciának. A sejtmembrán fehérjéi közül a P-glikoproteinről, valamint a multidrog rezisztenciához társuló fehérjéről (MRP1) igazolták eddig transzfekciós kísérletekkel, hogy ATP-függő citosztatikum transzportjuk multidrog rezisztenciát okoz. A P-glikoprotein a sejtmembránban lép kölcsönhatásba változatos szerkezetű szubsztrátjaival és „hidrofób porszívóként” vagy „flippázként” működve távolítja el őket a sejtéből. A P-glikoprotein elsősorban exokrin vagy endokrin szekréciót végző szövetekben expresszálódik. Fiziológiai funkciója a xenobiotikumok eltávolítása, a vér-agy gát fenntartása, a szteroid hormonok eltávolításában és a sejtmembrán lipidmegoszlásának fenntartásában való közreműködés lehet. Az organikus anion transzporterek közé tartozó MRP1 működési mechanizmusa kevésbé ismert. Szubsztrátspecifitása – bizonyos hasonlóságok mellett – eltér a P-glikoproteinétől: a P-glikoprotein klasszikus citotoxikus szubsztrátjai (pl. anthracyclinek, *Vinca* alkaloidák) mellett glutation konjugátumokat (pl. leukotrién C₄), glukuronid konjugátumokat (pl. 17β-ösztadiol-glukuronid) és egyéb organikus anionokat is képes transzportálni.

A doktori értekezésben bemutatott kutatások elsődleges célja a P-glikoprotein és MRP1 transzportaktivitásának jellemzése volt. Kísérleteink a P-glikoprotein és az intracellulárisan felhalmozódó fluoreszcens kalcium és pH indikátorfestékek kölcsönhatásának vizsgálatával kezdődtek. Az egyik legjobb szubsztrátként viselkedő, sejtviabilitási indikátorfestékként elterjedt calcein acetoximetilésztert kiválasztva olyan modellrendszereket dolgoztunk ki, amelyek segítségével élő tumorsejtekben vizsgáltuk a P-glikoprotein és az MRP1 transzportaktivitását. Tanulmányoztuk az MDR fehérjék expressziója és transzportaktivitása közötti összefüggéseket, modellrendszereink segítségével a transzportaktivitást kvantitatívan jellemző MDR aktivitási faktort (MAF) vezettünk be. Vizsgáltuk a P-glikoprotein és az MRP1 szubsztrátspecifitását és mindkét fehérje esetében a szubsztrátok és gátlószerek új csoportjait sikerült azonosítanunk.

Kutatómunkánk másik vetülete nagyérzékenységű és speciális multidrog rezisztencia diagnosztikai módszerek kifejlesztése. A multidrog rezisztencia klinikai vizsgálata kapcsán korán megfogalmazódott az az igény, hogy a tumorszövet egyedi tulajdonságairól, az egyedi gyógyszerrezisztenciáról szerezzünk információkat. Eredményeink szerint a calcein akkumulációs módszer akár egyedi sejtek szintjén is alkalmazható az MDR fehérjék aktivitásának jellemzésére, tumorokból nyert (sejtszuspenziós) minták vizsgálatára.

- Hollo Z, Homolya L, Germann U, Pastan I, Gottesman MM, Sarkadi B: Fluorescent indicators are extruded by the multidrug resistance protein. *J Biol Chem* 268:21493-21496, 1993
- Hollo Z, Homolya L, Hegedüs T, Sarkadi B: Transport properties of the multidrug resistance associated protein (MRP) in human tumor cells. *FEBS Lett* 363:99-104, 1995
- Hollo Z, Homolya L, Hegedus T, Muller M, Szakacs G, Jakab K, Antal F, Sarkadi B: Parallel functional and immunological detection of human multidrug resistance proteins, P-glycoprotein and MRP1. *Anticancer Res* 18:2981-2987, 1998

DR. HORVÁTH ATTILA (1999)

Az influenza vírus hemagglutinin alegységek közötti szakaszának szerepe a B- és T-sejtek általi felismerésben és a protektív vírus ellenes immunválasz kialakulásában

Témavezető: Dr. Rajnavölgyi Éva, egyetemi tanár (Program: 2)

Munkánk során az emberi influenza A vírus hemagglutinin membránfehérje két alegysége között elhelyezkedő fehérjeszakasz antigénfelismerésben betöltött szerepét vizsgáltuk Balb/c egerekben. Először a 306-341 aminosavszekvenciát átfedő régióban található B- és T-sejt epitópok térképezését

végeztük el szintetikus peptidek segítségével. Ennek során megállapítottuk, hogy a hemagglutinin molekula 317-től 341-ig terjedő aminosav szakasza a B-sejtek és ellenanyagok számára felismerhető epitópot hordoz. A 317-329 szakaszon belül egy új, a segítő T-sejtek által felismerhető epitópot lokalizáltunk, amelynek részletes molekuláris és funkcionális térképezését a természetes szekvenciát magukban foglaló és módosított szintetikus peptidek felhasználásával *in vitro* és *in vivo* kísérleti rendszerek segítségével végeztük el. Eredményeink szerint a vizsgált régió részt vesz az influenza vírus ellenes protektív immunválasz kialakítása szempontjából fontos effektor funkciók beindításában.

Az emberi influenza A vírusok H1, H2 és H3 altípusai egyaránt okozhatnak jellegzetes légúti panaszokkal járó fertőzéseket. A hemagglutinin molekula aminosav szekvenciája az alegységek közötti szakaszon altípusonként azonos, de a három altípusban kismértékben eltérő. Munkánk során összehasonlítottuk a három altípusnak megfelelő, 317-341 aminosavakig terjedő hemagglutinin molekulaszakasz szerepét az antigénfelismerésben. Eredményeink azt igazolták, hogy a H1 és H2 altípusoknak megfelelő szekvenciájú szintetikus peptidekkel történő immunizálás olyan B- és T-sejtek aktiválódásához vezet, amelyek felismerik mindkét altípust. A H3 szekvenciának megfelelő 317-341 peptid szintén immunogén, de a peptiddel történő immunizálás eredményeként nem mutathatók ki a H1 és H2 szekvenciával jellemezhető peptidekkel keresztreagáló ellenanyagok illetve segítő T-sejtek.

A 306-329 régióban egymás mellett elhelyezkedő T-sejt epitópok szerepét és egymáshoz viszonyított funkcionális sajátosságait összehasonlító vizsgálatokban tanulmányoztuk. A korábban leírt 306-318 szakaszon található, és az általunk azonosított 317-329 szakaszon elhelyezkedő, T-sejt epitópot immunválaszt aktiváló képességét az egér H-2d típusú MHC II molekulákhoz való kötődés relatív hatékonysága, az *in vitro* T-sejt aktiválás mértéke és az *in vivo* immunogenitás szempontjából hasonlítottuk össze. A H1 és H2 szekvenciával jellemezhető peptidekkel történő immunizálás során kapott eredmények alapján megállapítottuk, hogy a két epitóp együttes jelenléte nem befolyásolja az adott régió ellen irányuló ellenanyagok illetve segítő T-sejtek általi felismerés lehetőségét. Ezzel szemben a H3 szekvenciának megfelelő peptiddel való immunizálás a 306-318 epitóp immundominanciáját igazolta.

A 317-341 H1 szakasznak megfelelő aminosav szekvenciájú peptidet egér modell kísérletekben mint lehetséges alegység vakcinát is kipróbáltuk. Az influenzavírus elleni protektív immunválasz hatékonyságát a természetes lineáris szekvencia alapján tervezett elágazó multi-peptid konstrukció (MAP) alkalmazásával próbáltuk megnövelni. Eredményeink szerint a MAP stratégiával tervezett peptidek között található olyan, amely az előimmunizált egerekben alkalmas az influenzavírus letális dózisu fertőzésével szembeni védetség fokozására.

- Gogolák P, Réthy B, Horváth A, Tóth GK, Cervenák L, László G, Rajnavölgyi É: *Collaboration of TCR, CD4- and CD28-mediated signalling in antigen-specific MHC class II-restricted T cells. Immunol Lett 54:135-144, 1996*
- Rajnavölgyi É, Horváth A, Gogolák P, Tóth GK, Fazekas Gy, Fridkin M, Pecht I: *Characterizing immunodominant and protective influenza hemagglutinin epitopes by functional activity and relative binding to MHC class II sites. Eur J Immunol 27:3105-3114, 1997*
- Horvath A, Tóth GK, Gogolák P, Nagy Z, Kurucz I, Pecht I, Rajnavölgyi E: *A hemagglutinin-based multi-peptide construct elicits enhanced protective immune response in mice against influenza A virus infection. Immunol Lett 60:127-136, 1998*

DR. HORVÁTH LÁSZLÓ (1997)

Sejtnövekedést és adhéziót befolyásoló tényezők szerepe immunológiai és malignus betegségekben

Témavezető: Dr. Jeney András, egyetemi tanár (Program: 3)

A transforming growth faktor- β család tagjai (TGF- β) és az adhéziós molekulák (AM) fontos, a sejtnövekedést és adhéziót szabályozó tényezők immunológiai és malignus betegségekben. TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 és receptorainak (T β R-I, T β R-II) eltérő expresszióját vizsgáltuk krónikus human veserejkeció esetében northern blot- és immunhisztokémia segítségével. A northern blottal kimutatott mRNS expresszió TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 ($p < 0.02$), T β R-I és T β R-II ($p < 0.02$) esetében szig-

nifikánsan csökkent a krónikusan kilökődött vesekortexben, összehasonlítva a normál szövetmintákkal. A TGF- β -k az extracelluláris matrix fehérjék potenciális indukálói és bizonyítottan szerepet játszanak több, fibrózissal járó betegség pathofiziológiájában. Az emelkedett TGF- β 1 és TGF- β 3 immunoreaktivitás a glomerulusokban azt jelzi, hogy krónikus humán vese allograft kilökődés esetében a TGF- β -k expressziója megváltozik. Együtt a B-sejtes immunitás által okozott változásokkal a fenti megfigyelések feltehetően hozzájárulnak a kilökődéskor fellépő hisztopathológiai alterációkhoz (intima fibrózis, arteriosclerosis, glomeruláris és tubuláris szklerózis).

Az adhéziós molekulák (AM) sejt felszíni glycoproteinek, melyek fontos szerepet játszanak a sejt-sejt és sejt-extracelluláris matrix közötti kölcsönhatásban. Tanulmányunkban az ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule-1) és VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) faktorokat vizsgáltuk human pancreas carcinoma esetében. Az emelkedett ICAM-1 és VCAM-1 szint human pancreasrák esetében feltehetően szerepet játszik a tumor pathogenezisében, agresszivitásában. A nagyobb számban előforduló AM-k befolyásolhatják a daganatos sejtek tapadását primer tumor esetében, hozzájárulva a sejt migrációhoz és a távoli szervekben való áttétképzéshez. Az AM-k vagy ligandjainak blokkolása esetén csökkenthető lenne a hasnyálmirigyrák aggresszív invazivitása és metasztázis képzése *in vivo* körülmények között is.

- Horváth LZ, Friess H: *Ist die zytologische Analyse der Peritoneallavage beim Pankreaskarzinom sinnvoll? Z Gastroenterol* 33:376-377, 1995
- Horváth LZ, Flautner LE, Tihanyi TF, Miklós LJ: *Trocar site metastases of gall bladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. Min Invas Therapy Allied Technol* 5:193-196, 1996
- Horváth LZ, Friess H, Schilling M, Borisch B, Deflorin J, Gold LI, Korc M, Nüchler MW: *Altered expression of transforming growth factor betas in chronic renal rejection. Kidney Int* 50:489-498, 1996

DR. IGÁZ PÉTER (1999)

Az interleukin-6 hatásainak módosítása szolubilis IL-6 receptor és az interleukin-6 N- és C-terminális szakaszainak megfelelő szintetikus peptidek segítségével
Témavezető: Dr. Falus András, egyetemi tanár (Program: 19)

Az interleukin-6 (IL-6) pleiotrop hatású citokin, mely számos élettani és kóreltani folyamat szabályozásában játszik meghatározó szerepet. Széleskörű biológiai hatásait figyelembe véve befolyásolása, módosítása mind elméleti, mind klinikai szempontból igen nagy jelentőséggel bír. Munkámban két úton kíséreltem meg befolyásolni az interleukin-6 hatásait: 1. a nemrég felfedezett szolubilis IL-6 receptor, és 2. szintetikus N- és C-terminális IL-6 peptidek segítségével. *In vitro* kísérleteimet máj eredetű sejteken végeztem, tekintve, hogy az IL-6-nak, mint az akut fázis reakció egyik fő szabályozójának központi célszerve a máj. Az IL-6 hatásainak jellemzésére két módszert, korai markerként a *JunB* protoonkogén génexpressziójának, későiként a fibrinogén akut fázis fehérje termelődésének változását vizsgáltam. A *JunB* expresszió kvantitatív mérésére kompetitív RT-PCR módszert fejlesztettem ki, a fibrinogén expresszióját ELISA módszerrel mértem. Eredményeim szerint mindkét úton sikerült az IL-6 hatásait befolyásolni. A szolubilis IL-6 receptor gátlólag hatott mind az IL-6 által a membránreceptoron keresztül indukált *junB* mind a fibrinogén expressziójára. Emellett a szolubilis IL-6 receptor önmagában is befolyásolta a *JunB* expresszióját, mely eredmény az IL-6 – IL-6 receptor rendszer eddig ismeretlen aspektusát jelentheti. A szintetikus peptidek között sokféle hatásmódút találtam, melyek között IL-6-tal agonisták, és antagonisták is voltak. Az IL-6 bizonyos betegségekben betöltött fontos etiológiai szerepét figyelembe véve, ezen jelenségek szerepet játszhatnak egyes kórfolyamatok pathogenezisében és esetleges terápiás beavatkozás lehetőségét is magukban hordozhatják, elsősorban a szintetikus peptidek esetében.

- Igaz P, Toth S, Rose-John S, Madurka I, Fejer G, Szalai C, Falus A: *Soluble interleukin 6 (IL-6) receptor influences the expression of the protooncogene junB and the production of fibrinogen in the HepG2 human hepatoma cell line and primary rat hepatocytes. Cytokine* 10:620-626, 1998
- Igaz P, Toth S, Madurka I, Falus A: *Interleukin-6 acts in different ways via soluble and membrane-bound receptors. Orv Hetil* 139:1741-1744, 1998
- Igaz P, Fejer G, Szalai C, Toth S, Falus A: *Development of competitive mRNA PCR for the quantification of interleukin-6-responsive junB oncogene expression. Biotechn* 24:854-860, 1998

DR. JÁRMAY KATALIN (2000)

Klinikopathológiai megfigyelések chronicus hepatitis C interferon-alfa kezelése kapcsán*Témavezető: Dr. Schaff Zsuzsa, egyetemi tanár (Program: 3)*

A krónikus hepatitis C (CH-C) progrediáló májbetegség, 15-20 év elteltével cirrhosishoz vezethet, melynek talaján az esetek kb. 4%-ban hepatocelluláris carcinoma alakulhat ki, így premalignus állapotnak tekinthető. A hepatitis C vírus (HCV) a daganatkeltő emberi vírusok közé sorolható, bár a tumorkeltés mechanizmusa, annak direkt vagy indirekt (cirrhosison keresztül) volta erősen vitatott. Mindezek alapján döntő fontosságú a korai diagnózis és a hatékony kezelés mielőbbi megkezdése. Összefüggést kívántam keresni a kórkép aktivitása, stádiuma és az egyes szöveti jellemzők között, melyek a CH-C klinikai lefolyását megfelelően tükrözik. Céлом volt a CH-C 6 és 12 hónapos IFN-alfa kezelésének összehasonlító vizsgálata az egyes szövettani értékelő rendszerek megfelelő paramétereinek összevetésével. Adatokat kívántam nyerni a sejtproliferáció mértékére információt nyújtó PCNA és cyclin A sejtmagi proteinek változását illetően és esetleges összefüggést találni a kórfolyamat klinikai és szövettani aktivitásával 6 és 12 hónapos IFN-alfa kezelés kapcsán. A fibrosis/cirrhosis patogenezisében az extracelluláris matrix (ECM) egyes komponenseinek aránya döntő fontosságú, ezért vizsgálni kívántam ezen összetevők (decorin, alfa-SMA-actin) expressziójának változását és összefüggését a CH-C fokozatával, stádiumával és a terápia hatásával.

Enyhe aktivitású CH-C is lehet 4. stádiumban, ezért mérlegelni kell közel normális biokémiai paraméterek mellett a májbiopszia szükségességét. A lymphoid folliculusok/aggregátumok, epeútleíziók pozitív összefüggése a CH-C aktivitásával arra utal, hogy ezek a hisztológiai eltérések prognosztikai jelként értékelhetők. A cyclin A expresszió csökkenése a PCNA expresszióval ellentétben közepes aktivitású CH-C-ben arra utal, hogy a súlyosabb gyulladás gátló hatása a sejtproliferációra, és a hepatocyták G1/S fázisba való átmenetét gátolja. A 6 hónapos IFN-alfa kezeléssel ellentétben a 12 hónapos IFN-alfa kezelés a hatásos, mert a szignifikáns ALT szint csökkenésén kívül a szöveti aktivitást is szignifikánsan lecsökkenti, valamint mérsékeli a sejtproliferációt, melyre a csökkent cyclin A expresszió utal. A 12 hónapos IFN-alfa kezelés a CH-C stádiumát ugyan nem befolyásolja, azonban az ECM egyes komponenseinek csökkentése révén hatást fejthet ki a fibrogenézis korai fázisában szerepet játszó egyes komponensekre.

- Jármai K, Karácsony G, Oszvár Zs, Nagy I, Lonovics J, Schaff Zs: *Krónikus C hepatitisz klinikopatológiai képeinek alakulása 6-12 hónapos interferon-alfa kezelést követően.* Orv Hetil 139:875-881, 1998
- Jármai K, Karácsony G, Oszvár Zs, Nagy I, Schaff Zs, Lonovics J: *Histological evaluation of the response to interferon- α therapy in chronic hepatitis C.* Scand J Gastroenterol 33 Suppl 228:56-61, 1998
- Jármai K, Gallai M, Karácsony G, Oszvár Zs, Schaff Zs, Lonovics J, Kovalszky I: *Decorin and actin expression and distribution in patients with chronic hepatitis C following interferon- α -2b treatment.* J Hepatol, In press

DR. JURÁNYI ZSOLT (2000)

A purinerg neurotransmisszió új mechanizmusai a központi és perifériás idegrendszerben*Témavezető: Dr. Vizi E. Szilveszter, egyetemi tanár (Program: 1)*

Patkány mellékvesekéreg kapszula glomerulóza rétegében kimutattuk elektromos téringlerlés hatására a [3H]noradrenalin és az endogén ATP párhuzamos felszabadulását. A felszabadult ATP forrása nem a katekolaminerg varikózus axon terminálisok noradrenerg vezikuláris rendszere, hanem az endotel vagy a hormonszekretáló sejtek lehetnek. Elektronmikroszkópos enzimhisztokémiai módszerrel kimutattuk a felszabadult ATP-t inaktíváló ekto-Ca²⁺-ATPáz enzimek jelenlétét a szövetben. A katekolaminerg varikózus axon terminálisokból felszabaduló noradrenalin α 2-adrenoceptorokon keresztül preszinaptikus gátlást hoz létre. Ugyanakkor preszinaptikusan sem P1 sem P2 receptor közvetítette gátlást nem sikerült kimutatni a [3H]noradrenalin felszabadulásra. Extracelluláris ATP hatására az aldosteron, a kortikoszteron, a 18-hidroxikortikoszteron valamint a 18-hidroxideoxi-kortikoszteron szekréciója egyaránt fokozódott.

Patkány hippocampusz szeletekben kimutattuk, hogy in vitro ischaemiaszerű körülmények hatására fokozódik a [3H]purin felszabadulás. A fokozott [3H]purin felszabadulást a suramin és a PPADS, P2 receptor antagonistá vegyületek gátolták ami arra utal, hogy a P2 receptorok részt vesznek az ischaemia által kiváltott [3H]purin felszabadulás létrehozásában. Az extracelluláris [3H]adenozin forrása részben a felszabadult ATP volt. A nitrogénmonoxid szerepére utal az ischaemia által kiváltott [3H]purin felszabadulás kialakulásában, hogy nitrogénmonoxid-szintetáz gátló vegyület jelenlétében csökkent az ischaemia által kiváltott [3H]purin felszabadulás, míg nitrogénmonoxid donor jelenlétében fokozódott a nyugalmi [3H]purin efflux.

- Vizi ES, Liang SD, Sperlagh B, Kittel A, Juranyi Z: *Studies on the release and extracellular metabolism of endogenous ATP in rat superior cervical ganglion: support for neurotransmitter role of ATP. Neuroscience* 79:893-903, 1997
- Juranyi Z, Orso E, Janossy A, Szalay KS, Sperlagh B, Windisch K, Vinson GP, Vizi ES: *ATP and [3H]noradrenaline release and the presence of ecto-Ca(2+)-ATPases in the capsule-glomerulosa fraction of the rat adrenal gland. J Endocrinol* 153:105-114, 1997
- Juranyi Z, Sperlagh B, Vizi ES: *Involvement of P2 purinoceptors and the nitric oxide pathway in [3H]purine outflow evoked by short-term hypoxia and hypoglycemia in rat hippocampal slices. Brain Res* 823:183-190, 1999

DR. KANYICSKA BÉLA (2000)

Endothelinszerű peptidek lehetséges szerepe a hipofízis elülső-lebény hormonszekréciójának szabályozásában

Témavezető: Dr. Palkovits Miklós, egyetemi tanár (Program: 1)

Az értekezésben ismertetendő vizsgálatokkal az endothelinek szerepének jobb megértéséhez kívántunk hozzájárulni a hipofízis elülső lebény hormonszekréciójának szabályozásában. Kimutattuk, hogy az endothelinek hipofízis sejttényeszeteken dózisfüggően gátolják a prolaktin felszabadulást, míg a thyroid-stimuláló hormon, a luteinizáló hormon és a follikulus-stimuláló hormon szekrécióját fokozzák. Az endothelinek fenti hormonális hatásait ETA-típusú endothelin receptorok közvetítik. Ugyanakkor az ETA receptorokhoz kapcsolódó GTP-kötő fehérjék változatossága a laktotróf, gonadotróf és a tireotróf sejteken az endothelinek által aktivált szignálmechanizmusok sokféleségére utal.

A továbbiakban vizsgálatainkat leszűkítettük az endothelinek prolaktin felszabadulást befolyásoló hatásának mechanizmusára. Az endothelinek hatása a laktotróf sejtek prolaktin szekréciójára, szokványos körülmények között tartott sejt kultúrákon döntően gátló jellegű. Dopamin tartós jelenléte a sejt kultúrák tápfolyadékában, a laktotróf sejtek in vivo környezetére emlékeztető koncentrációban, az endothelinek hatását a prolaktin szekrécióra stimulálóvá változtatja. Protein kináz és foszfatáz inhibitorokkal kapott adataink alapján úgy gondoljuk, hogy specifikus foszforilációs lépések a laktotrófok endothelinekkel szembeni válaszkészségét meghatározó mechanizmusoknak valószínűleg fontos elemei. Patch-clamp módszer alkalmazásával azt találtuk, hogy az endothelinek hatása a kalcium-függő kálium-csatornák egyik csoportján (BKCa) jól tükrözi a korábban prolaktin szekréción látott hatásokat. Ezek az adatok azt sugallták, hogy az endothelinek prolaktin szekrécióra gyakorolt hatásáért, feltehetően több szignáltranszdukciós mechanizmus párhuzamos aktiválása révén, a fenti kálium-csatornák működési paramétereinek megváltozása lenne, legalábbis részben, a felelős. Végezetül hemolitikus plaque-assay és immunocitokémiai módszerek kombinálásával bizonyítottuk, hogy az endogén endothelinek részt vesznek a prolaktin szekréció autokrin szabályozásában.

- Kanyicska B, Freemann ME: *Characterization of endothelin receptors in the anterior pituitary gland. Am J Physiol* 265:E601-608, 1993
- Kanyicska B, Freeman ME, Dryer SE: *Endothelin activates large-conductance K⁺ channels in rat lactotrophs: reversal by long-term exposure to dopamine agonist. Endocrinology* 138:3141-3153, 1997
- Kanyicska B, Lerant A, Freeman ME: *Endothelin is an autocrine regulator of prolactin secretion. Endocrinology* 139:5164-5173, 1998

DR. KASZTOVSZKY ZSOLT (2000)

Kútvizek, talajvizek radioaktivitása

Témavezető: Dr. Marx György, egyetemi tanár (Program: 6)

1992-ben Mátraderecske térségében kiemelkedő mértékű geológiai eredetű radonkiáramlást észleltek, egyes helyeken CO_2 -dal kísérve. A radonkibocsátás időben és térben változó jelenség, amelyet befolyásoló tényezők 1994-ben nem voltak ismertek. Kutak vizének rendszeres vizsgálatával, geofizikai, meteorológiai mérésekkel meghatároztam a változó radonkoncentrációkat befolyásoló fő tényezőket. A megfigyelt jelenségek magyarázatára modellt alkottam. Nemzetközi ajánlások alapján dózisszámításokkal megbecsültem e vizek fogyasztásából eredő egészségügyi kockázatot. A vizek radonmérésére a folyadékszintillációt találtam legalkalmasabbnak. Mátraderesken a vizek radonkoncentrációja 30-350 Bq/l tartományba esik. A legmagasabb értékek azonos nagyságrendűek a Rudas-fürdő forrásainak radioaktivitásával. A koncentráció egy éven belül egy nagyságrenddel is változhat, ezért egyszeri mérés nem ad megbízható információt az adott területről. A kútvízben oldott radon mennyiségét első közelítésben a talajvíz szintje határozza meg. A mért értékek néhány konkrét esetben jól értelmezhetők a Kuczi-moddellel. A talaj ^{238}U -feldúsulásának szintje egyes kutaknál jól magyarázza a kútvíz radontartalmának csapadékfüggő változásait. A kútvizek radonkoncentrációja és a csapadékatatok között szignifikáns kapcsolatot találtam. A koncentráció pillanatnyi értékeit az időjárási körülmények erősen befolyásolják. Korreláció-számításaim szerint a talaj radontartalma gyorsabban „reagál” az időjárási változásokra, mint a talajvíz. Magas ^{222}Rn - és ^{226}Ra -tartalmú ivóvizek fogyasztása következtében a gyomrot és az emésztőrendszert jelentékeny belső sugárterhelés éri. Napi 2 liter 150 Bq/l radontartalmú víz fogyasztása esetén az egész testre vonatkozó többlet dózis 1 mSv/év, tehát a vizsgált vizeket rendszeresen fogyasztó lakosok ~1-3 mSv/év dózis-egyenértékű többletterhelésnek vannak kitéve.

- Kasztovszky Z, Szerbin P, Kuczi R: *On the natural radioactivity of waters in Hungary*, *Centr Eur J Occup Environ Med* 2:335-347, 1996
- Tóth E, Deák F, Gyurkóczy C, Kasztovszky Z, Kuczi R, Marx G, Nagy B, Oberstedt S, Sajó-Bohus L, Sükösd C, Tóth G, Vajda N: *Radon variations in a Hungarian village*, *Environ Geol* 28:123-127, 1996
- Kasztovszky Z, Sajó-Bohus L, Fazekas B: *Parametric changes of radon (^{222}Rn) concentration in ground water in North-eastern Hungary*. *J Environ Radioact*, *In press*

DR. KÁLDI KRISZTINA (1998)

Elektrogén H^+ -transzportút jellemzése limfocitákban

Témavezető: Dr. Ligeti Erzsébet, egyetemi tanár (Program: 2)

Munkám célja a fagocita sejtekben karakterizált elektrogén H^+ -leadási út és a sejtek mikrobicid tevékenységében kulcsfontosságú szerepet betöltő NADPH-oxidáz funkcionális és strukturális kapcsolatának jellemzése volt. A kérdés megközelítése céljából megvizsgáltam, hogy limfocitákban, amelyekről nem ismert, hogy szuperoxidot termelnének, kimutatható-e egy, a fagocitákban található elektrogén H^+ -transzportút.

A sejtek plazmamembránján keresztül zajló H^+ -mozgást az intracelluláris pH változásainak mérése alapján követtem. Ezzel a módszerrel sikerült kimutatni egy elektrogén H^+ -leadási út létezését perifériás limfocitákban és tonzilláris T és B sejtekben. A jellemzett transzportfolyamat arachidonsavval és más telítetlen zsírsavakkal, az intracelluláris pH csökkentésével, ATP-vel és lizofoszfátidsavval (valószínűleg receptoron keresztül hatás révén), valamint DCCD-vel aktiválható, Cd^{2+} -nal, Zn^{2+} -nal és néhány egyéb kétértékű kationnal gátolható volt. A leírt sajátságok alapján valószínű, hogy limfocitákban és fagocitáló sejtekben hasonló, esetleg azonos transzportmolekulán keresztül zajlik a H^+ -leadás. A perifériás limfocita preparátumban szuperoxidtermelés nem volt aktiválható és a sejtekben nem volt kimutatható a NADPH-oxidáz enzimkomplexének két citoszolikus komponense sem. Ez arra utal, hogy a H^+ -mozgás létrejöttének nem feltétele az oxidáz molekula aktív komplexének összeépülése. T limfociták az oxidáz membránkomponensével, a citokróm b558 molekulával sem

rendelkeznek. Ennek alapján megállapíthattuk, hogy az elektrogén H⁺-transzport strukturálisan is független a NADPH-oxidáz molekulakomplexétől.

- Kaldi K, Neupert W: *Protein translocation into mitochondria. Biofactors* 8:221-224, 1998
- Kaldi K, Bauer MF, Sirrenberg C, Neupert W, Brunner M: *Biogenesis of Tim23 and Tim17, integral components of the TIM machinery for matrix-targeted preproteins. EMBO J* 17:1569-1576, 1998
- Geiszt M, Szeberenyi JB, Kaldi K, Ligeti E: *Role of different Ca²⁺ sources in the superoxide production of human neutrophil granulocytes. Free Rad Biol Med* 26:1092-1099, 1999

DR. KATONA ISTVÁN (2000)

A CB1 cannabinoid receptor lokalizációja és hatása a hippocampális neuronhálózatokban

Témavezető: Dr. Freund Tamás, az MTA tagja (Program: 1)

A 90-es években a cannabinoidok kutatása robbanásszerű fejlődésen ment keresztül. A lendület fő oka, hogy sikerült körvonalazni a szervezet belső cannabinerg rendszerének alapvető felépítését. A cannabinoid receptorok és az endocannabinoidok felfedezése után a következő lépés a cannabinoidok viselkedésre gyakorolt hatásának és az agyi endogén cannabinoid rendszer élettani szerepének megértéséhez az lehet, hogyha sikerül tisztázni, a cannabinoidok pontosan hol és hogyan befolyásolják a neuronhálózatok működését.

Mivel a cannabinoidok egyik legjellegzetesebb viselkedési hatása a tanulási és az asszociációs folyamatok megzavarása, ezért célul tűztük ki, hogy felderítsük a hippocampusban a CB1 cannabinoid receptor pontos celluláris és szubcelluláris lokalizációját és hatását a GABAerg transzmisszióra. Kísérleteinkben sikerült feltárnunk, hogy rágcsősekké hipocampusában a CB1 receptort a cholecystokinin-immunreaktív interneuronok expresszálják és a receptor preszinaptikusan található e sejtek axonvégződéseiben. A CB1 receptor preszinaptikus lokalizációja nem korlátozódik a központi idegrendszerre, mivel sikerült kimutatnunk, hogy a tüdőben a szimpatikus axonokon szintén preszinaptikusan fordul elő. A CB1 receptor aktivációja hippocampus szeletpreparátumban meggátolta a GABA felszabadulását az axonvégződésekből és ennek következtében csökkent a poszt-szinaptikus sejtekre érkező gátló poszt-szinaptikus áramok amplitúdója. Ezzel párhuzamosan, a CB1 receptor aktivációja csökkentette a gamma-oszcilláció erősségét is. Emberi hippocampuson végzett anatómiai és farmakológiai kísérleteink pedig igazolták, hogy a CB1 receptor celluláris és szubcelluláris lokalizációja, valamint negatív hatása a GABA felszabadulására hasonló a patkányban tapasztaltnak.

Ennek alapján tehát megállapíthatjuk, hogy a preszinaptikus CB1 cannabinoid receptor a GABAerg szinaptikus folyamatok megzavarásával megváltoztathatja a hippocampális aktivitásmintázatokat, amely háttérben állhat az emberben és kísérleti állatokban egyaránt tapasztalható jellegzetes cannabinoid hatásnak a tanulási és az asszociációs folyamatokra.

- Katona I, Sperlág B, Sík A, Kőfalvi A, Mackie K, Freund TF: *Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. J Neurosci* 19:4544-4558, 1999
- Katona I, Sperlág B, Maglóczy Z, Sántha E, Kőfalvi A, Czirják S, Mackie K, Vizi ES, Freund TF: *GABAergic transmission and network oscillations. Neuroscience, In press*
- Calignano A, Katona I, Desarmaud F, Giuffrida A, La Rana G, Mackie K, Freund TF, Piomelli D: *Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. Nature, In press*

DR. KELLER ÉVA (1997)

A kalcium reguláció és kontrakciós válasz a szívbetegségek különböző állatmodelljeiben

Témavezető: Dr. Juhász-Nagy Sándor, egyetemi tanár (Program: 4)

Izometrikusan összehúzódó papilláris izmot fagyasztottunk a szív ciklus különböző fázisaiban (kontrakció, relaxáció) a kontrakciós funkciók mérése után, pozitív inotróp szerekllel való kezelés előtt és után. Ugyanezen papilláris izmon elektronsugaras mikroanalízissel (EPMA) mértük a kalcium szintet. Ez lehetővé tette a szívhipertrófiával járó funkcionális állapotváltozások és a sejten belüli

organellumok – miofibrillumok (A-band), mitokondrium (MT), szarkoplazmás retikulum (SR) – Ca^{2+} regulációjában bekövetkező változások párhuzamos összehasonlítását.

A modellként használt kardiomiopátiás hörcsögnél a papilláris izom kontraktilis funkciója mind a pozitív inotrópiás szer (Bay K 8644) hatására, mind anélkül csökkent. Az EPMA adatok alapján megállapítottuk, hogy a kontrakcióhoz szükséges Ca^{2+} mennyisége csökkent, vagyis az eredmények nem támasztották alá, hogy a sejtek kalciummal elárasztottak.

Magasvérnyomásos hipertrófiában, spontán magasvérnyomásos patkányoknál már 26 hetes korban csökkent izomfunkció volt kimutatható pozitív inotrop szerre (isoproterenol), de nem észleltünk elváltozást a szívizom sejtek kalcium regulációjában. A 76 hetes állatokat az izomfunkció további romlása jellemezte a Na^+ homeostasis károsodása mellett, azonban az SR kalcium regulációja nem mutatott károsodást.

- Keller É, Moravec CS, Bond M: *Abnormalities in calcium regulation by the sarcoplasmic reticulum in cardiomyopathic hamster hearts. Scanning 16:21-22, 1994*
- Keller É, Moravec, CS, Bond M: *Altered subcellular calcium regulation in papillary muscles from cardiomyopathic hamsters. Am J Physiol 268:1875-1883, 1995*
- Keller É, Bond M, Moravec CS: *Progression of left ventricular hypertension does not change the sarcoplasmic reticulum store in the spontaneously hypertensive rat heart. J Mol Cell Cardiol 29:461-469, 1997*

DR. KISS JÁNOS (1997)

Szabályozási mechanizmusok a hippocampusz noradrenalin felszabadulásában

Témavezető: Dr. Vizi E. Szilveszter, egyetemi tanár (Program: 1)

A limbikus rendszer részét képező hippocampus alapvető szerepet játszik számos nagyjelentőségű agyi funkció (pl. tanulás, memória) ellátásában. Neuroanatómiai felépítésének egyik fontos eleme a locus coeruleusból érkező noradrenerg beidegzés, mely dúsan behálózza az egész hippocampust, így az agyterület egyik legfontosabb szabályozó jellegű neurotranszmitter rendszerének tekinthető. A hippocampus noradrenalin (NA) felszabadulását számos tényező befolyásolja. Munkánkban ezek közül az α_2 -adrenoceptorok, a nikotin agonisták és a nitrogénmonoxid (NO) szerepét vizsgáltuk.

A felszabaduló NA mennyiségének egyik fontos szabályozója a preszinaptikusan elhelyezkedő α_2 -adrenoceptorokon keresztül érvényesülő negatív visszacsatolás. Altípus-specifikus antagonisták felhasználásával megállapítottuk, hogy a folyamatért felelős autoreceptorok patkány hippocampusában az α_{2D} , újabb elnevezés szerint $R\alpha_{2A}$ -altípushoz tartoznak. A nikotin agonista szerek serkentik a hippocampalis NA felszabadulást. A hatást neuronális nikotinreceptorok közvetítik, melyek preszinaptikusan találhatóak a noradrenerg végkészülékeken. Megállapítottuk, hogy a DMPP, eltérően a többi agonistától, nemcsak e nikotinreceptorokon keresztül, hanem a NA uptake rendszer megfordítása révén is képes fokozni a NA felszabadulást. Végezetül a NO szintetáz gátló 7-nitroindazollal folytatott kísérleteink azt mutatják, hogy az idegsejtek által termelt NO gátolni képes a NA uptake carrier közvetítette NA felszabadulást.

A hippocampalis NA felszabadulást szabályozó tényezők megismerése kevesebb mellékhatással rendelkező szerek kifejlesztését teszi lehetővé, és új típusú kezelési stratégiák neurokémiai alapját képezheti.

- Kiss JP, Vizi ES: *Synaptic and non-synaptic neurotransmitters in the extracellular space: the scope of microdialysis technique. Neurobiol 3:189, 1995*
- Kiss JP, Sándor NT, Vizi ES: *The nitric oxide synthase inhibitor L-nitro-arginine-methyl-ester decreases the striatal dopamine release in rat. Pharmacol Res 31:S58, 1995*
- Kiss JP, Zsilla G, Mike A, Zelles T, Tóth E, Lajtha A, Vizi ES: *Subtype specificity of the presynaptic alfa2-adrenoceptors modulating hippocampal norepinephrine release in rat. In press*

DR. KOMOROWICZ ERZSÉBET (1999)

Fibrinolitikus enzimek aktivitása és szabályozása statikus és áramlásos körülmények között

Témavezető: Dr. Machovich Raymund, egyetemi tanár (Program: 15)

Fibrinolízis során a fibrin enzimatisz hasítással vízben oldható degradációs termékekké alakul, melyért általában a plazmint teszik felelőssé. A plazmin kétláncú szerin-proteáz, könnyű lánc tartalmazza a proteáz domént, nehéz lánc pedig öt kringle struktúrárt. A neutrofil granulocita elasztáz egyrészt önmagában is oldja a fibrint, másrészt közreműködik a miniplazmin keletkezésében, mely a proteáz domén mellett csak az ötödik kringle struktúrárt tartalmazza. A kringle₅ domén fibrinolízisben betöltött szerepének tanulmányozásához jellemeztük a mikroplazmin, egy kringle nélküli plazminszármazék fibrinolitikus aktivitását és inaktivációját plazma proteáz inhibitorokkal, és összehasonlítottuk a plazminnal, miniplazminnal. SDS-poliakrilamid gélelektroforézis alapján a plazmin, a miniplazmin, és a mikroplazmin hatására azonos méretű fibrin degradációs termékek keletkeznek. A három proteáz fibrin iránti affinitása hasonló (K_M 0.12-0.21 μ M), de a mikroplazmin katalitikus konstansa (0.0076 s^{-1}) kisebb, mint a miniplazminé és a plazminé (0.048 s^{-1} és 0.064 s^{-1}). A mikroplazmint inaktíválja a plazmin inhibitor és az antitrombin ($k'' = 3.9 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$ és $1.4 \times 10^3 M^{-1} s^{-1}$). Eredményeink alapján a kringle₅ domén fontos szerepet játszik a fibrinolízis hatékonyságában. Az áramlás fibrinolízisre gyakorolt hatásának tanulmányozásához két új modellt fejlesztettünk ki. A fibrin felszínén áramló plazmin és miniplazmin fibrinolitikus hatékonysága hasonló, az elasztázé 10-szer alacsonyabb. Az áramlási sebesség növelésével az alvadék oldódása valamennyi enzim esetében gyorsul. A fibrinbe zárt plazminnal, miniplazminnal történő degradáció során az alvadékok az oldódás korai stádiumában darabokra esnek, a szétesésig eltelt idő az áramlási sebesség növelésével csökken. A bezárt elasztázzal történő alvadékolás viszont végig egyenletes. Az *in vitro* megfigyelt alvadékszétesés emlékeztet az *in vivo* embóliára.

- Kolev K, Tenekedjiev K, Komorowicz E, Machovich R: *Functional evaluation of the structural features of proteases and their substrate in fibrin surface degradation*. *J Biol Chem* 272:13666-13675, 1997
- Komorowicz E, Kolev K, Léránt I, Machovich R: *Flow rate-modulated dissolution of fibrin with clot-embedded and circulating proteases*. *Circ Res* 82:1102-1108, 1998
- Komorowicz E, Kolev K, Machovich R: *Fibrinolysis with Des-kringle derivatives of plasmin and its modulation by plasma protease inhibitors*. *Biochemistry* 37:9112-9118, 1998

DR. KOVÁCS GÁBOR (1999)

Növekedési hormonok szerepe az urémiás növekedési zavar kezelésében

Témavezető: Dr. Rosivall László, egyetemi tanár (Program: 8)

A krónikus veseelégtelenségben ill. a hosszútávú glucocorticoid (GC) kezeléskor észlelt növekedési zavar hátterében, számos egyéb tényező mellett, a GHRH-GH-IGF-I tengely zavart működése is fontos szerepet játszik. Jelen értekezésben a növekedési hormon (GH) és az insulin-like growth factor-I (IGF-I) pathomechanizmusbeli és terápiás szerepét vizsgáltuk különböző katabolikus állapotokban. Kísérletes állatmodellekben tanulmányoztuk az urémiás növekedési zavar kialakulásának okait, a hormonok rövid- és hosszú távú hatásait a hossz- és súlynövekedésre, a különböző szervek működésére és a szervezet anyagcseréjére GC kezelés mellett és anélkül.

Eredményeink a következőkben foglalhatók össze: Urémiában a növekedési hormonok iránt perifériás rezisztencia alakul ki. A GC-ok növekedést gátló hatásában a csökkent GH elválasztás és a csont növekedési zónájának zavart működése is szerepet játszik. A GH és kisebb mértékben az IGF-I kezelés – a korábbi adatokkal ellentétben – ellensúlyozza a GC-ok növekedést gátló hatását, még olyan fokozott katabolikus állapotban is, mint az urémia. A GH és az IGF-I kombinációjával érhető el a maximális növekedést fokozó hatás, mivel a két hormon anabolikus hatása additív módon összegződik. Az IGF-I hypoglikémiás hatását az egyidejű GH kezelés jelentősen csökkenti. A GH és IGF-I hormonok vesénövekedést serkentő hatásában a hypertrophia mellett hyperplasiás elemek is szerepet játszanak. A vese szövetében és funkciójában e hormonok hosszú távú adagolása mellett sem észlelhetők negatív, az alapbetegség progresszióját jelentő változások. Az elektrolitház-

tartásban, a csont- és az általános anyagcserében nem észlelhetők súlyos mellékhatások a hormonkezelések alatt. Összefoglalva, a GH és az IGF-I kezelés, különösen kombinációban, eredményes és jól tolerálható az urémiás és a szteroidok okozta növekedési zavar ellensúlyozására.

- Kovacs G, Fine RN, Worgall S, Schaefer F, Hunziker EB, Skottner A, Mehls O: Growth hormone prevents steroid-induced growth depression in health and uremia. *Kidney Int* 40:1032-1040, 1991
- Mehls O, Irzyniec F, Ritz E, Eden S, Kovacs G, Klaus G, Floege J, Mall G: Effects of rhGH and rhIGF-I on renal growth and morphology. *Kidney Int* 44:1251-1258, 1993
- Kovacs GT, Kovacs J, Oh JMayer C, Hunziker EB, Zapf J, Mehls O: The growth promoting effects of growth hormone and IGF-I are additive in experimental uremia. *Kidney Int* 49:1413-1421, 1998

KŐSZEGINÉ DR. SZALAI HILDA (2000)

Gyógyszermolekula-ligandumok higany(II)-kompleképződési és protonálódási egyensúlyainak tanulmányozása és alkalmazásai – Gyógyszeranalitikai módszerfejlesztések

Témavezető: Dr. Barcza Lajos, egyetemi tanár (Program: 11)

Munkánk során négy kéntartalmú gyógyszermolekula, a penicillamin, az acetilcisztein, a kaptopril és a metimazol protonálódási és higany(II)-kompleképződési egyensúlyait tanulmányoztuk. Ditizon kompetitív ligandumot alkalmazó folyadék-folyadék extrakciós módszert dolgoztunk ki a rendkívül stabil 1:2 Hg(II)-tiol komplexek stabilitási állandóinak mérésére. Kvantitatív Raman-spektroszkópiás és pH-metriás vizsgálatokkal elsőként bizonyítottuk az 1:3 Hg-tiol összetételű részecskék keletkezését és meghatároztuk azok stabilitását. A metimazol Hg(II) komplexegyensúlyainak követésére higanyelektrodot alkalmazva kiszámítottuk az 1:2, valamint az irodalom által még le nem írt 1:3 és 1:4 komplexek stabilitási állandóit. A négy független módszerrel kapott eredmények alapján megállapítottuk, hogy a több funkcióval rendelkező ligandumoknak mely csoportjai vesznek részt a komplexképzésben.

Más ligandumokra is érvényes összefüggést találtunk a ligandumok tiolat csoportjainak bázikussága és az 1:2 Hg-ligandum komplexek stabilitása között. Párhuzamos protonálódási egyensúlyokra vonatkozó számítások alapján potenciometriás módszert dolgoztunk ki a hagyományos módon egymás mellett nem titrálható hasonló erősségű gyenge savak meghatározására. Ugyancsak megvizsgáltuk annak az elméleti és gyakorlati lehetőségét, hogy gyenge savak titrálási pontpárjaiban az üvegelektrod által standardizált körülmények között mért potenciálkülönbségek alapján milyen feltételek mellett határozható meg a sav koncentrációja, pK-ja ill. a cella gyakorlati S értéke a pH ismerete nélkül.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben gyógyszerkönyvszerkesztéssel és gyógyszerértörzskönyvezéssel kapcsolatos analitikai és biofarmáciai kutatások részeként a penicillammal végzett vizsgálatok eredményeit is felhasználva kidolgoztuk penicillinszármazékok merkurimetriás tartalmi meghatározásának és szennyezésvizsgálatának azt a változatát, amely a Ph.Hg.VII. hivatalos módszere lett. Megvizsgáltuk továbbá a glükóz-oxidáz-enzimet tartalmazó amperometriás enzimelektrod gyógyszeranalitikai alkalmazásának lehetőségét a dextránt is tartalmazó glükózinfúziók hatóanyag-tartalmának meghatározásában.

- Kőszeginé Szalai H, Paál T, Juhász Zoltán, Fazekas E: A merkurimetriás penicillin meghatározás új változata és reakciómechanizmusa. *Acta Pharm Hung* 55:266, 1985
- Kőszegi-Szalai H, Paál TL: Equilibrium studies of mercury(II) complexes with penicillamine. *Talanta* 48:393-402, 1999
- Kőszegi-Szalai H, Paál TL, Barcza L: Comparative studies on the complex-formation equilibria of mercury(II) with acetylcysteine and captopril. *Z Phys Chem* 214:45-54, 2000

DR. KRISKA TAMÁS (1998)

A fotodinamikus terápia szabadgyökös folyamatainak mechanizmusa

Témavezetők: Dr. Gál Dezső, egyetemi tanár; Dr. Blázovics Anna, tudományos főmunkatárs (Program: 7)

A fotodinamikus terápia (FDT) az onkológia egy új, gyorsan fejlődő ága. A beteg szervezetébe juttatott fényérzékenyítő vegyületet a daganatos sejtekben történő felhalmozódása után lézerefénnyel besugározzák, olyan fotokémiai folyamatokat indukálva, melyek a rákos sejtek pusztulását eredményezik. A folyamat mechanizmusáról azonban kevés információval rendelkezünk, ami pedig elengedhetetlen új, az eddigieknél hatékonyabb fotoszenzibilizátorok kifejlesztésében. A mechanizmusra vonatkozó hipotézisek közül az egyiket a Központi Kémiai Kutatóintézet Oxidációs Folyamatok Osztályán dolgozták ki, amelynek értelmében a sejtek fiziológiás folyamataiban termelődő natív szabadgyökök direkt kölcsönhatásba léphetnek a fénygerjesztett szenzibilizátor molekulákkal.

Ennek igazolására végeztünk vizsgálatokat négy különböző rendszerben, számítógépes szimuláció, kemilumineszcencia és ESR berendezések segítségével: 1. elvégeztük az új mechanizmus elméleti megalapozását szimulálás és érzékenységi analízis segítségével; 2.-3. modellrendszerekben meghatároztuk a sejt kultúrák által termelt, illetve stabilis szabadgyökök és gerjesztett fotoszenzibilizátor közötti kölcsönhatás jellegét és paramétereit; 4. szolid daganatok gyökkoncentrációinak fotodinamikus kezelés hatására bekövetkező változásainak mérésével igazoltuk a szabadgyökök részvételét a fotodinamikus effektusban.

Az eredmények minden vizsgált rendszer esetében alátámasztották azt a feltevésünket, hogy a gerjesztett triplet szenzibilizátor és natív szabadgyökök közötti kölcsönhatás részt vesz a fotodinamikus effektus kialakításában. A vizsgálatoknak az a jelentősége, hogy elősegítheti az FDT fejlesztésének kulcskérdését jelentő új fotoszenzibilizátorok előállítását.

- Kriska T, Korecz L, Nemes I, Gál D: *Physico chemical modeling of the role of free radicals in photodynamic therapy. III. Interaction of stable free radicals and triplet excites photoensitizer studied by kinetic ESR spectroscopy. Biochem Biophys Res Comm* 215:192-198, 1995
- Kriska T, Maltseva E, Gál D: *In vivo experimental studies on the role of free radicals in photodynamic therapy. II. Photodynamic effect on free radical concentration in mice tumors measured by ESR spectroscopy. Biochem Biophys Res Comm* 223:136-140, 1996
- Kriska T, Jakus J, Keszler Á, Korecz L, Gál D: *Quantitative studies on photodynamic effect. In: Photochemotherapy: Photodynamic therapy and other modalities III. (eds: Berg K, Ehrenberg B, Malik Z, Moan J) Proc. SPIE 3191, 39-49, 1997*

DR. KULKA JANINA (1999)

Alternatív módszerek és alkalmazásuk az emlőpatológiában

Témavezető: Dr. Kádár Anna, egyetemi tanár (Program: 9)

Az emlőrákszűrés bevezetésével előtérbe kerültek az emlő nem tapintható, csupán mammográfiás felvételen vagy egyes esetekben csak ultrahangos felvételen látható elváltozásai. Ezekben az esetekben elengedhetetlen, hogy a műtéti készítmények patológiai vizsgálatának eredményét a klinikai mammográfiás vagy egyéb vizsgálatokkal pontosan összevegyük. Az elváltozások térbeli, három dimenziós szerkezetének vizsgálata és megismerése a klinikai radiológiai ill. a mammográfiás morfológia alapjait tisztázhatja. Ugyanakkor lehetőség nyílik arra is, hogy az egyes elváltozásokról a három dimenziós valósághoz közelebb álló képet alkothassunk.

Az emlő anatómiájának és betegségeinek vizsgálata vastag (1000 mikron) metszetekben ismert volt már e század elején is. Napjainkban Hollandiában, Japánban, az Egyesült Államokban, és Nagy Britanniában különböző munkacsoportok alkalmazzák ezt a technikát az emlőpatológiában. A módszer egyik nagy előnye, hogy a különböző struktúrák közvetlenül térben tanulmányozhatók. A korábbi hiedelemmel ellentétben vizsgálataink rámutattak arra, hogy a vastag metszeteket a patológiai gyakorlatban szokásos többféle festéssel meg lehet festeni, sőt immunhisztokémiai vizsgálatokra is alkalmasak.

A patológus számára új képpalkotó módszerek alkalmazása (mint pl. ultrahang, specimen mammo-gráfia, mikrofokális rtg mikroszkóp) egyes elváltozások részletesebb, ill. más szemszögből történő vizsgálatát és megértését teszi lehetővé. Vizsgálataink során összehasonlítottuk a radiomorfológiai és a pathomorfológiai képet, így lehetővé vált bizonyos radiológiai eltérések morfológiai alapjainak tisztázása.

Az elváltozásokat festett vastag metszetekben vizsgálva olykor újabb, jellemző, adott esetben lényeges differenciáldiagnosztikai jelentést is hordozó tulajdonságaikra derül fény. Emlőhamartomák és ún. sugaras elváltozások esetében a térszerkezet jellegzetességei egyrészt diagnosztikus segítséget nyújtanak, másrészt a radiológiai megjelenés morfológiai magyarázatul szolgálnak.

A szokásostól eltérő mikroszkópos technikák – ultrahang és infravörös – alkalmazása lehetővé teszi, hogy ismert struktúrákat és elváltozásokat más, eddig ismeretlen szemszögből vizsgáljunk. Tekintve, hogy az ultrahanggal ill. infravörös sugárással történő képpalkotó eljárások a klinikai radiológiában elterjedtek, e módszerek alkalmazása a patológiában olyan képpalkotó rendszerek kidolgozását vetíti előre, amelyekben direkt, *in vivo* hisztológiai diagnózis is lehetővé válhat.

- Kulka J, Davies DJ, Sharp S, Farndon JR, Webb AJ, Armstrong JS, Kutt E: *Tetrahedron radiography of microcalcifications of comedo ductal carcinoma in situ: three-dimensional assessment of surgical excision. The Breast* 4:117-121, 1995
- Kulka J, Davies DJ, Chinyama CN: *Benign and malignant stellate breast lesions: structural differences in 5 µm sections and thick tissue slices, Anticancer Res* 16:3965-3970, 1996
- Kulka J, Davies DJ: *Breast Cancer: Pathology. In: Oxford Textbook of Oncology, 2nd ed. (eds: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot J-C) Oxford University Press, 1998*

DR. LÁSZLÓ ANDRÁS (1999)

A felső gasztrointesztinális vérzések etiológiája és klinikuma
Témavezető: Dr. Machovich Raymund, egyetemi tanár (Program: 15)

Nemzetközi, multicentrikus (Boston, Stockholm, Budapest) eset-kontroll tanulmányunkban 574 felső gasztrointesztinális vérzésben (FGIV) szenvedő beteg és 1159 kontroll adatainak feldolgozásával a különböző non-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), calcium-csatorna blokkolók (CCB), az alkohol-és kávé fogyasztásának, valamint a dohányzásnak FGIV-t okozó relatív kockázatát határoztuk meg. Összehasonlítottuk a FGIV-ek klinikumát NSAID-et szedő és nem szedő betegekben, arra keresve a választ, hogy különálló kórkép-e az NSAID-ek okozta fekélybetegség, és megvizsgáltuk a FGIV-ek klinikai képét a három vizsgált régióban.

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy valamennyi NSAID károsítja a gasztroduodenális nyálkahártyát, és ezáltal fokozza a FGIV kockázatát. A kockázat dózisfüggő, és különböző az egyes NSAID-ek esetében: legnagyobb a piroxicam (multivariáns relatív kockázat [MVRK]: 18,0), legkisebb az ibuprofen (MVRK: 1,1) esetében. Kimutattuk, hogy a calcium-csatorna blokkolók nem növelik a FGIV relatív kockázatát. Az alkohol fogyasztása heti 27 italig (1 ital kb. 15 – 20 g alkoholnak felel meg) nem, e felett azonban már fokozza a FGIV kockázatát (heti 34 ital felett a MVRK: 5,4). A dohányzás már napi 15 szál cigaretta esetén fokozza a vérzés rizikóját, és a dohányzás mértékének növekedésével nő a kockázat is (napi 35 cigaretta felett a MVRK: 5,5). Ezzel szemben kávé fogyasztása még napi 5 adag esetén sem növeli a FGIV rizikóját.

Megállapítottuk, hogy az NSAID-et szedő, és FGIV-ben szenvedő betegek átlagos életkora magasabb, mint az NSAID-et nem szedőké, míg a két csoport nemi megoszlása egyforma volt. Nem találtunk különbséget a „szedők” és „nem-szedők” között a vérzés megjelenési formája (hematemézis ill. meléna), és a vérzés forrása (gyomor ill. duodenum), valamint a vérzést megelőző tünetek és panaszok előfordulása és gyakorisága tekintetében. Nagyobb számú „szedő” részesült transzfúzióban, azonban a sebészeti beavatkozások aránya a két csoportban azonos volt.

A FGIV-ek klinikumát a három vizsgált régióban összehasonlítva megállapítottuk, hogy különbségek vannak a vérzés forrásának lokalizációjában (Magyarországon több a nyombélfekélyből eredő vérzés), az alkalmazott transzfúzió mennyiségében (Magyarországon a legkevesebb), és a halálozási arányokban (Magyarországon a legmagasabb).

Megállapításaink alapján a klinikai gyakorlat számára a legfontosabb következtetés, hogy az NSAID-

ek közül elsőként a legkevésbé toxikus szer választandó, a legkisebb hatásos dózisban. Igen figyelemre méltónak találtuk a FGIV-t megelőzően tünet- és panaszmentes betegek mindhárom régióban észlelt magas arányát, függetlenül attól, hogy szedtek NSAID-et vagy sem. A fokozott rizikójú betegeket még teljes tünetmentesség esetén is fokozott gondossággal kell ellenőrizni (pl. széklet occult vérzés irányában). Eredményeink alapján úgy véljük, hogy az NSAID okozta fekélybetegség nem tekinthető önálló entitásnak, és nem különbözik lényegesen a „konvencionális“ fekélybetegségtől.

- Laszlo A, Kelly JP, Kaufman DE, Sheehan JE, Retsagi G, Wiholm BE, Koff RS, Sundstrom A, Shapiro S: *Clinical aspects of upper gastrointestinal bleeding associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Am J Gastroenterol 93:721-725, 1998*
- Kelly JP, Laszlo A, Kaufman DW, Sundstrom A, Shapiro S: *Major upper gastrointestinal bleeding and the use of calcium channel blockers. Lancet 353:559, 1999*
- Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS, Shapiro S: *The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. Am J Gastroenterol 94:3189-3196, 1999*

DR. LENDVAI BALÁZS (1998)

A kémiai ingerületátvitel preszinaptikus szabályozása a striatumban és a hippocampusban

Témavezető: Dr. Vizi E. Szilveszter, egyetemi tanár (Program: 1)

Kísérleteinkben a neurotranszmitterek (dopamin, szerotonin) felszabadulásának preszinaptikus modulációját vizsgáltuk izolált agyszeleteken. Eredményeink szerint a dopamin nemcsak az opioid peptidok szintézisét befolyásolja a striatumban, hanem az endogén opioid peptidok felszabadulását is képes gátolni a lokális neuronhálózatban. Adatokat kaptunk arra is, hogy μ és δ opioid receptorok preszinaptikusan helyezkednek el a receptív idegsejteken a striatumban, és corticostriális glutamaterg inputnak is szerepe van az opiát antagonisták hatásának mediálásában. A nitrogénmonoxidot vizsgáló kísérleteink eredményei alapján azt mondhatjuk, hogy endogén módon felszabaduló NO vesz részt a striatalis dopamin felszabadulás szabályozásában, egy NMDA típusú, glutamát receptor által mediált folyamat során.

A hippocampusban, amennyiben a neuronokba történő szerotonin felvétel iránya megfordul, és a transzmitter kiáramlása következik be, a hipotermiának a transzmitter felszabadulás gátlását kell eredményeznie. Kísérleteinkben a nikotin agonistaként ismert lobelin szerotonin felszabadulást kiváltó hatása gátolható volt 7°C-on tartva a perfúziós oldatot, ami a transzporter transzmitter felszabadulásban játszott direkt szerepére utal. Ezzel szemben, DMPP-kiváltott 5-HT felszabadulás esetében a hideg hatása potenciózó volt, ami megfelel a hagyományos modellnek: nAChR ingerlés \rightarrow transzmitter felszabadulás \rightarrow transzmitterek visszavétele a transzporter által, ez utóbbi pedig egy hideg-érzékeny protein-mediált folyamat. Eredményeink a nikotin receptorok neuromodulátoros hatásmechanizmusainak heterogenitását tárták fel a hippocampusban, és rávilágítanak a monoamin transzportereknek a transzmitter felszabadulásban játszott fontos szerepére. A két nikotin receptor agonista nem azonos mértékben volt érzékeny mecamylaminra, egy szelektív nikotin receptor agonistára, míg DMPP hatását gátolni lehet vele, a lobelin hatása nem volt befolyásolható az antagonistával. Mindez, együtt a jelenség extracelluláris kalcium inszenzitivitásával, az eddig leírt, és általánosnak gondolt nikotin receptor aktiválástól eltérő mechanizmusok meghatározó szerepére utal a nikotin agonista által kiváltott preszinaptikus szerotonin felszabadulásban.

- Hasko G, Szabo C, Nemeth ZH, Lendvai B, Vizi ES: *Modulation by dantrolene of endotoxin-induced interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production in vivo and in vitro. Brit J Pharmacol 124:1099-1106, 1998*
- Gaborjan A, Lendvai B, Vizi ES: *Neurochemical evidence of dopamine release by lateral olivocochlear efferents and its presynaptic modulation in guinea-pig cochlea. Neuroscience 90:131-138, 1999*
- Vizi ES, Lendvai B: *Side effects of nondepolarizing muscle relaxants: relationship to their antinicotinic and antimuscarinic actions. Pharmacol Ther 73:75-89, 1999*

DR. LUMNICZKY KATALIN (2000)

Ionizáló sugárzás és retrovírus fertőzés szerepe a daganatok kialakulásában

Témavezető: Dr. Köteles György, egyetemi tanár (Program: 6)

Munkánkban három kísérleti modellben vizsgáltuk az öröklött genetikai tényezők, az ionizáló sugárzások és a retrovírus fertőzés szerepét a daganatok kialakulásában.

Első rendszerünkben egereket γ -sugárzással sugaraztunk be a magzati életben. Nyomon követtük a tumor incidencia alakulását, valamint vizsgáltuk a daganatokban kialakuló molekuláris elváltozásokat. A tumor incidencia dóziszfüggően növekedett. A leggyakrabban a májban, limfoid szervekben, tüdőben és uterusban alakultak ki daganatok. Jellemző volt a *p53* és *Ras* gének pontmutációinak tumor specifikus megjelenése, valamint a *p53* és *Mts* tumor szupresszor gének allélvesztése. Csak a tüdődaganatokban tudtunk olyan elváltozásokat kimutatni, amelyek gyakorisága eltérő volt a spontán és a besugárzás által okozott daganatokban. Ez felveti annak lehetőségét, hogy tüdő tumorokban az ionizáló sugárzás a spontán karcinogenezistől eltérő onkogén mechanizmusokat aktivál.

Második kísérleti modellünkben az örökletes hatások, az ionizáló sugárzás és a retrovírus fertőzés kombinált daganatkeltő szerepét vizsgáltuk olyan egér preoszteoblaszt sejtekben, amelyekben az egyik vagy mindkét *p53* allél kiesett. A kísérletek során a sejteket α -sugárzással besugaraztuk és/vagy retrovírussal fertőztük. Vizsgáltuk a sejtek transzformációját morfológiai és funkcionális kritériumok alapján. A retrovírus fertőzésnek volt a legjelentősebb transzformáló hatása. A *p53* gén károsodása megnövelte a sejtek érzékenységét a retrovírus transzformáló hatása iránt. A vírusfertőzött *p53* heterozigóta sejtek esetében nem tudtunk olyan klonális vírus integrációt kimutatni, amelyet összefüggésbe lehetett volna hozni a sejtek transzformált fenotípusával. Ezzel szemben a transzformálódott *p53* knock-out sejtek esetében azonos vírus integrációt figyeltünk meg. Ez arra utalhat, hogy a *p53* működés részleges kiesése nem, de teljes kiesése lehetővé teszi preferenciális vírusintegrációs helyek kialakítását. Az α -sugárzás ebben a rendszerben nem rendelkezett jelentős önálló transzformáló hatással.

Harmadik kísérleti modellünkben az egér leukémia vírusok limfóma és oszteoszklerózis kiváltó képességeit tanulmányoztuk. Munkánkban kimutattuk, hogy NMRI egerekben az RFB ekotrop egér leukémia vírus jelentős limfóma és oszteoszklerózis indukáló képességgel rendelkezik. Az oszteoszklerózis a fertőzést követően igen hamar megjelenik, és hónapokkal megelőzi a limfómák kialakulását. Így valószínűleg a két kórfolyamat egymástól függetlenül alakul ki a vírus eltérő patogén hatásainak eredményeképpen.

- Lumniczky K, Sáfrány G: *Simultaneous isolation of both RNA and DNA from many small tissue samples. Acta Biol Hung* 48:253-257, 1997
- Lumniczky K, Antal S, Unger E, Hidvégi EJ, Sáfrány G: *Oncogenic changes in murine lymphoid tumors induced in utero exposure to ionizing radiation. Radiat Oncol Invest* 5:158-162, 1997
- Lumniczky K, Antal S, Unger E, Wunderlich L, Hidvégi EJ, Sáfrány G: *Carcinogenetic alterations in murine liver, lung and uterus tumors induced by in utero exposure to ionizing radiation. Mol Carcinogen* 21:100-110, 1998

DR. MALOMVÖLGYI BÉLA (1996)

Az érendothel szerepe a captopril relaxáns hatásában izolált renális erekben

Témavezető: Dr. Magyar Kálmán, egyetemi tanár (Program: 11)

Az érendothel számos relaxáns és antiaggregációs hatású anyagot (pl. EDRF/NO, PGI₂) termel. A vazóaktív anyagok (pl. Bk) egy része az endothel eredetű faktorok felszabadításával, indirekt módon fejt ki hatását az érműködésre. A NO szerepét vizsgáltuk a Bk és az ACh hatásmódjában kutyából és nyúlból származó renális artéria érgyűrűkben és perfundált vesékben. Eredményeink azt bizonyítják, hogy az endotheliális NO-nak jelentős, de nem kizárólagos szerepe van a renális erek tónusának szabályozásában és az endothelfüggő relaxánsok hatásmódjában. Az indomethacinnal végzett kísérleteink arra utalnak, hogy a ciklooxigenáz-termékek értónust szabályozó szerepe a

kutyavese nagy és rezisztencia ereiben eltér egymástól. A lokális renin-angiotenzin és kallikrein-kinin rendszerekre kifejlesztett hatások révén az angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) gátlók közvetlenül befolyásolják az értónust. Ennek tisztázására az endogén (szöveti) Bk és a NO szerepét vizsgáltuk néhány ACE gátló (lisinopril, enalapril) érhatásában. A captopril (és egyéb ACE-gátlók) értónusra kifejlesztett hatását teszteltük intakt és roncsolt endothelű renális artéria érgyűrűkben, enzim-gátlók (pl. indomethacin) és receptor-antagonisták jelenlétében (pl. HOE-140). Legjelentősebb felismerésünk az volt, hogy a captopril Bk-mediált endothel (NO)-függő relaxációt váltott ki a renális artéria érgyűrűkben. A captopril feltételezett hatásmódja lehet a szöveti Bk lokális kumulációja vagy közvetlen interakció az endotheliális kinin (B₂) receptorokkal.

- Malomvolgyi B, Hadhazy P, Magyar K: Vasodilator responses in perfused rabbit kidney: the role of endothelium. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 292:131-140, 1988
- Malomvolgyi B, Bunyevacz Z, Hadhazy P, Magyar K. Actions of PGE2 and indomethacin on adrenergic neuroeffector transmission in the rabbit coeliac artery. *Biomed Biochim Acta.* 47:S129-132, 1988
- Malomvolgyi B, Koltai MZ, Hadhazy P, Pogatsa G, Magyar K: Captopril produces endothelium-dependent relaxation of dog isolated renal arteries. Potential role of bradykinin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 330:39-52, 1995

DR. MERKELY BÉLA (1999)

Kamrai ritmuszavarok mechanizmusának experimentális és klinikai vizsgálata

Témavezető: Dr. Juhász-Nagy Sándor, egyetemi tanár (Program: 4)

Az ischaemiás szívbetegség, valamint az egyéb szívizomzatot érintő megbetegedések (cardiomyopathiák) a leggyakoribb úgynevezett idő előtti halálozásokat okozó megbetegedések közé tartoznak. Ezeknek a betegeknek kb. 30-50%-a malignus kamrai arrhythmia következtében hal meg. Az egyes betegségekben előforduló ritmuszavarok kialakulását és fennmaradását elősegítő tényezőket csak kis százalékban ismerjük, a pontos patomechanizmus az esetek nagy részében ismeretlen. A patomechanizmus ismerete jelentős segítséget nyújthat a súlyos kamrai ritmuszavarok terápiájában. Feltételezésünk szerint a membránpotenciál repolarizációjának oszcillációja, a korai és késői utódepolarizáció (EAD, DAD) a hirtelen halálhoz vezető ritmuszavarok kialakulásának egyik fő oka lehet, bár átfogó klinikai elektrofiziológiai vizsgálat ez irányban még nem történt. Vizsgálataink célja, hogy klinikai és kísérleti körülmények között adatokat nyerjünk a súlyos kamrai arrhythmia mechanizmusára vonatkozóan. Experimentális vizsgálataink során célul tűztük ki a monofázisos akciós potenciál (MAP) tartós regisztrálására alkalmas biológiailag kompatibilis, fraktál iridium (Ir), azaz nem polarizáló felszínű elektródák tökéletesítését és validálását. Eredményeink szerint fraktál iridium szerkezetű elektródafelszín esetében a kis elektródavég-gyűrű (tip-ring) távolság és a csúcsi elektródáéval megegyező felszínű indifferens elektróda alkalmazása a MAP jelek regisztrálásához optimális geometriát biztosít. A fraktál Ir-felszínű és az Ag/AgCl elektródákkal regisztrált MAP-görbe alakja és repolarizációs paraméterei, valamint a változó hajtási frekvenciára és antiarrhythmiaszerekre fellépő MAP paraméterváltozások megegyeznek. A fraktál Ir-felszínű elektródával bipoláris érzékelés mellett MAP-görbét, unipoláris érzékelés mellett kamrai kiváltott válaszpotenciált (VER-t) tudtunk elvezetni. Az így nyert kamrai kiváltott válasz megbízhatóan tükrözi a különböző szívfrekvenciák, valamint a repolarizáció időtartamát módosító gyógyszerek hatását az in vivo lokálisan elvezethető akciós potenciálra. További kísérletes vizsgálatainkban MAP regisztrálásával bizonyítottuk, hogy az endothelin-1 (ET-1), egy endogén arrhythmogen hatású peptid direkt arrhythmogen hatással is rendelkezik kutyán, melynek hátterében a MAP időtartamának növekedése és korai utódepolarizáció (EAD) kialakulása áll. Háromdimenziós mapping vizsgálat segítségével bizonyítottuk a fokális mechanizmust a ritmuszavar létrejöttében és fennmaradásában.

Hazánkban először regisztráltunk tartósan MAP-t kontakt technikával klinikai elektrofiziológiai vizsgálat során, és kimutattuk a korai utódepolarizáció patogenetikus szerepét hosszú QT syndroma tartós és intermittáló formájában. Az irodalomban először bizonyítottuk a korai utódepolarizáció kóroki szerepét korai amidaron proarrhythmia esetében.

- Merkely B, Gellér L, Becker R: Endothelin-induced ventricular arrhythmias. In: *Monophasic Action Potentials* (eds: Franz MR, Schmitt C, Zrenner B), pp. 97-117, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1997

- *Merkely B, Lang V, Gellér L, Ströbel J, Kiss O, Juhász-Nagy A, Schaldach M: Simultaneous recordings of the monophasic action potential with silverchloride and Ir-coated electrodes. PACE 21:231-234, 1998*
- *Merkely B, Gellér L, Tóth M, Kiss O, Kékesi V, Solti F, Vecsey T, Horkay F, Tenczer J, Juhász-Nagy A: Mechanism of endothelin-induced malignant ventricular arrhythmias in dogs. J Cardiovasc Pharmacol 31:437-439, 1998*

DR. MÉSZÁROS ZSUZSA (1999)

A szemikarbazid szenzitív aminoszén-dioxidáz szerepe a diabetes mellitus érszövődésének kialakulásában

Témavezető: Dr. Magyar Kálmán, egyetemi tanár (Program: 11)

A szemikarbazid szenzitív aminoszén-dioxidáz enzimek (SSAO) reakciótermékei, a formaldehid, metilglioxál és hidrogénperoxid, citotoxikus hatást fejtenek ki, így elindíthatják vagy súlyosbíthatják az endothelsejtek károsodását, és az atherogenesisist. Célunk az volt, hogy humán vizsgálatokkal támasszuk alá ezeknek az enzimeknek a szerepét a diabetes mellitus érszövődésének kialakulásában. Validált módszert állítottunk be a humán szérumban SSAO aktivitásának mérésére, ¹⁴C-benzilamin szubsztrát felhasználásával. Pozitív korrelációt találtunk az atherosclerosis rizikófaktoraival (pl. BMI, testsúly, trigliceridszint, hyperglikémia, hemoglobin A1c érték) és a szérumban SSAO aktivitása között. Kimutattuk, hogy nem inzulin dependens diabetes mellitusban (NIDDM) a szérumban SSAO aktivitása szignifikánsan emelkedett, különösen a nephropáthiás és retinopáthiás betegekben. Nem inzulin dependens diabeteses betegekben a carotis stenosis szignifikánsan emelkedett SSAO aktivitással társult. Ezek a megfigyelések alátámasztják a szérumban SSAO aktivitás diabeteses micro- és macroangiopathiával való összefüggését. Kontroll személyeken pozitív korrelációt találtunk a szérumban SSAO aktivitása, és az atherosclerosis súlyosságát jellemző arteria carotis communis intima-media vastagság (IMT), valamint a szérumban összkoleszterin-szint között. A carotis plakkok jelenléte is szignifikánsan magasabb szérumban SSAO aktivitással társult. Nem diabeteses, varicositas miatt operált betegekben a vénákban SSAO aktivitása a vizsgált rizikófaktorkok közül egyedül a vércukorszinttel korrelált. Az érfal és szérumban SSAO aktivitása között nem tudtunk kapcsolatot kimutatni. Eredményeink alátámasztják azt a hipotézist, hogy a szérumban SSAO emelkedett aktivitása szerepet játszhat a diabeteses makro- és mikroangiopathia, valamint a humán atherosclerosis kialakulásában. A klinikai gyakorlatban a szérumban SSAO enzimaktivitás mérését az atherosclerosis súlyosságát jellemző biokémiai markerként lehetne hasznosítani.

- *Meszáros Z, Borcsiczky D, Mate M, Tarcali J, Szombathy T, Tekes K, Magyar K: Platelet MAO-B activity and serotonin content in patients with dementia: effect of age, medication, and disease. Neurochem Res 23:863-868, 1998*
- *Meszáros Z, Borcsiczky D, Mate M, Tarcali J, Tekes K, Magyar K: MAO inhibitory side effects of neuroleptics and platelet serotonin content in schizophrenic patients. J Neur Transm Suppl 52:79-85, 1998*
- *Meszáros Z, Szombathy T, Raimondi L, Karádi I, Romics L, Magyar K: Elevated serum semicarbazide-sensitive amine oxidase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus: correlation with body mass index and serum triglyceride. Metab Clin Exp 48:113-117, 1999*

DR. MIKALA GÁBOR (2000)

Szerkezet és működés feszültségfüggő kalciumcsatornáknak

Témavezető: Dr. Spät András, egyetemi tanár (Program: 2)

A feszültségfüggő kalciumcsatorna (VDCC) olyan sok alegységből álló transzmembrán makromolekulák, melyek depolarizáció hatására biztosítják Ca²⁺ ionok bejutását a sejt belsejébe és ezzel lehetőséget nyújtanak a sejt elektromos ingerületének kémiai változásra történő átalakítására. Az értekezésben ismertettem a humán szív VDCC egyes alegységeinek (α_1 , β_2 , β_3) molekuláris klónozását, valamint az izolált klónok strukturális tulajdonságait. Ezt követően összefoglalom az izolált klónok expressziója során szerzett tapasztalatokat, az egyes klónok kódolta fehérjék funkcionális

jellemzőit. A VDCC klónok struktúra és funkció közötti kapcsolatának meghatározása két fő területen került vizsgálatra: a Ca^{2+} -szelektív pórus szerkezete valamint a csatorna szabályozása (foszforiláció, hőmérséklet, redox potenciál, facilitáció/autoreguláció). Az ismertetésre kerülő legfontosabb felfedezések a következők: 1. A normál humán szívizom L-VDCC egyes alegységeinek molekuláris szerkezete. 2. Az L-VDCC α_1 alegysége négy motívumának SS2 glutamátjai alapvető, de nem egyenlő szerepűek az ionszelektivitás fenntartásában. 3. A hármas motívum glutamátja (E1086) kitüntetett szerepű az ionpermeabilitás pH-regulációja szempontjából. 4. Az α_1 alegység karboxiterminális régiója alapvetően meghatározza a csatorna nyitott állapotának valószínűségét, feltehetően e területen keresztül történik a csatorna cAMP-függő foszforiláció általi szabályozása is az autoinhibitor domén gátlásának feloldása révén. Az értekezés utolsó részében ezen felfedezések, illetve következményeinek diszkussziója található.

- Klockner U, Mikala G, Eisfeld J, Iles DE, Strobeck M, Mershon JL, Schwartz A, Varadi G: *Properties of three COOH-terminal splice variants of a human cardiac L-type Ca^{2+} -channel α_1 -subunit*. *Am J Physiol* 272:H1372-1381, 1997
- Eisfeld J, Mikala G, Varadi G, Schwartz A, Klockner U: *Inhibition of cloned human L-type cardiac calcium channels by 2,3-butanedione monoxime does not require PKA-dependent phosphorylation sites*. *Biochem Biophys Res Commun* 230:489-492, 1997
- Mikala G, Klockner U, Varadi M, Eisfeld J, Schwartz A, Varadi G: *cAMP-dependent phosphorylation sites and macroscopic activity of recombinant cardiac L-type calcium channels*. *Mol Cell Biochem* 185:95-109, 1998

DR. MIKE ÁRPÁD (1996)

Kölcsönhatások a transzmitter rendszerek között: noradrenerg, kolinerg és glutamáterg mechanizmusok

Témavezető: Dr. Vizi E. Szilveszter, egyetemi tanár (Program: 1)

Az idegrendszer működésében a szinaptikus kapcsolatokon kívül nagy szerepe van a nem-szinaptikus modulációs kölcsönhatásoknak, különösen ami a homeosztatis, figyelmi, érzelmi állapotnak megfelelő küszöbértékek, hangsúlyok beállítását illeti.

A nem-szinaptikus modulációs kölcsönhatások farmakológiai eszközökkel sokkal könnyebben elérhetők mint a szinaptikus struktúrához kötött funkciók, ezért fontos tanulmányozásuk, a kölcsönhatások hatásmechanizmusának felderítése, a részt vevő receptorok altípusának meghatározása. Munkánkban a hippocampális noradrenerg és kolinerg rendszerek kölcsönhatásait, és azoknak regionális különbségeit tanulmányoztuk. Jellemeztük a noradrenerg autoinhibícióban részt vevő α_2 receptort, a kolinerg úton kiváltott noradrenalin felszabadulásban szerepet játszó nikotin receptort, megállapítottuk a pre- és posztzinaptikus receptorok heterogenitását. Megfigyeltük, hogy az öregedés során tapasztalt α_2 adrenoceptor sűrűségsökkenést a preszinaptikus receptorok funkciócsökkenése kíséri. A plexus myentericuson, mint modellpreparátumon vizsgálva a kolinerg automodulációt, kizártuk a mekamilamin-érzékeny preszinaptikus nikotin receptor jelenlétét.

A glutamát közvetlen és másodlagos hatásai tanulmányozására modellpreparátumunk az embrionális csirke előagyi sejtenyészet volt. Kimutattuk a glutamát agonista kainát által közvetlenül kiváltott (glutamát receptor által közvetített) áramot, valamint azokat a másodlagos hatásokat, amelyek a feszültség-függő ioncsatornák működését változtatják meg. Mind a közvetlen, mind a másodlagos hatásokat gátolni lehetett az új, nonkompetitív AMPA receptor antagonistá 2,3-benzodiazepinek csoportjába tartozó GYKI 52466 és GYKI 53784 vegyületekkel.

- Mike A: *Possible mechanisms of the effect of physostigmine on the facilitation of acetylcholine release in the guinea pig myenteric plexus*. *Brain Res Bull* 34:441-445, 1994
- Vizi ES, Mike A, Tarnawa I: *The functional study of kainate receptors – hopes and doubts*. *Trends Neurosci* 20:396-397, 1997
- Mike A, Dyatlov VA, Vizi ES: *Non-NMDA receptor-mediated modulation of voltage-activated currents in chick neurons*. *Neuroreport*, In press

DR. MILIBÁK TIBOR (2000)

Az üvegtest szerepe a vitreoretinális megbetegedésekben

Témavezető: Dr. Süveges Ildikó, egyetemi tanár (Program: 6)

Az elmúlt évtizedek kutatásai során a retina egyre több betegségében vált nyilvánvalóvá az üvegtest elváltozásainak patogenetikai szerepe. Az üvegtest egyik korszerű vizsgáló módszere a biomikroszkópia, amely lehetővé teszi a szemfenéki betegségek egyszerű és pontos diagnosztikáját, számos betegségben racionalizálja a terápiát.

Eredményeinket a következőkben foglalhatjuk össze: Magyarországon először végeztük az üvegtest tér biomikroszkópos vizsgálatát, és írtuk le a normális és pathológiás alapjelenségeket. *In vivo* demonstráltuk a Cloquet csatorna anatómiáját, az üvegtest gyermekkori szerkezetét, vizsgáltuk a hátsó üvegtesti leválás okozta papillavérzés szindrómáját.

A hátsó üvegtesti leválás szövődményeivel foglalkozó vizsgálataink bizonyították, hogy a biomikroszkópia nagymértékben elősegíti a fenyegető retina leválás eseteinek felismerését, és az ablatio retinae prevencióját. Hosszútávú megfigyeléseink pedig azt mutatták ki, hogy a hátsó üvegtesti leválás kialakulása után a panaszmentes beteg rendszeres ellenőrzése szükségtelen.

A biomikroszkópia általunk követett metodikája jelentősen meggyorsította és leegyszerűsítette a retina leválásban szenvedő beteg szemfenekének műtét előtti vizsgálatát. A módszer előnyét mutatja, hogy a nehezen vizsgálható pseudophakiás retina leválásnál eredményeink az irodalmi adatoknál jobbak. A vitreoretinális kapcsolat feltérképezése növeli a sebészi beavatkozások hatékonyságát is. Ezt bizonyítja, hogy a jelentős proliferatív vitreoretinopathiával nem szövődött és szövődött esetek szétválasztása után az egyébként rossz prognózisú pseudophakiás szemeken nyert műteti eredményeink nem különböznek a phakiás szemeken elérhető nemzetközileg elfogadott eredményektől.

- Milibák T, Süveges I: *Intrapapillary and peripapillary hemorrhage with incomplete PVD*. *Ophthalmology* 103:543, 1996
- Milibák T: *Biomicroscopic evaluation of vitreous conditions in the vitreoretinal interface syndrome*. *Proceedings of the 4th IWC Congress, Kitakyushu city, Japan, 1997*.
- Milibák T, Süveges I: *Complications of sutureless pars plana vitrectomy through self-sealing sclerotomies*. *Arch Ophthalmol* 116:119, 1998

DR. MILOSEVITS JÁNOS (1999)

A hemopoetikus sejtek és az allogén csontvelő-átültetés utáni sejtgeneráció immunológiai jellemzése

Témavezető: Dr. Pálóczi Katalin, egyetemi tanár (Program: 20)

Munkámban két olyan témát vizsgáltam, melyek immunológiai szempontból történő jellemzése fontos lehet a csontvelő-transzplantáció során.

A köldökzsinórvér, mint új őssejt forrás pontosabb immunológiai feltérképezése a mononukleáris sejtek szubpopulációinak monoklonális antitestekkel, kettős illetve hármas immunfluoreszcens módszerrel történő meghatározása alapján történt. Az immunfenotípus vizsgálatok igazolták, hogy az eddig ismert jellemzők mellett a köldökzsinórvér a perifériás vérnél szignifikánsan nagyobb arányban tartalmaz NK és alacsonyabb arányban aktivált és citotoxikus T-sejteket. A köldökzsinórvér mononukleáris sejtjeinek funkcionális vizsgálata a sejtek mitogén és alloantigén stimulussal kiváltott *in vitro* IFN γ , IL-2 és IL-6 termelésének meghatározása alapján történt. A köldökzsinórvér sejtek ún. TH2 típusú cytokin termelése az egészséges kontrollhoz képest szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult. Ezek az eredmények alátámasztják, hogy a köldökzsinórvér-átültetés során éretlenebb T és B sejtek transzplantációja történik, mely hozzájárulhat, hogy enyhébb fokú, vagy teljesen hiányzik a transzplantáció egyik súlyos szövődménye, az akut GVHD. A fentiek mellett klinikai problémát jelent a köldökzsinórvér sejtek fagyasztva tárolás során észlelt károsodása. Ennek okát vizsgálva a CD55 (DAF) GPI-kapcsolt adhéziós molekula expresszióját elemeztük, melynek hiánya esetén a saját komplement általi sejt-autolízis fokozódhat. Eredményeink nem mutattak eltérést a köldökzsinórvér T, B, myeloid és CD34+ progenitor sejtjeinek CD55 expressziójában, így a fagyasztás során

bekövetkező sejtvészesség nem magyarázható ezzel az immunológiai folyamattal.

Az eltérő kondicionáló kezeléseknek a lymphoid sejtek regenerációjára kifejtett hatását Mitobronitol tartalmú (DBM/Ara-C/Cy) és TBI/Cy összetevőjű kondicionáló kezelésben részesült allotranszplantált betegben vizsgáltuk. A perifériás vérben a korai sejtvisszatérés (első három hónap) során a DBM csoportban a CD3+, TCR $\alpha\beta$ +, CD4+ és CD8+ sejtek és az aktivált T sejtek aránya alacsonyabbnak bizonyult, míg szignifikánsan nagyobbak találtuk a TCR $\gamma\delta$ + sejtek arányát. Az eredmények összhangban vannak azzal a klinikai megfigyeléssel, hogy a DBM csoportban kisebb az akut GVHD előfordulási aránya. Az újramegjelenő lymphoid sejtek CD55 molekula expressziójának meghatározása azt igazolta, hogy a T és B sejtek CD55 és CD59 antigén expressziója szignifikánsan csökkent az egészséges kontrollokéhoz képest, ami egyik tényezőként szerepet játszhat az átmeneti, poszt-transzplantációs haemolysis kialakulásában. A Mitobronitol és busulfan szubakut lymphoid toxicitását állatkísérletes rendszerben hasonlítottuk össze. A vizsgálatok alapján a DBM kevésbé toxikusnak bizonyult a lép B sejtekre nézve, és gyorsabb T sejt regenerációt eredményezett. A kondicionáló kezelések összehasonlítása lehetőséget adott egy hazai kifejlesztésű, hazai gyógyszer tartalmazó kezelés pontosabb immunológiai jellemzésére.

- Milosevits J, Reményi P, Intódi Zs, Réti M, Bártai A, Pócsik É, Mihalik R, Petrányi Gy, Pálóczi K: *Immunophenotyping of hemopoietic cells from human cord blood. Scand J Immunol 42:493-500, 1995*
- Milosevits J, Dénes R, Poros A, Reményi P, Bártai A, Barta A, Masszi T, Lengyel T, Jakab K, Földi J, Petrányi Gy, Kelemen E, Pálóczi K: *Lymphocyte subset reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation using radiation-free conditioning regimen for patients with chronic granulocytic leukemia. Int J Hematol 62:27-33, 1996*
- Szebeni J, Barna K, Uher F, Milosevits J, Pálóczi K, Gaál D, Petrányi Gy, Kelemen E: *Comparison of the lymphoid toxicities of mitobronitol and busulfan in mice: reduced B cell toxicity and improved thymic recovery as possible contributors to the reduced risk for complications following BMT with mitobronitol preconditioning. Leukemia 11:1769-1774, 1997*

DR. MOGYORÓSI ANDRÁS (2000)

Magas glükózsztint toxikus hatása a vese extracelluláris mátrixára. A transforming growth factor- β II-es típusú receptorának és a decorinnak diabeteses nephropathiában játszott szerepe

Témavezető: Dr. Sótónyi Péter, egyetemi tanár (Program: 17)

A diabeteses nephropathia a végállapotú veseelégtelenség leggyakoribb oka, a hyperglycaemia pedig a diabeteses vesebetegség kialakulásában játszik döntő szerepet. A magas cukorszint több módon fejtheti ki hatását; a transzformáló növekedési factor- β (transforming growth factor- β ; TGF- β) a diabeteses vesebetegség kialakulásának egyik legfontosabb mediátora. Az extracelluláris proteoglikán decorin ugyanakkor megköti és neutralizálja a TGF- β -t, amely tulajdonsága elvileg terápiás jelentőségű lehet.

Jelen munka célja egyrészt a TGF- β II-es típusú receptora (T β IIIR) valamint a decorin renális expressziójának streptozotocinnal (STZ) diabetesessé tett egerekben történő leírása, másrészt vesesejtek tenyésztésében a magas cukorszint T β IIIR-ra és a decorinra kifejtett szabályozó hatásnak elemzése, továbbá a TGF- β -nak a decorin mennyiségére kifejtett esetleges hatásának vizsgálata volt.

A kísérletek a T β IIIR protein- és mRNS-szintjének szignifikáns emelkedését mutatták mind STZ-diabeteses egerek veséjében, mind magas cukorkoncentrációban tenyésztett vesesejtekben. A T β IIIR mezangiális sejtekben megfigyelt génexpressziójának növekedése transzkripcionális jellegűnek bizonyult, azaz nem a fokozott mRNS-stabilitás eredménye volt. A decorin mRNS-szintje STZ-diabeteses egerek veséjében szintén magasabb és ez a vércukorszint kontrolljával lényegében megelőzhető. Patkány- és egér mezangiális-, valamint egér proximális tubuláris sejtek decorin mRNS-szintje szintén megemelkedik magas környező cukorkoncentráció hatására. Exogén TGF- β ugyanakkor gátolta egér mezangiális- és proximális tubuláris sejtek tenyészteteinek decorin-génexpresszióját.

Az ismertetett eredmények azt mutatják, hogy diabeteses nephropathiában valószínűleg nincs decorin-hiány, sőt, intenzív vércukor-kontroll (a megelőzés leghatékonyabb módszere) még csökkenti is a vesében található decorin mennyiségét. Következésképpen a decorin pótlása jelenleg nem

tűnik célravezetőnek, ugyanakkor a TGF- β hatásainak antagonizálása valószínűleg hatékony lehet a diabéteses vesebetegség kezelésében.

- Mogyorosi A, Sonkodi S: *AT1 receptor antagonists: a challenge for ACE inhibitors in diabetic nephropathy. Diab Metabol Res Rev* 15:55-58, 1999
- Mogyorosi A, Bradley B, Showalter A, Schubert ML: *Rhabdomyolysis and acute renal failure due to combination therapy with simvastatin and warfarin. J Int Med* 246:599-602, 1999
- Mogyorosi A, Ziyadeh FN: *What is the role of decorin in diabetic kidney disease?. Nephrol Dial Transpl* 14:1078-1081, 1999

DR. MOLDAVAY JUDIT (2000)

Tumor markerek és prognosztikai faktorok primer hörgőrákban

Témavezető: Dr. Schaff Zsuzsa, egyetemi tanár (Program: 3)

A tüdőrák világszerte a leggyakoribb daganatos halálok, és incidenciája folyamatosan tovább növekszik. A klasszikus fénymikroszkópos rutin módszerek mellett igen nagy szükség van speciális immunhisztokémiai, citometriai és molekuláris-biológiai módszerek alkalmazására a primer hörgőrák jobb megismeréséhez.

Az értekezés bevezetőjében a tüdőrák epidemiológiájával és főbb kockázati tényezőivel foglalkozunk, amit a tüdőrák klinikopathológiájának rövid összefoglalója követ, majd pedig áttekintést adunk a primer hörgőrákkal kapcsolatban használt legfontosabb tumor markerekről. Saját vizsgálatunkban a humán malignus daganatokban gyakran károsodott *p53* tumor szupresszor gén által kódolt fehérjét tanulmányoztuk immunhisztokémiai módszerrel primer bronchusrák szövettani altípusaiban. Vizsgáltuk továbbá egyes tumormintákban a programozott sejthalál (apoptosis) gyakoriságát, valamint homogén betegcsoportban (azaz pathológiai I. stádiumú bronchus laphámrák műtéti eseteiben) a *p53* expressio és a postoperatív túlélés közti összefüggéseket. Szelektált tumormintákon DNS analízist végeztünk flow cytometria segítségével. Ezenkívül nem-kissejtes tüdőrák miatt operált betegek nagylétszámú csoportjában a hagyományos klinikopathológiai paraméterek rögzítése mellett immunhisztokémiai (Ki-67, *p53*, Bcl-2, pan-Ras, c-ErbB-2, ABH) és molekuláris-biológiai módszereket (*K-Ras* mutáció analízis, heterozigótaság vesztese vizsgálat) alkalmaztunk a különböző tumor markerek és a postoperatív túlélés közti összefüggések tanulmányozásához. Az általános megbeszélés a tumor markereknek a tüdőrák korai felismerésében, a daganat agresszivitásának megítélésében, illetve a terápiában betöltött/betöltendő szerepével foglalkozik. A tézisek végén a jövőbeni terveinket vázoljuk, így a tumor markerek alkalmazását a tüdőrák korai felismerésében, valamint a kezelések során esetlegesen fellépő gyógyszerrezisztencia vizsgálatában.

- Adleff V, Racz K, Szende B, Toth M, Moldvay J, Varga I, Bezzegh A, Szegedi Z, Glaz E: *Coexpression of p53 and tissue transglutaminase genes in human normal and pathologic adrenal tissues. J Steroid Biochem Mol Biol* 66:27-33, 1998
 - Moldvay J, Strausz J, Egervary M, Agocs L, Bocsi J, Schaff Z: *P53 expression in stage I squamous cell lung cancer. Pathol Oncol Res* 4:8-13, 1998
 - Moldvay J, Scheid P, Wild P, Nabil K, Siat J, Borrelly J, Marie B, et al: *Predictive survival markers in patients with surgically reacted non-small cell lung carcinoma. Clin Cancer Res, In press*
-

DR. MÓCSAI ATTILA (1999)

Tirozinkináz jelátviteli utak szerepe neutrofil granulociták degranulációs folyamataiban*Témavezető: Dr. Ligeti Erzsébet, egyetemi tanár (Program: 2)*

Kórokozók behatolásának hatására a neutrofil granulociták kilépnek az érpályából, a gyulladáshoz góccá válnak és elpusztítják az idegen sejteket. Ezekben a folyamatokban alapvető szerepet játszanak a neutrofilek intracelluláris granulumai, melyek a sejtaktiválódás különböző lépéseiben szigorú sorrendiségben ürülnek az extracelluláris térbe, illetve a fagoszómába. Kísérleteinkben tirozinkinázok szerepét vizsgáltuk a neutrofilek két granulumtípusának, a primer és szekunder granulomoknak az exocitózisában.

Szuszpendált neutrofileken végzett kísérleteinkben tirozin-kináz gátlók hatására felfüggesztették a primer és szekunder granulomoknak a bakteriális tripeptid fMLP hatására létrejövő ürülését, jelezve a tirozinkinázok szerepét ezen granulomok exocitózisában. Az ERK-kaskád gátlása nem befolyásolta a két granulumtípus ürülését, az Src-kinázok PP1 nevű gátlószere viszont nagymértékben csökkentette a szekunder granulomok fMLP hatására létrejövő degranulációját. Kimutattuk továbbá, hogy ez a válasz olyan egerek neutrofiljeiben is károsodott, melyekből genetikailag hiányzik két Src-típusú tirozin-kináz, a Hck és az Fgr. Mindezek alapján feltételezzük, hogy az fMLP-kiváltotta degranuláció a Hck és/vagy az Fgr fehérjék részvételével jön létre.

A neutrofil granulociták működéseinek döntő része nem szuszpendált, hanem más sejtekhez vagy fehérjékhez letapadt állapotban alakul ki, és ennek a letapadáshoz (adhézióhoz) valószínűleg alapvető szerepe van a sejt válaszreakciónak kialakításában. Ezért megvizsgáltuk az Src-típusú tirozinkinázok részvételét az adherens neutrofilek degranulációs folyamataiban is. Mind a PP1-előkezelés, mind a Hck és az Fgr együttes genetikai hiánya felfüggesztette a szekunder granulomoknak extracelluláris-mátrix-fehérje felszínén TNF-el kiváltott ürülését. Hasonló választ kaptunk akkor is, ha a degranulációt az önmagában is aktiváló műanyag-felszín által, TNF nélkül hoztuk létre. Ezen eredményeink arra utalnak, hogy az Src-típusú tirozinkinázok (azok közül is a Hck és/vagy az Fgr) részt vesznek az adherens degranuláció létrejöttében, és valószínűsítik, hogy ezek a fehérjék az adhéziónak receptorok jelátviteli folyamataiban játszanak szerepet. A Hck vagy Fgr egyedüli hiánya azonban nem befolyásolta az adherens neutrofilek exocitotikus folyamatait. A két kináznak tehát egymást átfedő funkciója van, az egyik hiányát a másik egyedül is képes ellensúlyozni.

- Mócsai A, Bánfi B, Kapus A, Farkas Gy, Geiszt M, Buday L, Faragó A, Ligeti E: *Differential effects of tyrosine kinase inhibitors and an inhibitor of the mitogen-activated protein kinase cascade on degranulation and superoxide production of human neutrophil granulocytes. Biochem Pharmacol 54:781-789, 1997*
- Suszták K, Mócsai A, Ligeti E, Kapus A: *Electrogenic H⁺ pathway contributes to stimulus-induced changes of internal pH and membrane potential in intact neutrophils: role of cytoplasmic phospholipase A2. Biochem J 325:501-510, 1997*
- Mócsai A, Ligeti E, Lowell CA, Berton G: *Adhesion-dependent degranulation of neutrophils requires the Src-family kinases Fgr and Hck. J Immunol 162:1120-1126, 1999*

DR. MÓZES GÉZA (1997)

Új terápiás eljárások kísérleti alapjai az angiológiában*Témavezető: Dr. Kádár Anna, egyetemi tanár (Program: 9)*

Az érfal sejt és extracelluláris elemeinek kórszövetét tanulmányozva a terápiás problémákkal szorosan összefüggő kérdésekre kerestünk válaszokat, ezért választottuk az értekezés témájául az érmezesedés és a krónikus vénás elégtelenség kezelésében alkalmazott legújabb terápiás eljárások sebészi és kísérletes patológiáját.

Az Egészségügyi Világszervezet által szervezett vizsgálat keretében 15 és 34 év között elhunytak koszorúereit és aortáját tanulmányoztuk. Az atheromatózus (III.-VI. típusú) léziók általános elterjedését találtuk már ebben a korosztályban is. A rizikófaktorok és az érmezesedés között talált összefüggések a rizikófaktorok korai ellenőrzésének fontosságára utaltak.

Egy másik vizsgálat során cukorbetegekben és nem-cukorbetegekben időült iszkémia miatt amputált

lábakat tanulmányozva azt találtuk, hogy a lábszár verőerei cukorbetegekben szűkebbek, azonban a lábfejet illetően nem áll fenn ilyen különbség. Ezért a lábfej verőereire illesztett disztális éráthidalsok kiáramlási adottságai cukorbetegekben és nem-cukorbetegekben megegyeznek.

A jövőben a gén terápia jelentős szerepet kaphat az érgyógyászatban. Kísérleteink során koleszterinnel etetett nyulak aortáját *ex vivo* vizsgálva megállapítottuk, hogy az ér endothélfüggő relaxációjának zavara csökkenthető nitrogénoxid szintetáz gén átvitelével. A gén átviteléhez replikációképtelen adenovírus vektort használtunk. Nitrogénoxid szintetáz gént élő állatok nyaki verőérébe is sikerült átvenni mind intraluminális mind adventiciális úton. Az adenovírus vektor által történő génátvitel lehetőséget ad arra is, hogy az érbetegségek kórfolyamataiban megjelenő mediátorok szerepét jobban megértsük. Makrofág kolóniastimuláló növekedési faktor gén *in vivo* hatását vizsgálva azt találtuk, hogy az döntően simaizomsejtekből felépülő érbelhártya burjánzást okoz.

A krónikus vénás elégtelenség kezelésében a perforáns vénák fascia alatti endoszkópos átvágása új, minimális beavatkozást igénylő műtét. Lábszárak boncolása során a perforáns vénák és az endoszkópos beavatkozásra használt fascia rekesz viszonyát tanulmányoztuk. Megállapítottuk, hogy a mediális perforáns vénák kétharmada könnyen elérhető az endoszkópos beavatkozás számára, azonban a maradék perforáns vénák eléréséhez a fascián további bemetszést kell ejteni.

- Mozes G, Keresztury G, Kadar A, Magyar J, Sipos B, Dzsini S, Gloviczki P: *Atherosclerosis in amputated legs of patients with and without diabetes mellitus. Internat Angiol 17:282-286, 1998*
- Mozes G, Kullo IJ, Mohacs TG, Cable DG, Spector DJ, Crotty TB, Gloviczki P, Katusic Zs, O'Brien T: *Ex vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to atherosclerotic rabbit aortic rings improves relaxations to acetylcholine. Atheroscler 141:265-271, 1998*
- Kadar A, Mozes G, Illyes G, Schonfeld T, Kulka J, Sipos B, Glasz T, Tokes AM, Szik A: *World Health organization (WHO) and the World Heart Federation (WHF) pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study (WHO/WHF PBDAY Study) 1986-1996. Histomorphometry and histochemistry of atherosclerotic lesions in coronary arteries and the aorta in a young population. Nutr Metabol Cardiovasc Dis 9:220-227, 1999*

DR. MÓZES MIKLÓS (2000)

TGF- β , BMP-7 és HIV renális hatása transzgenikus állatokban

Témavezető: Dr. Rosivall László, egyetemi tanár (Program: 8)

Transzgenikus állatok egyedülálló – *in vivo* – modellt biztosítanak endogén illetve exogén gének megváltoztatott expressziójának a tanulmányozására. A homológ rekombináció (knock-out) segítségével lehetővé vált tetszőleges gének inaktiválásának a vizsgálata is. A molekuláris biológia területén elért legújabb eredmények alkalmazásával nagyszámú transzgenikus és null-mutációs állapot létrehozása valósulhatott meg. Folyamatosan növekszik a megismert és szekvenált genetikai szabályozó régiók száma, melyek a transzgén expressziójának egyre pontosabb kontrollját biztosítják a kiválasztott sejtben. Értekezésemben a transzgenikus technológia által nyújtott távlatokat kívánom bemutatni a vesebetegségek kórélettanának kutatásában.

Egér albumin enhancer/promoterhez kapcsolódó teljes sertés TGF- β 1 génre transzgenikus egerekben tanulmányoztuk a cirkulált TGF- β 1 által létrehozott elváltozás pathomechanizmusát. Ezeknek az egereknek kizárólag a májában expresszálódik a transzgén, melynek következtében megemelkedik a plazma TGF- β 1 szintje. Az Alb/TGF- β 1 transzgenikus egerekre proteinuria, azotemia és korai elhullás jellemző. A kialakuló glomerulosclerost tubulointerstitialis fibrózis követi. Ezeknek az állatoknak a veséjében az extracelluláris matrix proteinek és a matrix metalloproteináz-2 fokozott expresszióját figyeltük meg. A TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases) steady-state mRNS szintje is megemelkedett. Továbbá a renális TGF- β túltermelése is jellemezte az öt hetes állatokat.

Az MMTV-p53 transzgenikus egerekben a p53 fehérje expressziója az ureter bimbókban meggátolja a normális metanefrogén differenciálódást, melynek következtében ezek az állatok kisebb vesékkel, csökkent nephron tömeggel és megnagyobbodott glomerulusokkal születnek. A p53/BMP-7 kettős transzgenikus egerekben azt találtuk, hogy a BMP-7 fokozott renális expressziója részlegesen megszünteti az MMTV-p53 transzgén által okozott oligomeganephroniát.

A szubgenomikus HIV-1-re transzgenikus egerekben glomerulosclerosis, papilloma és cataracta alakul ki. A homozygota egyedeket születésük után sorvadás jellemzi és mortalitásuk eléri a 90%-ot életük első hónapjában. Captopril (ACE-gátló) szignifikánsan növelte a HIV-transzgenikus egerek túlélését, csökkentette a szövettani elváltozást illetve javította a vesefunkciót. Humán choriogonadotropin (hCG) kis dózisban – valószínűleg a HIV-transzgen steady-state mRNS szintjének csökkentésével – meggátolta a sorvadást és meghosszabbította az állatok túlélését. A nagy dózisu hCG viszont szignifikánsan növelte a HIV-transzgen steady-state mRNS szintjét, amely felhívja a figyelmet a nagy dózisu hCG adagolásának veszélyére HIV fertőzött betegekben.

- Kopp JB, Factor V, Mozes M, Nagy P, Sanderson N, Böttinger EP, Klotman PE, Thorpeirsson S: Transgenic mice with increased plasma levels of TGF- β 1 develop progressive renal disease. *Lab Invest* 74:991-1003, 1996
- Mozes MM, Böttinger EP, Jacot TA, Kopp JB: Renal expression of fibrotic matrix proteins and of TGF- β isoforms in TGF- β transgenic mice. *J Am Soc Nephrol* 10:271-280, 1999
- Mozes MM, Kopp JB, Singletary S, Bryant JL: A pharmaceutical preparation of human chorionic gonadotropin modulates transgene RNA expression and ameliorate wasting in HIV-transgenic mice. *AIDS Res Hum Retrov, In press*

DR. MUCSI ISTVÁN (2000)

A transforming growth factor beta és az angiotenzin II intracelluláris jelátviteli mechanizmusai

Témavezető: Dr. Rosivall László, egyetemi tanár (Program: 8)

A bemutatott kísérletekben a progresszív vesefibrózis patomechanizmusában kulcsszerepet játszó angiotenzin II (All) és transforming growth factor beta (TGF β) intracelluláris jelátviteli folyamatait, egyes gének transzkripciójára kifejtett hatását vizsgáltuk. Vizsgálatainkban elsősorban a különböző mitogén aktiválta protein kinázok (MAPK) szerepére koncentráltunk.

Első kísérleteinkben kimutattuk, hogy NIH3T3 fibroblasztokban a TGF β fokozta az extracelluláris szignál regulálta kináz (ERK) aktivitását, ugyanakkor a stressz aktiválta protein kináz (JNK/SAPK) és a p38 MAP kináz aktivitását nem befolyásolta. Kimutattuk azt is, hogy az ERK részt vesz különböző gének promotereinek TGF β által történő szabályozásában. Elsőként mutattuk ki, hogy a Rac1 nevű kis GTP kötő fehérje szerepet játszik a TGF β intracelluláris jelátvitelében. Következő kísérleteinkben elsőként mutattuk ki, hogy a TGF β receptorok mennyiségének változtatásával megváltoztathatjuk egy adott sejtvonal növekedési faktorokra adott proliferációs válaszát. Kimutattuk, hogy a TGF β II típusú receptorának overexpressziója gátolta fibroblasztok proliferációját. A TGF β e proliferáció gátló hatásával párhuzamosan a sejteken a PDGF α -receptorok mennyisége csökkent, valamint a JNK/SAPK és az ERK aktivitása fokozódott. Harmadik kísérletsorozatunkban az újonnan felismert Smad fehérjék funkcióját gátoltuk molekulárbiológiai módszerekkel. Kimutattuk, hogy a Smad3 fehérje több, egymástól különböző jelátviteli mechanizmust aktiváló agonista hatását befolyásolta. Az angiotenzin II jelátvitelét vizsgálva megerősítettük azt a korábban mások által is leírt mechanizmust, hogy az All AT1 receptoron keresztül a *c-Fos* promóter aktivitását legalábbis részben az ERK közvetítésével fokozza. Kimutattuk, hogy az általunk vizsgált rendszerben az ERK aktiválódása a klasszikus, Ras/Raf/MEK kaszkád révén történik. Elsőként mutattuk ki, hogy az All fenti hatásainak kialakulásához intakt Rac1 fehérje szükséges.

- Mucsi I, Skorecki KL, Goldberg HJ: Extracellular signal regulated kinase and the small GTP-binding protein, Rac, contribute to the effects of transforming growth factor- β 1 on gene expression. *J Biol Chem* 271:16567-16572, 1996
- Mucsi I, Goldberg HJ: Dominant-negative SMAD-3 interferes with transcriptional activation by multiple agonists. *Biochem Biophys Res Commun* 232:517-521, 1997
- Mucsi I, Hercz G, Pierratos A, Ouwendyk M, Wallace L, Francoeur B, Uldall RP: Control of serum phosphate during conventional hemodialysis (CHD) versus slow nocturnal home hemodialysis (SNHHD). *Kidney Int* 53:1399-1404, 1998

DR. NAGYKÁLDI ZSOLT (2000)

A β_2 -adrenoceptorok funkcionális kapcsolódása az L-típusú kalcium csatornához kamrai szívizomsejtekben, fiziológia és patofiziológia

Témavezető: Dr. Török Tamás, egyetemi tanár (Program: 24)

A szív működést széles körben tanulmányozzák szívizomsejtekben elektrofiziológiai módszerekkel, mind fiziológiás, mind patofiziológiás körülmények között. Az elektrofiziológiai, illetve más módszerek, pl. farmakológia, molekuláris biológia kombinációja igen hasznosnak bizonyult a különböző szívbetegségek, mint pl. a miokardiális infarktus és a szívelégtelenség tanulmányozásában, mely kórképeknek vezető szerepük van a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás meghatározásában a fejlett országokban.

Vizsgálataink során a β_2 -adrenoceptorok (β AR) és különböző intracelluláris effektorok funkcionális kapcsolódását tanulmányoztuk, különös tekintettel a feszültségfüggő Ca^{2+} csatornára (Ch_{Cal}) és az adenilát ciklázra (AC), emlős kamrai szívizomsejtekben. Mivel ismert, hogy a Ca^{2+} csatornát szabályozó β -adrenerg jelátviteli útvonalaknak jelentős szerepe van a szimpatikus idegrendszerrel függő kamrai arhythmiai kialakulásában, tanulmányoztuk a különböző β AR altípusok szelektív, illetve együttes stimulációjának hatását a Ca^{2+} áramra (I_{Cal}), mely ilyen körülmények között az izomsejt kalcium-reguláló folyamatainak katekolaminok általi szabályozását jól reprezentálja.

Kimutattuk, hogy a β_2 AR és különböző intracelluláris effektorok, különösen az I_{Cal} , funkcionális kapcsolódása minőségileg különbözik a β_1 AR-étól. Ez abban nyilvánul meg, hogy a β_2 AR stimulációja jelentősen fokozza a β_1 AR és I_{Cal} közötti jelátvitelt. Kimutattuk továbbá, hogy a β_2 AR-specifikus jelátvitelben mennyiségi változások történnek iszkémia-reperfúziót követően, illetve szívelégtelenségben, kutya kamrai szívizomsejtekben. Eredményeink alátámasztják, hogy a fenti jelenségeknek jelentős szerepük lehet a fatális kimenetelű kamrai arhythmiai kialakulásában.

- Nagykaldi Z, Kem D, Lazzara R, Szabo B: Canine ventricular myocyte β_2 -adrenoceptors are not functionally coupled to L-type calcium current. *J Cardiovasc Electr* 10:1240-1251, 1999
- Nagykaldi Z, Kem D, Lazzara R, Szabó B: A kutya kamrai szívizomsejt β_2 -adrenoceptorainak funkcionális kapcsolódása az L-típusú kalcium áramhoz. *Acta Pharm Hung* 69:247-257, 1999
- Nagykaldi Z, Kem D, Lazzara R, Szabo B: Conditioning of the β_2 -adrenoceptor effect via β_2 -subtype on L-type calcium current in canine ventricular myocytes. *Am J Physiol* 279: H1329-H1337, 2000

DR. NYITRAI GABRIELLA (1998)

A GABA neurokémiai szerepének vizsgálata patkány talamuszban in vivo

Témavezető: Dr. Juhász Gábor, egyetemi docens (Program: 1)

Kísérleteinkben vizsgáltuk egyrészt a GABA_B receptorok, másrészt a nagy affinitású GABA transzportrendszer blokkolásának hatását in vivo patkány talamuszban. Mikrodialízissel három GABA_B antagonistát: CGP 35348-t, CGP 55845A-t, és a 2-OH-saclofen-t jutattunk be a talamusz VB-be és a CGL-be. CGP 35348 és CGP 55845A hatására az excitatórikus aminosavak, az aszpartát és a glutamát extracelluláris szintje megemelkedett, valamint a szerin, a glicin és az alanin szintje szintén megnövekedett. A sejtek ozmotikus szabályzásában alapvető szerepet játszó taurin szintje nem változott. 2-OH-saclofen nem változtatta meg egyik mért aminosav extracelluláris szintjét sem. Eredményeinkből arra következtettünk, hogy a talamik aminosav alapszintek szabályzásában részt vesznek a CGP 35348 és CGP 55845A szenzitív GABA_B receptorok.

Kísérleteink másik részében a gliális GABA felvételt a neuronálisnál nagyobb mértékben blokkoló THPO-t juttattunk in vivo mikrodialízissel a VB-be, illetve a neuronális transzportot is blokkoló nipekotinsavat vagy THPO-t dializáltuk be 50 μM GABA-val együtt. THPO önmagában adva megemelte az extracelluláris GABA szintet, míg a GABA bedializálásával megemelt extracelluláris GABA koncentrációt a THPO tovább növelte, a nipekotinsav nem. GABA, THPO, GABA és nipekotinsav valamint GABA és THPO hatására a glicin, a szerin, a glutamin és a threonin extracelluláris szintje is megemelkedett, míg az excitatórikus aminosavak szintje csak GABA és THPO együttes bejutása esetén növekedett szignifikánsan. Az utóbbi változások oka feltehetően a megnövekedett

GABA koncentráció. Eredményeink alapján tehát megállapíthatjuk, hogy a gliális GABA felvevő rendszer in vivo fontos szerepet játszik az extracelluláris GABA alapszint kialakításában, és a GABA felvételében nagy GABA felesleg esetén.

- Juhász G, Kekesi KA, Nyitrai G, Dobolyi A, Krogsgaard-Larsen P, Schousboe A: *Differential effects of nipecotic acid and 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[4,5-c]pyridin-3-ol on extracellular gamma-aminobutyrate levels in rat thalamus.* Eur J Pharmacol 331:139-144, 1997
- Nyitrai G, Kekesi KA, Dobolyi A, Pungor K, Juhász G: *Single low dose of MPTP decreases extracellular levels of noradrenaline and monoamine metabolites in the ventrobasal thalamus of the rats.* Neurobiology 5:249-261, 1997
- Nyitrai G, Szarics E, Kovacs I, Kekesi KA, Juhász G, Kardos J: *Effect of CGP 36742 on the extracellular level of neurotransmitter amino acids in the thalamus.* Neurochem Internat 34:391-398, 1999

DR. OSÁN JÁNOS (1997)

Légköri szilárd részecskék és erőművi pernyék környezeti ciklusának analízise

Témavezető: Dr. Rontó Györgyi, egyetemi tanár (Program: 6)

A troposzferikus nyomszennyezők terjedésének modellezése érdekében a nyomgázokon kívül a légköri szilárd részecskékkel is fontos foglalkozni. Munkám fő célja a légköri aeroszolok forrásainak meghatározása volt. Mivel a magyarországi háttéraeroszolban a fosszilis tüzelésű erőművek pernyéi a leggyakoribb mesterséges eredetű részecskék, kiemelten az erőművi pernyék kémiai analízisével foglalkoztam. A pernye kibocsátás utáni sorsát – környezeti ciklusát – követve kiülepedésének és elhelyezésének környezeti hatásaira próbáltam következtetni. A részecskék vizsgálatára automatikus elektronsugaras mikroanalízist alkalmaztam, amely kémiai összetételükön kívül morfológiájukról is nyújt információt. Saját méréseimet kutatócsoportunk által kifejlesztett metodikával végeztem, amelynek működését más intézetben megvalósított rendszerekével hasonlítottam össze. A statisztikai osztályozással kombinált automatikus elektronsugaras mikroanalízist magyarországi városi és háttéraeroszolra, valamint szén- és olajtüzelésű erőművek pernyéire alkalmaztam. Meghatároztam az erőművi pernyék jellemző részecskéosztályait, amelyek távoli területek aeroszoljában a pernyeeredetű részecskék azonosítását teszik lehetővé. A szálhalombattai erőműből származó vanádium terjedésének és kiülepedésének modellezéséhez a részecskék ülepedési sebességét az automatikus analízis során kapott morfológiai paramétereiből származtattam. A króm és az arzén oxidációs állapotát szinkrotronsugárzásra épülő röntgenabszorpciós spektroszkópiával határoztam meg. Az arzénre vonatkozó abszorpciós spektrumok kiértékelésére javasolt illesztési modell segítségével az As(III)/As(V) arány 5%-os pontossággal meghatározható. Megállapítottam, hogy a króm és az arzén a pernye kiülepedése és elhelyezése során a kevésbé toxikus Cr(III) illetve As(V) formájú maradt. A pernye és a savas eső növényfiziológiai hatásainak vizsgálatára terepi kísérletet végeztünk. A kísérleti növény csak a pernye és a modellezett savas eső együttes hatására mutatott szignifikáns fotoszintetikus aktivitáscsökkenést.

- Török S, Faigel G, Osán J, Török B, Jones KW, Rivers ML, Sutton SR, Bajt S: *Study of combustion originated ash particles.* Adv X-Ray Anal 37:711-716, 1994
- Osán JA, Török Sz, Török K, Németh L, Lábár J: *Physiological effect of accidental fly ash deposition on plants and chemical study of the dusted plant leaves,* X-Ray Spectrom 25:167-172, 1996
- Osán J, Török B, Török S, Jones KW: *Study of chemical state of toxic metals during the life cycle of fly ash using X-ray absorption near-edge structure.* X-Ray Spectrom, In press

DR. PAP ERNA (1996)

Az egyedfejlődés korai szakaszában történő szteroid és szteroid jellegű kezelések hosszú távú hatásai

Témavezető: Dr. Csaba György, egyetemi tanár (Program: 11)

Az egyedfejlődés kritikus szakaszaiban az endogén tényezők mellett a fejlődő szervezetet érő exogén hatások is szerepet játszanak a szabályozó mechanizmusok kialakításában. A szteroid receptor szupercsalád tagjai transzkripció faktorok, a differenciálódás folyamatainak aktív résztvevői. A szervezetbe jutó szteroid vegyületek a szteroid receptorok valamelyikét aktiválják, és ha ez a kritikus időszakban történik, a felnőtt életre is kiható, visszafordíthatatlan változásokat idéznek elő. Kísérleteinkben patkányban a perinatális korban a fejlődő szervezetbe kerülő szteroid szerkezetű vegyületeknek, és/vagy a szteroid receptorhoz kötődő vegyületeknek a felnőttkori progeszteron és tesztoszteron szintekre gyakorolt hatását vizsgáltuk. Az *in vivo* modell mellett *in vitro* patkány limfocita sejtek PIBF (progeszteron indukálta blokkoló faktor) termelését is mértük szteroidszerű vegyületekkel való inkubálás után.

Mind prenatális, mind neonatális allilösztrenol kezelés szignifikánsan módosította a felnőttkori progeszteron ill. tesztoszteron szinteket nőstény ill. hím állatok szérumában. Ezzel szemben mind a D-vitamin, mind a klofibrát indifferensnek bizonyult a későbbi hormonszintekre újszülöttkori kezelés után, nőstényekben és hímekben egyaránt. A benzo(a)pirén esetében azt találtuk, hogy a neonatális kezelés önmagában nem okoz eltérést a hormonszintekben, csak felnőttkori kezelést követően, az allilösztrenollal vagy magával a benzo(a)pirénnel újszülöttkorban már érzékenyített állatokban. Az előidézett változások feltételezhetően azzal magyarázhatók, hogy az allilösztrenol ill. a benzo(a)pirén a szteroid szabályozási rendszer valamely lépését módosítja. A D-vitamin és a klofibrát, ill. a receptoraik ezzel szemben a hormonális szabályozási mechanizmusok kialakulásának lépéseivel valószínűleg nem interferálnak.

A limfociták PIBF termelését az allilösztrenol inkubálás gátolta, míg a benzo(a)pirén nem volt rá hatással. Úgy tűnik, hogy az allilösztrenol jelenléte a limfociták differenciálódása során megváltoztatja azok fiziológiás működését. A kísérletek modellként szolgálhatnak az embert az egyedfejlődés korai stádiumaiban érő külső szteroid jellegű beavatkozások utóhatásainak értékeléséhez és egyben felhívják a figyelmet annak veszélyeire is.

- Pap E, Csaba G: *Effect of prenatal allylestrenol treatment (hormonal imprinting) on the serum testosterone and progesterone level in adult rats. Gen Pharmacol 26:363-367, 1994*
- Pap E, Csaba G: *Benzopyrene treatment in adulthood increases the testosterone level in neonatally steroid (allylestrenol) treated male rats. Gen Pharmacol 25:1699-1701, 1994*
- Dobozy O, Karabelyos C, Pap E, Kiss A: *Investigation on the formation of the hormone reception mechanism. Acta Biol Hung 50:335-341, 1999*

DR. PETÁK ISTVÁN (2000)

A halálreceptorok szerepe a daganatellenes kemoterápiában

Témavezető: Dr. Kopper László, egyetemi tanár (Program: 3)

A halálreceptorok olyan sejtfelszíni receptorok, amelyek ligandjukkal történő kapcsolódásuk után beindítják a sejtihalál programját, az apoptózist. A legtöbb jelenleg alkalmazott kemoterápiás szer képes apoptózist indukálni érzékeny sejtekben és ez szerepet játszhat daganatellenes hatásukban. Vizsgáltuk a daganatsejtek *in vitro* érzékenységét a halálreceptorok indukálta apoptózissal szemben, valamint a halálreceptorok és a kaszpázok szerepét a DNS-károsító szerek citotoxicitásában. Kísérleteinkben kimutattuk, hogy az antimetabolit 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) okozta citotoxicitásában szerepe van a Fas/APO-1/CD95 halálreceptoroknak. Colon carcinoma sejtekben 5-FU/LV p53 függő Fas expresszió növekedést okozott, valamint az NF- κ B és AP-1 transzkripció faktorok aktiválásán keresztül FasL termelést indított el. A Fas-FasL kapcsolatot megakadályozó NOK-1 monoklonális antitest gátolta az 5-FU/LV illetve thyminhányos stress okozta sejtihalál klonalitás tesztben. IFN- γ fokozta az 5-FU/LV citotoxicitását a Fas sejtfelszíni expressziójának emelésén keresztül. Más

kemoterápiás szerek, mint VP-16/etoposide, Topotecan, Doxorubicin is indukálták a FasL expresszót, de „hosszútávú“ citotoxicitásuk független volt a Fas és kaszpáz aktivációtól. Kemoterápiás szerek kombinációinak apoptózisra kifejtett hatását vizsgálva azt találtuk, hogy lymphoma sejtekben VP-16 gyors, kaszpáz aktivitástól függő apoptózist indukált, amit egy másik kemoterápiás szer, a BCNU(1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea) kaszpáz-3 inaktiválásán keresztül gátolt. További munkáinkban kimutattuk a rhabdomyosarcomák TRAIL halálligand iránti rendkívüli érzékenységét. A TRAIL érzékenységet meghatározó molekuláris komponensek vizsgálata során a kaszpáz-8 és -10 valamint a gátló c-FLIP expressziójának arányát találtuk meghatározónak. Eredményeink alapján az FURa/LV és a IFN- γ kombinációjának klinikai kipróbálását kezdeményeztük, amelynek során vizsgáljuk a Fas szignál útvonal komponenseinek *in vivo* változását. A TRAIL rhabdomyosarcoma ellenes hatásának *in vivo* vizsgálatára xenograft kísérletekre készülünk az általunk előállított rekombináns TRAIL fehérjével. A BCNU apoptózis gátló hatásának klinikai relevanciája is további vizsgálatokat igényel.

- Kopper L, Petak I, Sebestyen A: *Molecular genetic basis of cancer development. Ann NY Acad Sci* 824:1-7, 1997
- Petak I, Mihalik R, Bauer PI, Suli-Vargha H, Sebestyen A, Kopper L: *BCNU is a caspase-mediated inhibitor of drug-induced apoptosis. Cancer Res* 58:614-618, 1998
- Petak I, Tillman DM, Harwood FG, Mihalik R, Houghton JA: *Fas-dependent and -independent mechanisms of cell death following DNA damage in human colon carcinoma cells. Cancer Res* 60:2643-2650, 2000

DR. PETI-PETERDI JÁNOS (1998)

A gyomorfal vérkeringésének hemodinamikai viszonyai – tanulmányok egy új patkánymodellel

Témavezető: Dr. Rosivall László, egyetemi tanár (Program: 8)

A gyomorerek intravaszkuláris nyomását közvetlen módszerekkel eddig nem mérték annak ellenére, hogy a mikrocirkulációs paraméterek – különös tekintettel a megnövekedett érellenállásra – megváltozásának elsődleges szerepe van az akut nyálkahártyaléziók kialakulásában. Célunk egy olyan kísérleti módszer kidolgozása volt, mellyel az alapvető hemodinamikai paraméterek (érátmérő, nyomás, áramlás) egyszerre tanulmányozhatók. A metodika részletes leírása után elsőként gyomormikropunkciós preparátumunk tesztelését végeztük el. Szisztémás vérnyomáscsökkentésre és vazóaktív anyagok lokális adására az érrendszer nagyfokú reaktivitását figyeltük meg. Ezt követően a gyomorkeringés 13 különböző szakaszában mértünk mikrocirkulációs alapadatokat közvetlen módszerekkel (érátmérőt videometriával, intravaszkuláris nyomást servo-null nyomásmérő rendszerben, véráramlást mikrogyöngy-módszerrel, plazma kolloid-ozmotikus nyomást ozmóméterrel). Összesen 155 esetben hajtottunk végre mikropunkciót 25 állatban. 100-110 Hgmm-es szisztémás artériás nyomás mellett a mucosalis kapilláris pre- (terminalis arteriola) ill. posztkapilláris (gyűjtővéna) adatokból számított átlagos középnyomása (28 Hgmm) szignifikánsan magasabb volt, mint a muscularis réteg kapillárisnyomása (23.6 ± 1.4 Hgmm). A submucosa-mucosa réteg relatív véráramlása a teljes gyomorvéráramlás $84 \pm 3\%$ -a, az izomrétegé annak $16 \pm 3\%$ -a volt. A számított érellenállás-arányok alacsony mucosalis prekapilláris, ill. relatíve magas mucosalis posztkapilláris vaszkuláris rezisztenciát jeleznek. A mikrocirkuláció filtrációs-reabszorpciós, Starling-erőinek elemzéséből arra következtettünk, hogy a mucosa kapillárisrendszerére elsősorban a filtráció, míg az izomréteg kapillárisaira a folyadékkegyensúly jellemző.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy gyomormikropunkciós rendszerünk jól használható a gyomorkeringés hemodinamikai viszonyainak vizsgálatára, valamint hogy kísérleteink fontos, újszerű élettani ismeretekre vezettek.

- Peti-Peterdi J, Hamar P, Kovács G, Rosivall L: *Direct in vivo measurement of gastric microvascular pressures in the rat. Microvasc Res* 55:223-229, 1998
- Peti-Peterdi J, Hamar P, Kovács G, Rosivall L: *Hemodynamics of the gastric microcirculation in the rat. Am J Physiol* 275:H1404-1410, 1998
- Peti-Peterdi J, Bell PD: *Regulation of macula densa Na:H exchange by angiotensin II. Kidney Int* 54:2021-2028, 1998

DR. PIKÓ BETTINA (1998)

Fiatalok pszicho-szociális egészségének és rizikó-magatartásának vizsgálata a fizikai aktivitási magatartás és a társas támogatás tükrében

Témavezető: Dr. Kopp Mária, egyetemi tanár (Program: 13)

Az új évezred küszöbén a medicina szemléletének átalakítására, vagyis paradigmaváltásra van szükség, ehhez a tudomány egyre inkább interdiszciplinárisává válik. Jelen tanulmány átfogó célja ennek szellemében az volt, hogy a fiatalok egészségi állapotát, egészség-magatartását magatartástudományi, vagyis interdiszciplináris szemszögből vizsgálja, ami közelebb vihet minket a hatékonyabb primer prevenciók stratégiák tervezéséhez. Kiemelten foglalkozik a tanulmány a két legfontosabb „pszicho-szociális puffer” – a társas támogatás és a fizikai aktivitás – vizsgálatával, amelyek a szervezet egyensúlyi állapotának helyreállításában és a megelőzésben játszanak igen fontos szerepet.

Ennek megfelelően a tanulmány két kutatási projekt eredményei alapján készült. Az egyik a „Fizikai Aktivitási Magatartás” projekt, amely a szegedi orvostanhallgatói populáció (n=691) körében folyt, a másik pedig a „Társas Támogatás” projekt, amely a szegedi középiskolások (n=1039) részvételével történt. Az adatgyűjtést mindkét esetben önkitöltéses kérdőíves módszerrel végeztük. A pszicho-szociális egészségindikátorok vizsgálatán túl többváltozós – lineáris és logisztikus – regressziós modellek segítségével sor került a jelenségek egy tágabb, társadalmi keretben történő értelmezésére is.

A tanulmány megállapította, hogy a három pszicho-szociális egészségindikátor – a pszichikai közérzet, a pszichoszomatikus tünetek gyakorisága és az egészségi állapot önértékelése – alkalmas arra, hogy segítségükkel átfogó képet kapjunk a vizsgált populáció egészségi állapotának pszichikai dimenziójáról és megállapítsuk a lelki sérülékenységet, amely a lányok körében lényegesen nagyobbak bizonyult. A fizikai aktivitási magatartás kedvező hatással van a pszicho-szociális egészségre és az egészség-magatartásra; kivéve, ha az a fokozott rizikóállalás, az élménykeresés motívumaként nyilvánul meg. A társas támogatás, elsősorban annak szubjektív elégedettségi mutatói kedvező hatással vannak a pszicho-szociális egészségre, de bizonyos indikátorai negatív hatásokat is közvetíthetnek, mint pl. a célorientált támogatás. A kedvezőbb egészség-magatartási státusz jobb pszicho-szociális egészséggel jár, ezért is sajnálatos tendencia, hogy a középiskolás lányok körében a rizikó-magatartás jelenségei egyre jobban terjednek, s a nemek szerinti eltérések is egyre csökkennek. Kimutatható ugyanakkor, hogy a rizikó-magatartási státuszt jelentősen befolyásolja a társas támogatás és a konfliktusmegoldási készség.

A társadalmi-gazdasági rétegződés okozta egészségi állapotbeli egyenlőtlenségek sajátos képe rajzolódik ki az eredmények alapján a középiskolások körében, amelyben a szubjektív réteghelyzet – mint a társadalmi rétegződés „pszichológiai vetülete” – igen fontos szerepet játszik.

- Piko B: *Teaching the mental and social aspects of medicine in eastern Europe: role of the WHO definition of health. Admin Policy Ment Health* 26:435-438, 1999
- Piko B: *Epidemiology of psychosomatic symptoms and subjective health evaluation among secondary school students. Orv Hetil* 140:1297-1304, 1999
- Piko B: *Work-related stress among nurses: a challenge for health care institutions. J Royal Soc Health* 119:156-162, 1999

DR. PODDER, HEMANGSHU (2000)

Cyclosporin és Rapamycin toxicopharmakokinetikai vizsgálata

Témavezető: Dr. Sótónyi Péter, egyetemi tanár (Program: 17)

A vesetranszplantáció napjainkban a végstádiumú veseelégtelenség kezelésének egyik alapvető és elfogadott módszere. A cyclosporin (CsA) és a prednisolon (PRED) kombinációjának bevezetése forradalmasította az immunszuppresszív terápiát, a korábbi azathioprinnel (AZA) és prednisolonnal végzett kezeléshez képest, jelentősen javítva a beültetett vese túlélését. Annak ellenére, hogy ezzel

a gyógyszerkombinációval az egy éves graft túlélést 90%-ra, az öt éves túlélést 70%-ra sikerült javítani, a CsA alapú immunszuppressziós kezelés önmagában nem képes megakadályozni a graft működésének fokozatos romlását, a krónikus rejekciót és a gyógyszer indukálta lassú vesekárosodást. A napjainkban gyakran használatos szerek az immunszuppresszív hatásuk mellett jelentős, vese-, májkárosító és neurotoxicus hatással is rendelkeznek, egyéni variációkat mutatva. A CsA és a gyakran együtt alkalmazott PRED között csak enyhe synergikus hatás figyelhető meg. Ugyanakkor az újabb immunszuppressziós irányzatok szerint olyan gyógyszereket igyekeznek bevezetni amelyek egymás hatását erősítik, ezáltal dózisuk és nem kívánatos mellékhatásaik csökkenthetők. A kombinációs index (CI) alkalmazásával végzett hatástani vizsgálatok állatkísérletes modellben a CsA és a rapamycin (sirolimus; SRL) ilyen hatását igazolták. A megfigyelt szinergizmus a beültetett szerv kilökődési reakciójának csökkentésében és az autoimmun betegségek megelőzésében és kezelésében hatékony. A CsA vesetoxicus hatása azonban továbbra is a fenti kezelés egyik sarkalatos problémája.

A CsA és az SRL együtt hatását vizsgáló állatkísérletek biztató eredményei alapján elvégzett I/II fázisú klinikai vizsgálatok is vesetranszplantációt követően az akut rejekció szignifikáns csökkenéséről számoltak be. A két szer együttes alkalmazása lehetővé teszi adagolásuk egyénre szabott csökkentését és ezáltal a károsító mellékhatások mérséklését. Az I/II/III fázisú nyitott klinikai vizsgálatok alapján a sirolimus hozzáadása a CsA/PRED kombinációhoz az akut rejekciók gyakoriságát 35%-ról 7%-ra csökkentette.

Multicentrikus tanulmányok alapján, azon esetekben ahol CsA nephrotoxicitását igazolták, az SRL bevezetésével a CsA dózisa csökkenthető. Ugyanakkor ez az új kombináció lehetővé teszi a prednison dózisának csökkentését is, amelynek a hosszútávú kezelésben, a mellékhatások csökkentésében van alapvető jelentősége. Annak ellenére, hogy mindkét szer (CsA, SRL) hypercholesterinémiát okoz, tehát káros szinergista hatásuk is van, jelentősebb annak vizsgálata, hogy milyen együttes hatásuk van a vesefunkcióra. Jelen tanulmányban a növekvő dózisban adagolt CsA vesekárosító hatásait vizsgálom SRL együttes alkalmazásával és anélkül. Tanulmányozom és elemzem a vesefunkciós laboratóriumi értékek és a vesék szövettani képének változásait olyan patkánykísérletes modellben, ahol az állatok veséjét sómegvonással tettük a két szer iránt érzékenyebbé.

A vizsgálat adatai megerősítik a CsA dóziszfüggő vesekárosító hatását. SRL-el kombinálva a vesefunkció romlása továbbra is megfigyelhető, ami jelentős farmakokinetikai együtt hatással is magyarázható. Az SRL szimultán adása növeli a CsA koncentrációját, ezáltal vesetoxicus hatását. A CsA koncentrációjának növekedéséhez vezető farmakokinetikai hatás magyarázhatja a vesefunkció romlását. A SRL egyedüli alkalmazása a koncentrációtól függően a csontvelőben levő sejtek számát csökkenti. CsA hozzáadásával ez a hatás tovább fokozódik. A gyógyszerhatástani eredmények alapján megállapítható, hogy a kombináció során mindkét szer mellékhatása érvényesül, a sirolimus hatása a CsA indukálta vesekárosodásra a vártnál kisebb és a két szer együttes használatakor a SRL csontvelőt károsító hatása fokozódik.

- Podder H, Gero L, Foldes K, Szabo J, Lazar N, Jaray J: *Treatment of metabolic disorders with fluvastatin after renal transplantation. Transplant P* 29:216-219, 1997
- Podder H, Podbielski J, Katz SM, Van Buren CT, Kahan BD: *Use of sirolimus overcomes risk factor of African-American race. Brit J Surg* 85:74, 1998
- Nemes B, Podder H, Jaray J, Dabasi G, Lazar L, Schaff Z, Sotonyi P Jr, Perner F: *Primary hepatic carcinoid in a renal transplant patient. Pathol Oncol Res* 5:67-69, 1999

DR. PROHÁSZKA ZOLTÁN (2000)

Humorális faktorok szerepének vizsgálata a humán immundeficiencia vírus immunopathogenezisében

Témavezető: Dr. Füst György, egyetemi tanár (Program: 20)

A tézisekben összefoglalt kísérletek a humán immundeficiencia vírussal (HIV) fertőzött személyek szérumban jelenlévő különféle humorális faktorok és a HIV betegség előrehaladásának összefüggését vizsgálták. Az irodalomban számos bizonyíték szól amellett, hogy a vírus által indukált komplementaktiváció lényeges szerepet játszik a HIV pathogenezisében. A fő célkitűzés a HIV elleni

antitestek egy csoportjának, az enhancing antitesteknek a vizsgálata volt. A kísérletek az enhancing antitestek és a komplementrendszer hatásának együttes vizsgálatára törekedtek, és kiterjedtek olyan tényezőkre is, melyek a vírus okozta komplementaktivációt befolyásolhatják. Az eredmények arra utalnak, hogy a HIV fehérjéi által beindított komplementaktiváció erősségét az enhancing antitestek megnövelik, ami a HIV-fehérjékhez kötött antitestek leszorításához vezethet. Bebizonyosodott, hogy létezik a komplement-mediált fokozásnak egy csak C1q-tól és antitestektől függő útja is. A defenzinek komplementaktiváló képességének jellemzése arra utal, hogy az nagymértékben hasonló a gp41 fehérje komplementaktiváló tulajdonságához. A gp120 indukálta komplementaktivációt fokozó mannózkötő fehérjéről bebizonyosodott, hogy szérumszintje összefügg a HIV betegség stádiumával. A HIV pathogenezisében fontos szerepet játszó Clq fehérjéről kiderült, hogy autoantigénként szerepelhet, ellene antitestek mutathatók ki HIV fertőzöttek szérumában, és az anti-C1q antitestek szintje szorosan összefügg a hőszokkfehérje ellenes antitestek szintjével. Ennek a szoros korrelációnak az elvégzett epitópanalízis szerint strukturális hasonlóság okozta keresztreakció a magyarázata. A tézisekben összefoglalt eredmények alátámasztották és megerősítették munkacsoportunk azon véleményét, hogy az enhancing antitestek a HIV fertőzöttek szervezetében lényeges pathogenetikai szerepet játszanak, titerük összefügg a betegség előrehaladásával. Az enhancing antitestek viselkedésének jobb megismerése elősegítheti biztonságos, HIV-enhancementet nem okozó oltóanyagok tervezését.

- Bíró L, Domján Gy, Falus A, Jakab L, Cseh K, Kalabay L, Tarkovác G, Kramer J, Prohászka Z, Jákó J, Füst G, Császár A: *Relationship among the levels of complement components, acute phase proteins and some cytokines in patients with multiple myeloma. Eur J Clin Invest 28:679-686, 1998*
- Csermely P, Schnaider T, Söti Cs, Prohászka Z, Nardai G: *The 90 kDa molecular chaperone family: structure, function and clinical applications. A comprehensive review. Pharmacol Therap 79:1-39, 1998*
- Prohászka Z Füst G: *Contribution of complement to defensin action in eye. Lancet 352:1152, 1998*

DR. PUSKÁS FERENC (1999)

Endoplazmatikus retikulum enzimek orientációjának és a hozzájuk kapcsolódó transzport-folyamatoknak vizsgálata patkány májban

Témavezető: Dr. Mandl József, egyetemi tanár (Program: 15)

A májsejt endoplazmatikus retikulum két membránkött enzimének, az L-aszkorbinsav bioszintézis utolsó lépését katalizáló l-gulonon- γ -lakton oxidáznak (GLO), és a glikogenolízis, glukoneogenezis végső közös lépését katalizáló glukóz-6-foszfátáz fetális formájának az orientációját és a hozzájuk kapcsolódó transzport folyamatokat vizsgáltuk patkány máj mikroszómális vezikulumokban. Kimutattuk, hogy a l-gulonon- γ -lakton oxidáz katalitikus aktivitása preferenciált intraluminális glutation oxidációhoz és intraluminális aszkorbát akkumulációhoz vezet. Megállapítottuk, hogy a gulonon-lakton oxidáz aktív helyének irányultsága intraluminális, vagy az enzim termékeit az endoplazmatikus retikulum lumene felé továbbítja. Jellemeztük az aszkorbinsav és a dehidroaszkorbinsav transzportját patkány máj mikroszómán. Mindkét komponens felvételét idő- és hőmérséklet-függőnek és telíthetőnek találtuk. Az aszkorbát felvétel nem érte el a passzív ekvilibriumot, alacsony affinitású és nagy kapacitású, gátolható anion transzport gátlók adásával. Ezzel szemben kimutattuk, hogy a dehidroaszkorbát transzport meghaladja a passzív ekvilibriumot, magas affinitású és alacsony kapacitású, a transzport glukózzal és glukóz transzport gátlókkal csökkenthető. Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a májsejt endoplazmatikus retikulumában a dehidroaszkorbát transzport preferált az aszkorbát transzporttal szemben, a transzportot GLUT típusú transzporter végzi. Bebizonyítottuk, hogy a fetális glukóz-6-foszfátáz látencia hiányának az oka a katalitikus alegység megváltozott membrán topológiája. Kimutattuk, hogy a glukóz-6-foszfát, foszfát és glukóz transzport fetális mikroszómán is jelenlévő, a felnőtt formához hasonló. Megállapítottuk, hogy a glukóz-6-foszfátáz rendszer komponensei jelen vannak a fetális máj endoplazmatikus retikulumában, de a foszfohidroláz aktivitás a transzporttól funkcionálisan szét van kapcsolva a katalitikus hely extraluminális orientációja következtében.

- Puskas F, Braun L, Csala M, Kardon T, Marcolongo P, Benedetti A, Mandl J, Banhegyi G: *Gulonolactone oxidase activity-dependent intravesicular glutathione oxidation in rat liver microsomes. FEBS Let 430:293-296, 1998*

- Banhegyi G, Marcolongo P, Puskas F, Fulceri R, Mandl J, Benedetti A: *Dehydroascorbate and ascorbate transport in rat liver microsomal vesicles.* *J Biol Chem* 273:2758-2762, 1998
- Puskas F, Marcolongo P, Watkins SL, Mandl J, Allan BB, Houston P, Burchell A, Benedetti A, Banhegyi G: *Conformational change of the catalytic subunit of glucose-6-phosphatase in rat liver during the fetal-neonatal transition.* *J Biol Chem* 274:117-122, 1999

DR. RÁZGA ZSOLT (2000)

Vesearteriolák háromdimenziós morfológiai vizsgálata normális és kóros körülmények között
Témavezető: Dr. Rosivall László, egyetemi tanár (Program: 8)

Újabb megfigyelések szerint patkányban, egérben és a mókuscickányban az afferens arteriola juxtaglomeruláris részén a mesangiális és granulált sejtekkel szemben fenesztrált endothelium található és a vizeleti tér ujszerűen betüremkedik a juxtaglomeruláris apparatus intersticiumába. Feltételezve, hogy a juxtaglomeruláris apparatus ezen morfológiai tulajdonságai nem csak a kísérleti állatokra jellemzőek, a minimális elváltozás nephropathiában szenvedő betegek vesebiopsziáit elektronmikroszkóppal sorozatmetszeteken vizsgáltuk. E készítményekben mindkét strukturát (afferens arteriola endothel fenesztrációját és a vizeleti tér filtrációs résekkel határolt extraglomeruláris mesangiális sejtek közötti nyúlványait) megtaláltuk és ezt elsőként közöltük. Hasonló morfológiát találtunk a gőte és a hal veséjében is, ami arra utal, hogy ez a szokatlan elhelyezkedésű arterioláris fenesztráció filogenetikailag ősi képződmény.

Az afferens arteriola permeabilitási tulajdonsága fontos szerepet játszhat az élettani és kórélettani folyamatokban, ezért patkányon vizsgáltuk a permeabilitást/fenesztrációt az arteriola teljes hosszában. Feltételezzük, hogy a permeabilitás/fenesztráció és a renin tartalom között szoros kapcsolat van. Ezért vizsgáltuk a ferritin érfalban történő megjelenését, illetve denzitását normál körülmények között és a renin-angiotensin rendszer angiotensin konvertáló enzim ill. angiotensin II receptor (AT1) blokkolóval történő gátlása esetén. Az afferens arteriola disztális részének intersticiuma az ér hosszának mintegy egyharmad részében volt ferritin-pozitív. A ferritin részecskék mennyisége a glomerulushoz közeli szakaszon volt a legnagyobb és folyamatosan csökkent az arteriola mentén, hasonlóan a reningranulációhoz. A ferritin-pozitív érszakasz hossza a renin-angiotensin rendszer gátlásakor (ACE gátlók; AT1 receptor blokkolók) megnövekedett. Szignifikáns korrelációt találtunk a ferritin-pozitív és a renin-pozitív szakaszok hossza, valamint ferritin és renin eloszlása között. Eredményeink szerint tehát az afferens arteriola két, morfológiailag és működésében eltérő tulajdonságú endotheliumot tartalmazó szakaszra osztható: permeabilisra és nem permeabilisra. Ez a két arteriola szakasz nem csak az endothelium fenesztráltságában különbözik, hanem a simaizom/renin tartalomban is.

Az arteriolosclerosis (gócos hyalin depozíció az érfalban érfal megvastagodással vagy érfal megvastagodás nélkül) IgA nephropathiában gyakran előforduló elváltozás, a benignus nephrosclerosisnak pedig alapvető jellegzetessége. Az afferens és efferens arteriolák ultrastrukturális elváltozások kvantitatív eltérései ebben a két betegségben még nem ismertek. Ezért IgA nephropathiás és benignus nephrosclerosisos betegek vesebiopsziás anyagában meghatároztuk az afferens és efferens arteriolák mennyiségi paramétereit. IgA nephropathiában az afferens arteriola a kontrollhoz képest sem a normotensív, sem a hypertensív csoportban nem mutatott szignifikáns megvastagodást; benignus nephrosclerosisban azonban az afferens média és rétegei szignifikánsan megvastagodtak. Az efferens arteriola mediája IgA nephropathiában és benignus nephrosclerosisban is mérsékelt, de szignifikáns vastagodást mutatott. Ez IgA nephropathia normotensív csoportjában és benignus nephrosclerosisban a matrix volt szignifikánsan vastagabb. Az arteriolosclerosis tehát IgA nephropathiában és benignus nephrosclerosisban eltérő pathomechanizmussal jön létre, továbbá IgA nephropathiában az elváltozás nem jár érfalvastagodással. Elsőként mutattuk ki, hogy IgA nephropathiában, valamint benignus nephrosclerosisban az efferens arteriola jellegzetesen megvastagodik. Vizsgálatainkban a kvantitatív morfometria alkalmazása új eredményekhez vezetett a vese arteriolák szerkezetének és működésének kapcsolatáról.

- Rosivall L, Razga Z, Ormos J: Morphological characterization of human juxtaglomerular apparatus. *Kidney Int Suppl* 32:S9-12, 1991
- Razga Z, Ivanyi B, Zidar N, Ferluga D, Sonkodi S, Ormos J: Quantitative ultrastructural study of afferent and efferent arterioles in IgA glomerulonephritis and benign nephrosclerosis. *Virchows Arch* 429:275-281, 1996
- Rosivall L, Razga Z, Mirzahosseini S, Tornoci L: Endothelial permeability of the afferent arteriole and its changes as the result of alteration in the activity of the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* 10 Suppl 11:S172-177, 1999

DR. ROHÁCS TIBOR (1997)

A Ca^{2+} jel kialakulásának mechanizmusa és következménye glomerulóza sejten

Témavezető: Dr. Spät András, egyetemi tanár (Program: 2)

Kísérleteimben a mellékvesekéreg glomerulóza sejtjének jelátviteli mechanizmusait tanulmányoztam. Munkám első felében az angiotenzin II (All) által kiváltott Ca^{2+} jel létrejöttének mechanizmusát vizsgáltam. Méréseink szerint az angiotenzin II hatására kialakuló Ca^{2+} jel már a kezdeti csúcs idején is érzékeny az L típusú feszültségfüggő Ca^{2+} csatornák (dihidropiridin receptorok) gátlószereére, a nifedipinre. Ebben a fázisban a külső térből fokozott Ca^{2+} beáramlás még nem volt kimutatható. A nifedipin olyan körülmények között is gátolta a Ca^{2+} jelet, amikor a Ca^{2+} beáramlást 5 mM Ni^{2+} -vel meggátoltuk. Eredményeink magyarázhatók egy olyan modellel, amely szerint a dihidropiridin receptorokon nem jön létre Ca^{2+} beáramlás, hanem fehérje-fehérje interakcióval segítik a szubplazmalemális kalcioszómák IP_3 receptorainak működését.

A szarko-endoplazmás retikulum típusú Ca^{2+} pumpák gátlószerei fokozták a sejtekbe a Ca^{2+} beáramlást. Ez a megfigyelés azt mutatja, hogy a belső Ca^{2+} raktárak kiürülése glomerulóza sejten is létrehozza az úgynevezett kapacitatív Ca^{2+} beáramlást. Ez a Ca^{2+} beáramlási út nifedipin inszenzitív és nem permeabilis Mn^{2+} -ra, ellentétben a feszültségfüggő Ca^{2+} csatornákkal. Adataink alapján feltételezzük, hogy a kapacitatív Ca^{2+} beáramlás fontos szerepet játszik az All hatásának közvetítésében.

További méréseim szerint a Ca^{2+} jelet létrehozó stimulusok hatására fokozódik a mitokondriális NAD^+ NADP^+ redukció. A NAD(P)H szignál követi a citoplazma Ca^{2+} jel mintázatát mind fiziológias koncentrációjú All-vel vagy vazopresszinnel kiváltott oszcilláló Ca^{2+} jelnél, mind hosszan fenntartott Ca^{2+} jelnél, amit 8.4 mM K^+ -val vagy 2.5 nM All-vel váltottunk ki. A fenntartott NAD(P)H jel feltételesen fenntartott mitokondriális Ca^{2+} jel hatására alakul ki, ugyanis méréseink szerint az extramitokondriális $[\text{Ca}^{2+}]$ tartós emelkedésének hatására glomerulóza sejten a mitokondriális $[\text{Ca}^{2+}]$ is tartósan emelkedik. A keletkezett NADPH jelentős mértékben felhasználódik az aldosteron bioszintézisében, a Ca^{2+} jel hatására létrejövő NAD(P)H képződés tehát fontos biológiai szerepet játszik glomerulóza sejten.

- Rohacs T, Tory K, Dobos A, Spat A: Intracellular calcium release is more efficient than calcium influx in stimulating mitochondrial NAD(P)H formation in adrenal glomerulosa cells. *Biochem J* 328:525-528, 1997
- Rohacs T, Nagy G, Spat A: Cytoplasmic Ca^{2+} signalling and reduction of mitochondrial pyridine nucleotides in adrenal glomerulosa cells in response to K^+ , angiotensin II and vasopressin. *Biochem J* 322:785-792, 1997
- Rohacs T, Chen J, Prestwich GD, Logothetis DE: Distinct specificities of inwardly rectifying $\text{K}(+)$ channels for phosphoinositides. *J Biol Chem* 274:36065-36072, 1999

DR. RUSVAI ERZSÉBET (1999)

Vesekérgi gyűjtőcsatorna 11β -hidroxiszteroid dehidrogenáz izoenzimjének jellemzése

Témavezető: Dr. Tóth Miklós, egyetemi tanár (Program: 15)

Kimutattuk, hogy a vesekérgi gyűjtőcsatorna sejtjeinek mikroszkópjában levő 11β -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzim kortikoszteron iránti affinitása kb. 100-szorosa a májtípusú enzimének, és azzal

ellentétben NADP kofaktor helyett NAD kofaktort igényel. Ezenkívül csak irreverzibilis dehidrogenálást katalizál, sőt a reakció végterméke koncentrációfüggő módon gátolja az enzim működését, s így képes a mineralokortikoid receptor specificitását biztosítani.

Immunodiszzekcióval előállított vesekérgi gyűjtőcsatorna sejtekből tisztított mRNS-sel injektált *Xenopus laevis* petesejtekben megvizsgáltuk az expresszált enzimet. Az eredetivel azonos tulajdonságokat mutat, így expressziós klónozással lehetséges a 11β -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzim cDNS-ének izolálása.

Kimutattuk, hogy a vesekérgi gyűjtőcsatorna különböző sejttypusaiban jelen van a specifikus aldoszteron hatást biztosító mineralokortikoidreceptor és az új 11β -hidroxiszteroid dehidrogenáz izoenzim. Ezek az eredmények valószínűsítik, hogy az aldoszteron a β -interkalált sejteken közvetlenül hatva szabályozhatja a sav-bázis egyensúlyt.

Azt találtuk, hogy az új 11β -hidroxiszteroid dehidrogenáz izoenzim elhelyezkedése, KM értéke és a különböző szteroidok aktivitást gátló hatásának erőssége jó megegyezést mutatott a harmadik típusú kortikoszteron kötőhely ezen jellemzőivel. Ezenkívül az új izoenzim aktivitása és a harmadik típusú kortikoszteron kötőhelyszám különböző vesekérgi gyűjtőcsatorna sejtpreparátumokban szoros korrelációt mutatott. Ezeket a hasonlóságokat figyelembe véve feltételezzük, hogy a 11β -hidroxiszteroid dehidrogenáz izoenzim felel meg a harmadik típusú kortikoszteron kötőhelynek a vesekérgi gyűjtőcsatorna sejteiben.

- Rusvai E, Náráy-Fejes-Tóth A: A new isoform of 11(beta)-hydroxysteroid dehydrogenase in aldosterone target cells. *J Biol Chem* 268:10717-10720, 1993
- Náráy-Fejes-Tóth A, Rusvai E, Denault DL, St Germain DL, Fejes-Tóth G: Expression and characterization of a new species of 11(beta)-hydroxysteroid dehydrogenase in *Xenopus* oocytes. *Am J Physiol* 265:F896-900, 1993
- Náráy-Fejes-Tóth A, Rusvai E, Fejes-Tóth G: Mineralocorticoid receptors and 11(beta)-steroid dehydrogenase activity in renal principal and intercalated cell. *Am J Physiol* 266:F76-80, 1994

DR. RUTTNER ZOLTÁN (2000)

Az intracelluláris szabad calcium szabályozása méhizomban

Témavezető: Dr. Ligeti László, egyetemi docens (Program: 5)

A terhes méhizom kontraktilis aktivitása szoros neuroendokrin szabályozás alatt áll. Ez a szabályozás az intracelluláris szabad kalcium ($[Ca^{2+}]_i$) szint beállításán keresztül valósul meg. E szabályozás pontos menete azonban még nem ismert. Vizsgálataink célja így azoknak a tényezőknek a megismerése volt, melyek a $[Ca^{2+}]_i$ szintet a méhizomban beállítják. Módszertani fejlesztéseink nyomán lehetővé vált az $[Ca^{2+}]_i$ mérése intakt szervekben. A metodika beállítását patkány májon valósítottuk meg, majd a módszer adaptálásával lehetővé tettük az $[Ca^{2+}]_i$ változás nyomonkövetését méhizom csikón is, ill. a változások izomfeszüléssel szimultán vizsgálatát *in vivo*. Kísérleteink során vizsgáltuk, hogy a szülésben legfontosabb szerepet játszó anyagok, a prosztoglandin és oxitocin milyen módon szabályozzák az $[Ca^{2+}]_i$ -t. Kíváncsiak voltunk arra is, hogy az $[Ca^{2+}]_i$ növekedésének forrása az extracelluláris tér és/vagy az intracelluláris raktárak. Fel kívántuk tární továbbá, hogy a szülésben meghatározó szerepet játszó oxitocin elválasztásának szabályozását milyen tényezők befolyásolják. A szövetet $[Ca^{2+}]_i$ érzékeny fluoreszcens (Indo-1 AM) festékkel töltöttük fel. Az $[Ca^{2+}]_i$ eredetű fluoreszcens jelek meghatározását foton sokszorozóval, ill. hűtött CCD kamerával végeztük. A $[Ca^{2+}]_i$ méréssel párhuzamosan nyomonkövettük a szöveti mikrocirkulációt. Kimutattuk, hogy az agonista vegyületek hatására bekövetkező izomaktivitás fokozódást időben megelőzi az $[Ca^{2+}]_i$ növekedése. Igazoltuk továbbá, hogy a méhizom periodikus aktivitása oszcillációs jellegű $[Ca^{2+}]_i$ változások következménye. Az $[Ca^{2+}]_i$ koncentráció a maximális feszülés kiváltása (KCl) után is fokozható volt, a teljes depolarizáció alatti uterotonikum kezelésre további $[Ca^{2+}]_i$ növekedés következett be. Ellentétben az eddigi ismeretünkkel, a Ca^{2+} csatorna gátló nifedipin nem gátolta teljes mértékben a prosztoglandin hatását, vagyis a sejtorganellumokból is szabadít fel Ca^{2+} -ot. Az oxitocin szabályozásának megértése szempontjából nagy jelentősége lehet az általunk feltárt kapcsolatnak, a paraventricularis magcsoport oxitocinerg rostjai és a nucleus arcuatus beta-endorfin sejteji között. A kapcsolat felveti egy feedback mechanizmus lehetőségét, mivel a nucleus arcuatus

eredetű beta-endorfin terhelés során gátolja a paraventricularis magcsoport oxitocin elválasztását.

- Ligeti L, Mayevsky A, Ruttner Z, Kovach AG, McLaughlin AC: Can the Indo-1 fluorescence approach measure brain intracellular calcium in vivo? A multiparametric study of cerebrocortical anoxia and ischemia. *Cell Calcium* 21:115-124, 1997
- Toth A, Ivanics T, Ruttner Z, Slaaf DW, Reneman RS, Ligeti L: Quantitative assessment of $[Ca^{2+}]_i$ levels in rat skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol* 275:H1652-1662, 1998
- Ruttner Z, Ivanics T, Slaaf DW, Reneman RS, Ligeti L, Toth A: A novel model for the in vivo monitoring of uterine microcirculation and intracellular free calcium changes in rat. *Microvasc Res* 59:213-220, 2000

DR. SCHLETT KATALIN (1999)

Neurogenesis in vitro: vizsgálatok egy immortalizált neuroektodermális progenitor sejtvonalon

Témavezető: Dr. Madarász Emília, egyetemi docens (Program: 1)

Az idegi fejlődésbiológia legalapvetőbb kérdései közé tartozik azoknak a lépéseknek a tisztázása, amelyek az embrionális fejlődés kezdetén egyetlen sejtrétegű, látszólag homogén velőcsőből a rendkívül összetett központi idegrendszer kialakulásához vezetnek. A neuroektoderma sejteiben lezajló, korai elköteleződési lépések közül számosat *in vitro* körülmények között is lehet vizsgálni olyan sejtegyüttesek segítségével, amelyek az elsődleges germinatív rétegből származó, fiatal neuroektodermális progenitorokhoz hasonló sajátosságokkal rendelkeznek és osztódóképességüket, valamint fejlődési potenciáljukat a mesterséges környezetben is megőrzik.

Munkacsoportunk 9 napos, p53-hiányos egérembriók előagyhólyagjából neuroektodermális progenitor sejteket izolált. A primer agyszövet-tenyészetekből – feltehetőleg a fontos sejtciklus-szabályozó, illetve tumor-szuppresszor szerepet betöltő p53 gén hiányában – külső onkogének bevitelével is „halhatatlanná” tett vonalakat állítottunk elő. A differenciálatlan sejtek folyamatosan osztódtak és egyes, a neuroektodermális progenitorokra jellemző marker-fehérjékkel is rendelkeztek. A dolgozatban részletesen vizsgált sejtvonal, az NE-4C sejteiben spontán idegszövet irányú elköteleződés csak ritkán játszódott le. *All-trans* retinsav (RA) – az A vitamin biológiailag aktív származékának – hatására ugyanakkor a tenyészetekben tömegesen jelentek meg ideg-, illetve asztrogliá sejtek. A doktori dolgozat célja az NE-4C sejtek idegsejt irányú elköteleződési folyamatainak vizsgálata volt. Munkám során meghatároztam az idegsejtképződéshez szükséges feltételeket, valamint morfológiai, immuncitokémiai és biokémiai módszerek segítségével jellemeztem az idegsejt-irányú elköteleződés során kialakuló sejttípusokat és sejtegyütteseket. A tenyészetekben lezajló morfológiai és sejtszintű változásokat a folyamatos megfigyelésre és a sejtmozgások statisztikus kiértékelésére is alkalmas, számítógépes videomikroszkópos rendszer segítségével is jellemeztem. Bizonyítottam, hogy a neuronális elköteleződésben fontos szerepet játszó sejtegyüttesek véletlenszerű sejtmozgások során alakulnak ki. Adataim azt mutatják, hogy az NE-4C sejtek ideg irányú elköteleződésében a RA által iniciált változások és a közvetlen sejtkapcsolatokon át érvényesülő hatások egyaránt szerepet játszanak: az elköteleződés kezdeti szakaszában induktív, ugyanakkor később a további neurogenézist gátló hatásokat fejthetnek ki.

Eredményeim bizonyítják, hogy az NE-4C sejtvonal RA-indukálta *in vitro* differenciációja során az *in vivo* neuroektodermális progenitorok idegsejt irányú elköteleződéséhez hasonló differenciációs lépések játszódhatnak le. A sejtvonalban indukálható, neurogenetikus folyamatok alkalmas modellként szolgálhatnak az idegsejtek kialakulását és/vagy érését kísérő változások további vizsgálatára is.

- Schlett K, Herberth B, Madarász E: *In vitro* pattern formation during neurogenesis in neuroectodermal progenitor cells immortalized by p53-deficiency. *Int J Dev Neurosci* 15:795-804, 1997
- Huszti Z, Madarász E, Schlett K, Joo F, Szabo A, Deli M: Mercury-stimulated histamine uptake and binding in cultured astroglial and cerebral endothelial cells. *J Neurosci Res* 48:71-81, 1997
- Schlett K, Madarász E: Retinoic acid induced neural differentiation in a neuroectodermal cell line immortalized by p53 deficiency. *J Neurosci Res* 47:405-415, 1997

DR. SCHOKET BERNADETTE (1999)

Policiklikus aromás szénhidrogén expozíció és a DNS-addukt képződés összefüggései kísérletes rendszerekben és emberben*Témavezető: Dr. Jeney András, egyetemi tanár (Program: 3)*

Az elmúlt két évtizedben számos bizonyíték vált ismertté arról, hogy bizonyos karcinogén-DNS adduktok kritikus DNS mutációkat okoznak, amelyek szerepet játszanak a rák iniciációjában. Kutatásaim során policiklusos aromás szénhidrogén (PAH) tartalmú összetett keverékek DNS adduktjainak keletkezését tanulmányoztam kísérletes rendszerekben és exponált humán populációkban. Vizsgáltam testidegen vegyületeket metabolizáló enzimek hatásait a benzo[a]pirén DNS adduktjainak keletkezésére *in vitro* körülmények között. Tanulmányoztam PAH-okat tartalmazó, bizonyítottan illetve valószínűleg humán karcinogén hatású keverékeket: kőszénkátrányt, kreoatot, bitument és gyógyászati kőszénkátrányt és borókakátrányt. Kimutattam ezen keverékek aromás DNS-addukt-képző tulajdonságát egerek bőrében és tüdejében, humán bőrszövettenyésztben, illetve psoriasisos betegek bőrében felületi kezelést követően.

Laboratóriumunk az egyetlen Magyarországon, ahol karcinogén-DNS adduktok vizsgálatát végezzük a legkorszerűbb P-32 izotópos utójelöléses módszerrel. Részt vettem a PAH-DNS adduktoknak a humán szövetekben való kimutatására szolgáló jelenleg legérzékenyebb immunokémiai módszer (DELFA) kidolgozásában is. Ezekkel a módszerekkel összetett PAH expozíciók humán biomonitorozását végeztem alumíniumkohászok, garázsdolgozók és amerikai katonák vizsgálati csoportjaiban. Vizsgálataim expozícióbecslésre szolgáltak a biológiai hatásos expozíciós dózis mérésével fehérvérsejtekben, mint helyettesítő szövetben és eredményesen alkalmazhatók környezeti szintű összetett PAH expozíciók biomonitorozására.

Kutatást végeztem két feltételezett genetikai fogékonysági tényező, a CYP1A1 MspI és GSTM1 genotípus, a dohányzási szokás és a bronchusszövetben lévő aromás DNS adduktszintek összefüggéseiről tüdőműtétes magyar beteganyagban. Szignifikáns összefüggést találtam a DNS adduktszint és a dohányzási státus között, de nem találtam a DNS adduktszintek és a két genotípus között. Az első eredmények arra engednek következtetni, hogy a dohányzás és a GSTM1 homozigóta deléció genotípus rizikótényező a tüdő laphámrákjának kialakulására a magyar populációban.

- Schoket B, Phillips DH, Kostic S, Vincze I: *Smoking-associated bulky DNA adducts in bronchial tissue related to CYP1A1 MspI and GSTM1 genotypes in lung patients. Carcinogenesis* 19:841-846, 1998
- Schoket B: *DNA damage in humans exposed to environmental and dietary polycyclic aromatic hydrocarbons. Mutat Res* 424:143-153, 1999
- Beland FA, Doerge DR, Churchwell MI, Poirier MC, Schoket B, Marques MM: *Synthesis, characterization, and quantitation of a 4-aminobiphenyl-DNA adduct standard. Chem Res Toxicol* 12:68-77, 1999

DR. SEBESTYÉN ANNA (1998)

Syndecan-1 proteoglikán előfordulásának jelentősége lymphoid sejtekben*Témavezető: Dr. Kopper László, egyetemi tanár (Program:3)*

Normál sejtek biológiai viselkedésében döntő fontosságú a mikrokörnyezettel kialakított kapcsolatuk, ennek szabályozása, melyben bekövetkező zavarok daganatsejteknel a környezettől való függetlenedést segíthetik elő. E szabályozás elemei közé tartoznak a syndecanok – sejt felszíni heparán szulfát proteoglikánok –, melyekről újabban vált ismertté, hogy extracelluláris elemek, citokinek, növekedési faktorok receptorai/koreceptoraiént vesznek részt a sejt-sejt, sejt-mátrix kapcsolatokban.

A hemopoetikus rendszerben a lymphoid sejtek közül a B sejtek érése során a syndecan-1 kifejeződik a csontvelői pre-B sejteken, eltűnik a keringő B sejtek felszínéről, majd újra megjelenik a plazma-sejteken. Munkánk középpontjában a syndecan-1 jelenlétének, szabályozásának és funkciójának tanulmányozása állt – különböző lymphoproliferatív betegségekben. Vizsgálataink során kimutattuk, hogy a humán lymphopoetikus rendszer nem daganatos sejtei közül a keringésben és a különböző nyirokcsomókban a plazmasejtek mutatnak syndecan-1 pozitívítást, és sem a T, sem a B, sem a CD5+

B1 sejtek nem expresszálják a syndecan-1-et; a lymphomák és lymphoid leukémiák közül – a plasmocytomák már ismert syndecan-1 pozitívítása mellett – a lymphoplasmocytoid lymphomák és a B-CLL-ek daganatsejtjei is syndecan-1 pozitívak; lymphoid és más sejtek syndecan-1 expressziója a sejt típusától függően érzékeny a TGF β és más citokinek hatására; a HT58 humán B lymphoma sejtek sejt-felszíni syndecan-1 expressziójának szerepe van a sejtek homotípiás adhéziójában.

Ezek a vizsgálatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a syndecan-1 expressziója nem általában a lymphoid sejtekhez, hanem „bizonyos” lymphoid sejtek „bizonyos” funkciójához kapcsolódik. Természetesen ennek a funkciónak az azonosítása jelenti a további feladatot, és ez remélhetően segíti annak tisztázását is, hogy milyen szerepet játszik a syndecan-1 a lymphoproliferatív betegségek kialakulásában, progressziójában.

- Sebestyen A, Kovalszky I, Mihalik R, Gallai M, Bocsi J, Laszlo E, Benedek S, Sreter L, Kopper L: *Expression of syndecan-1 in human B cell chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Cancer 33:2273-2277, 1997*
- Kopper L, Petak I, Sebestyen A: *Molecular genetic basis of cancer development. Ann NY Acad Sci 824:1-7, 1997*
- Sebestyen A, Mihalik R, Petak I, Kopper L: *Modulation of apoptosis signaling in etoposide-treated lymphoma cells. Anticancer Res 17:2609-2614, 1997*

DR. SÍK ATTILA (1997)

Hippokampális gátló interneuronok kombinált fiziológiai és morfológiai karakterizálása *in vivo*

Témavezető: Dr. Freund Tamás, az MTA tagja (Program: 1)

A hippocampuszhoz kapcsolódó élettani funkciók (memória, tanulás) és kóros folyamatok (epilepszia, ischémia, Alzheimer betegség) megértéséhez szükséges a hippocampális neuronhálózat megismerése. A dorzális hippocampusz CA1 és hiláris területén elhelyezkedő GABAerg interneuronokból vezetünk el, majd *in vivo* feltöltöttük biocitinnel. Számos interneuron sejtípust sikerült így jellemeznünk anatómiailag, fiziológiailag és néhány esetben neurokémiailag is.

A CA1 régió területén parvalbumint tartalmazó kosársejtek, melyek a piramis réteget innerválták; horizontális interneuron, melynek axonja kis területen arborizált a str. lacunosum-moleculare-ban; calbindin immunopozitív ún. „bistratified” interneuron, melynek axonja a str. oriensben és radiatumban végződött; ún. „backprojection” gátló neuronok, melyek sejtteste a CA1 régió alveusában helyezkedett el, és a CA1, valamint a CA3 területet idegezték be; ún. „trilamináris” interneuron, mely a str. oriens, radiatum és lacunosum-moleculare-t innerválta.

A hilusban neuropeptid Y immunopozitív interneuron, mely a külső molekuláris rétegben szinaptizált; piramis alakú gátló sejt, mely a belső molekuláris réteget és a szemcsesejt réteget idegezte be; calbindin immunopozitív sejt, mely a str. oriens és pyramidale-t innerválta; hiláris kosársejt, mely főleg a szemcsesejteken végződött. Az axonfa kiterjedése alapján az interneuronok két csoportját lehetett elkülöníteni (lokálisan arborizálók, illetve nagy területet innerválók).

A kosársejtekben a kommisszurális stimulációval monoszínaptikusan kiváltott akciós potenciált egy korai és egy késői IPSP követett, míg a CA1 régióban elhelyezkedő trilamináris neuron esetében a stimulus egy korai EPSP-IPSP sorozatot váltott ki, melyet egy késői depolarizáló potenciál követett. Mindegyik interneuron az extracellulárisan elvezetett theta/gamma, vagy az irreguláris ún. „dentate spike”-hoz viszonyítva fázisban tüzelt. A különböző interneuron típusok, melyek egy összekapcsolt interneuron hálózatot alkotnak, alapvető fontosságúak a gyrus dentatusban és az Ammon szarvban észlelhető populációs aktivitás formálásához és koordinálásához.

- Penttonen M, Kamondi A, Sik A, Acsady L, Buzsáki G: *Feed-forward and feed-back activation of the dentate gyrus in vivo during dentate spikes and sharp wave bursts. Hippocampus 7:437-450, 1997*
- Sik A, Penttonen M, Buzsáki G: *Interneurons in the hippocampal dentate gyrus: an in vivo intracellular study. Eur J Neurosci 9:573-588, 1997*
- Sik A, Hajos N, Gulacsi A, Mody I, Freund TF: *The absence of a major Ca²⁺ signaling pathway in GABAergic neurons of the hippocampus. Proc Nat Acad Sci USA 95:3245-3250, 1998*

DR. SIPOS LÁSZLÓ (2000)

Felnőttkori szupratentoriális gliomák speciális klinikai és immunológiai vizsgálata*Témavezető: Dr. Szende Béla, egyetemi tanár (Program: 3)*

Az elsődleges felnőttkori agydaganatok az összes daganat mintegy 1,5-2%-át teszik ki. E daganatok 55-60%-a glioma, melyek kb. fele priméren malignus. Ezek túlnyomó része felnőttkorban a leggyakoribb, és mint lebenyglioma jelenik meg. Az összes glioma 30-40%-a benignus, de klinikai lefolyásuk nem mindig jóindulatú. Gyakori recidivájuknál a posztoperatív kezeléstől függetlenül is gyakran fordul elő dedifferenciálódás, melynek során a benignus asztrocitoma (A2) malignus asztrocitomává (A3) vagy glioblastoma multiformévé (GBM) alakul. A gliomák Magyarországi előfordulására hivatalos statisztika nem áll rendelkezésre. 1994-ben egy adatbázist készítettünk, melynek segítségével 1995-től nyomonkövethetők az Intézetünkben megfordult gliomás betegek adatai. A gliomák prognózisa infiltratív növekedésük miatt a neuroradiológiai, a sebészi és a posztoperatív kezelés lehetőségeinek fejlődése ellenére is rossz. A radio- és kemoterápia fejlődése mellett egyre nagyobb figyelem fordult az immunológiai és molekuláris genetikai kutatások felé. Különböző, a gliomákra specifikus antigéneket mutattak ki, melyek felhasználhatók a diagnosztikában és a hozzájuk kapcsolódó antitestek pedig a terápiában. A daganatok keletkezésében eddigi ismereteink alapján az onkogének, a szuppresszor gének, mint pl. p53 és a genom integritásának fenntartásáért felelős gének játszanak szerepet. Az apoptózis előnyös lehet a malignus transzformáció megelőzésében, hiszen genetikailag károsodott sejteket távolít el. Ezen összetett tényezőket figyelembe véve, melyek jobb megismerése a gliomás betegek kezelési stratégiájának segítségét szolgálják, határozottam meg célkitűzéseimet (az eddigieknél hatásosabb kemoterápiás protokoll a malignus gliomás betegek kezelésében; malignus gliomában szenvedők klinikai adatait elemzve összefüggést találni a recidivát befolyásoló tényezők között, valamint prognosztikai faktorok meghatározása; humán gliomákkal specifikusan reagáló monoklonális antitest előállítás, összefüggést keresni a p53 mutáció és apoptózis között különböző típusú és fokozatú gliomáknál).

- Sipos L, Áfra D: *Re-operations of supratentorial anaplastic astrocytomas. Acta Neurochirurg 139:99-104, 1997*
- Sipos L, Vajda J: *Craniopharyngioma of the third ventricle. Acta Neurochirurg 139:92-93, 1997*
- Sipos L, Szegedi Zs, Fedorcsák I, Áfra D, Szende B: *Apoptosis and p53 expression in human gliomas. Pathol Oncol Res 4:267-270, 1998*

DR. SUSZTÁK KATALIN (1998)

Neutrofil granulociták elektrogén H⁺-transzporterének szabályozása*Témavezető: Dr. Ligeti Erzsébet, egyetemi tanár (Program: 2)*

Kísérleteimben a neutrofil granulociták membránjában elhelyezkedő elektrogén H⁺-transzporter (csatorna) működésével és fiziológiás szerepével foglalkoztam.

A H⁺-transzportot mind a proteinkináz C-t (PKC) aktiváló forbol mirisztát acetát (PMA), mind az arachidonsav (AA) fokozta. A két stimulus azonban nem egymástól függetlenül stimulálja a H⁺-csatornát, hanem a PKC hatását valószínűleg az AA közvetíti. A csatorna közvetlen szabályozója kísérleteink szerint az AA és nem valamely metabolitja. Fontos lehet még a stimulusok hatásának közvetítésében, hogy fokozzák a csatorna affinitását az intracelluláris protonok iránt.

Kimutattuk, hogy a csatorna megnyílik fiziológiás, membránreceptorokon ható ligandok (a purinerg receptorok ligandjai és a bakteriális lebomlási termék, fMLP) hatására. Az ATP hatásának közvetítésében a (foszfolipáz A₂) PLA₂ valószínűleg fontos szerepet játszik, míg a PKC aktivációja nem elegendhetetlen.

Továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy melyik PLA₂ altípus vesz részt a csatorna regulációjában. Megállapítottuk, hogy a citoplazmatikus 85 kD-os PLA₂ egy újonnan leírt gátlószere, az arachidonsav trifluorometilketon analógja az AACOCF₃ megakadályozza az fMLP és a PMA csatorna stimulálót

hatását. Kontroll kísérletekben igazoltuk, hogy az AACOCF₃ kivédte a stimulusok indukálta arachidonsav-leadást, viszont nem befolyásolt más szignalizációs utakat.

Kimutattuk, hogy a H⁺-csatorna aktiválódásának fiziológias jelentősége van granulocitákban. Kísérleteink szerint ugyanis a H⁺-transzporter megnyílik az oxidatív robbanás alatt és hozzájárul a szuperoxid termelés során létrejövő depolarizáció mérsékléséhez és a keletkező H⁺-ok eliminálásához.

- Kapus A, Suszták K, Ligeti E: Regulation of the electrogenic H⁺-channel in the plasma membrane of neutrophils, possible role of phospholipase A2 internal and external protons. *Biochem J*, 292:445-450, 1993
- Suszták K, Káldi K, Kapus A, Ligeti E: Ligands of the purinergic receptor activate electrogenic H⁺ transporting pathway of neutrophil granulocytes. *FEBS Lett* 381:156-160, 1995
- Suszták K, Mocsai A, Ligeti E, Kapus A: Electrogenic H⁺ pathway contributes to stimulus-induced changes of internal pH and membrane potential in intact neutrophils: role of cytoplasmic phospholipase A2. *Biochem J* 325:501-510, 1997

DR. SZABADKAI GYÖRGY (2000)

A kalcium jel kialakulása és hatásai endokrin sejtekben

Témavezető: Dr. Spät András, egyetemi tanár (Program: 2)

A citoplazma Ca²⁺ szintjének változása – a Ca²⁺ jel – kiemelkedő fontosságú jelátviteli szerepet játszik az emlős sejtekben. A Ca²⁺ jel forrása lehet egyrészt belső Ca²⁺ raktár, vagy a több nagyságrenddel magasabb Ca²⁺ koncentrációjú sejten kívüli tér. Kísérleteink első szakaszában a belső raktárakból történő Ca²⁺ felszabadulásért felelős inozitol-1,4,5 triszfoszfát receptor (InsP₃R) típusok, illetve a külső Ca²⁺ beáramlásáért felelős magas küszöbű feszültségfüggő Ca²⁺ csatornák α₁ alegységeinek expressziós mintázatát vizsgáltuk különböző endokrin sejtekben. A sejtekből nyert total RNS-ből reverz transzkripciót követő polimeráz láncreakciót végeztünk, és a terméket restriktációs térképezéssel, illetve szekvenálással azonosítottuk. Kimutattuk, hogy a mellékvesekéreg különböző zónáiban az InsP₃R mRNS három típusa és két splice variánsa eltérő mértékben expresszálódik. Glomerulóza sejtekben, hasnyálmirigy B sejtekben, illetve az inzulintermelő INS-1 sejtvonalban eredményeink a magas küszöbű feszültségfüggő Ca²⁺ csatornák α₁ alegységei közül egyöntetűen az L-típusú áram kialakulásáért felelős neuroendokrin (α_{1D}) altípus dominanciáját mutatták. Emellett glomerulóza sejtekben a szív (α_{1C}), INS-1 sejtekben a neurális α_{1A} alegység jelentős mennyiségű expresszióját mutattuk ki. A InsP₃ receptor és plazmamembrán Ca²⁺ csatorna típusok sejt-specifikus expressziós mintázata hozzájárul a sejtre jellemző, sejtenként igen különböző Ca²⁺ jel kialakulásához.

A mitokondrium Ca²⁺ felvételre és leadásra egyaránt képes a Ca²⁺ jel különböző szakaszaiban, és ezáltal egyrészt befolyásolja a citoplazma Ca²⁺ jelének kinetikáját, másrészt intramitokondriálisan a citrát kör egyes enzimeinek aktivitásfokozásával emeli a NAD(P)H szintet. Kísérleteink második szakaszában permeabilizált patkány luteális sejten mikrofluorimetriás módszerekkel kimutattuk, hogy már kismértékű átlagos citoplazma [Ca²⁺] emelkedés is (~100 nM) az intramitokondriális [Ca²⁺] emelkedéséhez vezet és felelős lehet a fokozott mitokondriális NAD(P) redukcióért. Intakt luteális sejteken is igazoltuk, hogy Ca²⁺ mobilizáló ligandum (PGF_{2α}), vagy kapacitív Ca²⁺ beáramlás hatására a citoplazma Ca²⁺ jellel párhuzamosan mitokondriális NAD(P)H jel is létrejön.

- Szabadkai Gy, Horváth A, Rohács T, Vímlyati L, Spät A, Enyedi P: Expression of inositol 1,4,5- trisphosphate receptors in rat adrenocortical zones. *J Ster Biochem Mol Biol* 57:13-17, 1996
- Enyedi P, Szabadkai Gy, Horváth A, Szilágyi L, Gráf L, Spät A: Inositol 1,4,5- trisphosphate receptors subtypes in adrenal glomerulosa cells. *Endocrinology* 134:2354-2359, 1994
- Szabadkai Gy, Várnai P, Enyedi P: Selective inhibition of potassium-stimulated rat adrenal glomerulosa cells by ruthenium red. *Biochem Pharm* 57:209-218, 1999

DR. SZABÓ ATTILA (2000)

A transzplantált vese hosszútávú működésének vizsgálata: a hipertónia és a vírusinfekciók szerepe*Témavezető: Dr. Tulassay Tivadar, egyetemi tanár (Program: 21)*

Az új immunosuppresszív szerek bevezetésével a transzplantált vesék elvesztésének fő oka alapvetően megváltozott. Míg egy-két évtizeddel ezelőtt a legtöbb transzplantált vese az első évben akutan kilökődött, addig napjainkban graftok a transzplantáció utáni elvesztésének a krónikus rejeckció a vezető oka. A folyamatot kísérő funkcionális (proteinuria és szérum kreatinin szint emelkedés) és morfológiai (intersticiális fibrózis, graft arterioszklerózis, glomeruloszklerózis, tubulus atrófia és leukocita infiltráció) elváltozásokat jól ismerjük, de a krónikus kilökődés pontos pathomechanizmusa mindmáig nem tisztázott. A krónikus rejeckció oka multifaktoriális és számos alloantigéntől függő és attól független faktor szerepe bizonyított a folyamatban.

A klinikai és állatkísérletes munkák a limfociták központi szerepét igazolták a krónikus rejeckcióban. A limfociták származási helye és a transzplantátumba történő vándorlásának kinetikája nem ismert. A számos alloantigéntől független faktor közül a transzplantáció után kialakuló hipertónia és az újonnan megismert vírusinfekciók szerepe sem tisztázott a folyamatban. Napjainkban, a vesében kialakuló fibrózis, szklerózis és súlyos proteinuria kezelésére a transzplantációt követően legalkalmasabb szerek az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók. A hatásmechanizmusuk hátterében álló molekuláris szintű folyamatok azonban nem ismertek.

Munkáim célja a fenti kérdések megválaszolása volt részben állatkísérletek, részben klinikai vizsgálatok segítségével. Eredményeink bizonyították az endothel központi szerepét a limfocitáimigráció folyamatában a krónikus kilökődés alatt. Szintén igazoltuk, hogy a β 2-integrinek vezető fontosságúak a folyamatban. Egy új állatmodellt dolgoztam ki a transzplantáció után kialakuló hipertónia szerepének vizsgálatára a krónikus kilökődés folyamatában. A modell segítségével bizonyítottam, hogy a hipertónia egyéb faktoroktól függetlenül elősegíti a krónikus kilökődésre jellemző funkcionális, morfológiai és immunhisztológiai elváltozások kialakulását. Elsőként írtam le az ACE gátlók molekuláris szintű protektív hatásmechanizmusát a krónikus kilökődés folyamatában. Az újonnan felfedezett hepatitis G vírus nagyobb prevalenciáját találtam immunosupprimált betegekben, de kóroki szerepét májbetegség kialakulásában vagy a kilökődés folyamatában nem tudtam kimutatni. Vizsgálataim hozzájárultak a krónikus kilökődés folyamatának és rizikófaktorainak megismeréséhez, amely segíthet a transzplantált betegek új terápiás stratégiáinak kialakításában.

- Szabó A, Viazov S, Heemann U, Kribben A, Philipp T, Roggendorf M: *GBV-C/HGV infection in renal dialysis and transplant patients. Nephrol Dial Transpl* 12:2380-2384, 1997
- Schleimer K, Szabó A, Müller V, Hamar P, Heemann U, Eigler F W: *Einfluß des ACE-Hemmers Enalapril auf die Entstehung einer chronischen Abstoßung nach orthotoper Rattennierentransplantation. Langenbeck Arch Chir Suppl*:279-283, 1997
- Szabó A, Patschan O, Kuttler B, Müller V, Philipp Th, Rettig R, Heemann U: *Hypertension accelerates the pace of chronic graft dysfunction in the rat. Transpl Int* 11 Suppl 1:S10-S14, 1998

DR. SZABÓ GÁBOR BALÁZS (1999)

A donor szív patofiziológiája: agyhalál és ischemia/reperfúzió*Témavezető: Dr. Juhász-Nagy Sándor, egyetemi tanár (Program: 4)*

Annak ellenére, hogy a végstádiumú szívelégtelenség legsikeresebb kezelési lehetősége az orthotop szívtranszplantáció, alkalmazása a megfelelő donorok hiánya miatt korlátozott. A potenciális donorszivek kb. 25%-át el kell utasítani elsődleges kardiális diszfunkció vagy hemodinamikai instabilitás miatt. Másrészt a korai posztoperatív morbiditás és mortalitás legfőbb oka a graft diszfunkciója. Ezért a jelen tanulmányban 1. az agyhalálhoz társuló kardiális diszfunkciót és 2. az ischemiás/reperfúziós károsodást vizsgáltuk kutya és patkány modellekben.

Kimutattuk, hogy az agyhalál komplex neurohumoralis diszregulációhoz és hemodinamikai instabilitáshoz vezet. Ennek ellenére a balkamrai pumpafunkció stabilizálható kielégítő folyadéksubsztitú-

cióval. Mégha különböző myokardiális kontraktilitásindexek csökkennek is *in vivo*, ebben inkább a megváltozott elő- és utóterhelés tükröződik, mint direkt myokardiális károsodás, hiszen az agyhalott szívek *ex vivo* funkciója megegyezik a normális kontrollokéval. A kardiális diszfunkció reverzibilis *ex vivo* preparátumokban. Bár a jobbkamrai funkció stabil marad agyhalál után, az inotrop adaptáció csökken az utóterhelés megnövekedése után (pulmonális hipertenzió). Az alkalmazkodás elsődleges formája a Frank-Starling mechanizmus, amely vélhetőleg az agyhalott donor szív denervált voltára vezethető vissza.

Az agyhalál saját maga nem befolyásolja negatívan a potenciális donor szívek ischemiaturóképeségét. Az endogén nitrogénmonoxid szintézis véd a myokardiális és endotheliális reperfúziós károsodástól. Nitrogénmonoxid donorok adása csökkenti az endothélkárosodást és javítja a myokardiális vérátáramlás és a szívfunkció visszatérését.

A jelen munka eredményei aláhúzzák a donorspecifikus faktorok és a szívkonzerválás fontosságát a poszttranszplantációs kardiális funkciót illetően. Az agyhalott szervdonor optimális menedzsmntje, a szívkonzerválás javítása és a reperfúziós károsodás csökkentése kiszélesítheti a donor poolt és csökkentheti a transzplantáció utáni morbiditást és mortalitást.

- Szabó G, Bátkai S, Bahrle S, Dengler TJ, Vahl CF, Zimmermann R, Hagl S: *Effects of nitric oxide synthesis on reperfusion injury and catecholamine responsiveness in a heterotopic rat heart-transplantation model.* J Cardiovasc Pharm 31:221-230, 1998
- Szabó G, Sebening C, Hagl C, Tochtermann U, Vahl CF, Hagl S: *Right ventricular function after brain death: response to an increased afterload.* Eur J Cardiol Thorac Surg 13:449-459, 1998
- Szabó G, Sebening C, Hackert T, Hoffmann L, Sonnenberg K, Hagl C, Tochtermann U, Vahl CF, Hagl S: *Influence of brain death and cardiac preservation on systolic and diastolic function and coronary circulation in the cross-circulated canine heart.* World J Surg 23:36-43, 1999

DR. SZALAI CSABA (1999)

A gp130 gén vizsgálata és betegségének polimorfizmusa Témavezető: Dr. Falus András, egyetemi tanár (Program: 19)

Részletekben felamplifikáltam és klónoztam a gp130 génjét, mely 17 exonból áll. Az exon/intron határokat DNS szekvenálással felderítettem. Az MCAD hiányt okozó leggyakoribb A985G mutáció magyarországi gyakorisága 1400 újszülött szűrése alapján 1/310. 98 hirtelen gyermekhalálban elhunyt gyermeknél nem találtam ilyen mutációt.

Az IDDM-es gyerekekben az apoE2-es allél nagyobb mértékben csökkentette, az apoE4-es allél növelte a szérum LDL-koleszterin (LDL-C) szintet mint egészséges gyerekekben. Az apoE allélgyakorisága szignifikánsan különbözött a magyar és a cigány gyerekek között. Az apoE genotípusok hatása a szérum lipid értékekre is jelentősen eltért a két népcsoportban. Az apoE2 és az apoE4 allélok egyaránt növelték a koleszterin (C), LDL-C és triglicerid értékeket a cigány etnikai csoportban, míg a magyar gyerekekben az apoE2-nek C és LDL-C csökkentő, az apoE4-nek növelő hatása volt. Tehát az apoE allélok befolyásolják a szérum lipid szinteket, de a befolyás nagyságát és előjelét más genetikai és környezeti faktorok jelentősen megváltoztathatják.

A kidolgozott Phastsystem-SSCP módszer alkalmas volt FH-s betegek LDL receptorának 4a exonján lévő ismeretlen mutációk detektálására és az apoB-100 R3500Q mutáció kimutatására. Ebben a tanulmányban 210 hypercholesterinaemiás beteg genetikai vizsgálatát végeztük el. Ebben a betegcsoportban nem találtunk összefüggést az apoE genotípusok és a koleszterinszintek között. Négy nephrogen diabetes insipidusos beteg teljes vasopressin V2 receptorgénjét szekvenáltam meg. Több esetben találtam eddig még nem közölt, betegséget okozó mutációt.

A CCR5Δ32 és a CCR2-64I mutációk gyakorisága sorrendben magyarokban 0.111 és 0.114; Magyarországon élő cigányokban 0.101 és 0.120; IDDM-es gyerekekben 0.111 és 0.222; NIDDM-es felnőttekben 0.117 és 0.149. Mivel a CCR5Δ32 mutáció csak kaukázusi eredetű populációban fordul elő, meglepően magas a mutáció gyakorisága az indiai eredetű cigány etnikai csoportban. A kaukázusiakban a mutáció feltehetőleg egy >1000 évvel ezelőtti HIV-1-hez hasonló fertőzés szelektáló következménye, így a gyakoriság alapján elképzelhető, hogy az indiai szubpopulációban is lezajlott egy hasonló járvány. A CCR2-64I gyakorisága az IDDM-es gyerekekben szignifikánsan magasabb, mint az egészséges csoportban. Az eredmények alapján a CCR2 egy új IDDM lókuszt jelölt.

- Szalai Cs, Császár A, Czinner A, Bihari-Varga M, Romics L: *Apolipoprotein A-IV and E polymorphisms in children with IDDM. Diabetes Care: 20:1926-1927, 1997*
- Szalai Cs, Császár A, Czinner A, Szabó T, Falus A: *High frequency of the CCR5 deletion allele in Gypsies living in Hungary. Immunol Lett 63:57-58, 1998*
- Szalai Cs, Czinner A, Császár A, Szabó T, Falus A: *Frequency of the HIV-1 resistance CCR5 deletion allele in Hungarian newborns. Eur J Pediat 157:782, 1998*

DR. SZALAI ZSUZSA (1999)

A palmoplantáris keratodermák vizsgálata, a keratin 9 mutáció kimutatása

Témavezető: Dr. Falus András, egyetemi tanár (Program: 19)

A palmoplantáris keratodermákon belül a leggyakoribb előfordulás az epidermolytikus palmoplantáris hyperkeratosis (EPPK), amely autosomalis dominánsan öröklődő betegség. Az érintett újszülöttek tenyerét és talpát a születés után vastag, sima felszínű hyperkeratózis fedi, melyet egyes esetekben livid-vörös szegély övez. Az EPPK-s betegeknek klinikailag a kültakaró más strukturális eltérése (haj, körmök, fogak) nem található. A betegek fokozottan érzékenyek a tenyerüket, talpukat ért mechanikus traumára. A hisztológia epidermolytikus jeleket, a suprabazalis keratinocyták cytolysisét mutatja. Az EPPK kialakulásáért a keratin 9 (KRT9) gén pontmutációja felelős. A KRT9 gén specifikusan a tenyér és a talp bőrének suprabazalis sejtsorában expresszálódik. A keratinok heteropolymereinek, az epithelialis sejtek vázát felépítő intermedier filamentumokat alkotják. A humán keratinokat kódoló gének két „génsűrű” területen találhatóak a 12q és a 17q kromoszómán.

A keratinlánc középrészének az első, α -helikális szegmentuma, az úgynevezett „coil 1 A” része felelős az intermedier filamentumok dimerizációjáért és a magasabb rendű polimerizációért. A mutációk leggyakrabban a „coil 1 A” részen belül fordulnak elő. A KRT9-es gén 1-es exonjában létrejövő mutáció a helikális struktúra létrejöttét befolyásolja.

Céltűzések: a palmoplantáris keratodermák áttekintő vizsgálata, a Stevens és munkacsoportja által javasolt alternatív klasszifikáció szerint; az ide sorolható betegcsoportokon belül a hozzánk irányított esetek vizsgálata; a palmoplantáris keratosisban szenvedő betegek 4 klinikai csoportra: diffúz, fokális, punktált, valamint az ectodermális dysplasiával járó formákra történő felosztása, klinikai és családfa vizsgálatok végzése az összes vizsgált palmoplantáris hyperkeratózis esetében, fotódokumentáció készítése a betegeknek és az érintett családtagoknak, valamint szövettani és esetenként elektronmikroszkópos vizsgálat végzése; a diffúz palmoplantáris keratosisok közül az irodalmi adatok alapján a leggyakoribb előfordulású EPPK Vörner típusának részletes vizsgálata; a betegek és családtagjaik esetében a vérmintákból mutációanalízis végzése, szűrővizsgálatra alkalmas módszerek bevezetése.

Betegeim között 3 család esetében igazolódott Papillon-Lefèvre szindróma. Két családban epidermolysis bullosa herpetiformis Dowling-Meara típusát találtuk, egy családban Rothmund-Thomson szindrómát, egy esetben Costello szindrómát, három családban EPPK-t állapítottunk meg. Az EPPK betegeknek elvégzett mutációanalízis során felismert mutációk az úgynevezett középrész („rod domain”) coil 1 A részében fordulnak elő.

- Szalai S, Török E: *Papillon-Lefèvre syndrome associated with marfanoid character. Eur J Pediat Dermatol 7:205-208, 1997*
 - Szalai S, Szalai Cs, Török É: *Keratin 9 mutations in Coil 1 A region in epidermolytic palmoplantar keratoderma pediater. Dermatol, In press*
 - Szalai S, Szalai Cs, Török E: *Congenital poikiloderma with verruciform hyperkeratosis and bone abnormalities, variant of Rothmund-Thomson syndrome. Eur J Ped Dermatol, In press*
-

DR. SZÁSZI KATALIN (1999)

A tirozinfoszforiláció szerepe a sejttérfogat szabályozása jelátvitelben

Témavezető: Dr. Ligeti Erzsébet, egyetemi tanár (Program: 2)

A sejttérfogat állandóan tartása nélkülözhetetlen homeosztatikus funkció. A külső ozmolaritás emelkedése sejtsugorodást okoz, ami befolyásolja egyes transzporterek (köztük a Na^+/H^+ csere-transzporter, NHE) és enzimek aktivitását, és fokozza bizonyos gének átírását. A kialakuló válaszok célja a térfogat helyreállítása. Nem ismert azonban, hogy a hiperozmolaritás milyen jelátviteli utakon keresztül tevődik át az effektorokra és mi az a paraméter, amely a jelátvitelt megindítja.

Munkánk során célunk a hiperozmolaritás és az effektorok közötti kapcsolat vizsgálata volt. Arra a kérdésre kerestük a választ, hogy szerepet játszik-e a tirozinfoszforiláció az emelt külső ozmolaritás jelátvitelében és a Na^+/H^+ csere szabályozásában.

Eredményeink a következők: 1. Kimutattuk, hogy az extracelluláris ozmolaritás megnövelésekor CHO sejtekben több fehérje (42, 85, 120 kDa) tirozinfoszforilációja létrejön és ez a tirozinkináz gátlószer genisteinnel kivédhető. A legerősebb reakciót a 85 kDa körüli csík (p85) mutatja. 2. Jellemeztük a p85 foszforilációját: a folyamat gyors (1 percen belül kialakul), a külső ozmolaritással arányos és reverzibilis. 3. Kimutattuk, hogy hiperozmolaritás hatására CHO sejtekben is aktiválódnak a mitogén aktivált protein kináz (MAPK) kaszkádok. Ugyanakkor ez nem feltétele a p85 tirozinfoszforilációjának. 4. Bebizonyítottuk, hogy a p85 foszforiláció, valamint az extracelluláris szignál által regulált kináz (ERK) és a c-Jun N-terminális kináz (JNK) aktiválódás közvetlen kiváltója a sejtsugorodás és nem a külső/belső ozmolaritás, az ionerő vagy a K^+ illetve Cl^- koncentráció növekedése. 5. Azonosítottuk a p85 csík egyik összetevőjét, a cortactint, amely sejtsugorodás hatására áttevéődik a plazmamembránba. 6. Valószínűsítettük, hogy a cortactin sejtsugorodás okozta foszforilációját a Src kinázok (elsősorban a Fyn kináz) hozzák létre. 7. Rámutattunk, hogy a Na^+/H^+ csere ozmotikus szabályozása független a MAP illetve a Src kinázoktól.

Eredményeink azt mutatják, hogy a sejttérfogat változásai érzékenyen szabályozzák egyes fehérjék tirozinfoszforilációját. E reakciók a térfogatfüggő jelátvitel korai történései lehetnek, melyek a MAP kinázok aktiválásán keresztül a génátírást és az apoptózist szabályozhatják. Valószínű, hogy a cortactin foszforilációja és megoszlásának változása a citoskeleton térfogatfüggő átrendeződésének egyik fontos lépése. Mindezen folyamatok együtt a sejt térfogatváltozások elleni védelmét biztosítják.

- Kapus K, Szászi K, Káldi K, Ligeti E, Fonyó A: Ruthenium Red inhibits mitochondrial Na^+ and K^+ uniports induced by Mg^{2+} removal. *J Biol Chem* 265:18063-18066, 1990
- Káldi K, Szászi K, Suszták K, Kapus A, Ligeti E: Lymphocytes possess an electrogenic H^+ transporting pathway in their plasma membrane. *Biochem J* 301:329-334, 1994
- Szászi K, Buday K, Kapus A: Shrinkage-induced protein tyrosine phosphorylation in Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem* 272:16670-16678, 1997

DR. SZIKORA ISTVÁN (1999)

Kísérletes módszerek az intracraniális zsákos aneurysmák endovascularis kezelésére

Témavezető: Dr. Nagy Zoltán, egyetemi tanár (Program: 18)

Az intracraniális aneurysmák endovascularis kezelésének eredménye és annak tartóssága nagyban függ az aneurysmazsák morfológiai viszonyaitól. Az eredmények javítása érdekében célul tűztük ki olyan aneurysmamodell létrehozását, amely 1. szimulálja a human pathophológiát; 2. alkalmas endovascularis kezelés eredményeinek megbízható tesztelésére; valamint olyan új endovascularis technikák keresését, amelyek alkalmasak 3. széles nyakú oldalfal aneurysmák illetve 4. a morfológiától függetlenül széles nyakú aneurysmák eredményes és tartós kezelésére.

In vitro kísérleteinkben frissen eltávolított sertés illetve juh carotis communis darabokat kezeltünk pancreas elastase enzimmel, majd áramláskamrában pulsáló folyadékáramlásnak tettük ki őket. Három *in vivo* kísérletsorozatban kutya artéria carotis communisán készített véna graft oldalfal aneurysma modelleket használtunk. Miután vasculáris stentet ültettünk be a szülő érbe az aneurys-

ma nyakával szemben, 4 aneurysmát leválasztható microspirálokkal, hármat pedig folyékony polymerekkel embolizáltunk. Az eredményeket stent nélkül végzett kezelés eredményeihez hasonlítottuk. Tíz aneurysmát olyan microspirálokkal kezeltünk, amelyekbe előzőleg kollagén szálát építettünk be. Az aneurysma thrombozisz mértékét hasonlítottuk össze kollagénnel töltött és hagyományos spirálokkal tömören és lazán kitöltött aneurysmákon.

1 U/mm²-nél nagyobb dózisu elastase transmuralis alkalmazása olyan saccularis aneurysmák növekedését indukálta, melyek gyorsan nőttek és rupturáltak pulsáló áramlás hatása alatt. Az oldalfal aneurysmák szájával szemben elhelyezett stentek eredményesen megakadályozták, hogy a széles nyakon át spirálok vagy folyékony polymer kerüljön a szülő érbe és ott thrombozist okozzon. A microspirálokba épített kollagén az aneurysma üregében szövettanilag igazolt fokozott fibroblast proliferációt és kollagen termelést hozott létre, amely az aneurysma tartós elzárását elősegítheti.

Az enzimátikus indukcióval létrehozott aneurysmamodell alkalmasnak tűnik az aneurysmák pathophysiológiájának tanulmányozására, de jelen formájában endovasculáris kezelés tesztelésének vizsgálatára nem használható. Vena graft aneurysma modellen végzett kísérleteinkben új módszereket fejlesztettünk ki a széles nyakú oldalfal aneurysmák kezelésére, amelyek sikeresen kombinálják az intravasculáris endoprothesis (stent) alkalmazását az endosacculáris embolizációval. A microspirálokban bejuttatott kollagénnel fokozott fibroblast proliferáció és kollagentermelés váltható ki az aneurysmazsákban, amely a kezelés tartósságát javíthatja az aneurysma morfológiájától függetlenül.

- Miskolczi L, Guterma LR, Flaherty JD, Szikora I, Hopkins LN: Rapid saccular aneurysms induction by elastase application in vitro. *Neurosurgery* 3:220-229, 1997
- Szikora I, Wakhloo AK, Guterma LR, Chavis TD, Dawson RD, Hergenrother RW, Twyford RH, Hopkins LN: Initial experience with collagen-filled Guglielmi detachable coils for endovascular treatment of experimental aneurysms. *Am J Neuroradiol* 18:667-672, 1997
- Szikora I: Az arteria carotis communis és interna endovasculáris rekonstrukciója. *Agyérbetegségek* 1:13-16, 1998

DR. SZOKODI ISTVÁN (1998)

Biológiailag aktív endogén peptidek (atriális natriuretikus peptid, endothelin-1, adrenomedullin) és a szív funkciója – klinikai és kísérleti vizsgálatok Témavezető: Dr. Tóth Miklós, egyetemi tanár (Program: 4)

A pitvari/atriális nátriuretikus peptid (ANP) felfedezése alapozta meg az „endokrin szív” koncepcióját, mely szerint a szív pumpafunkcióján túlmenően hormontermészetű anyagokat is termel, és ezek részt vesznek a szisztémás vérnyomás és a só- és vízháztartás szabályozásában. Az ANP mellett a szívben számos egyéb szubsztancia is termelődik, többek között a B-típusú nátriuretikus peptid, endothelin-1 (ET-1), nitrogénoxid, adrenomedullin (AM) és a renin-angiotenzin rendszer komponensei. Egyesek mint klasszikus hormonok hathatnak (pl. ANP, BNP); feltételezhető azonban, hogy az izolált szubsztanciák többsége autokrin/parakrin módon fejti ki hatását a szív kontraktilitására és vérellátására, a sejtosztódás és a növekedés folyamataira. A cardiomyocyták mellett a koronária endothél és az endocardium sejtjei is képesek számos kardioaktív faktor szintézisére. Kevés figyelmet fordítottak idáig az epikardiumot fedő mesothelium szerepére, mely számos vazoaktív peptidet szintetizálhat. Ezek az anyagok az intersticiális folyadék közvetítésével eljuthatnak a perikardiális folyadékba, ahol akkumulálódhatnak, és magas koncentrációt elérve hatást gyakorolhatnak a myocardiumra. Munkánk céljaul ezen feltételezett parakrin mechanizmus feltárását tűztük ki. Eredményeink szerint, szívűtőtre kerülő betegek perikardiális folyadékában – plazmájukhoz viszonyítva – magas immunoreaktív ANP (4.1-szeres) és kifejezetten magas ET-1 koncentráció mérhető (36-szoros). Egészséges kezeletlen kutyák perikardiális folyadékában szintén igen magas az ir-ANP és az ir-ET-1 koncentráció a plazma értékekhez viszonyítva (3.4- és 79-szeres). Altatott kutyákban [125I]ANP és [125I]ET-1 perikardiális térből történő eliminációja jelentősen lassúbb mint a szisztémás keringésből, mely hozzájárulhat a peptidek magas koncentrációjának kialakulásához. Kifejlesztettünk egy egyszerű, érzékeny kinetikus módszert, amely alkalmas a neutrális endopeptidáz (NEP) aktivitásának meghatározására különböző testfolyadékokban, és kimutattuk, hogy a peptidek perikardiális folyadékból történő lassú eliminációjáért nem a hidrolízisükben szerepet játszó

enzim alacsony aktivitása felelős. Altatott kutyákban a perikardiális folyadék magas bazális ANP szintje tovább emelhető pitvari ballonos tágitással és gyors kamrai ingerléssel. Intraperikardiális ET-1 infúzió kutyákban súlyos kamrai tachyarrhythmiaikat vált ki, melyek kialakulását megelőzi a QT intervallum és a monofázisos akciós potenciál tartamának szignifikáns megnyúlása. Az ET-1 és az ANP mellett az (AM) is szerepet játszhat a szív parakrin szabályozásában. *In vitro*, izolált patkányszíven az AM potens pozitív inotróp hatású ágensnek bizonyult. A myocita-myocyta és az endothel-myocyta kölcsönhatás mellett a perikardiális folyadékban felhalmozódó kardioaktív peptidek összességé mint a szív új parakrin szabályozó mechanizmusa jelenik meg.

- Szokodi I, Kinnunen P, Ruskoaho H: *Inotropic effect of adrenomedullin in the isolated perfused rat heart. Acta Physiol Scand* 156:151-152, 1996
- Szokodi I, Horkay F, Kiss P, Selmeci L, Merkely B, Kékési V, Vuolteenaho O, Leppäluoto J, Ruskoaho H, Juhász-Nagy A, Tóth M: *Characterization and stimuli for production of pericardial fluid atrial natriuretic peptide in dogs. Life Sci* 61:1349-1359, 1997
- Szokodi I, Kinnunen P, Tavi P, Weckström M, Tóth M, Ruskoaho H: *Evidence for cAMP-independent mechanisms mediating the effects of adrenomedullin in a new inotropic peptide. Circulation* 97:1062-1070, 1998

DR. TOLNAY EDINA NÓRA (2000)

Angiogén növekedési faktorok tüdő- és mellhártyabetegségekben

Témavezető: Dr. Kádár Anna, egyetemi tanár (Program: 9)

Az angiogenezis során a nyugvó endotelsejtekből újonnan képződnek összetett érstruktúrák, bonyolult és több szinten szabályozott élettani mechanizmusok szerint. A folyamat az intrauterin életben az organogenezis során már az igen korai fázisban (10-11. nap) megindul, az extrauterin életben pedig minden regenerációs folyamat (pl. sebgyógyulás) elengedhetetlen részét képezi. A közelmúltban ismerték fel az angiogenezis jelentőségét chronicus gyulladással járó folyamatokban (pl. psoriasis, rheumatoid arthritis), illetve a daganatos betegségekben. Az érképződés folyamán átmenetileg számos angiogén faktor (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor, VEGF; hepatocita növekedési faktor, HGF/SF) termelődik nagyobb mennyiségben. Mindkét citokint és receptoraikat is kimutatták nemcsak az élettani, hanem a pathológiás folyamatokat kísérő angiogenezis során is. A VEGF olyan faktorok elválasztását is fokozza, amelyek megkönnyítik a daganatsejtek invázióját a környező szövetekbe (mátrix metalloproteináz-2, MMP-2), vagy megtapadását az aktivált endotelsejtek felületén a metasztatizáció során (integrinek, adhéziós proteinek), a mikroerek permeabilitásának fokozásával pedig a lokális oedema képződésében van kulcsfontosságú szerepe. A HGF szintén több, egymástól független mechanizmus révén segíti a malignus góc saját érképzése mellett, valamint epithelialis jellegű sejtjeinek szétszóródását ("scattering"), illetve a daganatsejtek bonyolult, háromdimenziós szöveti struktúrává szerveződését. Immunhisztokémiai és nem radioaktív in situ hibridizáció segítségével. Immunhisztokémiai és nem radioaktív in situ hibridizáció segítségével nem kissejtes tüdőrákokban igazoltuk, hogy a daganatsejtekben a fokozott VEGF-termelés mellett egyidejűleg emelkedett a MMP-2 expresszió. A p53-mutációt szenvedett, klinikailag ismert rosszabb prognózisú daganatokban fokozott VEGF-termelést találtunk. A chronicus granulomatosus gyulladással jellemezhető tüdősarcooidosisban, a betegség aktív szakában lévő betegek mintáiban nemcsak emelkedett VEGF-termelést találtunk, hanem a granulómákat felépítő monocita-eredetű sejtek a fehérje specifikus receptorát, az Flt-1-t is expresszionálták ezzel egyidőben. Végül malignus pleurális mesotheliomákban mindkét angiogén citokint nagyobb mennyiségben termelték a daganatsejtek, sőt a HGF/SF-receptorát is kimutattuk egyidejűleg számos daganatsejten, aminek alapján felvetődik a HGF/SF-c-Met rendszer autokrin serkentő szerepe a malignus mesotheliomák növekedésében.

Vizsgálataink eredménye alapján felmerül az érképződést gátló gyógyszerek alkalmazása az említett betegségekben, annál is inkább, mert a nem kissejtes tüdőrák és a malignus mesotheliomák esetében jelenleg nem ismert hatékony kemoterápiás protokoll.

- Tolnay E, Wiethage T, Kuhnen C, Wulf M, Voss B, Müller KM: *Expression of type IV collagenase correlates with the expression of vascular endothelial growth factor in primary non-small cell lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol* 123:652-658, 1997

- Kuhnen C, Tolnay E, Steinau HU, Voss B, Muller KM: Expression of c-Met receptor and hepatocyte growth factor/scatter factor in synovial sarcoma and epithelioid sarcoma. *Virchows Arch* 432:337-342, 1998
- Tolnay E, Kuhnen C, Voss B, Wiethage T, Muller KM: Expression and localization of vascular endothelial growth factor and its receptor flt in pulmonary sarcoidosis. *Virchows Arch* 432:61-65, 1998

DR. TORY KÁLMÁN (1998)
Genetikai elváltozások vesetumorban

Témavezető: Dr. Kopper László, egyetemi tanár (Program: 3)

Az értekezés a vesetumorok genetikai hátterének egy-egy fontos aspektusát vizsgálja. – A hármas kromoszóma rövid karjának vesztese vesetumorban. Ismert helyzetű, polimorf DNS próbákkal végzett hibridizáció módszerével megerősítettük, hogy a veserákok mintegy 90%-ban a hármas kromoszóma deléciót szenved vagy elvesz. Az elveszett genetikai állomány közös szakasza igen kiterjedt, a kromoszóma rövid karjának több mint a felét magában foglalja. – 3p vesztes von Hippel-Lindau betegséghez társuló tumorokban. Az autoszomális, dominánsan öröklődő betegséghez társuló tumorokban (vesetumor, pheokromocitóma, hemangioblasztóma) kimutattuk az egyik 3-as kromoszóma egészét vagy csak a rövid kart érintő kromoszóma vesztesét. – 3-as kromoszóma linkage térképe. Új polimorf markereket (RFLP, mikroszatellita) állítottunk elő és genetikai térképet készítettünk. – A VHL gén pozicionális klónozása. Linkage analízissel a D3S601 lókuszt közelében lokalizáltuk a betegségért felelős gént. – A VHL gén mutációja tumorokban. A világossejtes, sporadikus veserákok több mint felében a VHL gén mutációt szenved. – A VHL gén öröklött mutációi. A betegek 75%-ban azonosítottuk a gén öröklött mutációját. – Papilláris típusú örökletes veserák. Leírtuk a rák örökletes formáját, megállapítottuk, hogy a betegségért felelős gén nem a hármas kromoszóma rövid karján helyezkedik el. – Y kromoszóma vesztes papilláris típusú veserákban. – A VHL gén károsodása 3;8 transzlokációval társuló vesetumorban. A transzlokált kromoszómát öröklők között a világossejtes veserák gyakorisága 87% az 59. évre. – A VHL gén mai klinikai jelentősége. A gén klónozása lehetővé teszi az érintett családokban a kóros gént hordozók tünet előtti vagy akár prenatális felismerését linkage analízissel vagy direkt mutáció vizsgálattal. A genotípusból a várható klinikai tünetek részben előrejelezhetőek. Ennek jelentősége a VHL családok gondozásában ma is nyilvánvaló és a korai preventív kezelés lehetőségét fogja kínálni a hatékony terápia kifejlesztése után. A gén patogenetikai szerepe révén új diagnosztikus és főként terápiás célpontot képvisel vesetumorban.

- Tanyi J, Tory K, Bankfalvi A, Shroder W, Rath W, Fuzesi L: Analysis of p53 mutation and cyclin D1 expression in breast tumors. *Pathol Oncol Res* 5:90-94, 1999
- Amo-Takyi BK, Tietze L, Tory K, Guerreiro P, Gunther K, Bhardwaj RS, Mittermayer C, Handt S: Diagnostic relevance of chromosomal in-situ hybridization in Merkel cell carcinoma: targeted interphase cytogenetic tumour analyses. *Histopathology* 34:163-169, 1999
- Tanyi J, Tory K, Amo-Takyi BK, Fuzesi L: Frequent loss of chromosome 12 in human epithelial ovarian tumors: a chromosomal in situ hybridization study. *Int J Gynecol Pathol, In press*

DR. TÓTH ANDRÁS (1999)
Az oxidatív anyagcsereállapot szerepe nyugvó vázizom mikrokeringésének szabályozásában

Témavezető: Dr. Ligeti László, egyetemi docens (Program: 5)

Kísérleteinkben egyidejűleg határoztuk meg az oxidatív anyagcsereállapot változásait reprezentáló, az intramitochondriális NADH koncentrációval (NADH/NAD⁺ redox aránnyal) arányosan változó szöveti fluoreszcenciát és a lokális véráramlást. A klasszikus NADH módszert – melyet az eddigiekben in vitro, illetve makroszkópikus szintű in vivo mérésekre használtak – mikrocirkulációs szintre adaptáltuk, lehetővé téve a lokális keringés szimultán megfigyelését, paramétereinek kvantitatív meghatározását. A változó vértartalomról származó hemodinamikai artefaktot az optikai mérésekben minimalizáltuk. A szöveti mikrocirkuláció változásait a NADH fluoreszcencia mérésére használt

mikrorégió körüli kapillárisokban megmért vörösvérsejt sebességek változásainak átlagával jellemeztük.

Eredmények: 1. Az általunk kifejlesztett QS-IVM mérőrendszer és kidolgozott multi-mikroregionális mérési módszer lehetővé teszi a szöveti anyagcsereállapot egyes paramétereinek kvantitatív, mikrocirkulációs szintű meghatározását, azok mikro- és makroheterogenitásainak tanulmányozását, továbbá az anyagcsereállapot és mikrokeringés kölcsönhatásainak egyidejű vizsgálatát, korrelációjuk analízisét. 2. A mérőrendszerre és a mérési módszerre egyaránt jellemző nagyfokú flexibilitás lehetővé teszi számos más optikai módszer (fluoreszcens tracer metodikák, élettartammérések, „ratiometric” módszerek, stb.) egyszerű adaptációját mikrocirkulációs szintre. 3. *In vivo* kalibrációs mérésekkel igazoltuk a szöveti fluoreszcenciaváltozások és a szöveti NADH koncentrációváltozások szoros, a fiziológiás tartományban közel lineáris korrelációját – a későbbiekben kísérleteinket erre a korrelációra alapoztuk. 4. Igazoltuk, hogy oxidatív anyagcserétől függő mechanizmusok kb. 45 s ischemiát követően aktiválódnak. Az aerob / anaerob átmenet latenciaidő-eloszlásának analízisével a „nyugalmi hypoxiás göcök” hipotézisre negatív választ adtunk, és igazoltuk, hogy nyugvó izom tipikusan számottevő (30 – 60 s) oxigénrezervvel rendelkezik. 5. Indirekt módon elkülönítettük a posztischemiás áramlásnövekedés (RH) miogén és metabolikus komponenseit. Igazoltuk, hogy előbbi kezdeti növekedés után állandósul, utóbbi viszont a [NADH] változásával korrelálva folyamatosan növekszik. 6. Kísérleteink eredményei lényegesen eltértek az irodalmi elvárásoktól. Ezért azokra építve egyszerű, részben hipotetikus modellt állítottunk fel a nyugvó vázizom keringésszabályozásának általunk is tapasztalt „multilevel” jellegére vonatkozóan.

- Ligeti L, Mayevsky A, Ruttner Z, Kovach AG, McLaughlin AC: *Can the Indo-1 fluorescence approach measure brain intracellular calcium in vivo? A multiparametric study of cerebrocortical anoxia and ischemia. Cell Calcium 21:115-124, 1997*
- Ruttner Z, Ivanics T, Slaaf DW, Reneman RS, Ligeti L, Toth A: *A novel model for the in vivo monitoring of uterine microcirculation and intracellular free calcium changes in rat. Microvasc Res 59:213-220, 2000*

DR. TÓTH MIKLÓS (1999)

Mellékvesedaganatok néhány klinikopathológiai sajátosságainak vizsgálata, különös tekintettel a nem-hiperfunctionáló mellékvesedaganatokra

Témavezető: Dr. Rácz Károly, egyetemi tanár (Program: 8)

A nem-hyperfunctionáló mellékvese daganatok gyakorisága messze meghaladja a hormonálisan aktív mellékvese daganatok gyakoriságát. Pathogenesisük, hormontermelésük sajátosságai és klinikai jelentőségük nem minden vonatkozásban tisztázott.

Vizsgálatainkban összesen 294 operált, hisztológiailag igazolt mellékvese daganatos beteg műtét előtti és utáni hormonadatait elemeztük. Kimutattuk, hogy a klinikailag inaktívnak tűnő mellékvesekéreg daganatokra enyhe glucocorticoid túltermelés jellemző, mely felelőssé tehető a perifériás plazma dehydroepiandrosteron-szulfát, a nyál szabad cortisol, valamint a mellékvese vénás vér cortisol és 6- β -hydroxycortisol koncentrációk változásáért. Benignus mellékvesekéreg daganatok esetében a plazma dehydroepiandrosteron-szulfát koncentráció a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely szuppressziójának érzékeny hormonális markere, míg mellékvesekéreg carcinómák esetében a prognózis jelzőjeként szolgálhat.

A nem-hyperfunctionáló mellékvesekéreg adenomák pathogenesisében feltételezett szerepet játszó steroid-21-hydroxylase defectus előfordulását valószínűsítő klinikai adatok ellenére a daganatszövetben az enzim génjének betegségét okozó mutatóit nem találtuk gyakorinak. Kimutattuk, hogy mellékvese daganatokban a suppressor p53 fehérje és mRNS mennyisége a histogenesisen kívül a hormonális aktivitással is összefügg.

A pheochromocytoma kialakulására predisponáló kórképekkel kapcsolatos vizsgálataink eredményeként ismertettük az első két hazai multiplex endocrin neoplasia 2 típusának esetét, honosítottuk a *Ret* protooncogen mutációanalízisének metodikáját.

- Tóth M, Rácz K, Halász Z, Gláz E: *Adrenal tumor associated with silent 21-hydroxylase deficiency in a male or with a classical form of 21-hydroxylase defect in a female? Clin Endocrinol 45:369-370, 1996*

- Tóth M, Rácz K, Varga I, Adleff V, Jakab Cs, Fűtő L, Kiss R, Gláz E: Plasma dehydroepiandrosterone sulphate levels in patients with hyperfunctioning and nonhyperfunctioning adrenal tumors before and following adrenal surgery. *Eur J Endocrinol* 136:290-295, 1997
- Tóth M, Rácz K, Gláz E: Increased plasma 17-hydroxy-progesterone response to ACTH in patients with non-hyperfunctioning adrenal adenomas is not due to a deficiency in 21-hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3756-3757, 1998

DR. TÓTH TAMÁS (1998)

Presymptomás és prenatalis molekuláris genetikai diagnosztika Huntington betegségben

Témavezető: Dr. Papp Zoltán, egyetemi tanár (Program: 12)

A Huntington betegség autoszomális domináns módon öröklődő progresszív neurodegeneratív kórkép. A betegségért felelős gént 1993-ban azonosították és kidolgozták a polimeráz láncreakción (PCR) alapuló módszert a kórkép diagnosztizálására, amit a gén területén elhelyezkedő CAG ismétlődés expanziója okoz. A gén CAG ismétlődése polimorf, száma 6 és 34 között változik a normál kromoszómákon, míg Huntington betegségben szenvedő személyeknél 37 fölötti érték található.

Magyarországon bevezettük a Huntington betegség molekuláris genetikai diagnosztikáját és 54 esetben végeztünk presymptomás vizsgálatot. Az 54 vizsgált eset közül 21 érintett személyt találtunk. További 8 esetben a molekuláris genetikai vizsgálat eredménye a klinikai diagnózist megerősítette. A Huntington allélok detektálására elsők között alkalmaztuk az ezüstoffestés módszerét, ami radioaktívmentes kimutatást tesz lehetővé polyacrylamid gélen. Leírtunk egy új fluoreszcens PCR módszert a Huntington gén CAG ismétlődést tartalmazó területének amplifikálására, amely az allélok rendkívül pontos méretmeghatározását teszi lehetővé. Az elvégzett prenatalis diagnosztika során érintett magzatot találtunk. Az anya kérésére a terhesség megszakításra került. Meghatároztuk a magyar kontroll populációban a normál allélok CAG ismétlődési számának eloszlását is, és az angol irodalomban található adatokhoz hasonló értékeket kaptunk.

- Findlay I, Matthews P, Toth T, Quirke P, Papp Z: Same day diagnosis of Down's syndrome and sex in single cells using multiplex fluorescent PCR. *Mol Pathol* 51:164-167, 1998
- Cesko I, Hajdu J, Csapo ZD, Toth T, Sipos B, Papp Z: Fetal hydropericardium associated with left ventricular diverticulum. *Prenatal Diag* 18:721-724, 1998
- Toth T, Findlay I, Papp C, Toth-Pal E, Marton T, Nagy B, Quirke P, Papp Z: Prenatal detection of trisomy 13 from amniotic fluid by quantitative fluorescent polymerase chain reaction. *Prenatal Diag* 18:669-674, 1998

DR. TÓTH ZSUZSANNA (1999)

A nucleus paraventriculáris hypothalami efferens idegi kapcsolatai

Témavezető: Dr. Palkovits Miklós, egyetemi tanár (Program: 1)

A jelen munkában a nucleus paraventricularis hypothalami (PVN) efferens kapcsolatait vizsgáltuk. Pályajelöléses kísérleteinkben a következőket állapítottuk meg: Az eminentia mediana externalis rétegének beidegzése a paraventricularis PVN-ből főként medialisan futó pályán át bilaterális, az antero-medialis parvocellularis PVN-ből viszont elsősorban laterális pályán át ipsilaterális. A PVN ipsilaterálisán idegzi be a nucleus arcuatus-t és az amygdala centralis-t. A PVN autonom leszálló pályája több szinten kereszteződik. A kereszteződött rostok szegmentálisan végződnek, nincs ellenoldali leszálló pálya. A nucleus tractus solitarii (NTS) teljes hosszának beidegzése bilaterális, az elülső részt ellátó PVN rostok a caudalis commissuralis területen való kereszteződésből származnak. Az A2 katekolaminerg sejtcsoport tirozinhidroxiláz (TH) pozitív sejtjei gyakran létesítenek szinaptikus kapcsolatot a leszálló PVN rostokkal. A rostralis ventrolaterális nyúltvelő PVN általi beidegzése ipsilaterális, a caudalisé viszont bilaterális. Mind a paraszimpatikus nyúltvelői, mind a szimpatikus gerincvelői preganglionaris neuronok bilaterális beidegzést kapnak a PVN-ből.

Funkcionális vizsgálatainkban a következőket állapítottuk meg: Féloldali PVN lézió után az amygdala centralis CRF mRNS expressziója bilaterálisan csökkent, a galanin mRNS mennyisége viszont az azonos oldali nucleus supraopticusban és a maradék PVN sejtekben fokozódott. Duodenalis fekélyképzők alkalmazása után a PVN-ben és a központi idegrendszer más területein is sejtaktiválódást mutattunk ki. Genetikailag CRF hiányos (KO) és vad típusú egerek akut immobilizációja után a KO egerekben sejtaktiválódást figyeltünk meg a parvocellullaris PVN-ben, és ugyanott a vazopresszin és TH mRNS-ek expressziója is fokozódott. A TH mRNS expresszió a KO egerekben az A14 katekolaminerg sejtcsoportban is megemelkedett.

- Palkovits M, Young WS 3rd, Kovacs K, Toth Z, Makara GB: Alterations in corticotropin-releasing hormone gene expression of central amygdaloid neurons following long-term paraventricular lesions and adrenalectomy. *Neuroscience* 85:135-147, 1998
- Tóth Z, Palkovits M: Distributions of periventricular projections of the paraventricular nucleus to the median eminence and arcuate nucleus. *Brain Res* 802:294-297, 1998
- Tóth Z, Gallatz K, Fodor M, Palkovits M: Decussations of the descending paraventricular pathways to the brainstem and spinal cord autonomic centers. *J Comp Neurol*, 414:255-266, 1999

DR. TÓTH ZSUZSANNA (2000)

Szisztémásan illetve lokálisan alkalmazott fluorid fogzománccra gyakorolt hatásának vizsgálata *in vivo* és *in vitro* körülmények között

Témavezető: Dr. Bánóczy Jolán, egyetemi tanár (Program: 23)

Szerző *in vivo* és *in vitro* vizsgálati körülmények között zománchiopsziás mintából fluoridméréssel és a savoldékonyság meghatározásával következtetett szisztémásan és lokálisan alkalmazott fluoridok emberi nagymetsző fog zománzfelületére gyakorolt hatására.

In vivo kimutatta gyermekek ép zománzfelületén öt éven keresztül fogyasztott fluorozott tej hatását. Meghatározta a fluoridmennyiséget és a savoldékonyság alakulását egy éves fluorozott tejfogyasztás idejében. Ugyancsak ép gyermeki fogzománc viselkedését mérte 12 hetes aminfluoridot tartalmazó szájápoló szerek használata következtében.

In vitro demineralizált emberi kisírlő fog zománzfelületén követte 1.0, 2.5, 5.0 és 10.0 ppm koncentrációban fluorozott tej hatását az idő függvényében. Vizsgálta kétféle abrazívanyag-tartalmú aminfluoridos fogkrém és négy, fluoridot különböző vegyületekben tartalmazó, kereskedelemben kapható fogkrém demineralizált zománzfelületre gyakorolt hatását. Ugyancsak demineralizált zománzfelületen nyert adatot neodymium és fluorid külön-külön és kombinált alkalmazása után.

Klinikai és laboratóriumi körülmények között kimutatta a fluorozott tej ép és demineralizált emberi fogzománccra gyakorolt, a felszíni fluortartalmat növelő és a savoldékonyságot csökkentő hatását. Ugyancsak klinikai és laboratóriumi körülmények között bizonyította ép és demineralizált fogzománcon a különféle fogkrémek hatékonyságát a fluortartalom és savoldékonyság tekintetében, és feltételezte szerepüket a zománc remineralizációs folyamataiban.

- Tóth Zs, Zimmermann P, Bánóczy J, Szombath J: Changes of acid solubility and fluoride content of the enamel surface in children consuming fluoridated milk. *Acta Physiol Hung* 74:135-140, 1989
- Bánóczy J, Szőke J, Kertész P, Tóth Zs, Zimmermann P, Gintner Z: Effect of amine fluoride/stannous fluoride-containing toothpaste and mouthrinsings on dental plaque, gingivitis, plaque and enamel F- accumulation. *Caries Res* 23:284-288, 1989
- Tóth Zs, Gintner Z, Bánóczy J, Phillips PC: The effect of fluoridated milk on human dental enamel in an *in vitro* demineralization model. *Caries Res* 31:212-215, 1997

DR. TÓTH-HEYN PÉTER (2000)

A renális kallikrein-kinin rendszer szerepe az újszülött vese hemodinamikai szabályozásában

Témavezető: Dr. Rosivall László, egyetemi tanár (Program: 8)

Az újszülött vesére jellemző magas érellenállás, alacsony perfúzió és glomeruláris filtráció a fokozott aktivitású vazoaktív szabályozó rendszerek érzékeny egyensúlyának eredőjeként jön létre. A többi szabályozóhoz hasonlóan a renális kallikrein-kinin rendszer (KKR) aktivitása is jelentős perinatális változáson megy keresztül. Ezen változások felderítése nyomán fokozódó figyelem fordult a KKR funkcionális jelentősége felé. Kísérleteinkben azt kívántuk tisztázni, hogy a bradykinin mennyiben járul hozzá vazodilatátor, diuretikus és trophikus hatása révén az újszülött veseperfúziójának, tubuláris funkciójának illetve növekedésének szabályozásához. Az endogén bradykinin szerepét a B2 receptorok specifikus és hosszú hatású gátlószere, a Hoe 140 segítségével vizsgáltuk újszülött nyulakon. Kísérleteinkben igazoltuk, hogy a gátlószert újszülött modellünkben is hatékonyan gátolja a B2 receptorokat. Kimutattuk, hogy a gátlószert hatására renális vazokonstriktió jelentkezik, tehát az endogén bradykinin alapállapotban vazodilatációt tart fenn az újszülött vesében, ami jó összhangban van a B2 receptorok magas újszülöttkori expressziójával. Nem járul hozzá azonban a bradykinin az újszülöttkori vérnyomás és diurézis fenntartásához. A bradykinin lebontásáért is felelős angiotenzin konvertáz enzim újszülöttkorban veseelégtelenséget válthat ki. Ezt a hatást kísérleteinkben nem sikerült megakadályozni a bradykinin B2 receptorok gátlásával, tehát a peptid felhalmozódása nem felelős a renális hatásokért. Az újszülöttkorban gyakori hypoxiás eredetű veseelégtelenség során fokozódik a protektív hatású vazodilatátor faktorok szerepe (prostaglandinok, NO). Hasonló szerepet a bradykinin esetében nem tudunk igazolni, ugyanis a B2 receptorok gátlása nem befolyásolta a hypoxiás vazokonstriktiót. Eredményeink inkább a KKR aktivitásának szuppressziójára utalnak hypoxia során. A bradykinin vazodilatátor és proliferatív hatása révén is hozzájárulhat a vese morfológiai és funkcionális éréséhez. Négy napos B2 receptor-gátlás segítségével azt igazoltuk, hogy a renális KKR épsége szükséges a vese normális funkcionális éréséhez.

- Tóth-Heyn P, Mosig D, Guignard JP: Role of bradykinin in the neonatal renal effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Life Sci* 62:309-318, 1998
- Tóth-Heyn P, Viani MT, Guignard JP: Bradykinin and hypoxemia-induced renal changes in the newborn rabbit. *Pediatr Nephrol* 12:377-380, 1998
- Tóth-Heyn P, Guignard JP: Endogenous bradykinin regulates renal function in the newborn rabbit. *Biol Neonate* 73:330-336, 1998

DR. TÓVÁRI JÓZSEF (1999)

Tumorsejt-extracelluláris mátrix kölcsönhatás szabályozása és befolyásolása az áttétképződés folyamatában

Témavezető: Dr. Timár József, egyetemi tanár (Program: 3)

A rosszindulatú daganatok progressziójának és inváziós képességének mind jobb megismerése szükséges a hatékonyabb tumorterápiás lehetőségek, valamint a szélesebbkörű diagnosztikai eljárások kifejlesztéséhez. A metasztatikus kaszkád kulcslépéseiben (lokális invázió, extravazáció, intravazáció) fontos szerepe van a sejt-sejt kapcsolatoknak, a sejt-extracelluláris mátrix adhézióknak, az extracelluláris mátrix emésztésének, valamint a tumorsejtek motilitási képességét befolyásoló lokális faktoroknak.

A sejtek adhéziójában elengedhetetlen a megfelelő mátrix-receptorok (integrin-, nem integrin típusú, illetve proteoglikánok) jelenléte a tumorsejtek felszínén, valamint a különböző szervek mátrix-molekuláinak minősége és mennyisége. A mi kísérleteinkben három integrin, az α 11b β 3, az α v β 3 és az α 5 β 1 integrin sejtfelszíni megjelenésének regulációs mechanizmusait, a regulációban részt vevő szignáltranszdukciós utakat, valamint az invazív fenotípus kialakulása közti kapcsolatokat vizsgáltuk egér és humán melanóma vonalakon. Munkánk során bemutattuk, hogy a daganatsejtek integrin-expresszióját olyan szignálok befolyásolják, amelyek a 12-lipoxigenáz enzimet használják, amelynek egyik effektor kináza a PKC. Az integrinek expressziójának egyik lehetséges autokrin

szabályozási mechanizmusként az AMF/gp78 ligand-receptor rendszert azonosítottuk.

A továbbiakban adatokat gyűjtöttünk a máj bazális membrán egyik fő komponensének, a perlekán-nak (heparán szulfát proteoglikán) az áttétek májpreferenciája kialakulásában játszott lehetséges szerepéről.

Bemutattuk, hogy hatékony antimetasztatikus hatású kísérleti vegyületnek (Tiazofurin) gátolnia kell a metasztatikus kaszkád proliferációval nem kapcsolatos lépéseit (is). Amennyiben a vegyület ilyen hatással rendelkezik in vivo körülmények között, sokféle szolid humán daganat áttétképzését képes gátolni kísérleti modellrendszerekben.

- Timar J, Tovari J, Szekeres K, Kagawa D, Honn KV: Key determinants of the invasion mechanism of melanoma. Role for a new signaling pathway. *Adv Exp Med Biol* 407:303-310, 1997
- Tovari J, Paku S, Raso E, Pogany G, Kovalszky I, Ladanyi A, Lapis K, Timar J: Role of sinusoidal heparan sulfate proteoglycan in liver metastasis formation. *Int J Cancer* 71:825-831, 1997
- Tovari J, Szende B, Bocsi J, Falaschi A, Simoncsits A, Pongor S, Erchegeyi J, Stetak A, Keri G: A somatostatin analogue induces translocation of Ku 86 autoantigen from the cytosol to the nucleus in colon tumour cells. *Cell Signal* 10:277-282, 1998

DR. TÓKÉS ANNA MÁRIA (2000)

A tenascin kötőszöveti fehérje vizsgálata humán emlőtumorokban és kísérletes modellen

Témavezető: Dr. Kádár Anna, egyetemi tanár (Program: 9)

A nők körében az első helyre az emlőrák okozta halálozás került Európában. Kiemelt jelentősége van, mert azok közé a rosszindulatú daganatok közé tartozik, amelyek szűréssel felfedezhetők, és a korai felismerés hosszú túléléshez vagy teljes gyógyuláshoz vezethet. Az emlődaganatok kezelésében kialakult szemlélet is változóban van. Egyre inkább előtérbe kerülnek az emlőmegtartó műtétek és gyógyszeres kezelés esetén a prognosztikai faktorokat is figyelembe veszik. A korszerű molekuláris vagy celluláris patológia egyre nagyobb jelentőséget tulajdonít a szövetek specifikus működését ellátó parenchymasejtek és az extracelluláris állomány közötti kapcsolatnak, valamint az újonnan keletkező ereknek. A stromaállomány nem csupán a szövet szerkezeti vázát építi fel, hanem különböző szignálok, növekedési faktorok, enzimek és hormonok tároló és továbbító helye. A szöveti károsodást követő változások egyikének tekinthetjük a kötőszöveti állomány felszaporodását. A kötőszöveti állományt felépítő rostelemek mennyiségének emelkedése megváltoztatja a szerv jellemző szöveti szerkezetét. A megváltozott összetételű kötőszövet teljesen más szignálok eljutását teszi lehetővé a sejtek felé. Emlőtumorokban megfigyelték olyan kötőszöveti fehérjék felszaporodását, melyek főleg az embrionális kötőszövetben található meg nagyobb mennyiségben. Ide sorolják a tenascin-hexamer glikoprotein makromolekulát, amelynek adhéziót moduláló, migrációt elősegítő hatása keltette fel a figyelmet a daganatkutatásban.

Kísérleteinkben vizsgáltuk a tenascin megjelenését primer emlődaganatokban, szerepét az angiogenezisben, hatását nagy metasztatizáló képességgel rendelkező sejtekre, valamint expresszióját primer és recidív emlőtumorokban.

- Szekeres M, Nádasy Gy, Dézsi L, Orosz M, Tókes A-M, Monos E: Segmental differences in geometric, elastic and contractile characteristics of small intramural coronary arteries of the rat. *J Vasc Res* 35:332-344, 1998
 - Tókes A-M, Hortoványi E, Csordas G, Kulka J, Mozes G, Hatalyak A, Kadar A: Immunohistochemical localisation of tenascin in invasive ductal carcinoma of the breast. *Anticancer Res* 19:175-179, 1999
 - Tókes A-M, Hortoványi E, Kulka J, Jäckel M, Kerényi T, Kádár A: Tenascin expression and angiogenesis in breast cancers. *Pathol Res Pract* 195:821-828, 1999
-

DR. VASTAG MÓNICA (2000)

A mikroér endothelium szerepének vizsgálata az agyi reperfüziós károsodás mechanizmusában.

In vitro vizsgálatok

Témavezető: Dr. Nagy Zoltán, egyetemi tanár (Program: 1)

Az értekezés készítése során a kapilláris endothelium néhány olyan jellemzőjét vizsgáltuk sejt kultúra modellben, amely feltehetően fontos szerepet játszik az agyi ischémiát követő reperfüziós károsodás kialakulásában. A reperfüziós károsodás a véráramlás visszatérésének káros következménye az ischémiát követő szakaszban. A reperfüzió során az újonnan cirkuláló vér és a már sérült szövet kölcsönhatása az ischémiás periódusét meghaladó mértékű sejtpusztulást és szöveti nekrozist eredményez. A mikroér endothelium szerepe alapvető. Egyrészt az ischémiás stimulus befolyásolja az endothel barrier tulajdonságait, másrészt a stimulált endothelsejtek számos olyan faktort expresszálnak, amelyek fokozzák a szöveti károsodásokat.

Kidolgoztuk a human agyi mikroér endothel izolálására és fenntartására alkalmas és reprodukálható módszert. Kimutattuk, hogy az agyi endothel sejt kultúrában komplement fehérjéket termel és ezt számos faktor befolyásolja. Vizsgáltuk a főbb sejt felszíni és szolubilis adhéziós molekulák expresszióját. Endothel monolayer kultúrában vizsgáltunk kontrakciós alapjelenségeket és az azok hátterében zajló citoszkeleton átrendeződéseket.

A reperfüzió során sokoldalú kölcsönhatás jön létre a vér-agy gátat képező endothelium és mikroörményezete között. A károsodások mibenlétének vizsgálata további kutatások tárgyát képezi.

- Vastag M, Nagy Z: *Methods of isolation and culture of human brain microvessel endothelium*. In: *Drug transport across the blood-brain barrier* (eds., de Boer ABG and Sutanto W), Harwood Academic Publ, pp 109-113, 1997
- Vastag M, Skopál J, Vokó Z, Csonka E, Nagy Z: *Expression of membranous and soluble cell adhesion molecules by human brain microvessel endothelial cells*. *Microvasc Res* 57:52-60, 1999
- Vastag M, Skopál J, Kramer J, Kolev K, Vokó Z, Csonka E, Machovich R, Nagy Z: *Endothelial cells cultured from human brain microvessels produce complement proteins factor H, factor B, C1 inhibitor, and C4*. *Immunobiology* 199:1-9, 1999

DR. VÁRNAI PÉTER (1997)

A kálium ion hatásmechanizmusa glomerulóza sejtben

Témavezető: Dr. Spät András, egyetemi tanár (Program: 2)

A mellékvesekéreg egyik legfontosabb fiziológiás ingere az extracelluláris káliumion koncentráció ($[K^+]$) emelkedése. A $[K^+]$ 0,5-1 mM-os emelkedése szignifikánsan növeli a citoplazma $[Ca^{2+}]$ -ját, és ezáltal az aldosterontermelést. A K^+ hatásmechanizmusáról általánosan elfogadott, hogy depolarizálja a plazmamembránt, minek következtében feszültségfüggő Ca^{2+} -csatomák aktiválódnak. Tekintettel az ellentmondó irodalmi adatokra, munkám első részében a folyamatban részt vevő Ca^{2+} -csatornák vizsgálatával foglalkoztam patkány glomerulóza sejtben. A teljes-sejt patch-clamp módszert alkalmazva, a plazmamembrán depolarizációjának hatására, különböző potenciálértékeken, a feszültségfüggő Ca^{2+} -csatomák két típusa is aktiválódott. Az alacsony küszöbű áram -70 mV-nál jelent meg. Ez az áram gyorsan inaktiválódott és gátolható volt alacsony, 100 μ M koncentrációjú nikkellel (T-típusú áram). A másik áram pozitívabb membránpotenciálon volt mérhető, nem mutatott gyors inaktivációt és érzékenynek bizonyult nifedipinnel szemben (L-típusú áram).

A K^+ esetleges „ligand”-szerű (nem feszültség által aktivált) hatásának vizsgálatára ugyancsak a teljes-sejt patch-clamp feszültség-zár (voltage-clamp) módszert alkalmaztuk, a K^+ okozta depolarizáció kivédése céljából. Olyan patkány glomerulóza sejtben, amelynek membránpotenciálját -100 mV-ra állítottuk be, a K^+ -os ingerlés hatására egy befelé irányuló áram jelent meg, amit I_{gl} -nek neveztünk el. A jelenség már 4,6 mM, azaz fiziológiás $[K^+]$ esetében is mérhető volt (szemben a kontroll 3,6 mM-lal). Az I_{gl} -t gátolni lehetett 100 μ M kadmiummal, viszont nem volt érzékeny sem 2 μ M nifedipinre, sem 300 μ M nikkellel. Olyan körülmények között, mikor a külső oldat a K^+ -on kívül csupán Ca^{2+} -t mint permeábilis kationt tartalmazott, a K^+ továbbra is aktiválta az I_{gl} -t. A K^+ -os ingerlés hatására (5,6-

13,6 mM) a fluoreszcens festékkel mért citoplazma $[Ca^{2+}]_i$ -ja részlegesen akkor is fokozódott, mikor a feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornákat 200 μ M nikkal és 2 μ M nifedipin együttes adásával gátoltuk. Összefoglalva, kísérleteinkben patkány glomerulóza sejtben a feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornáinak további jellemzése mellett kimutattuk, hogy a K^+ hatására megjelenik egy Ca^{2+} -áram, aminek jelentősége, hogy közelebb vihet a fiziológias K^+ hatására kialakuló Ca^{2+} -szignál létrejöttének megértéséhez.

- Varnai P, Balla T: Visualization of phosphoinositides that bind pleckstrin homology domains: calcium- and agonist-induced dynamic changes and relationship to myo-[3H]inositol-labeled phosphoinositide pools. *J Cell Biol* 143:501-510, 1998
- Deak F, Nagy G, Varnai P, Madarasz E, Spat A: Calcium current activated by potassium ions in voltage-clamped rat hippocampal pyramidal neurones. *J Physiol* 508:735-745, 1998
- Varnai P, Petheo GL, Makara JK, Spat A: Electrophysiological study on the high K^+ sensitivity of rat glomerulosa cells. *Pflügers Archiv – Eur J Physiol* 435:429-431, 1998

DR. VÁSÁRHELYI BARNA (1998)

A Na^+/K^+ -ATPáz enzim aktivitás mérése kora- és újszülöttekben

Témavezető: Dr. Tulassay Tivadar, egyetemi tanár (Program: 8)

A Na^+/K^+ -ATPase enzim központi szerepet játszik a szervezet elektrolitháztartásának szabályozásában. A munka első részében automatizált mikromódszert fejlesztettem ki az enzimaktivitás mérésére. Ezt követően egészséges újszülöttek, kisgyermek és felnőttek bevonásával meghatároztam humán vörösvérsejt-membránokon a Na^+/K^+ -ATPase aktivitás korszpecifikus referencia értékeit. Kimutattam, hogy újszülöttekben kisgyermekhez viszonyítva magasabb az enzimaktivitás; majd Western blot analízissel igazoltuk, hogy ennek hátterében az enzim alfa1 alegységeinek fokozott expressziója áll. Ezt követően 24-42. gesztációs hétre született újszülöttekben mértem a Na^+/K^+ -ATPase aktivitását és az enzimalegységek expresszióját. Kimutattam, hogy az enzimaktivitás a gesztációs kor előrehaladtával csökken, párhuzamosan az alfa1 alegységek expressziójával. Az irodalomban elsőként igazoltuk, hogy a Na^+/K^+ -ATPase enzim expresszióját és aktivitását a gesztációs kor, illetve az életkor meghatározza. A vizsgálatok megmagyarázhatják, hogy miért változik a gesztációs kor függvényében a digoxin terápiás vérszintje.

A munka másik részében különböző betegségekben szenvedő gyermekek és serdülők Na^+ -háztartását vizsgáltam. Igazoltam, hogy az enzimaktivitás csökken cöliakiában, májbetegségben, urémiában, hiperkalcériában, diabetesben, illetve emelkedik mucoviscidosisban. Eredményeink új adatokat szolgáltatnak e betegségek pathomechanizmusának jobb megértéséhez.

- Vasarhelyi B, Szabo T, Ver A, Tulassay T: Measurement of Na^+/K^+ -ATPase activity with an automated analyzer. *Clin Chem* 43:1986-1987, 1997
- Vasarhelyi B, Nobilis A, Machay T, Tulassay T: Inhibitory effect of dopamine treatment on Na^+/K^+ -ATPase activity in preterm infants. *Eur J Pediatr* 156:79-80, 1997
- Luczay A, Vasarhelyi B, Dobos M, Holics K, Ujhelyi R, Tulassay T: Altered erythrocyte sodium-lithium counter-transport and Na^+/K^+ -ATPase activity in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 86:245-247, 1997

DR. VISKY DÓRA (2000)

Aminosav- és morfin-észterek hidrolízisének kinetikai és analitikai jellemzése részecske-specifikus paraméterekkel

Témavezető: Dr. Noszál Béla, egyetemi tanár (Program: 11)

Bevezettük és definiáltuk a mikroszkópikus hidrolízis sebességi állandót. Bemutattuk a meghatározása alapját képező összefüggéseket és a lehetséges kiértékelési módszerek egy részét, valamint meghatároztuk értékét hisztidin- és diacetyl-morfin (heroin) származékok körében. Megállapítottuk, hogy aminosav-észterekben az α -amino, ill. a β -imidazolil csoport protonálódása két, ill. egy nagyságrenddel növeli a hidrolízis sebességét. Morfin származékokban a 3-acetyl csoport 10–15-ször gyorsabban hidrolizál, mint 6-acetyl párja. E vegyületekben az amino, ill. a fenolát pro-

tonálódása 2–3-szor gyorsabb hidrolízist eredményez az észter csoport(ok)on. Értelmeztük és az irodalmilag szintén új mikroszkópikus reakcióhányad diagramokkal megjelenítettük vegyületeink bomlási folyamatainak sebességét.

Vizsgálatainkhoz kidolgoztunk több „kovalens” és „részcseke”-analitikai módszert. Előbbiek közt kapilláris zónaelektroforézis, ill. micelláris elektrokinetikus kromatográfias eljárást fejlesztettünk aminosav- ill. morfin-észterek és származékaik meghatározására, utóbbiak sorában kombinált UV-pH titrálásos, vagy pH-deduktív módszerrel megvalósítottuk több, e szempontból még le nem írt vegyület mikrospeciációját. Tanulmányozott vegyületeink egy része új, ezen vizsgálatok céljából szintetizált molekula.

Alapkutatás jellegű munkánk eredményei az észter-típusú gyógyszerek tervezése ill. analitikai módszereik fejlesztése során nyerhetnek felhasználást.

- Visky D, Kraszni M, Hosztafi S, Noszál B: *HPCE analysis of hydrolysing morphine derivatives. Quantitation of decomposition rate and mobility. Chromatographia* 51:294-300, 2000
- Visky D, Kraszni M, Hosztafi S, Noszál B: *Species-specific hydrolysis kinetics of N-methylated heroin derivatives. Helv Chim Acta* 83:364-372, 2000
- Noszál B, Visky D, Kraszni M: *Population, acid-base and redox properties of N-acetylcysteine conformers. J Med Chem, In press*

DR. VOSZKA ISTVÁN (2000)

Fényérzékenyítő anyagok hatása biológiai és modellmembránokon

Témavezető: Dr. Csík Gabriella, egyetemi docens (Program: 6)

A fotodinámias terápia a daganatkezelés viszonylag új és ígéretes módja, azonban az e célra felhasznált vegyületek számos más alkalmazására is lehetőség nyílik. A határfok és a szelektivitás javítása céljából újabb és újabb vegyületeket szintetizálnak. A hatásmechanizmus és a hatás sejten belüli helye nem pontosan ismert, de az esetek nagy részében jelentős szerepet játszik a fényérzékenyítő vegyület és a sejtmembrán közti kölcsönhatás.

Munkám során néhány újonnan szintetizált tetrafenil-porfirin származék hatását vizsgáltam biológiai és modellmembránokon. A vizsgálat célja annak megállapítása volt, hogy hogyan befolyásolja a fényérzékenyítő molekula szerkezete és hidrofobicitása ill. a membrán felületi töltése, fluiditása a kölcsönhatást. Ugyancsak választ kerestem arra, hogy milyen hatást gyakorolnak ezek a porfirin származékok a vörösvérsejtekre. A méréseket mikrokalorimetriás, abszorpciós és emissziós spektrometriás módszerrel, valamint fényszórásmérő berendezés és hematológiai automata segítségével végeztem. Az eredmények azt igazolják, hogy a membránnal való kölcsönhatásban az aszimmetrikus szerkezetű molekulák sokkal aktívabbak, mint a szimmetrikusak. A hidrofób jelleg erősödése szintén növeli a hatékonyságot. A nettó töltéssel rendelkező lipidek jelenléte a membránban ugyancsak a kölcsönhatás erősödéséhez vezet. A vörösvérsejtekre megvilágítás nélkül egyik vegyület sem volt hatással. Megvilágítást alkalmazva a sejtek duzzadását, majd hemolízist tapasztaltam. A hatáserősség sorrendje megegyezett a modellmembránon tapasztalttal. Az elvégzett mérések és az azokból levont következtetések alapján az a véleményem, hogy a vörösvérsejtek paramétereinek mérésén alapuló gyors és egyszerű laboratóriumi vizsgálat alkalmas lehet a fotodinámias terápiás felhasználásra szánt vegyületek toxicitásának és hatékonyságának tesztelésére.

- Voszka I, Csík G, Balog E, Maillard P, Momenteau M: *Membrane effects of porphyrine-type photosensitizers. Eur Biophys J* 26:94, 1997
 - Csík G, Balog E, Voszka I, Tölgyesi F, Oulmi D, Maillard P, Momenteau M: *Glycosylated derivatives of tetraphenyl porphyrin: photophysical characterisation, self-aggregation and membrane-binding. J Photochem Photobiol B: Biol* 44:216-224, 1998
 - Voszka I, Csík G, Maillard P, Momenteau M: *Membrane effects of tetraphenyl porphyrin derivatives. Med Sci Mon* 4:600-606, 1998
-

DR. VÖRÖS PÉTER (1998)

Az anyagcsere-egyensúly és a vérnyomás jelentősége a diabeteses nephropathia patogenezisében*Témavezető: Dr. Rosivall László, egyetemi tanár (Program: 8)*

A diabeteses nephropathia patogenezisében a diabeteses anyagcserezavarnak és a hypertonia kialakulásának meghatározó szerepe van. Több mint tíz éven át rendszeresen ellenőrzött négyszáz beteg vizsgálatán tanulmányoztuk a diabeteses tartam, a diabetes beállítás, a microalbuminuria, a hypertonia, a tartós ACE-gátló kezelés és a foetalis pancreas sziget transzplantáció hatását a diabeteses nephropathia kialakulására.

Megállapítottuk, hogy a diabetes fennállásának ideje, az anyagcsere-zavar súlyossága, a microalbuminuria, valamint az, hogy a diabetes 20 évnél fiatalabb korban kezdődik, rizikó tényezői a nephropathia kialakulásának. A vérnyomás emelkedése szoros összefüggést mutat az albuminuria növekedésével. Még normotoniás betegekben is a vérnyomás napszaki ritmusának megváltozása a microalbuminuria megjelenésével jár együtt. Az ACE-gátló kezelés fél év alatt közel ötven százalékkal csökkenti az albuminuria mértékét az albuminuria súlyosságától függetlenül, és tartós szedése a négy éves követési idő végén is szignifikánsan alacsonyabb albuminuriát eredményez, mint amennyi a gyógyszer szedését megelőzően volt. A foetalis pancreas sziget transzplantáció csökkent dózisu külső inzulinadás mellett, tíz éven keresztül is képes biztosítani a közel normoglykaemiás anyagcsere-egyensúly fenntartását a hypoglykaemia kockázata nélkül, és megakadályozni az albuminuria súlyosbodását.

Eredményeink azt bizonyítják, hogy a pancreassziget transzplantáció hosszútávon képes megakadályozni a microalbuminuria kialakulását, illetve a még klinikai nephropathiával nem járó betegekben késlelteti az albuminuria további növekedését. A microalbuminuria kialakulásának esélyét csökkentheti a még normotensios normoalbuminuriás „non dipper“ betegekben az ACE-gátló kezelés megkezdése. Az ACE-gátló kezelés a micro-macroalbuminuria stádiumában is tartósan csökkenteni képes az albuminuriát és késleltetni a diabeteses nephropathia progresszióját.

- Vörös P, Farkas Gy, Lengyel Z, Dégi R, Rosivall L, Kammerer L: *Albuminuria after fetal pancreatic islet transplantation: a ten-year follow up. Nephrol Dial Transpl* 13:2899-2904, 1998
- Vörös P, Lengyel Z, Nagy V, Németh Cs, Rosivall L, Kammerer L: *Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulindependent diabetes mellitus. Nephrol Dial Transpl* 13:2257-2260, 1998
- Vörös P, Lengyel Z, Németh Cs, Mirzahosseini S, Kammerer L, Rosivall L: *The efficacy of long-term captopril treatment on micro- and macroalbuminuria in hypertensive diabetics. Geriatric Nephrol* 8:65-68, 1998

DR. WENCZL ENIKŐ (1999)

Ultraibolya fény okozta DNS károsodás különböző bőrtípusú humán melanocita sejtenyészetekben*Témavezető: Dr. Rontó Györgyi, egyetemi tanár (Program: 6)*

Egy immunokémiai módszert, az ún. sandwich ELISA-t adaptáltuk azzal a céllal, hogy a monolayerben növekvő human melanocitákban az ultraibolya fény által okozott DNS károsodást mérjük. A módszer alapját egy monoklonális antitest egyszálú DNS-hez való kötődése képezi. II-es bőrtípusú egyénből származó melanocitákat szuszpendáltunk, majd UVA-, UVB-, napfény- vagy gamma-sugárzásnak tettünk ki. Fiziológiás dózisu ultraibolya sugárzást követően dózisu függő DNS egyszálúságot figyeltünk meg. A sejtpaszálás utáni kiindulási sejtszám illetve a sejtenyészetek életkora nem befolyásolta a sejtek UVA érzékenységet. UVA besugárzást követően 0.07 egyszálú lánctörést (ssb)/10¹⁰ Da/kj/m², míg UVB besugárzás után 1.9 ssb/10¹⁰ Da/kj/m² állapítottunk meg. Egy minimum erythema dózisu (MED) napfényvel történő besugárzás 2.25 ssb/10¹⁰ Da-t okozott. Mivel már alacsony dózisu UVA sugárzást követően is jól mérhető mennyiségű ssb-t tudunk detektálni, ez a módszer jól alkalmazható a melanin fényvédő ill. fényérzékenyítő hatásának vizsgálatában különböző bőrtípusú melanocitákban.

Még mindig vitatott a melanin fényvédő és/vagy fényérzékenyítő hatása emberi bőrsejtekben. Hogy jobban megvilágítsuk a melanin szerepét, UVA besugárzásakor DNS ssb-t mértünk human melanocita tenyészetekben. Ismert, hogy az L-tirozin a melanin fő előanyaga. Így két különböző, 0.01 mM (alacsony) és 0.2 mM (magas), tirozin koncentrációjú tenyésztőfolyadékot használva a sejtek csak melanin tartalmukban különböztek egymástól. Párhuzamosan meghatároztuk a sejtek pheo- és teljes melanin szintjét. Ugyanazon kísérleteket két, egy I-es és egy VI-os bőrtípusú egyénből származó melanocita tenyésztéssel végeztük el. Megfigyeltük, hogy az alapfolyadékban tenyésztve a VI-os bőrtípusú melanociták 10-szer több teljes melanint és 7-szer több pheomelanint tartalmaztak, mint az I-es bőrtípusú sejtek. A tenyésztőfolyadék tirozin szintjét megemelve mindkét melanocita tenyészetben megnőtt a pheo- és a teljes melanin mennyisége. Míg az I-es bőrtípusú melanociták melanin összetétele pheomelanogén irányba mozdult el, a VI-os bőrtípusú sejtek melanin összetétele nem változott. Az alapfolyadékban tenyésztett VI-os bőrtípusú sejtek erős UVA érzékenységet mutattak ($1.18 \text{ ssb}/10^{10} \text{ Da/kJ/m}^2$), ami valószínűleg összefügg a magas pheo- és teljes melanin tartalmukkal. A magas tirozin-koncentrációjú tenyésztőfolyadék által okozott megemelkedett melanin tartalom viszont nem befolyásolta a sejtek UVA érzékenységét. Ezzel szemben az I-es bőrtípusú sejtek alapfolyadékban tenyésztve kevésbé voltak UVA érzékenyek ($0.04 \text{ ssb}/10^{10} \text{ Da/kJ/m}^2$), de megnövelve melanin tartalmukat, UVA érzékenységük háromszorosára nőtt ($0.13 \text{ ssb}/10^{10} \text{ Da/m}^2$). Ezek az eredmények mutatják, hogy UVA besugárzásakor a human melanocita tenyészetekben a sejtek által szintetizált kromofórák, valószínűleg pheomelanin és/vagy melanin intermedierek, fényérzékenyítő hatással rendelkeznek.

- Wenczl E, Pool S, Timmerman AJ, van der Schans GP, Roza L, Schothorst AA: Physiological doses of ultraviolet irradiation induce DNA strand breaks in cultured human melanocytes, as detected by means of an immunochemical assay. *Photochem Photobiol* 66:826-830, 1997
- Wenczl E, van der Schans GP, Roza L, Kolb RM, Timmerman AJ, Smit NP, Pavel S, Schothorst AA: (Pheo)melanin photosensitizes UVA-induced DNA damage in cultured human melanocytes. *J Invest Dermatol* 111:678-682, 1998

DR. ZELENA DÓRA (2000)

Az excitátoros aminosav neurotranszmisszió néhány endokrin és magatartási vonatkozása

Témavezető: Dr. Makara Gábor, az MTA tagja (Program: 1)

Vizsgálataink célja, hogy felderítsék fő excitátoros agyi transzmitterünk, a glutaminsav szerepét stresszfolyamatokban és más olyan fontos fiziológiai folyamatban, mint például a szoptatás, valamint kapcsolatot kerestünk az excitátoros aminosavak hatására bekövetkező hormonális és magatartási változások között. A glutaminsavnak legalább négy különböző receptor altípusa van, az ionotróp NMDA, valamint AMPA/kainát receptorok és a metabotróp receptorok.

Első kísérletsorozatunkból kiderült, hogy a szisztémásan adott NMDA az arkuátusz magban (ARC) található növekedési hormon elválasztást serkentő hormonon (GHRH) keresztül hat a növekedési hormon-elválasztásra (GH), míg a prolaktinszint (PRL) emelő hatásában a tuberoinfundibuláris dopaminerg pálya nem elsődleges jelentőségű. További kísérleteinkben a szisztémásan is jól alkalmazható NMDA-antagonista MK-801 és az elsősorban AMPA-antagonista GYKI 52466 hatását vizsgáltuk. A glutaminsav, mint neurotranszmitter, stressz- és hormonfüggő módon vesz részt a neuroendokrin szabályozásban. A nőstények érzékenyebbek az NMDA-receptorok blokkolására. Szopás-indukálta PRL-elválasztás fokozódást is sikerült gátolnunk az endogén serkentő aminosavak ionotróp receptorainak egyidejű blokádjával, ami az endogén glutaminsav szoptatásban betöltött fiziológiai szerepére utal. A hatásmechanizmus vizsgálata kapcsán azt találtuk, hogy a glutaminsav nem befolyásolja a dopamin, a szerotonin és a tireotropin-elválasztást serkentő hormon (TRH) PRL-elválasztásra gyakorolt hatását a hipofízis szintjén. Az NMDA-antagonista kis mértékben csökkentette az in vitro vazoaktív intesztinális peptid (VIP) indukálta PRL-elválasztást.

Az elektromos áramütés kapcsán kialakuló magatartási változások vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy az excitátoros aminosavak ionotróp-receptorának antagonistái párhuzamosan hatnak a védekező magatartásra és a plazma prolaktin-szintek változására, feltehetően közös neurotranszmitter-rendszereken keresztül. Az agresszív magatartás megfigyelése kapcsán elsőként bizonyított-

tuk, hogy az előzetes szociális tapasztalat befolyásolja az idegi és magatartási érzékenységet további farmakológiai kezelésekkel szemben. Megfigyeléseink alátámasztják azt a korábbról is ismert jelenséget, hogy az agyi ingerlés hatása nem csak a helytől, és erősségtől függ, hanem olyan egyedi faktorok is befolyásolják, mint például az előzetes szociális tapasztalat.

- Zelena D, Makara GB, Jezova D: *Simultaneous blockade of two glutamate receptor subtypes (NMDA and AMPA) results in stressor-specific inhibition of prolactin and corticotropin release. Neuroendocrinol 69:316-323, 1999*
- Zelena D, Haller J, Halasz J, Makara GB: *Social stress of variable intensity: physiological and behavioral consequences. Brain Res Bull 48:297-302, 1999*
- Zelena D, Kiem DT, Barna I, Makara GB: *Alpha 2-adrenoreceptor subtypes regulate ACTH and beta-endorphin secretions during stress in the rat. Psychoneuroendocrinology 24:333-343, 1999*

DR. ZELKÓ ROMÁNA (1996)

A fluidizációs granulálás hatása a magnéziumoxid oldódáskinetikai paramétereire

Témavezető: Dr. Rác István, egyetemi tanár (Program: 11)

Az oldódási sebesség – a biohasznosíthatóság meghatározó tényezője – magnézium-oxid esetén közvetlenül meghatározható, molekuláris szinten savközömbösítési kémiai módszerrel. Az oldódáskinetikai paramétereket meghatározó tényezők pontosabb tanulmányozásához a homogén granulátumfrakciókat fluidizációs módszerrel állítottam elő. Disszertációs munkám fő célja a laboratóriumi fluidizációs eljárással előállított magnéziumoxid granulátumok fizikai tulajdonságai és oldódáskinetikai paramétere közötti összefüggések vizsgálata volt.

A granulálást megelőzően kétféle előkezelési eljárást (szilikonolajos hidrofobizálást, valamint glicerines hidrofilizálást) alkalmaztam. Az előkezelt felületek granulálását AEROMATIC STREA-I laboratóriumi fluidizációs berendezésben végeztem. A granuláló folyadék sztearin tartalmú O/V típusú emulziós rendszer, valamint Eudragit polimert tartalmazó szerves oldószeres rendszer volt. A keletkezett granulátumok úgy tekinthetők, mint egy sztearin vagy Eudragit mátrix, amelyek egyike sem oldódik az adott közegben, s amely beágyazva tartalmazza az előkezelt magnéziumoxidot. A kötőanyagok (sztearin, Eudragit L, S) megnövelték a diffúziós réteg vastagságát, megakadályozva ezáltal a hatóanyag felszabadulását. A hatóanyag-felszabadulást a szemcseméret függvényében is tanulmányoztam mind kísérletesen (konstans pH titrálás, Rossett-Rice teszt), mind pedig matematikai modellek segítségével. A Weibull eloszláshoz hasonló modell felírásával nagyon jó korreláció mellett jellemeztem a hatóanyag-felszabadulást a szemcsemérettől függetlenül.

Megállapítottam, hogy azonos körülmények között az oldódáskinetikai paraméterek nagyságrendekkel változhatnak az előkezelés módjától, a kötőanyag granulátumon belüli arányától, valamint a szemcsemérettől függően. Ilyen módon különböző gyógyszerrendszerek állíthatók elő, amelyek reakcióképességüket a kívánt fiziológias céltól függően változtatják.

- Zelko R, Kiekens F, Antal I, Bihari E, Racz I: *Evaluation of substrate-binder interfacial interactions. Acta Pharm Hung 68:123-126, 1998*
- Dredan J, Zelko R, Antal I, Bihari E, Racz I: *Effect of particle size and coating level on the diffuse reflectance of wax matrices. J Pharm Pharmacol 50:139-142, 1998*
- Dredan J, Zelko R, Bihari E, Racz I, Gondar E: *Effect of polysorbates on drug release from wax matrices. Drug Develop Ind Pharm 24:573-576, 1998*

DR. ZELLES TIBOR (1999)

A kémiai ingerületátvivő anyagok felszabadulásának befolyásolása: receptorális és nem receptorális mechanizmusok

Témavezető: Dr. Vizi E. Szilveszter, egyetemi tanár (Program: 1)

A transzmitter felszabadulás nem receptorális módokon is befolyásolható. Kimutattuk, hogy a G-fehérjék közvetlen aktiválása extracelluláris kalciumtól független módon fokozza a dopamin és

GABA, de nem befolyásolja az acetilkolin felszabadulást a striatumban.

Az idegrendszer nagy számú és egymással összetett kapcsolatokat létesítő sejtes elemei között az információátvitel legfontosabb formája a kémiai ingerület-átvitel, amikor az információt közlő sejt kémiai anyagot szabadít fel. Az idegrendszer működésében, fejlődésében, plaszticitásában alapvető szerepet játszó transzmitter felszabadulásnak több formája ismeretes, amelyek számos ponton befolyásolhatók. Kísérleteinkben ezen befolyásolási lehetőségeket, az ebben szerepet játszó receptorokat vizsgáltuk az idegrendszer különböző területein és transzmitter tartalmú idegsejtjein.

Az idegsejtek szomatodendritikus részére beérkező serkentő és gátló jelek tér- és időbeli összegződése határozza meg, hogy kiváltódik-e az axonon végigfutó akciós potenciál és ennek következtében a transzmitter felszabadulás. Neurokémiai módszerekkel kimutattuk, hogy patkány striátumában a kolinerg interneuronok szomatodendritikus részén nikotinos acetilkolin receptorok vannak és ingerlésük acetilkolint szabadít fel. Meghatároztuk, hogy a tengerimalac ileum Auerbach plexusa kolinerg neuronjainak szomatodendritikus régiójában található serkentő kolecisztokinin receptorok CCK_A altípusúak

Az akciós potenciál kiváltotta transzmitter felszabadulás hatékonyan befolyásolható preszinaptikus receptorokon keresztül. Megállapítottuk, hogy az acetilkolin és a noradrenalin felszabadulás preszinaptikus negatív visszacsatolós gátlás alatt áll a patkány hippocampus mindhárom alrégiójában, de nincs gátló preszinaptikus heterointerakció a két transzmitter rendszer között. Kimutattuk, hogy a gátló adrenerg autoreceptorok az α_{2D} altípusba tartoznak, és az öregedés során tapasztalt sűrűség csökkenésüket funkciócsökkenés kíséri. Bizonyítottuk, hogy a muszkarin autoreceptorok gátló hatásának kialakításában szerepet játszanak a kálium csatornák.

- Zelles T, Hársing LG, Vizi ES: Characterization of neuronal cholecystokinin receptor by L-364,718 in Auerbach's plexus. *Eur J Pharmacol* 178:101-104, 1990
- Zelles T, Chernaeva L, Baranyi M, Déri Z, Ádám-Vizi V, Vizi ES: Transmitter release by non-receptor activation of the alfa-subunit of guanine nucleotide regulatory protein in rat striatal slices. *J Neurosci Res* 42:242-251, 1995
- Kisfalvi I Jr, Burghardt B, Balint A, Zelles T, Vizi ES, Varga G: Antisecretory effects of galanin and its putative antagonists M15, M35 and C7 in the rat stomach. *J Physiol – Paris* 94:37-42, 2000

DR. ZONDA TAMÁS (1998)

A hazai öngyilkossági ráták területi különbségeinek vizsgálata

Témavezető: Dr. Kopp Mária, egyetemi tanár (Program: 13)

Ismert szomorú statisztikai tény, hogy Magyarország évtizedek óta magas öngyilkossági rátával rendelkezik, időnként világszerte. E magas öngyilkossági gyakoriság ugyanakkor igen markáns területi (regionális) eltérést mutat több mint 130 éve. Az Alföld területén ugyanis 2-3-szor magasabb az öngyilkosságot elkövetők száma, mint az ország nyugati és északi megyéiben. A magas öngyilkossági rátáért tehát az alföldi gyakoriság felelős, ezért ez utóbbi jelenség a magyar öngyilkossági színpad legizgalmasabb és felderítendő kérdése.

A honi összehasonlító vizsgálatok száma mindezek ellenére elenyésző. A 130 éves adat mellett szól, hogy a jelenség dacol minden politikai-gazdasági-demográfiai vonulattal, tehát mélyen a kultúrában, a tradíciókban gyökerezik.

Értekezésemben összehasonlító módszerrel megkíséréltem a kultúra minden vizsgálható szeletét figyelembe venni, beleértve a pszichiátriai betegségeket is. Ez utóbbiakat illetően a két legfontosabb mentálhigiénés problémát, a depresszív zavarokat és az alkoholizmust vizsgáltam, de a két terület (Alföld és a többi megyék) között értékelhető eltérés nem mutatkozott. Nem jelentkezett eltérés a nemzetiségi, a műveltségi mutatókban sem, éppúgy, ahogyan a heteroagresszív cselekmények terén sem. Az Alföld lakossága körében magasabb a protestánsok száma, mely kofaktorként szerepelhet a különbségek magyarázatában, de egyedül nem elégséges. A Felvidék és az Alföld íróinak 2600-2600 oldalnyi szépirodalmi anyagában végzett tartalomelemzés azt mutatta, hogy az alföldi népesség jóval elfogadóbb az öngyilkosság iránt, impulzivitása hezitálás nélkül csap át agresszív tettebe.

Az Alföld népessége más ethoszt mutat, az indulatkezelés tradicionális gátjai kitapinthatóak, mely mögött egy sajátos, történelmileg kialakult folyamat hipotézisét fogalmaztam meg.

- Zonda T: Regional differences in suicide in Hungary in the light of registered cases of depression. *Orv Hetil* 139:2249-2253, 1998
- Zonda T: Suicide in Nograd County, Hungary, 1970-1994. *Crisis* 20:64-70, 1999

DR. ZSEMBERY ÁKOS (1999)

Az intracelluláris pH homeosztázisának szabályozása az intrahepatikus epeutak hámsejtjeiben Témavezető: Dr. Rosivall László, egyetemi tanár (Program: 8)

Az intrahepatikus epeutakat bélelő hámsejtek (cholangiocyták) elektrolitok és víz kiválasztásán, illetve visszaszívásán keresztül aktívan részt vesznek az epe végleges összetételének kialakításában. A cholangiocyták membránján az ioncsatornák és az iontranszporterek polarizáltan helyezkednek el, és ez megszabja a transzepitheliális ion- és vízmozgás irányát. A transzportrendszerek zavara elsődlegesen az epe összetételének megváltozásához, klinikailag pedig chronicus cholestasishoz vezethet. A cisztás fibrózisban (CF), amelyet egy epitheliális Cl⁻ csatorna (CFTR) mutációja okoz, csökken a HCO₃⁻ szekréció is. Ezen mechanizmusok részletei ismeretlenek. Ezért humán, valamint patkányokból izolált cholangiocytákban vizsgáltuk az intracelluláris pH (pHi) szabályozását mikrofluorometriás módszer alkalmazásával. Elsőként mutattuk ki, hogy humán cholangiocytákban a bikarbonát szekréciója egyaránt cAMP szabályozás alatt áll, ellentétben a patkányokból izolált sejtekkel, amelyekben a bikarbonát felvétel cAMP-tól független mechanizmussal történik. Patkány cholangiocyta sejtvonalon (NRC-1) végzett kísérleteink azt mutatják, hogy a sejtek a Na⁺/H⁺ transzporter két izoformáját hordozzák, melyek közül az NHE1 a bazolaterális, az NHE2 az apikális membránon helyezkedik el. A sejtekben a Cl⁻/HCO₃⁻ transzporter egy izoformája van jelen (AE2), de az ioncsere mindkét membránfelszínen kimutatható. A cAMP kizárólag az apikális Cl⁻/HCO₃⁻ ioncsere-t aktiválja. MZ- ChA-1 humán sejtvonalban purin-származékok (ATP, UTP) és cAMP aktiválják a Na⁺/H⁺ transzportert. A cAMP ezen hatását a CFTR fehérjén keresztüli ATP szekréció okozza. Az ATP a P_{2U} receptoron keresztül növeli az NHE1 aktivitást és e funkció kiesése hozzájárulhat a CF-ban leírt májbetegség kialakulásához.

- Zsembery Á, Spirli A, Granato A, La Russo NF, Okolicsanyi L, Crepaldi G, Strazzabosco M: Purinergic regulation of acid/base transport in human and rat biliary epithelial cell lines *Hepatology* 28:914-920, 1998
- Spirli A, Granato A, Zsembery A, Anglani F, Okolicsanyi L, LaRusso NF, Crepaldi G, Strazzabosco M: Functional polarity of Na⁺/H⁺ and Cl⁻/HCO₃⁻ exchangers in a rat cholangiocyte cell line. *Am J Physiol* 38:G1236-G1245, 1998
- Zsembery A, Strazzabosco M, Graf J: Impaired Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger activity associated with defective Cl⁻ conductance can be restored by purinergic stimulation in CFPAC-1 cells. *Gastroenterology* 114:2092, 1998

Témavezetők és fokozatot szerzett doktoranduszai

<i>Témavezető</i>	<i>Program</i>	<i>Doktorandusz</i>
Dr. Barcza Lajos	11	Szalai Hilda
Dr. Berencsi György	17	Fejér György
Dr. Blázovics Anna	7	Kriska Tamás
Dr. Czeizel Endre	19	Abdel Salam Ghada Mohamed El-Hossiny
Dr. Csaba György	11	Gaál Annamária
		Hegyesi Hargita
		Papp Erna
Dr. Csemesz Ferenc	11	Grohmann Ferenc Levente
Dr. Csík Gabriella	6	Voszka István
Dr. Faludi Gábor	13	Antal Albert
Dr. Falus András	20	Dérfalvi Beáta
	19	Igaz Péter
		Szalai Csaba
		Szalai Zsuzsa
Dr. Fehér János	7	Bogye Gábor
Dr. Fidy Judit	11	Herényi Levente
Dr. Freund Tamás	1	Hájos Norbert
		Sík Attila
Dr. Füst György	20	Farkas Henriette
		Prohászka Zoltán
Dr. Gál Dezső	7	Kriska Tamás
Dr. Gerendai Ida	1	Csaba Zsolt
Dr. Gergely András	11	Hegedűs Hanna
Dr. Jeney András	3	Horváth László
		Schoket Bernadette
Dr. Juhász Gábor	2	Dobolyi Árpád
	1	Nyitrai Gabriella
Dr. Juhász-Nagy Sándor	4	Keller Éva
		Merkely Béla
		Szabó Gábor Balázs
Dr. Karmos György	1	Áfra Judit
Dr. Kádár Anna	9	Cserni Gábor
		Kulka Janina
		Mózes Géza
		Tolnai Edina Nóra
		Tőkés Anna-Mária
Dr. Kopp Mária	13	Pikó Bettina
		Zonda Tamás
Dr. Kopper László	3	Peták István
		Sebestyén Anna
		Tory Kálmán
Dr. Kovalszky Ilona	3	Gallai Mónika
Dr. Kovács Krisztina	1	Ábrahám István
Dr. Köteles György	6	Lumniczky Katalin
Dr. Ligeti Erzsébet	2	Geiszt Miklós
		Káldi Krisztina
		Mócsai Attila
		Suszták Katalin
		Szászi Katalin
Dr. Ligeti László	5	Ruttner Zoltán
		Tóth András

Dr. Machovich Raymund	15	Komorowitz Erzsébet László András
Dr. Madarász Emília	1	Schlett Katalin
Dr. Magyar Kálmán	11	Mészáros Zsuzsa Malomvölgyi Béla
Dr. Makara Gábor	1	Zelena Dóra
Dr. Mandl József	15	Braun László Csala Miklós Puskás Ferenc
Dr. Marx György	6	Kasztovszky Zsolt
Dr. Nagy Zoltán	18	Szikora István
	1	Vastag Mónika
Dr. Noszál Béla	11	Almási János
Dr. Nyakas Csaba	18	Harkány Tibor
Dr. Palkovits Miklós	1	Tóth Zsuzsanna Kanyicska Béla
Dr. Papp Zoltán	12	Beke Anna Görbe Éva Hagymásy László Hajdú Júlia Tóth Tamás
Dr. Pálóczi Katalin	20	Milosevits János
Dr. Rajna Péter	13	Bharanidharan Padmanabhan
Dr. Rajnavölgyi Éva	2	Horváth Attila
Dr. Rác István	11	Antal István Bíró Eszter Julianna Csóka Gabriella Dredán Judit Zelkó Romána
Dr. Rác Károly	8	Adleff Vilmos Haris Ágnes Tóth Miklós
Dr. Rontó Györgyi	6	Osán János Wenzl Enikő
Dr. Rosivall László	8	Hamar Péter Kovács Gábor Mózes Miklós Mucsi István Peti-Peterdi János Rázga Zsolt Tóth-Heyn Péter Vörös Péter Zsembery Ákos
Dr. Sarkadi Balázs	15	Báthori György
	2	Holló Zsolt
Dr. Sándor Péter	1	Futó Judit
Dr. Schaff Zsuzsanna	3	Bögi Krisztina
	7	Herszényi László
	3	Jármay Katalin
	3	Moldvay Judit
Dr. Sótónyi Péter	17	Mogyorósi András Hemangshu Podder

Dr. Spät András	2	Deák Ferenc Mikala Gábor Rohács Tibor Szabadkai György Várnai Péter
Dr. Süveges Ildikó	6	Milibák Tibor
Dr. Szász György	11	Herényi Bulcsú
Dr. Szende Béla	3	Sipos László
Dr. Szóke Éva	11	Fejes Szabolcs
Dr. Tímár József	3	Tóvári József
Dr. Tóth Miklós	15	Rusvai Erzsébet
	4	Szokodi István
Dr. Tringer László	13	Buda Béla
Dr. Tulassay Tivadar	21	Szabó Attila
	8	Vásárhelyi Barna
Dr. Vizi E. Szilveszter	1	Bencsics Ágnes Jurányi Zsolt Kiss János Lendvai Balázs Mike Árpád Zelles Tibor

□ Doktori fokozatot szereztek a „kisdoktori“, a kandidátusi fokozat átminősítésével és honosítással

<i>Név</i>	<i>Oklevél száma</i>	<i>PhD kelte</i>	<i>Joga</i>	<i>Kandidátusi/ kisdoktori kiállító intézménye</i>
Bíró Judit	141	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Botz Lajos	78	1997.04.28.	kisdokt.	SOTE
Csabai Márta	102	1997.10.20.	kisdokt.	JATE
Erdő Franciska	80	1997.04.28.	kisdokt.	SOTE
Fatér Zsuzsanna	142	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Fedina Lídia	143	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Fekete Pál	81	1997.04.28.	kisdokt.	SOTE
Forgács Zsolt	144	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Gazdag Mária	145	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Gyimesi János	41	1996.05.13.	kisdokt.	SOTE
ifj. Regdon Géza	43	1996.05.13.	kisdokt.	SOTE
Józan Miklós	147	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Karabélyos Csaba	42	1996.05.13.	kisdokt.	SOTE
Kenesei Éva	148	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Kéry Ágnes	149	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Kiss Attila	150	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Kucsera Mária	151	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Kurin Krisztina	79	1997.04.28.	kisdokt.	SOTE
Kursinszki László	152	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Ladányi Andrea	95	1997.01.27.	kisdokt.	SOTE
Marton Attila	82	1997.04.28.	kisdokt.	SOTE
Mikus Endre	153	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Murányi Szilvia	154	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Nikolics Mária	146	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Órfi László	83	1997.04.28.	kisdokt.	SOTE
Patthy András	156	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Pogány Gábor	94	1997.01.27.	kisdokt.	SOTE
Puskás Marian	157	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Sali Attila	158	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Solyossy Sarolta	155	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Soós Gyöngyvér	85	1997.04.28.	kisdokt.	SOTE
Szabady Beáta	159	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Szabó Mónika	160	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Székely Körmöczy Péter	44	1996.05.13.	kisdokt.	SOTE
Szentmihályi Klára	161	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Tóth Klára	162	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Tóth Péter	84	1997.04.28.	kisdokt.	SOTE
Tóthfalusi László	86	1997.04.28.	kisdokt.	SOTE
Turiák György	45	1996.05.13.	kisdokt.	SOTE
Újhelyi Gabriella	46	1996.05.13.	kisdokt.	SOTE
Végh Miklós	47	1996.05.13.	kisdokt.	SOTE
Venekei István	163	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE
Vitányi György	164	1997.12.08.	kisdokt.	SOTE

<i>Név</i>	<i>Oklevél száma</i>	<i>PhD kelte</i>	<i>Joga</i>	<i>Kandidátusi/ kisdoktori kiállító intézmény</i>
Albrecht Mária	181	1998.02.02.	kand.	TMB
Alföldy Ferenc	296	1999.05.10	kand.	TMB
Arató András	17	1995.10.16.	kand.	TMB
Baki Márta	70	1996.12.09.	kand.	TMB
Balogh Attila	63	1997.09.08.	kand.	TMB
Bános Csaba	12	1995.07.10.	kand.	TMB
Baráth Ida	204	1998.07.13.	kand.	TMB
Barda László	133	1997.07.14.	kand.	TMB
Baricza Sarolta	31	1996.01.30.	kand.	TMB
Bazsa Sándor	166	1997.12.08.	kand.	TMB
Bencsik Rózsa	108	1997.10.20.	kand.	TMB
Benyó Zoltán	233	1998.09.28	kand.	TMB
Berecz Margit	303	1999.10.18	kand.	TMB
Bihari Katalin	109	1997.10.20.	kand.	TMB
Bitter István	239	1998.12.07	kand.	TMB
Blázovics Anna	13	1995.07.10.	kand.	TMB
Bodoky György	61	1997.03.10.	kand.	TMB
Bodrogi István	64	1997.01.27.	kand.	TMB
Bóhm Ádám	140	1997.07.14.	kand.	TMB
Brázda Edgár	317	1999.12.20	kand.	TMB
Bucsi László	29	1996.01.30.	kand.	TMB
Büki Béla	197	1998.05.25.	kand.	TMB
Csekeő Attila	165	1998.02.02.	kand.	TMB
Cserhalmi Livia	299	1999.07.12	kand.	TMB
Csokonai Vitéz Lajos	196	1998.05.25.	kand.	TMB
Dabasi Gabriella	321	2000.02.28	kand.	TMB
Dárdai Ernő	71	1997.09.08.	kand.	TMB
Dékány Miklós	135	1997.07.14.	kand.	TMB
Demeter Judit	53	1996.09.02.	kand.	TMB
Dézsi László	194	1998.04.06.	kand.	TMB
Dinya Elek	167	1997.12.08.	kand.	TMB
Dóbi István	131	1997.07.14.	kand.	TMB
Dubecz Sándor	59	1997.01.27.	kand.	TMB
Durst János	188	1998.04.06.	kand.	TMB
Entz László	168	1997.12.08.	kand.	TMB
Fábián Tibor Károly	337	2000.05.08	kand.	TMB
Faluhelyi Anikó	2	1995.03.02.	kand.	TMB
Farkas Ágnes	179	1998.02.02.	kand.	TMB
Farkas Zsolt	287	1998.12.07	kand.	TMB
Fazekas Árpád	7	1995.05.02.	kand.	TMB
Finta P. Ervin	356	2000.07.03	kand.	TMB
Fodor Tamás	125	1997.07.14.	kand.	TMB
Forgács András	118	1997.07.14.	kand.	TMB
Forgács Sándor	137	1997.07.14.	kand.	TMB
Fornet Béla	289	1999.02.22	kand.	TMB
Földes Iván	8	1995.05.02.	kand.	TMB
Fraknói Péter	128	1997.07.14.	kand.	TMB
Gáspár Lajos	122	1997.07.14.	kand.	TMB
Gödény Mária	184	1998.02.02.	kand.	TMB
Harsányi László	55	1997.01.27.	kand.	TMB
Hartyánszky István	68	1996.10.28.	kand.	TMB

<i>Név</i>	<i>Oklevél száma</i>	<i>PhD kelte</i>	<i>Joga</i>	<i>Kandidátusi/ kisdoktori kiállító intézmény</i>
Hegedűs Magdolna	136	1997.07.14.	kand.	TMB
Hirschberg Andor	290	1999.02.22	kand.	TMB
Holló Gábor	241	1998.12.07	kand.	TMB
Horányi János	127	1997.07.14.	kand.	TMB
Horváth Csaba	200	1998.05.25.	kand.	TMB
Horváth Miklós	338	2000.05.08	kand.	TMB
Hunyady László	234	1998.09.28	kand.	TMB
Iván László	9	1995.05.02.	kand.	TMB
Iványi András	291	1999.02.22	kand.	TMB
Jakabfi Péter	10	1995.05.02.	kand.	TMB
Janecskó Mária	73	1997.09.08.	kand.	TMB
Jánoki Győző	56	1997.01.27.	kand.	TMB
Járay Jenő	235	1998.09.28	kand.	TMB
Jermendy György	205	1998.07.13.	kand.	TMB
Kádár Krisztina	65	1996.10.28.	kand.	TMB
Kákosy Tibor	169	1997.12.08.	kand.	TMB
Kalapos Milós Péter	236	1998.09.28	kand.	TMB
Kálmán Zsuzsanna	124	1997.07.14.	kand.	TMB
Kapocsi Judit	297	1999.05.10	kand.	TMB
Kárpáti Pál	130	1997.07.14.	kand.	TMB
Karsza Attila	339	2000.05.08	kand.	TMB
Keltai Mátyás	300	1999.07.12	kand.	TMB
Kenéz József	37	1996.05.13.	kand.	TMB
Kertész Pálma	18	1995.10.16.	kand.	TMB
Keserü Péter	52	1996.09.02.	kand.	TMB
Khoór Sándor	126	1997.07.14.	kand.	TMB
Kiniczyk Márta	16	1995.07.10.	kand.	TMB
Kis Éva	185	1998.02.02.	kand.	TMB
Kiss András	322	2000.02.28	kand.	TMB
Kiss Jenő	30	1996.01.30.	kand.	TMB
Kivovics Péter	170	1997.12.08.	kand.	TMB
Kokas Péter	304	1999.10.18	kand.	TMB
Kollin Éva	301	1999.07.12	kand.	TMB
Komjáti Katalin	203	1998.07.13.	kand.	TMB
Komoly Sámuel	74	1997.09.08.	kand.	TMB
Kondás József	110	1997.10.20.	kand.	TMB
Kótsis Lajos	19	1995.10.16.	kand.	TMB
Kovács Ágota	72	1997.03.10.	kand.	TMB
Kovács Katalin	139	1997.07.14.	kand.	TMB
Kovalszky Ilona	35	1996.03.25.	kand.	TMB
Körner Anna	75	1997.04.28.	kand.	TMB
Köves István	126	1998.09.28	kand.	TMB
Krasznai Péter	69	1996.10.28.	kand.	TMB
Küstel Marianna	298	1999.05.10	kand.	TMB
Lakatos Péter	201	1998.05.25.	kand.	TMB
Láng István	14	1995.07.10.	kand.	TMB
László Katalin	138	1997.07.14.	kand.	TMB
Ligeti László	193	1998.04.06.	kand.	TMB
Liszka György	67	1996.10.28.	kand.	TMB
Lukács László	15	1995.07.10.	kand.	TMB
Mády Ferenc	62	1997.03.10.	kand.	TMB

<i>Név</i>	<i>Oklevél száma</i>	<i>PhD kelte</i>	<i>Joga</i>	<i>Kandidátusi/ kisdoktori kiállító intézmény</i>
Makó Ernő	119	1997.07.14.	kand.	TMB
Matkó Ida	28	1996.01.30.	kand.	TMB
Medvegy Mihály	117	1997.07.14.	kand.	TMB
Mészáros György	171	1997.12.08.	kand.	TMB
Mezei János	66	1996.10.28.	kand.	TMB
Monostori Zsuzsanna	288	1998.12.07	kand.	TMB
Mózsa Szabolcs	186	1998.04.06.	kand.	TMB
Múzes Györgyi	103	1997.09.08.	kand.	TMB
Nádas Iván	123	1997.07.14.	kand.	TMB
Nagy Zoltán Zsolt	189	1998.04.06.	kand.	TMB
Nebenführer László	172	1997.12.08.	kand.	TMB
Nékám Kristóf	180	1998.02.02.	kand.	TMB
Németh János Tibor	20	1995.10.16.	kand.	TMB
Nguyen Khoa Dieu Hang	3	1996.	kand.	TMB
Nguyen Lam Thuy	26	1996.	kand.	TMB
Nguyen Thi Kim Nge	292	1999.02.22	kand.	TMB
Ondrejka Pál	192	1998.04.06.	kand.	TMB
Ongrádi József	116	1997.07.14.	kand.	TMB
Orosz Márta	238	1998.09.28	kand.	TMB
Orosz Mihály	340	2000.05.08	kand.	TMB
Pánovics József	134	1997.07.14.	kand.	TMB
Papp György	173	1997.12.08.	kand.	TMB
Pellet Sándor	60	1997.03.10.	kand.	TMB
Pellioniszné Paróczai Margit	21	1995.10.16.	kand.	TMB
Pólus Károly	316	1999.12.20	kand.	TMB
Pulay István	242	1998.12.07	kand.	TMB
Radó János	191	1998.04.06.	kand.	TMB
Rahóty Pál	58	1997.01.27.	kand.	TMB
Raposa Tibor	104	1997.09.08.	kand.	TMB
Regős László	121	1997.07.14.	kand.	TMB
Repa Imre	243	1998.12.07	kand.	TMB
Rex-Kiss Béla	22	1995.10.16.	kand.	TMB
Rosta András	34	1996.01.30.	kand.	TMB
Rózsahegyi József	177	1998.02.02.	kand.	TMB
Sahin-Tóth Miklós	36	1996.03.25.	kand.	TMB
Sándor József	174	1997.12.08.	kand.	TMB
Simon Zsolt	198	1998.05.25.	kand.	TMB
Sipos Kornél	111	1997.10.20.	kand.	TMB
Solymossy Magdolna	112	1997.10.20.	kand.	TMB
Somogyi Anikó	33	1996.01.30.	kand.	TMB
Sréter Lídia	32	1996.01.30.	kand.	TMB
Suba Zsuzsanna	175	1998.02.02.	kand.	TMB
Sugár István	190	1998.04.06.	kand.	TMB
Szabó Kornél	202	1998.07.13.	kand.	TMB
Szabóki Ferenc	182	1998.02.02.	kand.	TMB
Szabolcs Zoltán	76	1997.04.28.	kand.	TMB
Szathmári Miklós	341	2000.05.08	kand.	TMB
Szatmáry F. Péter	302	1999.07.12	kand.	TMB
Szebeni Ágnes	51	1996.07.12.	kand.	TMB
Székely Ádám	129	1997.07.14.	kand.	TMB
Szemere Pál	120	1997.07.14.	kand.	TMB

<i>Név</i>	<i>Oklevél száma</i>	<i>PhD kelte</i>	<i>Joga</i>	<i>Kandidátusi/ kisdoktori kiállító intézmény</i>
Szilvási István	105	1997.09.08.	kand.	TMB
Szpaszokukockaja Tatjana	113	1997.10.20.	kand.	TMB
Tahy Ádám	11	1995.05.02.	kand.	TMB
Takácsi-Nagy Lóránd	132	1997.07.14.	kand.	TMB
Taljanidisz János	114	1997.10.20.	kand.	TMB
Tarján Zsolt	323	2000.02.28	kand.	TMB
Tarr Ferenc	293	1999.02.22	kand.	TMB
Telekes András	57	1997.01.27.	kand.	TMB
Temesvári István Péter	27	1995.05.02.	kand.	TMB
Tihanyi Tibor	77	1997.04.28.	kand.	TMB
Tomcsányi István	294	1999.02.22	kand.	TMB
Tompa Anna	23	1995.10.16.	kand.	TMB
Toncsev Hriszto	4	1995.03.02.	kand.	TMB
Tóth András	106	1997.09.08.	kand.	TMB
Tóth Lajos	107	1997.09.08.	kand.	TMB
Urbancsek János	199	1998.05.25.	kand.	TMB
Vadász Pál	24	1995.10.16.	kand.	TMB
Vadnai Marianna	38	1996.05.13.	kand.	TMB
Vágó Péter	40	1996.05.13.	kand.	TMB
Vajda Róbert	5	1995.03.02.	kand.	TMB
Varga Lilian	115	1997.10.20.	kand.	TMB
Vass László	195	1998.04.06.	kand.	TMB
Vér Ágota	295	1999.02.22	kand.	TMB
Verebély Tibor	183	1998.02.02.	kand.	TMB
Veres Róbert	178	1998.02.02.	kand.	TMB
Vidnyánszky Zoltán	39	1996.05.13.	kand.	TMB
Vigváry Zoltán	187	1998.04.06.	kand.	TMB
Világi Gyula	176	1998.02.02.	kand.	TMB
Walter Judit	342	2000.05.08	kand.	TMB
Zalatnai Attila	25	1995.10.16.	kand.	TMB
Zemplén Béla	6	1995.03.02.	kand.	TMB
Balkányi László	93	1996.12.09.	honosítás	Rijks Universiteit Leiden
Gyenes Gábor	286	1998.05.25.	honosítás	Karolinska Unversitetet
Matura Mihály	305	10/18/99	honosítás	Katholieke Universiteit Leuven
Radák Zsolt	91	1997.04.28.	honosítás	University of Tsukuba, Japan

NÉVMUTATÓ

(Doktori Tanács, Doktori Titkárság, programvezetők, programok vezető oktatói, valamint fokozatszerzésre jelentkezett és PhD oklevelet szerzett hallgatók és témavezetőik)

Abdel-Salam, Ghada Mohamed El-Hossiny Dr.	134	Bharanidharan		Csóka Mónika	27
Abonyi Margit	46	Padmanabhan Dr.	141	Csorba János	64
Ábrahám István Dr.	20,135	Bihari-Varga Magdolna Dr.	51,52	Csörgőné Papp Edit	19
Ács Nándor	38	Biró Eszter Julianna Dr.	142	Csuka Orsolya Dr.	27
Ádám Éva Dr.	53,54	Bitter István Dr.	61,62,64	Csukás Zsuzsanna Dr.	53,54
Ádám Veronika Dr.	17,19,68,70	Blaskó Katalin Dr.	39,40,42	Dank Magdolna	27
Adleff Vilmos Dr.	135	Blázovits Anna Dr.	43,45,47,177	Dános Béla Dr.	57
Áfra Judit Dr.	20,135	Bocsi József	27	de Châtel Rudolf Dr.	5,48,49,108,109,111
Ágner Gabriella	42	Bodó Imre	87	Deák Ferenc Dr.	148
Ajtai Béla	19	Bogár Edit Dr.	8	Demeter Judit Dr.	106
Almási János Dr.	137	Bogye Gábor Dr.	143	Demeter Kornél	23
Alpár Alán	19	Bojtár Imre Dr.	113	Derecskei Tamásné	8
Altdorfer Károly	46	Borhegyi Zsolt	19	Dérfalvi Beáta Dr.	149
Anderlik Piroska Dr.	53,54	Borossay József Dr.	39,40	Dérmé Kiss Zsuzsanna	8
Antal Albert Dr.	137	Bögi Krisztina Dr.	143	Dey, Bimalangshu R Dr.	149
Antal Imre	27	Böröcz Zoltán	72	Dézsi László Dr.	36,37,38
Antal István Dr.	138	Braun László Dr.	144	Dóbi István Dr.	29,32
Antal Magda Dr.	77,79,80	Buda Béla Dr.	78,79,145	Dobolyi Árpád Dr.	150
Arató Mihály Dr.	81,82	Budai Barna	27	Doleschall Zoltán	27
Babó István	27	Budavári Zoltán	57	Doszpod József Dr.	82
Baffi Judit	19	Burghardt Beáta	87	Dömötör Eszter	19
Bagdy Emőke Dr.	81,82	Büky Béla Dr.	59	Drabant Sándor	64
Bagdy György Dr.	81,82	Czeizel Endre Dr.	134	Dredán Judit Dr.	151
Bajraktari Gani	67	Czinner Antal Dr.	86	Druga Alice Dr.	74,75
Bakay András	52	Czirják Gábor	23	Dudás József	27
Balogh Emese	57	Csaba György Dr.	155,164,192	Egyed Jenő Dr.	109
Balogh István Dr.	65,66	Csaba Zsolt Dr.	20,145	Eke András Dr.	5,35,37,38
Bálványos István	57	Csáki Csilla	27	El-Sageyer, Musa M.	80
Bánfalvi Gáspár Dr.	68,70	Csala Miklós Dr.	146	Ember Zsolt	46
Bánfi Botond	23	Csányi Attila	83	Entz László	32
Bánóczy Jolán Dr.	5,101,102,214	Csapó Zsolt Dr.	59,74,75	Enyedi Péter Dr.	21,22,23
Bános Zsuzsa Dr.	53,54	Császár Albert Dr.	72,88	Fábián László	57
Barcza Lajos Dr.	58,176	Csejtei Mónika	57	Faludi Gábor Dr.	61,62,137
Báthori György Dr.	139	Csempesz Ferenc Dr.	158	Falus András Dr.	51,52,68,71,85,86,87,88,90,117,118,149,169,206,207
Bátkai Sándor	38	Csepura György	42	Faragó Anna Dr.	68,71,72
Beck Mónika	50	Cserhalmi Péter	87	Farkas Henriette Dr.	152
Becker Krisztina	87	Cserhádi Endre Dr.	93,96,117,118	Farkas József Dr.	77,79
Beke Anna Dr.	140	Csermely Gyula	88	Farkas Viktor Dr.	152
Beke Gyula	57	Csermely Péter Dr.	21,22,23,68,71,72	Farkas Zsolt Dr.	13
Bencsik Ágnes Dr.	20,141	Cserni Gábor Dr.	147	Farsang Csaba Dr.	103,104
Benedek Péter	50	Csík Gabriella Dr.	39,40,42,219	Fazekas Árpád Dr.	101
Bérces Attila	42			Fazekas Levente	33
Berencsi György Dr.	78,79,80,154			Fehér Erzsébet Dr.	43,45,46

Fehér János Dr.		Hagymási Krisztina	47	Juhász-Nagy Sándor Dr.	5,29,30,32,33,34,173,181,205
	43,44,46,47,143	Hagymásy László Dr.	159	Kádár Anna Dr.	51
Fejér György Dr.	154	Hajdú Júlia Dr.	160	Kakucs Réka	38
Fejérdy Pál Dr.	5	Hájos Norbert Dr.	20,162	Kalász Huba Dr.	104
Fejes Szabolcs Dr.	153	Halász Adrienne	96	Káldi Krisztina Dr.	172
Fekete Andrea Dr.	39,40	Halász Béla Dr.	15,17	Kalina Ákos	72
Fekete Béla Dr.	89,90	Halász Péter Dr.	81,82,83,84	Kálmán Mihály Dr.	19
Fekete György Dr.	85,86,88	Hamar János Dr.		Kamondi Anita Dr.	115,116
Fekete Rita	57		31,32,113,114	Kanyicska Béla Dr.	20,171
Fidy Judit Dr.	39,40,58,165	Hamar Péter Dr.	160	Kardon Tamás	23
Filakovszky János	83	Hantos Zoltán Dr.	117,118	Karlinger Kinga Dr.	30,32
Fintor, Lou	80	Haris Ágnes Dr.	161	Karmos György Dr.	
Fischer Tamás	23	Harkány Tibor Dr.	162		17,19,20,115,116,136
Flautner Lajos Dr.	97,98	Harsányi László Dr.	100	Kárpáti Sarolta Dr.	86,87
Fok Éva	54	Hartyánszky István Dr.	92,93	Kasztovszky Zsolt Dr.	172
Follmann Piroska Dr.	40	Hegedűs Hanna Dr.	163	Katona Csilla	27
Forrás Krisztina	57	Hegyesi Hargita Dr.	164	Katona Ferenc Dr.	81,82
Földes János Dr.	78,79	Herényi Bulcsú Dr.	165	Katona István Dr.	20,173
Földi János Dr.	86	Herényi Levente Dr.	165	Kecskeméti Valéria Dr.	
Freund F. Tamás Dr.		Hermán Péter	38		65,66,67,103,104
	19,20,162,173,202	Hermann Péter	54	Kecskés István	84
Futó Judit Dr.	154	Hersényi László Dr.	166	Kékesi Violetta Dr.	29,32,33
Füredi János Dr.	81,82	Hidvégi Edit Judit	96	Keller Éva Dr.	173
Fürst Zsuzsanna Dr.		Holló Zsolt Dr.	167	Kerékgyártó Tibor	42
	97,98,103,104	Horkay Ferenc Dr.	31,32	Kerényi Ágnes	42
Gaál Dezső Dr.	177	Horti József	27	Kerényi Tibor Dr.	
Gábor Fruzsina	42	Hortobágyi Tibor	83		51,52,117,118
Gáborik Zsuzsanna	23	Horváth Attila Dr.	89,90,167	Keresztúri László	88
Gáborján Anita	19	Horváth Barbara	88	Kéri György Dr.	69,71,72
Gábris Katalin	102	Horváth Csaba Dr.	109,110	Kisfalvi Krisztina	100
Gaál Annamária Dr.	155	Horváth Iván	33	Kiss János Dr.	20,174
Gallai Mónika Dr.	156	Horváth Katalin	19	Kis-Tóth Katalin	23
Garami Miklós	88	Horváth László Dr.	168	Klein Izabella	91
Geiszt Miklós Dr.	157	Horváth Péter	57	Kocsis Erzsébet	67
Gera István Dr.	101	Hunyady György Dr.	81,82	Kohlheb Ottó Dr.	93,152
Gerendai Ida Dr.	20,45	Hunyady László Dr.		Kollai Márk Dr.	
Gergely András Dr.			21,22,23		35,37,38,117,118
	57,58,163	Huszár Tamás	50	Koltai Mária Zsófia Dr.	
Gergely Péter Dr.	89,90,91	Huszi Zsuzsa Dr.	17		65,66,67
Ginsztler János Dr.	113,114	Igaz Péter Dr.	169	Komoly Sámuel	118
Gláz Edit Dr.	49	Ivanics Tamás	38	Komoly Sámuel Dr.	175
Gogolák Péter	23	Jakab Gábor	100	Kopp Mária Dr.	
Góth Miklós Dr.	108,110	Janik Leonárd	8		36,37,61,62,64,194,223
Gőgös Éva	57	Jánossy Andrea	19	Kopper László Dr.	
Görbe Éva Dr.	158	Janszky József	84		5,24,26,27,28,85,86,97,
Gróf Pál Dr.	39,40,42	Járai Zoltán	105		98,117,118,192,201,211
Grohmann Ferenc		Jármay Katalin Dr.	170	Korbonits Márta	19
Levente Dr.	158	Jekkel Éva	64	Kovalszky Ilona Dr.	
Gyires Klára Dr.	97,98	Jelencsik Ilona Dr.	116		26,27,156
Gyódi Éva Dr.	88,91	Jellinek Harry Dr.	51,52	Kovács Gábor Dr.	175
Gyönös Ildikó	33	Jeney András Dr.		Kovács Gábor Géza	19
Gyórfi Erika	72		24,25,26,27,28,168,201	Kovács József Dr.	64
Haberle Diana	57	Juhász Gábor Dr.		Kovács Krisztina Dr.	20,135
Hably Csilla	50		20,150,190	Kovács László	111
Hacsek Gábor	96	Juhász János	105		

Kovács Tibor	27	Magyar Pál Dr.	5,117,118	Nagy Zoltán Dr.	
König András Edwin	27	Major Jenő	27		20,36,37,81,82,83,84,
Körner Anna Dr.	92,93	Major Ottó	84		208,217
Kőszeginé Dr. Szalai		Makara Gábor Dr.		Nagykáldi Zsolt Dr.	190
Hilda	176		5,18,19,20,221	Nagylucskay Sándor Dr.	
Köteles György Dr.		Makara Judit	23		57,58
	39,41,180	Malomvölgyi Béla Dr.	180	Nász István Dr.	53,54
Köves István Dr.	27	Mandl József Dr.		Nékám Kristóf Dr.	117,118
Köves Katalin Dr.	20		22,23,68,69,71,144,	Nemes Csilla	42
Krakovits Gábor Dr.	113,114		146,196	Nemes László	88
Kraxner Helga	27	Marcsek Zoltán Dr.		Németh Csaba	42
Kriska Tamás Dr.	177		27,85,86,87,88	Németh János Dr.	40,41
Kriván Gergely	88	Marton Sylvia Dr.	55,57	Németh Krisztina	72
Kulka Janina Dr.	177	Marx György Dr.	40,41,172	Németh Zsolt	28
Kuluncsics Zénó	42	Masszi Tamás	107	Némethy Zsolt	19
Kurimay Tamás Dr.	62	Mayláth Eszter	64	Nemetz Andrea	47
Kurunczi Sándor	42	Meilinger Melinda	72	Nieszner Éva	67
Lacza Zsombor	8	Merkely Béla Dr.	31,33,181	Noszál Béla Dr.	55,137,218
Lakatos Péter Dr.		Mészáros György Dr.		Nyakas Csaba Dr.	
	104,108,109,110		69,71,117,118		81,82,108,110,162
Lám Judit	57	Mészáros Judit Dr.	78,79	Nyitrai Gabriella Dr.	20,190
Láng István Dr.	45,46	Mészáros Zsuzsanna Dr.	182	Oláh Imre Dr.	74,75
Lászik András	88	Mihalik Balázs	23	Onódy Péter	57
László András Dr.	178	Mikala Gábor Dr.	182	Orosz Miklós	38
László Zoltán	38	Mike Árpád Dr.	20,183	Orosz Zsolt	28
Lásztity Alexandra Dr.	57	Milibák Tibor Dr.	184	Orsó Evelin Katalin	88
Lázárné Molnár Eszter	88	Milosevits János Dr.	184	Osán János Dr.	191
Légrádyne Török Judit	57	Miltenberger-Miltényi		Ottlakán Aurél	38
Lendvai Balázs Dr.	20,179	Gábrriel	96	Pacher Pál	67
Lengyel Anita	8	Miltényi Miklós Dr.	48,49	Padányi Ágnes	91
Lengyel Gabriella Dr.		Mirnic Zsuzsanna	84	Palkovits Miklós Dr.	
	43,44,46,47	Mittner András	57		15,18,19,20
Lévai Ágnes	57	Mócsai Attila Dr.	187	Pálóczi Katalin Dr.	106,184
Lévay Béla Dr.	40,41	Módos Károly	42	Pánczél Gyula	84
Ligeti Erzsébet Dr.	21,22,23,	Mogyorósi András Dr.	185	Pap Ákos Dr.	45,46,47
	57,172,187,203,208	Moldvay Judit Dr.	186	Pápai Zsuzsanna	28
Ligeti László Dr.		Molnár D. László	64	Papp Lajos Dr.	30,33
	36,37,38,199,211	Molnár Gergely	23	Papp Mátyás Dr.	115,116
Losonczy György Dr.		Molnár László	64	Papp Zoltán Dr.	
	48,49,50	Molnár Miklós	38		5,25,26,59,60,74,75,85,
Lőrincz Jenő	64	Molnár Zoltán	23		87,140,158,159,160,213
Lugasi Andrea	47	Monos Emil Dr.	35,37,38	Pataky Ilona Dr.	61,62
Lumniczky Katalin Dr.	180	Morvai Miklós	57	Paulin Ferenc Dr.	59
Machay Tamás Dr.	92,94	Mózes Géza Dr.	187	Pénzes Mária	88
Machovich Raymund Dr.		Mózes Miklós Dr.	188	Peták István Dr.	192
	69,71,106,175,178	Mucsi István Dr.	189	Petheő Gábor	23
Madácsy László Dr.	92,94,96	Müller Veronika	50	Peti-Peterdi János Dr.	193
Madarasi Anna	80	Múzes Györgyi Dr.	97,98	Petrányi Győző Dr.	9,91
Madarász Emília Dr.		Nagy András	67	Pikó Bettina Dr.	194
	18,20,21,22,23,200	Nagy Bálint	60	Pincze Zsuzsanna	19
Máday Emőke	57	Nagy Emese	64	Pintér András Dr.	93,94
Magyar Attila Dr.	75	Nagy Eszter	91	Pintér Ildikó	19
Magyar Kálmán Dr.		Nagy M. György	19,20	Pitter János	23
	5,55,57,103,104,105,	Nagy Judit	64	Pogátsa Gábor Dr.	65,66,67
	180,182	Nagy Lajos Dr.	89,91	Polgár Anna	50

Polgár Csaba	28	Sík Attila Dr.	20,202	Szidonya László	23
Pollok, Jörg Mattiase	100	Simon Lajos Dr.	61,62	Szikla Károly	72
Pósa Ildikó	67	Sipeki Szabolcs	72	Szikora István Dr.	208
Prohászka Zoltán Dr.	195	Sipos László Dr.	203	Szilágyi Géza Dr.	
Prónai László Dr.	45,46,47	Sipos Péter	47		78,79,80,109,110
Puskás Ferenc Dr.	196	Sirokmány Gábor	23	Szilvás Ágnes	47
Rácz István Dr.		Sólyom János Dr.	5,109,110	Szirmai Imre Dr.	
	5,49,55,108,110,135,138,	Somogyi Anikó Dr.	44,46,47		93,95,115,116,152
	142,147,151,212,222	Somogyi János Dr.	70,71	Szoboszlai Norbert	58
Rada Balázs	23	Sótonyi Péter Dr.		Szokodi István Dr.	209
Radácsi Andrea	80		5,30,33,77,79,80,85,87,	Szollár Lajos Dr.	
Rajna Péter Dr.			88,185,194		5,38,65,66,67,70,71,72
	61,62,64,81,82,141	Sóti Csaba	72	Szöke Éva Dr.	55,56,57,153
Rajnavölgyi Éva Dr.		Spät András Dr.	20,22,23,	Szöke György	52
	22,23,167		148,182,198,204,217	Szöke Melinda	72
Rázga Zsolt Dr.	197	Sréter Lídia Dr.		Szőnyi Magdolna	72
Reiber István	72		44,46,106,107,149	Sztanyik B. László Dr.	77,79
Resch Mária	64	Staub Mária Dr.	70,71,72	Takács István	111
Réthelyi János	9	Stauder Adrienne	64	Takáts Imola Krisztina	80
Réthelyi Miklós Dr.	18	Sulyok Endre Dr.	93,94	Taller András	100
Reusz György Dr.	92,94	Suszták Katalin Dr.	203	Tarkovác Gábor Dr.	106,107
Ribári Ottó Dr.	69,71,72	Süveges Ildikó Dr.		Tekes Kornélia Dr.	103,104
Rigó János	60		40,41,42,184	Telekes András Dr.	104
Rohács Tibor Dr.	198	Szabadkai György Dr.	204	Thomka István	34
Rojkovich Bernadette	91	Szabó András Dr.	92,94	Tímár József Dr.	24,96,215
Romics László Dr.		Szabó Attila József Dr.	205	Tolnay Edina Nóra Dr.	210
	66,67,70,71,72,85,87	Szabó Gábor Balázs Dr.	205	Toronyi Éva	28
Rontó Györgyi Dr.		Szabó György Dr.	101	Tory Kálmán	211
	39,41,42,77,79,191,220	Szabó János Ferenc	28	Tóth András Dr.	211
Rosivall László Dr.		Szabó László Dr.	139,57	Tóth E. Béla	20
	48,49,92,94,97,98,100,	Szabó Tamás	33	Tóth Miklós (15)	
	160,175,188,189,193,197	Szabolcs István Dr.			70,71,198,209
Rozgonyi Ferenc Dr.			80,108,110	Tóth Miklós Dr. (4)	
	53,54,117,118	Szabóné Streit Mária	58		29,33,48,49,50
Rozlosnik Noémi Dr.		Szádóczky Erika Dr.	84	Tóth Miklós Dr. (8)	212
	40,41,42	Szalai Csaba Dr.	206	Tóth Sára Dr.	88
Rózsavölgyi Margit	64	Szalai Zsuzsa Dr.	207	Tóth Tamás	213
Rusvai Erzsébet Dr.	198	Szalay Ferenc Dr.	97,98	Tóth Zsuzsanna Dr. (1)	
Ruttner Zoltán Dr.	199	Szaleczky Erika Ágota	47		20,213
Sándor Péter Dr.		Szarvas Zoltán Dr.	26	Tóth Zsuzsanna Dr. (23)	214
	35,37,81,82,154	Szász György Dr.	57,165	Tóth-Heyn Péter Dr.	215
Sarkadi Balázs Dr.		Szaszák Márta	23	Tóvári József Dr.	215
	69,71,72,91,139,167	Szászi Katalin Dr.	208	Tőkés Anna Mária Dr.	216
Sármán Beatrix	47	Szathmári Miklós Dr.	97,98	Tömböl Teréz Dr.	19
Sárváry Enikő	47	Szeberényi Júlia	88	Török Éva	100
Sass Miklós Dr.	74,75	Szegedi Márton Dr.	61,62	Török Szabina Dr.	40,41,42
Sasvári Mária Dr.	72	Szegedi Zsolt	28	Török Tamás Dr.	104,105,190
Schaff Zsuzsa Dr.		Szeifried Gabriella	64	Tretter László Dr.	5
	25,26,143,166,170,186	Székács Béla Dr.	36,37,38	Treuer Tamás	84
Schlett Katalin Dr.	20,200	Szekeres Mária	38	Tringer László Dr.	
Schnaider Tamás	23	Szél Ágoston Dr.	5,74,75		61,62,64,145
Schoket Bernadett Dr.	201	Szende Béla Dr.	25,26,27,	Tulassay Tivadar Dr.	48,49,
Schwab Richárd	47		28,85,87,97,99,203		92,95,96,97,205,218
Sebestyén Anna Dr.	201	Szendrói Miklós Dr.		Tulassay Zsolt Dr.	97,99,100
Sharokh Mirza Hosseini	50		27,28,112,113,114	Turóczy Gergely	9

Ulbert István	20	Végh György	91	Voszka István Dr.	219
Ullrich Beáta	58	Vér Ágota Dr.	92,95	Vörös Péter Dr.	220
Ungváry György Dr.	77,79	Vereckei András Dr.	44,46	Weinsheimer, Peter	58
Urbancsek János Dr.	59,60,74,75	Vicsek Tamás Dr.	40,41	Wenczl Enikő Dr.	220
Valkó István	58	Vígh Béla Dr.	74,75	Werling Klára	47
Váradi András Dr.	88	Vincze Éva	20	Zana Katalin	34
Várbíró Szabolcs	38	Vincze Zoltán Dr.	55,57,58	Zelena Dóra Dr.	20,221
Varga Gábor	100	Virágh Szabolcs Dr.	75	Zelko Romána Dr.	222
Varga Valéria Lia	88	Visky Dóral Dr.	218.	Zelles Tibor Dr.	20,222
Várkonyi Judit	88	Visontai Zsuzsanna	38	Zelles Tivadar Dr.	101,102
Várnai Péter Dr.	217	Vizi E. Szilveszter Dr.	18,19,20,141,170,174, 179,183,222	Zonda Tamás Dr.	223
Vásárhelyi Barna Dr.	218	Vízkelety Tibor Dr.	112,114	Zsembery Ákos Dr.	224
Vastag Monika Dr.	20,217			Zsila Ferenc	58
				Zsolnay Béla Dr.	77,79

Tartalom

BEVEZETÉS	3
A DOKTORI ISKOLA SZERVEZETE ÉS MŰKÖDÉSE	5
Doktori Tanács	5
A Doktori Tanács mellett működő állandó bizottságok	6
<i>Oktatási Bizottság</i>	6
<i>Véleményező és minőségértékelő bizottság</i>	6
Doktori Titkárság	8
Doktorandusz Hallgatók Önkormányzata	8
A Doktori Iskola programjai	9
Honlap	10
Pályázatok és támogatások	11
<i>Pályázat tudományos rendezvényen való részvétel támogatására</i>	11
<i>Kurzustámogatás</i>	11
<i>PhD predoktori (gyakornoki) támogatás</i>	11
<i>Richter Gedeon kutatási jutalom PhD hallgatók számára</i>	12
<i>A Doktori Iskola pályázatai</i>	12
Alapítvány – „Veritas et Virtus”	13
PhD Tudományos Napok	14
PROGRAMOK	
1. Idegtudományok	15
2. Celluláris és molekuláris élettan	21
3. Onkológia	24
4. Keringési kórfolyamatok. Az ischaemiás keringési betegségek élettana és klinikuma	29
5. Vérkeringési rendszer normális és kóros működésének mechanizmusai	35
6. Ionizáló és nem ionizáló sugárzások biológiai hatásai	39
7. A hepatológia szabad gyökös és immunológiai vonatkozásai	43
8. Folyadék- és elektrolit-háztartás szabályozásának élet- és kórélettana	48
9. Sejt-, extracelluláris mátrix-, rostrendszer-változások szív- és érrendszeri és egyes daganatos megbetegedésekben. Kísérletes diagnosztikus pathomorphológiai vizsgálatok	51
10. Mikroorganizmusok és anyagaik hatásainak molekuláris, celluláris és organizmus szintű vizsgálata	53
11. A gyógyszerészeti tudományok korszerű kutatási irányjai	55
12. Magzati és újszülöttkori orvostudomány	59
13. Klinikai pszichológia és pszichiátria	61
14. Endogén cardio- és vasoaktív anyagok és cardiovascularis gyógyszerek hatásának vizsgálata fiziológiás és patológiás szív- és érkészítményeken	65
15. Pathobiokémia	68
16. Embryológia, elméleti, kísérletes és klinikai fejlődésbiológia	74
17. Közegészségügyi és egészségtudományi kutatások	77
18. A neuropszichiátriai megbetegedések neurobiológiai alapjai	81
19. A humán molekuláris genetika és géndiagnosztika alapjai	85
20. Elméleti és klinikai immunológia	89

21. Krónikus betegségek gyermekkori prevenciója	92
22. Gastroenerológia	97
23. Fogorvostudományi kutatások	101
24. Experimentális és klinikai farmakológia	103
25. Klinikai haematológia	106
26. Klinikai endokrinológia és experimentális vonatkozásai	108
27. A támasztó és mozgató szervrendszer működésének fizioiogiája és patoiogiája . . .	112
28. Klinikai neurológiai kutatások	115
29. Légzőszervi betegségek klinikai és kísérletes kutatása	117
 FELVÉTEL ÉS A KÉPZÉSI SZAKASZ	
A felvétel	119
A képzési szakasz – Kurzusok	119
 A FOKOZATSZERZÉSI SZAKASZ	
Értekezés alapján doktori fokozatot szereztek	134
A „kisdoktori”, a kandidátusi fokozat átminősítésével és honosítással doktori fokozatot szereztek	228
 NÉVMUTATÓ	 233

