



Modern Orvostudományi Technológiák a Semmelweis Egyetemen



Semmelweis Kutatóegyetem

Kutatóegyetemi projekt 2010-2012

Fotók:

attekovacs.com, D. Kiss Balázs



Simmelweis Kiadó Kft.
Felelős vezető: Dr. Tánkos László igazgató
Tördelőszerkesztő: Békésy János
Borító: Tánkos László
Nyomta: Avaloni Kft.

Modern Orvostudományi Technológiák a Semmelweis Egyetemen

Kutatóegyetemi projekt 2010-2012

TÁMOP-4.2.1.B-09/1/KMR-2010-0001



Tartalom

Rektori köszöntő / 5

A kutatóegyetemi projekt általános bemutatása / 6

Dr. Tóth Miklós, tudományos igazgató

1. Diagnosztikai modul / 8

Biológiai leképezés és diagnosztika

Dr. Szél Ágoston, modulvezető

2. Technológiai modul / 12

Bioanyagok – nanotechnológiától a mesterséges szövetig

Dr. Kellermayer Miklós, modulvezető

3. Terápiás modul / 16

Célkeresztben a daganatos betegség

Dr. Tímár József, modulvezető

4. Prevenációs modul / 20

Személyre szabott orvoslás

Dr. Molnár Mária Judit, modulvezető

5. Integratív oktatási modul / 24

Dr. Rácz Károly, modulvezető

A projekt fenntarthatósága és jövőképe / 26



Rektori köszöntő

Kutatással harmadéves orvostanhallgató koromban kezdtem foglalkozni. Egy élettani laboratórium varázsa fogott meg: az élő természet csodáinak faggatása azóta is fogva tart. De mennyit változott a világ! 35 évvel ezelőtt a laboratóriumban a témavezetővel együtt öten-hatan dolgoztunk, rendkívül családias környezetben tanultuk a kutatás módszertanát, élveztük a kísérleteket, írtuk az előadásokat és a közleményeket. Éltre szóló élményt kaptunk emberségből, megtanultuk elviselni a kudarcokat, örültünk egymás sikereinek, s közben mély barátságok születtek. Ez a légkör szerencsére ma is jelen van a jó kutatólaboratóriumban. Ám

a világ azóta nagyot változott: ma már a kiscsoportos tudomány művelése nem működik igazán hatékonyan. Világgraszáló tudományos eredmények eléréséhez kritikus tömegre van szükség. Ez a kritikus tömeg több oldalról közelíti meg a vizsgált tudományos kérdést, s a módszerek, az eszközök, a megközelítés szemlélete lebontja a hagyományos diszciplináris határokat.

A Semmelweis Egyetemen olyan kutatóhálózat létrehozását céloztuk meg, amelyben megjelenik a kritikus tömeg. Ebben a hálózatban a legjobbak bizonyítják, hogy a kutató bizonyos tekintetben lemond a saját egyéni ambícióiról a kutatóközösség érdekében, de tudja, hogy a kutatóközösség hatékonyabb és eredményesebb lehet ezáltal. A magányos bölények korszaka a tudományban lejárt, a nagy egyéniségek azonban mégis meghatározzák egy kutatóközösség eredményességét.

Az elmúlt évtizedekben az is nyilvánvaló lett, hogy a legmodernebb technológiák alkalmazása nagyon sok pénzbe kerül a tudományban is. Ha az az ambiciózus elvárás, hogy magyar oktatási intézmény is legyen a kiemelt listás egyetemek között, akkor az egy hallgatóra jutó, jelenlegi háromezer eurós állami támogatást jelentősen meg kell emelni. A kutatóegyetemi pályázatok ezért jelentősek, mert a hazai gazdasági környezet lehetőségeihez képest támogatják a nemzetközi dimenzióban is figyelemre méltó egyetemeket. Az egy periódusra jutó támogatás azonban csak akkor fog mérhető sikereket eredményezni, ha a támogatás megismétlődik és legalább még egy időszakra kiterjed.

A **„Modern Orvostudományi Technológiák a Semmelweis Egyetemen”** kutatóegyetemi pályázatunkban négy nagy modulba szerveződve végeztük hálózatformáló tudományos munkánkat. Bízunk benne, hogy a magányos bölények korszakából a hálózatos kutatási formába emelkedve valóban világgraszáló tudomány alapjait tehetjük le egyetemünkön.

Budapest, 2012. május

Dr. Tulassay Tivadar

A Semmelweis Egyetem rektora



A kutatóegyetemi projekt általános bemutatása

Dr. Tóth Miklós, tudományos igazgató

2010 tavaszán nyerte el a Semmelweis Egyetem - négy másik egyetemmel együtt - a megisztelő kutató-elitegyetem címet. A Nemzeti Erőforrás Minisztérium határozott időre, három évre megkapható, igen nagy rangot jelentő minősítése elismeri az itt folyó kiemelkedő színvonalú képzést, a jelentős hazai és nemzetközi kutatás-fejlesztési és innovációs tevékenységet, a kiemelt tehetséggondozást, valamint az egyetem országos és regionális szerepét. A kutatóegyetemi címhez kapcsolódó „Modern Orvostudományi Technológiák a Semmelweis Egyetemen” című pályázat négy olyan kiemelt kutatási területet ölel fel, amelyek az egyetemi K+F+I tevékenység hajtómotorjai.

A **Diagnosztikai modul** a képpalkotás fontosságát tartja szem előtt, s azt, hogy a világ élvonalába tartozó műszerekből álló géppark lehetővé teszi a képpalkotást a molekulától a teljes emberi testig. Az egyetem csúcstechnológiája olyan berendezésekkel is kiegészült, amelyek egyedülállóan számítanak az állami egészségügyi intézmények körében.

A **Technológiai modul** egy olyan témát ölel fel, amely világszerte a legintenzívebben vizsgált innovációs területnek számít: kiesett szervek és szervfunkciók pótlására fejlesztenek mesterséges anyagokat a kutatók. A mesterséges szövetfejlesztésre fókuszáló projekt kapcsán milliós nagyságrendű betegcsoportot érintő szabadalmakat dolgoztak ki.



A **Terápiás modul** a molekuláris medicinával összefüggő kutatásokat felhasználva többek között a legdrágább kezelésben részesülő rákos betegek terápiájának jobbítását, a helyes diagnózis mielőbbi felállítását célozza, ami nemcsak jobb életminőséget biztosít a betegeknek, de nemzetgazdaságilag is jelentős, közvetlen és közvetett megtakarítással járhat.

Előbbi területhez szorosan kapcsolódik a projekt **Prevenációs modulja**, amely a gyógyítás egyik legaktuálisabb kérdésével, a személyre szabott orvoslással foglalkozik, s a kutatói-oktatói szemléletváltást is ösztönzi ezzel kapcsolatban. Ebben a modulban a nagy népbetegségek pontosabb és korábbi diagnózisa,

valamint az egyénre szabott, célzott terápiára a kitűzött cél.

Az **Integratív oktatási modul** a négy átfogó modulban részt vevő PhD-hallgatókat segíti, akik lehetőséget kapnak az új tudományterületek megismerésére, alkalmazására és továbbfejlesztésére. Mindezzel az ötödik modul hozzá kíván járulni a tudományos utánpótlás fejlesztéséhez is.

A díjjal járó három milliárd forint meghatározó része, körülbelül a kétharmada közvetlenül a modulokba szerveződő kutatócsoportokhoz került. A huszonkét kiválasztott kutatócsoport közé egyrészt olyanok kerültek be, amelyek már bizonyítottak, másrészt lehetőséget kaptak fiatal, ígéretes csapatok is. A kiválóságot jelzi az is, hogy őt, a Magyar Tudományos Akadémia által támogatott kutatóhely is részt vesz a projektben. A kutatócsoportok támogatása mellett cél volt központi programok létrehozása is, amelyekre a keret harmadát fordítottuk. Ebből olyan nagy értékű műszereket sikerült beszerezni, amilyeneket az egyetem önerőből nem tudott volna megvenni. Hálózati rendszerben, bázis laborokként működnek ezek a kapacitások, vagyis az egyetemen is túlmutató módon kihasználhatóak (fMRI labor, SPECT-CT labor, tömegspektrometriás labor).

A kutatóegyetemi pályázat keretében kutatói hálózatokba optimalizáltuk az egyetemen folyó kutatásokat, a négy kiemelt kutatási területen létrehoztuk a kritikus kutatói tömeget. Mindez biztosítja az egyetem versenyképességének fejlesztését és felzárkózását a nemzetközi szinten élvonalbeli kutatóegyetemek sorában.





1. Diagnosztikai modul

Biológiai leképezés és diagnosztika

Dr. Szél Ágoston, modulvezető

A modern képalkotó módszerek forradalmasították az orvosi vizsgálóeljárásokat. A nagy feloldás és találati biztonság miatt a képalkotás (CT, NMR) a diagnosztika nélkülözhetetlen részévé vált. A megfelelő leképezés nemcsak az egész test és a szervek, hanem sejtek és szövetek szintjén is biztosítható. Az in vivo mágneses rezonancia spektroszkópiával az egységes metodikai arzenál a molekuláris-szubmolekuláris információ szintjéig kiterjeszhető („molekulától az emberig”). Olyan betegségek patomechanizmusa deríthető ki, amelyek gyógyítása ma még nem lehetséges. Az orvosegyetemi diagnosztikai és terápiás fegyvertárból nem hiányozhatnak ezek a technikák.

A **Gyógyszerési Kémiai Intézetben** mágneses magrezonanciával (NMR) dolgozunk, amely a legrészletesebb molekulaszervezeti információt nyújtja a bio- és gyógyszermolekulák kölcsönhatásairól. A módszer segítségével a közelmúltban meghatároztuk többek közt a pajzsmirigy hormonok bioszintézisét megszabó sav-bázis tulajdonságait, napjaink egyik legtöbbet használt hatóanyagának, a famotidinnak a szerkezetét és csoport-specifikus protonálódási állapotait, valamint a morfin membrán-penetrációjában résztvevő mikrorészecskéinek lipofilitását. A metabonomikai munkák új, hatékonyabb gyógyszerek fejlesztését segítik elő.

A **Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézetben** a sejtek átalakulását követjük nyomon a fejlődés folyamán. Ha felismerjük azokat a faktorokat, amelyekkel a transzddifferenciációt befolyásolni lehet, kiküszöbölhetjük a kóros átalakulásokat. A fejlődő látószerv zöld csapjaiban például először kék látópigment termelődik, amit átmeneti koexpresszió után zöld pigment vált fel. Tiroxin hiányában a zöld pigment termelése elmarad. A neurotrophin receptor pedig éppen a zöld pigment kifejeződésekor jelenik meg. Eredményeink a vakságot okozó retina-degenerációk kivédésében nyújthatnak segítséget.

Elsősorban az ortopédia és a szájsebészet területén igen fontos olyan módszerek kidolgozása, amelyek elősegítik, hogy a csontimplantátumok mielőbb összenőjenek a befogadó szövettel. Rájöttünk, hogy ha vérfehérjékkel vonjuk be a csontpótló anyagokat, akkor az serkenti az őssejtek szaporodását, és ezzel jelentősen jobb beépülést tudunk elérni. A **Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézetben** kidolgozott módszer nem igényli sem új kémiai anyagok, sem őssejtek bevitelét, ezért kevésbé számítunk mellékhatásokra. Eddig 10 betegbe ültettünk be szabadalmaztatott vérfehérje-bevonattal ellátott csontot, és a kezdeti tapasztalataink igen biztatóak.

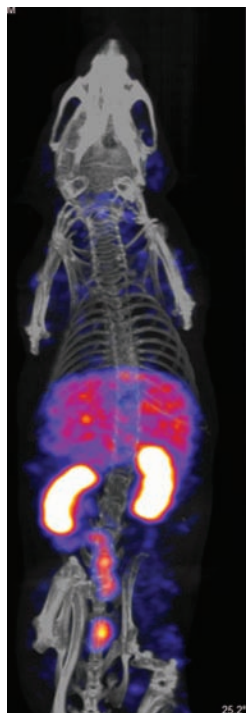
A **Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetben** többfunkciójú nanorészecske-család kifejlesztésén dolgozunk, amely diagnosztikai és terápiás céllal is alkalmazható, valamint jól detektál-

ható kontrasztanyagként többféle képalkotó modalitás számára is. Alapja a berlini-kék nevű festék, amely szerkezeténél fogva önállóan is alkalmas bizonyos fémek megkötésére. A széleskörű felhasználás céljait egy reprodukálható méretű és felszínű nanorészecske elégíti ki, amelynek méretét széles tartományon belül tudjuk változtatni. A kifejlesztett nanorészecske-család jelentős előrelépést jelenthet az egyénre szabott orvoslásban, különösen a célzott daganatterápia területén.

A vese betegségei egyre több embert érintenek. Az **I. sz. Gyermekegyógyászati Klinikán** kétfoton mikroszkóppal valós időben és élő szövetekben tudunk megjelölni molekulákat. Ezzel a módszerrel hazánkban és Európában is elsők között vizsgáljuk a vese kórfolyamatait. Kutatásunk fókuszában a vese oxigénhiányos állapotai és a diabéteszes nefropátia kórfolyamata áll. A kutatás mellett a metodika megismerését a tudományos oktatásba is bevezettük. Eddigi vizsgálataink során kimutattuk a veseműködés és a keringés szabályozásában is központi szerepet játszó renin termelődésének új helyét és mechanizmusát. Eredményeink számos betegség kezelésében új terápiás célpontokat azonosíthatnak.

Az **Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikán** a fogszabályozásban alkalmazott 2D kefalometria 3D átiratának bővítése folyik. A 3D kefalometriai adatbázis az átlag európai arcforma jellegzetességeit tartalmazza, amelyek felhasználásával a sebészek az eredeti arcforma ismerete nélkül is helyrehozhatják a torzulásokat. A maxillofaciális terület 3D morfológiai vizsgálatát a Cone Beam CT leképezési eljárás forradalmasította (kis sugárterhelés, nagy felbontás, gazdaságos és torzításmentes volumetrikus megjelenítés). Módszerünkkel a szemüreg analízisét és a koponyához való viszonyának értékelését is pótoltuk. A szemüreg, mint idomot képezzük le, mérjük a szemüreg térfogatát. Az arccsont rekonstrukciója során az ép szemüreggel az ellenoldali sérülte tükrözzük.

Az **MR Kutatóközpontban** funkcionális mágneses rezonancia képalkotással (fMRI) vizsgáljuk a szenzoros információ-feldolgozást. Az EEG és az fMRI együttes alkalmazásával az érzet agykérgi lokalizációját és a jel/zaj viszonyt tanulmányozzuk. MR spektroszkópiával és non-invazív agyi hőmérséklet-méréssel jól felismerhető az asphyxia. Új, diffúzió-súlyozott MR méréssel kiválthatjuk a PET/CT vizsgálatot.



Radiojelzett berlini-kék nanorészecske eloszlása egérben, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet



Klinika Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet

Klinikai fMRI eljárásunk az idegsebészetben preoperatív tervezéshez és kiskorú mozgászati feladatok elemzésében használható (sugármentes vizsgálaton alapuló személyre szabott terápia). MR volumetriás mérésünk sclerosis multiplex, epilepszia és demencia előrejelzésére és monitorozására is alkalmas.

A **Humánmorfológiai Intézetben** fizikai és virtuális szeletanatómiai sorozatokat használunk a klinikai anatómia oktatásában. A plasztinált vagy nedvesen rögzített szeletek átmenetet képeznek a 3D és a 2D valósága között. A testszeletek és a CT/MR képek együttes bemutatása növeli az oktatás hatékonyságát. A korróziós eljárás új módszerével egy szerven belül egyidejűleg több ér és vezeték elágazódásai ábrázolhatóak. A máj ér- és epeút szerkezeti variációs anatómiáját a korróziós preparátumok és az öntvényekről készített CT-felvételek összehasonlításával tanulmányozzuk.

A **Nukleáris Medicina Tanszék bázislaborjában** a pályázati forrásból beszerzett hibrid (SPECT-CT)



Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinika



MR Kutatóközpont

berendezés teljesítőképességét fokozzuk, mérés- és számítástechnikai fejlesztőmunkával kidolgoztuk a dedikált, szerv-specifikus szoftvereket. Javítottuk a képminőséget és az adatfeldolgozás sebességét. Matematikai és fizikai fantomokkal korrekciós eljárásokat (sugárgyengülés, detektor-válasz, szórás) építettünk be a rekonstrukciós algoritmusokba. Klinikai vizsgálatokhoz (neuroendokrin tumorok, szívizom) és kutatásokhoz (funkcionáló máj-volumen kvantitatív vizsgálata) szükséges szerv-specifikus eljárással optimalizáljuk az adatfelvételt és a kiértékelést.

A modulban résztvevő kutatási központok és vezetőik:

ÁOK Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet	Dr. Szél Ágoston
ÁOK Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet	Dr. Kellermayer Miklós
GYTK Gyógyszerészi Kémiai Intézet	Dr. Noszál Béla
SE MR Kutatóközpont	Dr. Rudas Gábor
ÁOK I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika – MTA Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport	Dr. Szabó Attila
FOK Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika	Dr. Barabás József
ÁOK Humán Élettani Intézet	Dr. Lacza Zsombor
ÁOK Nukleáris Medicina Tanszék	Dr. Szilvási István

Számszerűsíthető eredmények

Szabadalmak	4
Tudományos előadások és poszterek	194
Tudományos folyóiratcikkek (hazai és nemzetközi)	105
Tudományos rendezvények	9
PhD értekezések	12
A konstrukció megvalósításába bevont kutatók, PhD hallgatók	101



2. Technológiai modul

Bioanyagok – nanotechnológiától a mesterséges szövetig

Dr. Kellermayer Miklós, modulvezető

A nanotechnológiától a mesterséges biológiai szövetekig terjedő kutatás-fejlesztési témák az orvostudomány világszerte legintenzívebben vizsgált innovációs területei közé tartoznak. A Technológia modulban biológiai funkciókat utánozó („biomimetikus”) vagy pótló („bioszövet”), szövetbarát („biokompatibilis”) anyagok, intelligens nanotechnológiai gyógyszer-célbajuttató módszerek és nagy átteresztőképességű gyógyszerszűrési és laboridiagnosztikai technikák fejlesztését és tesztelését tűztük ki célul.

A **Nanokémiai Központban** környezetbarát, „zöld kémiai” módszerrel előállított poliszukcinimid makromolekulák térhálósításának és funkciókkal való felruházásának optimális módszereit dolgoztuk ki. Végeredményként szövetbarát mesterséges géleket állítottunk elő. Biológiai mechanizmusokkal könnyen lebontható („biodegradábilis”) polimerek szintézise is sikerrel járt. A gélek duzzadásának irányításával a gélben kötött hatóanyag leadását szabályozni tudjuk. Mágneses részecskék polimerszálak felületéhez kötésével speciális tulajdonságú géleket állítottunk elő, amelyek akár különleges, a daganatos betegségek esetében alkalmazható mágneses hipertermiás beavatkozásokra is alkalmasak lehetnek.

A **Kóréletteni Intézetben** liposzóma, vagyis „membránzsák” alapú gyógyszerhordozókat készítünk, amelyek potenciális előnyei közé tartoznak a térben korlátozott, szabályozható bevétel, az irányíthatóság, a nagyobb gyógyítási hatások, valamint a mellékhatások és az adagolás csökkentése. Ilyen típusú készítmények korlátozottan már alkalmazásban vannak, azonban néha súlyos, akár halálos allergiás reakciót idézhetnek elő. Mi ezen komplementközvetített, anafilaktoid reakció mechanizmusait vizsgáltuk, melynek hátterében liposzóma felhalmozódás, aggregáció állhat. Először sikerült az aggregátumokat áramlási citométerrel szétválasztani, majd dinamikus fényszórás elemzéssel nagyságukat megbecsülni. Rámutattunk egy megoldatlan gyógyszerreakció lehetséges okára, ezt pontosan jellemeztük. Mindezzel az immunológiai mellékhatások előre jelzésével összefüggésben egy új minőségbiztosítási eljárás alapjait teremthetjük meg.

A **Gyógyszerkutató és Gyógyszerbiztonsági Centrumban** betegség-orientált kutatás-technológiai platform készül gyógyszerkészítmények kutatására és fejlesztésére. Modellmolekulaként egy igen fontos enzimet, az érfali kitapadási fehérjét (vaszkuláris adhéziós protein-1, VAP-1) vizsgáljuk. A VAP-1 fontos szerepet játszik a gyulladási folyamatokban és a daganatokban. Bár igazi terápiás siker a kismolekulás VAP-1 gátlószerektől várható, eddig csak egyetlen antitest klinikai fejlesztéséről számoltak be. A VAP-1 szerepét gyulladási

szembetegségekben és daganatokban tanulmányozzuk. Humán mintákban, állatkísérletes modellekben a VAP-1 aktivitás meghatározására alkalmas módszert dolgoztunk ki, és gátlószerek hatásának vizsgálatára alkalmas állatmodelleket állítottunk fel. Új VAP-1 inhibitorokat terveztünk korszerű molekula modellezési módszerekkel, amelyek alapján új, gyulladásközpontú és daganatos betegségekben alkalmazható gyógyszerek kifejlesztése válik lehetővé.

A **Parodontológiai Klinikán** és az **Orális Diagnosztikai Tanszéken** a fogászati tömőanyagok in vivo biokompatibilitási vizsgálatorozatának célja az ínyszélel érintkező fognyaki kopásokban használt, nanotechnológiával készült polimer lakk bevonatú tömőanyag, illetve a hagyományos tömőanyagok összehasonlítása. Ennek alapja a plakk képződésre és a fogíny-szél állapotára kifejtett hatás. A tömés elkészítése előtt az íny és a szájhigiéniia állapotát összesen 13 klinikai paraméter alapján rögzítjük. A fognyaki kopásba, véletlen kiválasztás alapján, rutin eljárással tömést helyezünk. A plakk képződés mértékét és a fogíny reakcióját az ínyvérzési index, sulcus váladék mérése alapján a 21. napon, majd a 6. és 12. hónapban értékeljük. Projektünk eredményeként olyan technológiához juthatunk, amely hatékonyan alkalmazható a legnagyobb fogvesztést okozó állapotok javításában, gyógyításában.

A **Molekuláris Orális Biológiai Kutatócsoportban** a keményszövet megújulását vizsgáljuk. A fog- és csontszövetek kialakulásának és szerkezeti átrendeződésének lépéseit az intenzív kutatások ellenére a mai napig nem ismerjük pontosan. Vizsgálatainkban



Nanomedicina – Kórélettani Intézet



Gyógyszerkutató és Gyógyszerbiztonsági Centrum



Parodontológiai Klinika, Orális Diagnosztikai Tanszék

emberi és patkány fogból eredetű őssejtek tenyészeit állítottuk elő. Kimutattuk, hogy ezek csontos, és – meglepetésre – idegi differenciálódásra képes sejteket is tartalmaznak. A mesterségesen elődifferenciáltatott sejteket agykérgi sértesen átesett kísérleti patkányok agyába ültettük. A sejtek a beültetést követően a sértés helyére vándorolva idegsejt jellegű tulajdonságokat vettek fel. Vizsgálataink felvetik a fogeredetű őssejtek alkalmazhatóságát nemcsak keményszövetek pótlására, de neurodegeneratív folyamatok gyógyításában is. A keményszövet újjáépülésének egyik kulcsa a fehérjék nanoméretű szerkezeti kölcsönhatásainak megértése. Ezért bioinformatikai közelítéssel összehasonlítottuk a folyamatban résztvevő fehérjék szerkezetét. Kiderült, hogy ezek többnyire rendezetlen fehérjék, amelyek szerkezetet – és ezáltal funkciót – csak akkor vesznek fel, ha partnerekhez kapcsolódnak. A kölcsönhatások pontos megértésével lehetőség nyílt a keményszövetek hatékony, mesterséges megújítására.



Molekuláris Orális Biológiai Kutatócsoport

Az **Orálbiológiai Tanszéken** biokémiai kötések erősségének mérésére alkalmas módszereket fejlesztünk. Mágneses mikrorészecskék és mikrofluidikai eszközök felhasználásával nagy érzékenységű mérőműszereket építettünk. A mikroszkóp tárgyasztalán elhelyezhető speciális kamrában – finoman szabályozott mágneses tér segítségével – mágneses mikrogöngyöket tudunk mozgatni. Ha a mikrogöngyök felületén egy molekula-komplex található, akkor azt módszerünkkel szabályozott körülmények között tudjuk mechanikai erővel terhelni, felszakítani, és ezáltal a kötés erősségét nagy pontossággal megmérni. Rutin diagnosztikai laboratóriumokban általában csak vegyületek koncentrációját mérik. Fejlesztésünk alapján azonban az is lehetővé válhat, hogy a mért molekulák funkcióját, kapcsolódásait is rutinszerűen vizsgálhassuk.

A modulban résztvevő kutatási központok és képviselőik:

ÁOK Nanokémiai Központ	Dr. Zrínyi Miklós
ÁOK Nanomedicina – Kórélettani Intézet	Dr. Szebeni János, Dr. Rosivall László
GYTK Gyógyszerkutatási és Gyógyszerbiztonsági Centrum	Dr. Mátyus Péter
FOK Parodontológiai Klinika, Orális Diagnosztikai Tanszék	Dr. Gera István, Dr. Dobó-Nagy Csaba
FOK Molekuláris Orális Biológiai Kutatócsoport	Dr. Varga Gábor
FOK Orálbiológiai Tanszék	Dr. Zelles Tivadar

Számszerűsíthető eredmények

Szabadalmak	2
Tudományos előadás	50
Tudományos folyóiratcikk	17
Tudományos rendezvény	1
PhD értekezés	3
Bevont kutatók, oktatók és hallgató száma	48



3. Terápiás modul

Célkeresztben a daganatos betegség

Dr. Tímár József, modulvezető

A klinikai onkológia paradigmaváltása gyakorlatilag a molekuláris medicina megvalósulásának köszönhető, amely létrehozta a molekuláris onkológiát. Ennek a gyakorlatban két meghatározó ága fejlődött ki a szemünk láttára: a molekuláris diagnosztika és a molekuláris terápia. A daganatos betegség komplex, mivel a szervezet sorsát nemcsak az agresszív daganat befolyásolja, hanem legalább ennyire a gazdaszervezet válaszreakciója, illetve annak hiánya, valamint általános (kóros) állapota és a kísérő betegségek. Mindezek figyelembevételével határoztuk meg kutatás-fejlesztési programunkat. A rosszindulatú daganatok esetében elemezzük, hogy a primer vagy az áttéti tumor genotípusára érdemes-e alapozni a kezelést, s azt is, hogy a kemoterápia iránti érzékenységet meg lehet-e multigén-mintázat alapján jósolni. Emellett megkísérlünk molekuláris célpontot azonosítani májrákban, illetve a malignus melanomában. A haematopoetikus daganatok esetében jellemezzük a krónikus myeloid leukémia és a B-sejtes non-Hodgkin limfóma genetikai progresszióját, valamint elemezzük a mikrokörnyezet moduláló szerepét. A daganatos beteg vonatkozásában vizsgáljuk, hogy az endoplazmás retikulum lehet-e a metabolikus szindróma új terápiás célpontja, igyekszünk megismerni a G-protein kapcsolt receptorok aktivációját, a neurodegeneratív kórképek esetében pedig meg kívánunk vizsgálni hatékony(abb) terápiás elveket, végül mikrovezikulum-alapú, új antiszeptikus terápiás eszközt dolgozunk ki.

Az I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet tíz éve tölti be a Magyarországi Onkohematológiai Centrum szerepét. Az onkohematológiai diagnosztikát az intézet „komplex” módon, morfológiai, citogenetikai, áramláscitometriai és molekuláris módszerekkel végzi. Kutatási eredményeink alapján fény derült arra, hogy a krónikus limfoid leukémia transzformációja a nyirokcsomóban történik, mivel itt detektálható a legtöbb genetikai eltérés. Az alacsony malignitású limfómák progressziója esetében alacsonyabb az immunrendszer sejtjeinek aktivációja. A krónikus myeloid leukémiában olyan diagnosztikus eljárást dolgoztunk ki, amellyel kimutathatóak a széles körben használt molekuláris terápiás szerekkel szembeni rezisztenciát okozó BCR-ABL1 génmutációk, és előre jelezhető a II. generációs tirozin-kináz inhibitor terápia hatékonysága.

A II. Sz. Patológiai Intézet az ország egyik meghatározó patológiai intézménye. Fő kutatási területei a daganatok ereződése és az áttétképzés genetikája, a hepatocarcinogenezis és az emlőrák molekuláris patológiája. A projekt keretében a következő, az emlőrákos betegek túlélését, illetve daganataik kemoterápiás érzékenységét hatékonyan megjósoló molekuláris diagnosztikus eljárásokat fejlesztettük ki: CURIO (claudin-cadherin érték), META-SCORE (sejt-

ciklus-fehérjék expressziójából képzett érték), illetve a www.recurrenceonline.com „in silico” (számítógépes) génexpresszió meghatározó eljárás. Ezek gyorsan és objektíven támogatják a megfelelő kezelések kiválasztását. A csonttátté-képző veserákok esetében új terápiás célpontként azonosítottuk az EGFR receptort, ami megnyithatja az utat az EGFR-gátló kezelések bevezetéséhez. Májrákokban a HCV-receptor claudin-1 daganatszuppresszorgén szerepére kaptunk új adatokat. Ezek a mikroRNS-ek mintázatának elemzésével a májrákok kialakulásának diagnosztikájához nyújthatnak segítséget.

Vizsgálataink szerint a bőr melanómája esetében az interferon-rezisztencia genetikailag az áttétképző képesség kialakulásához szorosan kapcsolódó folyamat. Kimutattuk, hogy a cink-szulfát új hipoxia szabályozó szer lehet, melynek önálló áttétek kialakulását gátló hatása van kísérleti melanoma modellekben, így érdemes volna klinikai vizsgálatokat végezni az ilyen irányú hasznosításával kapcsolatban.



Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet



II. Sz. Patológiai Intézet

Az **Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézetben** működik az MTA Patobiokémiai Kutatócsoportja. Legjelentősebb kutatási témaként az endoplazmás retikulum metabolizmusa, a chaperonok (dajkafehérjék) működése, a MAP-kináz útvonal protein-kináz és protein-foszfataz fehérjéinek vizsgálata, a kináz gátló vegyületek kutatása, illetve a humán genetikai polimorfizmusok elemzése emelhetők ki. Megfigyeléseink szerint a zsírszöveten belül az endoplazmás retikulum lumenében egy új hexóz-foszfát-izomeráz enzim működik, amely a glukokortikoidok aktivációjában, és így a metabolikus szindrómában játszhat szerepet. Kimutattuk, hogy az ismert antidiabetikus és elhízás gátló hatással rendelkező epigallokatechin-gallát gátolja a máj kortizoltermelését, de más fehérjéket is szabályoz, aminek szerepe lehet a katekinek daganatellenes hatásában. Bemutattuk, hogy a hőshock-fehérje indukáló BGP-15 molekula képes kivédeni a gyógyszer által gerjesztett izulinrezisztenciát, elhízást és májkárosodást.



Orvosi Biokémiai Intézet

Az **Orvosi Biokémiai Intézetet** hagyományai a metabolikus, az idegrendszeri és a hemosztázis kutatásokhoz kötik. Itt működik az MTA Neurobiokémiai Kutatócsoportja. Kimutattuk, hogy az alfa-glicerofoszfát-dehidrogenáz enzim jelentős szerepet tölt be a citoplazmában képződő NADH molekula oxidálásában, aktivációja fokozza a mitokondriális ATP termelést, azonban a reaktív oxigén gyökök (ROS) képzését is. Megállapítottuk, hogy az alkalmazott kísérleti körülményektől függően a ROS képzésben több mechanizmus is szerepel. A metil-malonsav (MM) számos katabolikus folyamat közös intermediere, felhalmozódása azonban

súlyos, idegrendszeri tünetekkel is járó kórkép okozója. Kimutattuk, hogy a sejtkárosodást az intracellulárisan termelődő MM okozza. A Cyclophilin-D (cypD) hiányos egerek rezisztensek a fokális agyi ischémiára és necrosisra. Bemutattuk, hogy ennek egyik oka a neuronok mitokondriumainak rezisztenciája a károsító hatásokra.

Az **Élettani Intézetben** nemzetközi hírérek az angiotenzinreceptor, az endokannabinoid, a kalcium és a kis G-fehérjék működésére, illetve az antibakteriális védekezésre vonatkozó kutatások. A 2-es típusú vazopresszin receptor (AVPR2) veleszületett funkcióvesztéses mutációja nephrogén diabetes insipidus (nDI) klinikai képét okozza. Elkészítettük a vad típusú és a funkcióvesztő mutáns receptor molekuláris képalkotásra alkalmas variánsait, amelyekkel mérhetővé vált az agonista arginin-vazopresszin kezelés hatására bekövetkező receptorfunkció változása. A kialakított modellekben keresünk olyan gyógyszereket, amelyek a mutációt tartalmazó receptor károsodott funkcióit helyreállítják. Neutrofil leukociták aktiválásakor antibakteriális hatással rendelkező és nem rendelkező mikrovezikulumokat észleltünk, amelyekből hiányoztak a transzplantációs antigének és a NADPH oxidáz komponensek. Megállapítottuk, hogy az antibakteriális hatással rendelkező vezikulákban legalább 26 fehérje a neutrofil granulociták különböző granulom-populációjának ismert összetevője. A mikrovezikulumok antibakteriális hatása limitált specificitást mutatott.



Élettani Intézet

A modulban részt vevő kutatási központok és vezetőik

ÁOK I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet	Dr. Matolcsy András
ÁOK II. Sz. Patológiai Intézet	Dr. Tímár József, Dr. Schaff Zsuzsa
ÁOK Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet	Dr. Mandl József
ÁOK Orvosi Biokémiai Intézet	Dr. Ádám-Vizi Veronika
ÁOK Élettani Intézet	Dr. Hunyady László, Dr. Ligeti Erzsébet

Számszerűsíthető eredmények

Szabadalmak	2
Tudományos előadások hazai és nemzetközi konferenciákon	86
Tudományos folyóirat cikkek (angol)	75
Tudományos rendezvények	2
Megvalósításba bevont kutatók	49



4. Prevenációs modul

Személyre szabott orvoslás

Dr. Molnár Mária Judit, modulvezető

A molekuláris biológia technológiai fejlődése egy olyan szemléletű gyógyítás lehetőségét nyitja meg számunkra, amely az egyének közötti különbségek figyelembevételével, azaz individualizált kezelésekkel és prevenációs stratégiák felállításával teszi eredményesebbé és költséghatékonyabbá az orvoslást. Különbségünk alapját genetikai adottságaink, és az azt befolyásoló környezeti tényezők teremtik meg. A személyre szabott gyógyítás a korai, pontos diagnózis mellett lehetővé teszi a mellékhatás nélküli gyógyszer- és dózisválasztást is. Modulunk kutatásainak célja az egyes betegségekre hajlamosító genetikai és epigenetikai tényezők megismerése a hatékony prevenáció kialakítása érdekében, valamint a gyógyszerek hatékonyságát és mellékhatását előrejelző genetikai faktorok azonosítása.

A **Kardiológiai Központban** az ischaemiás szívbetegség hagyományos és új típusú (pl. genetikai háttérű) rizikófaktorait mértük föl, és vizsgáltuk azok populációs eloszlását. A központ irányításával indítottuk el Közép-Európa egyik legnagyobb kardiovaszkuláris fókuszú szűrővizsgálatát, a Budakalász Epidemiológiai Vizsgálatot, melynek célja, hogy a kardiovaszkuláris megbetegedéseket és halálozást társadalmi, gazdasági és kulturális kontextusban elemezze. 2012 elejéig 605 főt vizsgálatunk meg (átlag életkor: 48,9 év). A vizsgált egyének 74 százaléka elhízott volt, 44 százalékuknál mértünk emelkedett nyugalmi

szisztolés vérnyomást, 49 százalékuknál találtunk kóros koleszterin szintet. A vizsgált populáció átlagos 10 éves kardiovaszkuláris mortalitási rizikója 20,7 százalék, amely meghaladja a fejlett európai országok rizikóértékeit. A vizsgálat lezárása után három évenként utánkötésses vizsgálatokat végzünk majd.

A **Sejt-Genetikai és Immunbiológiai Intézetben** a legmodernebb molekuláris biológiai eszközökkel kutatjuk az egyes betegségek és gyógyszer-mellékhatások genetikai háttérét. Legutóbbi munkáinkban többek között két népbetegségre, az asztmára és az elhízásra hajla-



Kardiológiai Központ

mosító genetikai tényezőket vizsgáltuk. A nem-allergiás eredetű asztma kialakulásában két gén játszhat szerepet: az oxidatív-stresszre adott választ meghatározó transzkripciós faktor génje (NFE2L2) és a programozott sejthalált gátló BIRC5 gén egyes nukleotid polimorfizmusaival találtunk szignifikáns asszociációt. Farmakogenomikai vizsgálataink közül kiemelnénk a gyermekkori akut limfoid leukémia kezelésben használatos anthracyclin indukálta cardiotoxicitásra hajlamosító genetikai tényezők azonosításával kapcsolatos munkánkat, mely szerint az ABCC1 transzporter gén rs3743527 polimorfizmusának jelenléte megjósolja a nem kívánt mellékhatást.

A Neurológiai Klinikán a neurológiai népbetegségek kockázatait és kimenetelét meghatározó tényezőket vizsgáljuk. Kutatásaink során a cerebrovaszularis betegségek életszínvonal általi meghatározottságát mértük fel két budapesti kerület (VIII. és a XII. kerület) stroke betegeinek adatbázisával és hároméves követésével. Vizsgálataink egyértelműen igazolták, hogy az életkörülmények jelentős kockázati tényezőt jelentenek. A jobb életkörülmények között élőknel a stroke több évvel későbbi életkorban jelentkezik. A differencia nagyobb a férfiaknál, s náluk a halállal végződő stroke eseteket tekintve az életkori különbségek is kifejezettebbek.

A Gyógyszerhatástani Intézetben a molekuláris genetika segítségével igyekszünk megérteni bizonyos személyiségvonások, pszichiátriai betegségek és egyes pszichiátriai használatos gyógyszerek mellékhatásainak alapjait. A személyiségvonások és temperamentumok közül sikerült azonosítanunk a neurotizizmussal, impulzivitással, stresszfeldolgozással, reménytelenséggel és önemésztéssel együtt járó genetikai polimorfizmusokat. A genetikai rizikótényezők elemzése során megállapítottuk, hogy a szerotonin transzporter gén egy bizonyos változatát (5-HTTLPR S allél) hordozó személyek, ha súlyos, ún. provokáló



Sejt-Genetikai és Immunbiológiai Intézet



Neurológiai Klinika



Cellscreen Alkalmazott Kutatóközpont

életeseményeken mennek át, arra egyértelműen tartós hangulatromlással reagálnak. A csoport egy részében fokozódik az öngyilkossági hajlam is. A szerotonin anyagcsere génjei mellett a szervezetben termelődő cannabis szerű anyagok, vagyis endokannabinoidok hatásait közvetítő ún. CB_1 receptor gén hatását is jelentősnek találtuk a depresszió hátterében. Több olyan gyógyszert is ismerünk, amelyek mellékhatásként szorongást és depressziót is okozhat. Tipikusan ilyenek például az elhízás és a diabétesz kezelésében igen hatékony CB_1 receptor antagonistá vegyületek. Eredményeink nyomán lehetőség nyílik arra, hogy még a terápia megkezdése előtt kiszűrjük azokat a személyeket, akik a kezelés során hangulatromlással reagálnának az ilyen vegyületekre.

A **Molekuláris Neurológiai Klinikai és Kutatói Központban** (MNKKK) a ritka neurológiai betegségek genetikai okainak kutatása mellett számos új molekuláris neurológiai diagnosztikai tesztet vezetünk be, valamint olyan farmakogenomikai kuta-

tásokat végeztünk, melyek eredményei a mindennapi gyógyítást segítették. Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a mitokondriumok genetikailag meghatározott működészavara fontos szerepet játszik számos pszichiátriai tünetegyüttes kialakításában. Egy másik ritka betegségben, a myasthenia gravis-ban (súlyos izomgyengeség) több genetikai rizikótényezőt is sikerült azonosítanunk, melyek együttes jelenléte hajlamosítja az egyént a betegség kialakulására. Az etiológiát tekintve heterogén autizmus spektrum betegségben belül egy ritka genetikai betegséget (Silver Russel szindróma) tudtunk elkülöníteni. A hatékony kezelést és kevesebb gyógyszer mellékhatást célzó vizsgálataink során sclerosis multiplexben a Myxovirus Rezisztencia Protein (MxA) expressziójának mérését alkalmasnak találtuk az Interferon β kezelés hatékonyságának megjósolására. A magyar populációban meghatároztuk a clopidogrel gyógyszerhatóanyag kardiovaszkuláris mellékhatására hajlamosító CYP2C19 *2 allél és az aminoglikozid indukálta süketségre hajlamosító mtDNS A1555G báziscsere gyakoriságát.

A **Cellscreen Alkalmazott Kutatóközpontunk** a világon először oldotta meg a műtéti eljárás közbeni valós idejű szövetazonosítás problémáját az ún. onkokés segítségével. Az onkokés olyan elektrosebészeti, diatermiás kézi eszköz, amely nemcsak vágóeszközként alkalmazható, de képes az elektrosebészeti folyamat során keletkező gázfázisú ionok elszállítására is. Ezen ionok tömegspektrometriás elemzése segíti az operatórt a beteg és az egészséges szövet megkülönböztetésében. A pályázat során megvalósítottuk a biológiai szövetek (ex vivo és in vivo) vizsgálatára alkalmas tömegspektrometriás eszköz fejlesztését, valamint egy olyan adatbázist építettünk, amely további fejlesztések, bővítések segítségével diagnosztikai célokra is alkalmas lehet.

A modulban résztvevő kutatási központok és vezetőik:

Kardiológiai Központ	Dr. Merkely Béla
Sejt-Genetikai és Immunbiológiai Intézet	Dr. Falus András
Neurológiai Klinika	Dr. Bereczki Dániel
Gyógyszerhatástani Intézet	Dr. Bagdy György
Molekuláris Neurológiai Klinikai és Kutatási Központ	Dr. Molnár Mária Judit
Cellscreen Alkalmazott Kutatóközpont	Dr. Takáts Zoltán

Számszerűsíthető eredmények

Szabadalmak	4
Tudományos előadások és poszterek	253
Tudományos folyóiratcikkek (hazai és nemzetközi)	113
Tudományos rendezvények	12
PhD értekezés	5
A konstrukció megvalósításába bevont kutatók, PhD hallgatók	83



5. Integratív oktatási modul

Dr. Rácz Károly, modulvezető

A modul elsődleges célja, hogy integratív jelleggel vegyen részt azoknak a feladatoknak a megvalósításában, amelyek a négy modul kiemelt kutatási témáiban résztvevő PhD hallgatók számára lehetőséget teremtenek a tudományterületek új eredményeinek megismerésére, alkalmazására, továbbfejlesztésére, illetve új eredmények elérésére. A modul új képzési programokkal, a PhD hallgatók kutatásait bemutató tudományos konferenciák rendezésével, a tudományos eredmények hazai és nemzetközi megjelenésének támogatásával és a PhD képzés eredményeit ismertető kiadványokkal kívánt tág teret biztosítani a munkacsoportok közötti információcseréhez, kapcsolatépítéshez. A modul a kiemelt kutatási témák eredményes művelését, a PhD hallgatók minőségi képzését, kutatását támogató programokkal járult hozzá hatékony módon a tudományos kutatói utánpótlás és szellemi potenciál fejlesztéséhez.



A modulban elért eredmények

PhD képzés, kapcsolatépítés, eredmények bemutatása

- A kutatási modulokhoz közvetlenül, vagy részben közvetve kapcsolódó kutatások minőségi fejlesztésére az Egyetemi Doktori Tanács új PhD témavezetőket, illetve kutatási témákat akkreditált. Az új kutatási témáknak megfelelően a képzés új PhD kurzusokkal bővült.
- A kutatási modulokban kiemelkedően eredményes PhD hallgatók számára meghirdetett pályázattal kilenc PhD hallgató hazai, 36 pedig külföldi kongresszusi részvételi támogatásban részesült. A tudományos rendezvényeken a hallgatók bemutatták kutatásaik eredményeit.
- Az *Orvosképzés* folyóirat 2011-ben és 2012-ben a kiemelkedő eredményt elért PhD hallgatók közleményeit tartalmazó PhD lapszámokat tett közzé.
- A kutatási modulban tudományos munkát végző PhD hallgatók közreműködésével valósult meg az *Orvosi Hetilap* 2011. szeptember 25-én megjelent tematikus lapszáma.
- A modul keretében rendeztük meg a Semmelweis Egyetem doktori képzésében részvevő hallgatók tudományos konferenciáját, a 2011. és 2012. évi PhD Tudományos Napok rendezvényt. Ezen 2011-ben 145 PhD hallgató 7 előadás- és 4 poszter szekcióban, 2012-ben pedig 148 PhD hallgató 9 előadás- és 7 poszter szekcióban mutatta be tudományos munkájának eredményeit. A rendezvény mindkét évben több hazai és külföldi egyetem PhD hallgatóinak közreműködésével zajlott.
- A kutatási modulokban résztvevő PhD hallgatók számára meghirdetett pályázattal hárman támogatást nyertek ahhoz, hogy kutatómunkájukat tudományos szaklapokban jelentethessék meg.



PhD képzéssel kapcsolatos kiadványok, információcsere, nemzetközi megjelenés

- Az *Orvosi Hetilap* 2011. évi 39. lapszámában a doktori képzés eredményeit és a PhD hallgatók tudományos kutatómunkáját bemutató beszámoló jelent meg.
- Angol nyelvű kiadványt készítettünk a képzési és kutatási programokról, illetve témákról, annak érdekében, hogy nemzetközi szinten is megjelenítsük a doktori képzést.
- A PhD képzés eredményeinek nemzetközi megjelenítése érdekében angol nyelvű *AL-MANAC* köteteket adtunk ki. A kiadványok 2006-tól kezdődően részletesen bemutatják a Semmelweis Egyetem doktori képzésének legfontosabb eredményeit és a PhD fokozatot szerzett hallgatók értekezéseinek összefoglalóit.
- Angol nyelvű weblapot fejlesztettünk ki a PhD Tudományos Napok nemzetközi szintű megjelenítéséhez.

Az integratív oktatási modul a négy kutatási modulban résztvevő kutatóközpontok témavezetőinek és PhD hallgatóinak közreműködésére alapult.

A projekt fenntarthatósága és jövőképe

A kutatóegyetemi projekt esetében jó esély mutatkozik arra, hogy az elért tudományos eredmények közvetlenül vagy közvetve idővel átkerülnek a gyakorlati alkalmazás, a gyógyászat és a prevenció területére.

A projekten belüli együttműködések nem kizárólag ennek a programnak a végrehajtására jöttek létre, hanem hosszabb múltra tekintenek vissza. Az együttműködések megalapozottsága nemcsak a projekt precíz szakmai kivitelezésének a garanciája, de a szakmai kapcsolatok hosszú távú stabilitását is biztosítja.

A projekt alapjául szolgáló **kutatói hálózat** a fenntartási időszak kezdetére jelentősen kibővül és alapvető kapcsolati rendszere megszilárdul. Ez teremti meg a lehetőséget a további terjeszkedésre és a hálózati struktúra több irányú kiépítésére.

A projekt **képzési struktúrája** hozzájárul a jövő kutatónemzedékének kineveléséhez.

A projekt **szakmai tartalma** szorosan kapcsolódik az egyetem fejlesztési programjához. Kiemelten kezeli az élettani tudományok kiváló színvonalú, a korszerű technológiatranszferre és menedzsmentfejlesztésre alapozó oktatását, az üzleti környezet kialakítását a közép-magyarországi régióban, biztosítva ezzel a kutatóegyetemi eredmények hosszú távú fenntarthatóságát is.

A projekt keretében használt eszközök a fenntartási időszakban és azon túl „core facility” jelleggel működnek, azaz az egyes eszközök használata más egyetemi vagy külső felhasználók részére is elérhető. Ez, vagyis a közös használatú laboratóriumok létrehozása, a tudományos együttműködés kölcsönösen előnyös formája.

Az intézményi kapcsolatrendszer fejlesztését célzó tevékenységek a fenntarthatóság irányába mutatnak, ugyanis a szervezett kutatási hálózatok kialakítása, a projektgenerálás, a jó megoldások adaptálása és a K+F eredmények disszeminációja az eredmények piaci hasznosítását, ipari támogatások bevonását segíti elő.



Elérhetőség

Semmelweis Kutatóegyetem

Projektiroda

Tudományos igazgató: Dr. Tóth Miklós

1123 Budapest, Alkotás u. 44. Új Épület 2. emelet

Telefon: +36-1-487-9200/61119

Email: hegeduse@tf.hu

