

Gyógyszertudományok Doktori Iskola D92

Iskolavezető: Dr. Barthó Loránd

A - 148 Biológiailag aktív anyagok izolálása és vizsgálata

programvezető: Dr. Deli József

Dr. Deli József	Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet	Természetben előforduló karotinoidok izolálása, szerkezetigazolása
A természetben előforduló tetraterpének kizárólagos képviselői a karotinoidok. Legnagyobb mértékben a fotoszintetizáló magasabbrendű zöld növények sejtjeiben fordulnak elő, feltehetően kromoproteidek formájában, a kloroplasztokban a klorofillal együtt. Ezen túlmenően sok más növényi szervben (gyökerekben, szárakban), a reprodukciót szolgáló szervekben (virágszirmokban, porzóban, pollentömlőkben, gyümölcsökben vagy azok bőrében) is megtalálhatók. Az elválasztás-technika, a műszeres analitikai módszerek (HPLC) és ezek detektálási módjainak (photo diodearray-, MS-detektor) fejlődése lehetővé tette az előzőekben nem kimutatható, kis mennyiségben jelenlévő komponensek kimutatását, elválasztását. A modern szerkezetvizsgáló módszerek elterjedése pedig lehetővé tette a kis mennyiségben jelenlévő komponensek szerkezetének és konfigurációjának a meghatározását is. A jelölt feladata új, eddig ismeretlen szerkezetű karotinoidok izolálása, szerkezetigazolása, illetve ismert szerkezetű karotinoidok eddig nem ismert előfordulásainak felderítése.		
Dr. Deli József	Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet	Karotinoidok élelmiszerekben való előfordulásának vizsgálata
Kutatásaink során már vizsgáltuk az egészséges étrendben gyakran alkalmazott zöldségfélékben és gyümölcsökben a különböző feldolgozási eljárások során fellépő, a karotinoid összetételben bekövetkező változásokat. Az elvégzett vizsgálatok azonban csak modell kísérletek voltak. Jelölt feladata megvizsgálni a mindennapi táplálkozásban elfogyasztott zöldségből készült ételekben a karotinoid összetételben bekövetkező változásokat. Összehasonlítja a házilag, az étteremben, a munkahelyi étkezdékben készült, valamint a dietetikus által javasolt módon készült ételekben a karotinoid tartalmat, illetve annak változását. Az esetlegesen keletkező karotinoid műtermékeket izolálja, szerkezetüket és konfigurációjukat meghatározza.		
Dr. Deli József	Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet	Karotinoidok szerkezeti változásainak vizsgálata
A karotinoidok antioxidáns hatása régóta ismert. Nagyszámú kutatás foglalkozott a védőhatás tanulmányozásával. Azonban csak minimális figyelmet fordítottak annak vizsgálatára, hogy a védőhatás kifejtése közben a karotinoidok milyen szerkezeti változásokon mennek keresztül. Jelölt feladata a szerkezeti változások nyomon követése, a keletkező vegyületek szerkezetének vizsgálata.		
Dr. Molnár Péter	Farmakognóziái Intézet	Gyógynövények virágzatának és termésének karotinoid-analízise
Korábbi növényanalitikai munkáinkhoz [1] kapcsolódva Intézetünk egyik új kutatási főirányaként célul tűzzük ki számos gyógynövény karotinoid-összetételének pontos meghatározását. Ezen vizsgálatok egyik fő célja új, eddig ismeretlen szerkezetű karotinoid(ok) [2, 3] izolálása és azonosítása. Az egyes		

komponensek elválasztását kromatográfias módszerekkel (HPLC, CC), azonosításukat kromatográfias viselkedésük, UV/VIS-spektroszkópiai adataik, autentikus mintákkal történő együttkromatografálásuk és egyszerű kémiai reakcióik [(E/Z)-izomerizáció, furanoid-oxid-reakció, NaBH₄-es redukció] alapján végezzük. A közelmúltban elvégeztük a gilisztaűző varádcis (Tanacetum vulgare L.) virágzatának, továbbá a húsos som (Cornus mas L.), a piritógyökér (Tamus communis L.) és a tiszafa (Taxus baccata L.) termésének karotinoid-analízisét [4, 5]. A jövőben a csicsóka (Helianthus tuberosus L.), az érdeslevelű napraforgó (Helianthus rigidus L.), a kanadai aranyvesszőfű (Solidago canadensis L.), a vérehulló fecskefű (Chelidonium majus L.), a közönséges gyujtoványfű (Linaria vulgaris Mill.) és különböző kutyatej-félék (Euphorbiaceae) virágzatának karotinoid-analízisét tervezzük. A termések közül a madárberkenye (Sorbus aucuparia L.), a sóskaborbolya (Berberis vulgaris L.), a foltos kontyvirág (Arum maculatum L.), a szűrös csodabogyó (Ruscus aculeatus L.) és a lónyelvű csodabogyó (Ruscus hypoglossum L.) termésének karotinoid-analízisét kívánjuk elvégezni. A két utóbbi termés esetében összehasonlítjuk azok karotinoid-összetételét. Elővizsgálataink eredményei arra utalnak, hogy a foltos kontyvirág termésében várhatóan új szerkezetű karotinoidok, karotinoid-izomerek is előfordulnak.

[1] Molnár Péter: A karotinoidok poliénláncának (E/Z)-izomériája, növénybiokémiai vizsgálatok; karotinoid-izomerek előfordulása, izolálása, azonosítása, Akadémiai Doktori Értekezés, Pécs, 2004. [2] J. Deli, P. Molnár, E. Ósz, G. Tóth: Capsoneoxanthin, a New Carotenoid Isolated From the Fruits of Asparagus falcatus L., Tetrahedron Letters **41**, 9153-8155 (2000). [3] P. Molnár, J. Deli, G. Tóth, A. Häberli, H. Pfander, K. Bernhard: (9Z)-Capsanthin-5,6-Epoxyde, a New Carotenoid From the Fruits of Asparagus Falcatus L., J. Nat. Prod. **64**, 1254-1255 (2001). [4] Gy. Horváth, E. Turcsi, P. Molnár, L. Gy. Szabó, J. Deli: Isolation and Identification of Carotenoids in the Fruit of Cornelian Cherry (Cornus mas L.), 55th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research, Graz, Austria, September 02-06, 2007. Planta Medica **73**, 912 (2007); P 286. [5] Gy. Horváth, E. Turcsi, P. Molnár, L. Gy. Szabó, J. Deli: Carotenoid Content of the Flower of Tansy (Tanacetum vulgare L.), 55th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research, Graz, Austria, September 02-06, 2007. Planta Medica **73**, 911 (2007); P 284.

Dr. Ohmacht Róbert	Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet	Bioaktív vegyületek nagyhatásosságú szeparálása, meghatározása, hatásvizsgálata
A kapszaicin hatásait közvetítő TRPV1 receptor számos nociceptív ágens (forró ingerek, bradikinin, alacsony pH) hatását közvetítő integrátor molekulának A jelölt megismerkedik a bioanalitika korszerű eljárásaival (mintaelőkészítés, folyadékkromatográfia, tandem tömegspektrometria, MALDI tömegspektrometria, UV-látható és infravörös spektrofotometria, korszerű extrakciós eljárások). Részt vesz a munkacsoport biokromatográfias elválasztásokhoz alkalmazható, korszerű adszorbenseket fejlesztő munkájában.. Megismeri a korszerű kromatográfias szorbensek készítését, a szorpciós egyensúlyok elméleti hátterét. Vizsgálja biológiailag aktív kis móltömegű és polimer szerkezetű vegyületek szerepét növényi, állati és humán mintákban. Kismolekulájú bioaktív vegyületek közül elsősorban növényi polifenolok vizsgálatával, biopolimerek köréből eltérő móltömegű és szerkezetű polipeptidok/proteinek vizsgálatával foglalkozik. Részt vesz az elválasztott és meghatározott vegyületek biokémiai szerepének tisztázásában.		

Dr. Agócs Attila	Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet	Karotinoidok félszintetikus átalakításai
A téma keretében elsősorban hidroxikarotinoidokból kiindulva, különböző, potenciálisan biológiailag aktív származékokat állítunk elő. Elsősorban karotinoid dimerek és dendrimerek, vízzoldható karotinoidok és karotinoid glikozidok szintézisét végezzük természetes forrásból izolált, illetve szintetikus előállított karotinoidokból kiindulva.		

A - 143 A vékonybél és a máj szerepe a farmakonok eliminációjában normál és pathológiás (diabetes, hiperglikémia) körülmények között

programvezető: Dr. Fischer Emil

Dr. Fischer Emil Dr. Perjési Pál	Farmakológiai Intézet Gyógyszerészi Kémiai Intézet	A máj és a vékonybél eliminációs tevékenységének összehasonlító vizsgálata
A gyógyszerek eliminációja szempontjából az egyik legfontosabb szerv kétségtelenül a máj. Kevesebb adat áll rendelkezésünkre az egyéb transzport szervek metabolikus és exkréciós működésére vonatkozólag. Annak érdekében, hogy az egyes szervek eliminációs tevékenységét össze tudjuk hasonlítani, illetve hogy a relatív jelentőségüket meg tudjuk ítélni, célszerű több szerv eliminációs aktivitásának a vizsgálata. Az e téma keretében végzett kísérletek során a máj és a vékonybél ilyen irányú működését vizsgáljuk. Ehhez a vékonybél egy szakaszát perfundáljuk olyan oldattal, amely a vizsgálandó xenobiotikumot is tartalmazza, illetve az epevezetékbe kötött kanulón keresztül gyűjtjük az epét. A mintákból meghatározható az anyavegyület és a metabolitok koncentrációja, amelyből következtetni tudunk a két szerv eliminációs aktivitására.		

Dr. Fischer Emil Dr. Perjési Pál	Farmakológiai Intézet Gyógyszerészi Kémiai Intézet	Patológiás állapotok hatása a xenobiotikumok eliminációjára
Ismert, hogy betegségek vagy különböző patológiás állapotok során az egyes szervek működése megváltozhat. Viszonylag kevés adat áll rendelkezésünkre arra vonatkozólag, hogy a farmakonok eliminációjában milyen változások jöhetnek létre olyan esetekben, ha a fiziológiástól eltérő körülmények jelennek meg például betegségek esetén. Ezen téma keretében az egyik nagyon fontos és elterjedt patológiás állapot, a diabetes hatását vizsgáljuk a gyógyszerek hepatikus és intesztinális metabolizmusára és exkréciójára. Állatkísérletekben streptozotocin adásával hozunk létre kísérletes diabéteszt és ezekben az állatokban elemezzük a vékonybél perfúzátiókat és az epeminták analízisével az eliminációs aktivitást. Ilyen jellegű kísérletekkel arra a kérdésre is választ kaphatunk, hogy képes-e egyik szervünk esetleg kompenzálni egy másik szerv csökkent vagy kiesett eliminációs működését.		

Dr. Botz Lajos	Gyógyszerészeti Intézet	A gyógyszerkölsönhatások preventív szűrésére alkalmas adatbázis, bioinformatikai szoftver fejlesztése
Gyógyszerészeti szakinformatikai projekt célja, hogy a gyógyszerek együttadása, illetve szedése esetén a beteg számára kedvezőtlen hatású gyógyszerkölsönhatásokat még a gyógyszerterápia indítását megelőzően, egy teljeskörű adatbázison alapuló korszerű informatikai szoftver segítségével nagy biztonsággal kiszűrhetővé váljanak. Az elmúlt években jelentős szakmai fejlesztéseket végzett az intézet ezen a területen. Így a szakmai szoftver által végzett gyógyszerinterakciók szűrése több szempont szerint is lefolytatható: (1.) hivatalos gyógyszer alkalmazási előiratok, (2.) nemzetközi szakirodalmi besorolások; (3.) gyógyszermetabolizáló CYP450 enzimrendszeren kifejtett hatások alapján. A gyógyszerkölsönhatások szűrése azok rendelése és/vagy expedálása közben történhet, mintegy ellenőrző háttérfunkcióként. A korszerű informatikai platformon működő, felhasználóbarát, több szakmai háttérfelületre épülő, korszerű informatikai orvosi-gyógyszerészeti szakmai program továbbfejlesztése, egy-egy választott gyógyszercsoport további kibontása képezi a PhD munka célját. A projekt kutatás-fejlesztés orientált vetületét képezi a bioinformatikai programkörnyezet létrehozása, a hatóanyagpárok interakciós adatbázisában az interakciók további jellemzéseként a hatóanyagok közötti kapcsolati mátrix felépítése és létrehozása. Az utóbbi években a MEDIPOLISZ Dél-Dunántúli Regionális Egyetemi Tudásközpont 1. sz. alprogram 1.7. sz. önálló alprojektjeként folyó kutatási program keretében folyt ezen a területen a fejlesztés.		

Dr. Botz Lajos	Gyógyszerészeti Intézet	A gyógyszeres terápia optimalizálásának lehetőségei farmakogenetikai vizsgálatok alkalmazásával
A tradicionális farmakoterápia a teljes kezelt populációra érvényes és biztonságos dózisok meghatározására törekszik. Ugyanakkor jól ismert, hogy az egyéni gyógyszerválaszok különbözőek. Növekvő az elvárás, hogy a rendelkezésünkre álló gyógyszereket egy, a gyógyszerválaszban megmutatkozó egyéni különbségeket is mérlegelő komplex farmakoterápiás startégia keretében alkalmazzuk. Az egyre növekvő számú depressziós betegek költséghatékony gyógyszerelésére egy farmakogenetikai vizsgálaton alapuló, klinikai relevanciát is hordozó komplex metodikát fejlesztünk ki. Ennek a munkának a célja, hogy depressziós betegeknél összefüggéseket keressünk a vizsgált alanyok életminősége, a tapasztalt mellékhatások, a hatástalanság illetve egyéb, nem az alapbetegségéhez köthető tulajdonságok között. A fejlesztés eredményeként létrejövő, célként kitűzött, új klinikai döntési mátrix („<i>klinikai diagnosztikai és gyógyszerterápiás optimalizálási modell</i>”) alapvetően arra nyújthat majd lehetőséget, hogy egy rendkívül komplex, sok tényező által meghatározott betegségnél a genotipizáláson alapuló vizsgálatok alapján hogyan lehet/kell kialakítani egy klinikai relevanciával bíró diagnosztikai és kezelési sémát. Az utóbbi években a MEDIPOLISZ Dél-Dunántúli Regionális Egyetemi Tudásközpont 1. sz. alprogram 1.7. sz. önálló alprojektjeként folyó kutatási program keretében folyt ezen a területen a fejlesztés.		

Dr. Botz Lajos	Gyógyszerészeti Intézet	Folyékony embolizáló készítmény fejlesztésének gyógyszerészeti szempontjai
Két rendkívül gyakori halálokot jelentő betegségcsoport, a cerebrovasculáris betegségek és a daganatos betegségek bizonyos csoportjainak (pl. zsákszerű értágulatok, saccularis aneurysmák; érgazdag, daganatok, arteriovenosus malformatiók) gyógyítására szolgáló anyagok és termékek kifejlesztése. Ezen agyi érbetegségek (pl. agyi értorzképződmények, vérellátásban gazdag daganatok, stb.) idegsebészeti kezelésében az endovascularis technikák egyre inkább teret nyernek. E műtétekhez érelzáró (embolizáló) anyagokat kell/lehet alkalmazni. Ilyen készítmény(ek) fejlesztése speciális, a gyógyszerekkel szemben támasztott engedélyezéshez hasonló, de attól eltérő követelmények vizsgálatát és teljesítését kívánja. Így speciális gyógyszerészeti problémák, kérdések is felmerültek, melyekre a PhD munka keretében is válaszokat keresnénk. Az utóbbi években az a Jedlik Ányos Program keretében támogatott NKFP1-00027/2005 nyilvántartási számú „<i>Új embolizáló anyagok és termékek fejlesztése minimálisan invazív (endovascularis) terápia céljaira</i>” című projekt keretében (is) folyt ezen a területen az intézetben a fejlesztő munka.		

B - 142 Gasztrointesztinális mukóza: a károsodás mechanizmusai és a védelem lehetőségei

programvezető: Dr. Mózsik Gyula

Dr. Mózsik Gyula Dr. Vincze Áron Dr. Szekeres György	I. sz. Belgyógyászati Klinika I. sz. Belgyógyászati Klinika Hisztopatológiai Kft.	A capsaiacin érzékeny szenoros neuronok szerepe a különböző gasztrointesztinális megbetegedésekben
A mindennapos klinikai gyakorlatban az emésztőszervekben gyakran alkalmazott vizsgáló módszer az endoszkopia amelynek során diagnosztikus célból szövetmintákat veszünk a betegekből hisztológiai diagnózis felállítására. A hagyományos hisztológiai diagnózis (független patológus bevonásával) felállítása után azonos szöveti mintákból speciális immunhisztokémiai vizsgálatokkal elemezzük a capsaiacin receptor TRVP1 megoszlását, az afferens rostok által		

felszabadított CGRP-t (calcitonin-gene-related-peptide) és a SP-t (somatosztatin) specifikus immun antiserum használható útján. A vizsgálatok elvégzésének a célja az, hogy a capsaicin érzékeny szenzoros rostok szerepét tisztázzuk a különböző emberbe kialakuló kórképekben, a kórképek különböző stádiumaiban, különböző gyógyszeres kezelések megkezdése előtt és után.

Dr. Mózsik Gyula Dr. Vincze Áron Dr. Szekeres György	I. sz. Belgyógyászati Klinika I. sz. Belgyógyászati Klinika Hisztopatológiai Kft.	Krónikus capsaicin kezeléssel létrehozott capsaicin receptor TRVP1, CGRP, SP változások különböző állatfajokban
A capsaicin érzékeny afferens rostok (kis dózisu capsaicin adásával való) védekező szerepet játszanak a gyomor bélrendszerben a különböző noxák (gyógyszerek, vegyszerek) adásával kiváltott állatkísérletes modellekben. Az eddigi megfigyelések elsősorban a capsaicin akut adására vonatkoztak. Arra vonatkozólag nagyon kevés kísérletes adattal rendelkezünk, hogy mi történik a capsaicin érzékeny afferens rostok funkciójával abban az esetben, ha az állatokat különböző ideig és különböző dózisokban alkalmazott capsaicinnel kezeljük. Állatkísérletekben egy hónapos capsaicin kezelést követően analizáljuk az állat különböző szerveiben létrejött enzim hisztokémiai (specifikus antiserum immunglobulin felhasználásával) változásokat a capsaicin receptorban TRVP1, CGRP-t, SP-t. A vizsgálat alapvető célja az, hogy választ adjunk van-e a krónikusan (és különböző dózisban) alkalmazott capsaicin kezelés után kapunk-e a capsaicin receptorban TRVP1, CGRP-ben és SP-ben enzim hisztokémiai változásokat.		

Dr. Perjési Pál Dr. Past Tibor Dr. Mózsik Gyula	Gyógyszerészi Kémiai Intézet I. sz. Belgyógyászati Klinika I. sz. Belgyógyászati Klinika	Innovatív gyógyszerkutatás klinikai farmakológiai humán Fázis I-II vizsgálatokhoz szükséges gyógyszerjelölt molekulák kémiai mérésének és módszereinek kidolgozása biológiai mintákból
A PTE AOK Gyógyszertani Intézete, Gyógyszerész Kémiai Intézete, I. sz. Belgyógyászati Klinikája, a PannonPharma ipari partner végez innovatív gyógyszerkutatást három különböző gyógyszerjelölt vegülettel (capsaicinoidokkal, lokális alkalmazható gombaellenes szerekkel, etacrinsavat tartalmazó szemcsep készítményekkel). Mindhárom gyógyszerjelölt csoportban olyan GLP (Good Laboratory Practice) kémiai meghatározások szükségesek amelyek megfelelnek nemzetközi szabványoknak. A klinikai farmakológiai fázis I-II vizsgálatok elvégzéséhez, ezeknek a módszereknek az adaptálása szükséges, amelyek alkalmasakká teszik a kidolgozott kémiai módszereket az egyes gyógyszerjelöltek biológiai mintákból való meghatározására. Ezen kutatási téma szorosan kapcsolódik az egyetemünkön folyó (MEDIPOLISZ) innovatív gyógyszerkutatáshoz.		

Dr. Pár Alajos	I. sz. Belgyógyászati Klinika	Krónikus hepatitis C vírus (HCV) infekció immun-pathogenesise
Vizsgálatok a krónikus HCV fertőzés különböző formáiban, - tünetmentes (tartósan normális transaminasejű) HCV-hordozókban, aktiv krónikus C hepatitisben antivirális (interferon, IFN + ribavirin, RBV) terápiára gyógyult, és a kezelésre nem reagáló), illetve HCV-cirrrosisban szenvedő betegekben. Célkitűzés: meghatározni, hogy milyen tényezők determinálják a krónikus HCV infekció kimenetelét, különös tekintettel a progresszív májbetegséggel illetve a HCV-okozta egyéb kórképekkel szemben a tünetmentes virushordozás létrejöttére, továbbá az antivirális kezelésre való válaszképességre. Módszerek: A krónikus HCV fertőzés során észlelt elégtelen celluláris immunválasz (csökkent NK sejt ill. citotoxikus T lymphocyták aktivitása) hátterében álló folyamatok analízise, aktiv krónikus C hepatitisben szenvedő betegek, normál GPT-jű HCV hordozók, illetve HCV fertőzésen átesett, gyógyult betegek immunológiai paramétereinek összehasonlítása. Az NK sejt aktivitást gátló (KIR2DL3, KIR3DL1, ILT2) illetve aktiváló (KAR-CD160, NKG2D, NKG2C) receptorok expressziójának, a monocyták TNFα, IL-6 és lymphocyták Th1/Th2 citokintermelésének vizsgálata. Az immunsejtek aktivitását befolyásoló		

jelátviteli folyamatok (Tyr foszforiláció, STAT4/STAT6 aktiváció stb.) vizsgálata. Különböző Toll-like receptorok (TLR4, TLR7, TLR9) stimulációjának hatása az antivirális immunválaszra. IFN kezelésre adott rapid illetve korai virológiai választ előrejelző – un. prediktív - immunmarkerek meghatározása. Antivirális kezelés immunmoduláns hatásának tanulmányozása (pl. NK sejt aktivitás, szeparált T, NK, B sejtek cytokin termelésének, jelátviteli folyamatok) a kezelésre reagáló illetve nem reagáló krónikus C hepatitiszes betegekben. Krónikus C hepatitisben a májfibrosis fokának non-invasív vizsgálata céljából különböző serum markerek (hyaluronsav, prokollagen III peptid, TGFβ) és a májbiopsia által leírt gyulladásos aktivitás (HAI) és fibrosis (Metavir score) közötti korelláció meghatározása. PEG-IFN kezelés hatása a fibrosis progressziójára. A várható szakmai, elméleti, gyakorlati haszon: az eredmények közelebb vihetnek a krónikus HCV infekció hátterében álló pathogenetikai folyamatok megértéséhez, különös tekintettel a tünetmentes HCV-hordozás és a HCV-okozta májbetegség között meglévő különbségekre, valamint az IFN terápiára adott válaszkészség eltéréseire és további prediktív mutatók felismerésére.

A - 144 Toxicológia

programvezető: Dr. Gregus Zoltán

Dr. Gregus Zoltán	Farmakológiai Intézet	A foszfát-transzporterek szerepe az arzénát felszívódásában, biotranszformációjában és szervezetből történő kiválasztásában
Az arzén környezeti szennyezőként világszerte milliók egészségét veszélyezteti idült toxicitása és karcinogenitása miatt. A környezetben az arzén főleg ötegyértékű formában, arsenátként fordul elő, amely szerkezetileg a foszfáthoz hasonló. Valóban, az arsenátot képesek szállítani a sejtmembránban található foszfát-transzporterek. E transzportfehérjék jelentős szerepet játszanak az arsenát bélből történő felszívódásában, valamint a vesetubulusokból történő visszaszívódásban. Ezért feltételezhető, hogy a foszfát transzporterek expressziója (mennyiségi változása) döntő mértékben befolyásolja a szervezetbe bejutó és a szervezetből kiürülő arsenát mennyiségét, ezzel az arzén-expozíció káros hatásait. E megfontolások indokolják, hogy állatkísérletekben tanulmányozzuk, hogy az arsenát sejtekbe való bejutásában, felszívódásában és renális visszaszívódásában szerepet játszó Na-foszfát transzporterek expresszióját módosító hatások (pl. étrendi foszfátbevitel, parathormon, FGF23) hogyan befolyásolják az a szervezet belső arzén-expozícióját, valamint az arsenátnál sokkal toxikusabb háromvegyértékű arzén-metabolitok képződését a szervezetbe jutott arsenátból. Az eredmények alapján megismerhetjük, mérsékelhető-e a szervezet belső arzén-expozíciója a foszfát-transzporterek befolyásolásával.		

B – 1/2004 Vegetatív és szenzoros idegek zsigeri működése és farmakológiája

programvezető: Dr. Barthó Loránd

Dr. Barthó Loránd	Farmakológiai Intézet	Az emberi bélhuzam funkcionális beidegzése és modulátorai
A laboratóriumi, vágóhídi és egyéb állatfajok gyomor-bélrendszerének tanulmányozása elengedhetetlen az alapvető funkciók felderítéséhez. Ugyanakkor jelentős species-különbségek mutathatók ki különböző állatfajok közt. A korlátozottan rendelkezésre álló humán vizsgálatok azt mutatják, hogy az alapvetően hasonló (jelen esetben motilitási) funkciók mögött részben eltérő mechanizmusok húzódnak meg. Ily módon az állati preparátumokon végzett vizsgálatok		

eredményei egy bizonyos ponton túl nem visznek közelebb a jelenségek megértéséhez, ill. mindenesetre célszerű humán preparátumokon ellenőrizni őket. Hasi műtétek (elsősorban daganatok miatti „messze az ében” végzett reszekciók) kapcsán nagy tömegű ép szövet kerül az égetőbe. Az utóbbi években – etikai engedély birtokában – számos izolált szervi kísérletsorozatot végeztünk ilyen szöveteken (ld. többek közt: Barthó és mtsai, 2002, NS Arch. Pharmac. 366: 496-500; Benkó és mtsai, 2005, Life Sci. 76: 2773-2782; 2007, Neuroscience [147](#): 146-152). A tervezett vizsgálatok célja az acetil-kolin, tachykinin, NO, purinerg mechanizmusok és modulátorok szerepének, valamint egymásra hatásának minél pontosabb földerítése emberi bélpreparátumokon.

Dr. Barthó Loránd	Farmakológiai Intézet	Neuropeptidek, szén-monoxid és kénhidrogén hatásai és lehetséges szerepe a zsigerek mozgásaiban
A „klasszikus” kolinerg és monoamin transzmitterek mellett újabb és újabb „nem-adrenerg, nem-kolinerg” ingerületátvivő anyagokat fedeznek föl. A „neuropeptiderg” ideg-simaizom transzmisszió kimutatása nem újkeletű, de a család mindig újabb tagokkal bővül. A neuropeptid-receptorok specifikus gátlószerei gyakran nagy késéssel követik az agonisták felfedezését, továbbá a receptoroknak további altípusait különítik el. Célunk ezen anyagok segítségével tisztázni a peptid-természetű ingerületátvivők és modulátorok szerepének tisztázása beidegzett gyomor-bél-preparátumokon. A „gáz-neurotranszmitterek” kutatásának lendületet adott a nitrogén-monoxid sokoldalú szerepének és hasznosíthatóságának kimutatása. Újabban a hem-oxigenáz által termelt és a guanilat-ciklázt stimuláló CO transzmitter-szerepére is vannak adatok. Kísérleteinkben részint a hem-oxigenáz, részint a guanilat-cikláz gátlószereinek hatását vizsgáljuk simaizomszervek mozgásválaszaira, amelyeket ideg ingerléssel vagy szelektív támadáspontú szerekkel (pl. a szenzoros izgató kapszaicinnal; ld. Barthó és mtsai, 2004, Eur. J. Pharmac. 500: 143-157) váltunk ki. A legújabb endogén bioaktív gáz, a jellegzetes szagú H₂S szintén termelődhet idegszövetben, és mind gátló, mind izgató hatásokat kiválthat (pl. a kapszaicinre is érzékeny receptorok stimulálásával). A közeljövőben csak az exogén H₂S simaizomhatásainak elemzése a célunk, de hosszabb távon meg szeretnénk vizsgálni e szisztéma gátlásának lehetőségeit is.		

Dr. Nagy Lajos	III. sz. Belgyógyászati Klinika	A racionális farmakoterápia időskorú betegekben. A gyógyszer mellékhatások megelőzésének lehetőségei
Hazánkban is növekszik a 65 év feletti lakosság aránya. Az idős emberek gyógyszeres kezelése az öregedéssel járó szervi és mentális változások valamint a multimorbiditás és polyterápia miatt speciális sajátosságokkal bír. Megváltozik egyes gyógyszerek farmakokinetikája, hatékonysága és 3x gyakoribb a gyógyszer mellékhatások és káros gyógyszerinterakciók kialakulásának kockázata. Hazánkban a járóbetegellátásban 20%-ban, belgyógyászati sürgősségi osztályon 20-25%-ban, kórházi osztályokon 5-10%-ban fordul elő gyógyszer mellékhatás, és évente 7000 beteg emiatt hal meg. E problémák leggyakrabban kardiovaszkuláris szerekkel, diuretikumokkal, NSAID-al, antidiabetikumokkal, antikoagulánsokkal és központi idegrendszeri hatású készítményekkel kapcsolatosak. A gyógyszer mellékhatás miatti morbiditás az egyik legköltségesebb egészségügyi állapot, hazánkban 20-25 milliárd Ft fordítódik erre. A gyógyszerek-okozta káros események 30%-a megelőzhető. Célkitűzések: 1. Családorvosi praxisokban felmérni a 65 év felettiek gyógyszerelési szokásait (polypharmacy). Megállapítani, hogy fennáll-e a veszélyes gyógyszerinterakció vagy mellékhatás lehetősége. 2. Prospektív vizsgálattal felmérni a Családorvostani Intézet és III. sz. (általános) Belgyógyászati Klinika és a Traumatológiai Centrum sürgősségi ellátásában résztvevő idős betegek körében, hogy adott időszakban hány esetben és milyen gyógyszerekkel fordult elő káros mellékhatás és interakció. Milyen következményei jelentkeztek a káros gyógyszerelésnek (preventable drug-related morbidity). 3. Felderíteni a gyakorló családorvosok gerontofarmakológia tudásszintjét. 4. Oktatási programokat szervezni a szakorvosjeltek, családorvosok valamint a beteg és hozzátartozóik részére a racionális farmakoterápia követelményeinek megismertetésére. 5. Életminőség vizsgálatok megszervezése és lebonyolítása a gyakrabban alkalmazott gyógyszerekkel kapcsolatban.		

Dr. Király Ágnes	III. sz. Belgyógyászati Klinika	Nyelőcső motilitászavar korai kimutathatósága új klinikai vizsgálatokkal
A nyelőcső motilitás zavarait sokáig a nyelőcső manometria és/vagy video fluoroscopos Rtg. vizsgálat elvégzésével próbálták kimutatni. A manometria nem váltotta be a klinikusok hozzá fűzött reményeit, mert ugyan számtalan jellegzetes eltérést képes detektálni, azonban ezek klinikai jelentősége sokszor megkérdőjelezhető. Ugyanakkor viszont nem jelzi kellő érzékenységgel a fennálló, és operatív beavatkozást követően kialakuló súlyos motilitás zavarokat. A nyelőcső impedancia vizsgálatot az utóbbi években vezették be a világon, standardizálása még zajlik. A nyelőcső lumenében jelen lévő légnemű/folyadék/szilárd fázis és a nyelőcső fal elektromos vezetésének változása információt ad a nyelőcső tartalom mozgásáról, a mozgás irányáról, és az ürülés mértékéről. Szimultán végzett nyelőcső manometria és impedancia vizsgálat lehetőséget ad a nyelőcső clearance zavarának kimutatására. Célkitűzések: 1. Egészségesekben vizsgálni a nyelőcső clearance-et impedancia vizsgálatokkal. Cél, hogy különböző viscositású, jól vezető ionos oldatokat készítsünk, ezek clearance-ét megmérjük. A nagy viszkozitású oldatok adásával lehetőség adódik arra, hogy a clearance-et lassítsuk és rejtett dysphagiás tüneteket provokáljunk. 2. Célunk prospektív vizsgálatokkal felmérni egészségesek nyelőcső clearance-ét a fenti módszerrel, továbbá 3. Felmérni a reflux betegek, illetve ismert motilitászavarok mellett (achalasia, diétörő nyelőcső) a clearance-et. 4. Összehasonlítást szeretnénk tenni a konvencionális vizsgálati eljárások (video-fluoroscopia, izotópos vizsgálatok) és a fenti módszer között a clearance-zavar kimutathatóságára.		

Dr. Pethő Gábor	Farmakológiai Intézet	A magatartási nociceptív hőküszöb mérésének alkalmazása a termonocicepció farmakológiai befolyásolhatóságának vizsgálatában
A kutatás központi témája a hővel kiváltott fájdalom (a termonocicepció), azon belül a termális hiperalgédia mechanizmusainak és farmakológiai modulációjának vizsgálata. Az elsősorban alkalmazott metodika egy újonnan kifejlesztett módszer: a magatartási nociceptív hőküszöb meghatározása emelkedő hőmérsékletű vízfürdővel. A hagyományos eljárásokkal szemben ennél a módszernél nem a küszöbfeletti hőingerre adott reakció latenciáját mérjük, hanem azt a legalacsonyabb hőmérsékletet (nociceptív hőküszöb), amelyik elkerülő magatartást vált ki. A téma keretében vizsgáljuk, hogy milyen ágensek illetve beavatkozások képesek a nociceptív hőküszöb csökkentésére, és melyek az általuk aktivált jelátviteli mechanizmusok. Teszteljük továbbá a standard és új támadáspontú, potenciális analgetikumok hatását a kiváltott hőküszöbváltozásra.		