

## 1.

### A HSP 70 és a Toll-like receptor gén polimorfizmus kapcsolata a vese allograft hosszútávú túlélésével

A vesetranszplantátumok hosszú távú túlélése az elmúlt évtizedekben számottevően nem változott és továbbra is a beültetett graftok kis része éli túl a 15 évet.

Tanulmányunkban a *HSPA1A* G(190)C, *HSPA1B* A(1267)G és a *TLR4* A(299)G polimorfizmusait vizsgáltuk 15 éve jól működő grafftal élő, (Tx15), frissen transzplantált (Tx), illetve akut kilökődési reakciót elszenvedett (AR) felnőtt betegek és egészséges kontrollok DNS mintáin.

Kimutattuk, hogy a *HSPA1B* (1267)AA ritkábban (P=0.02 vs. Tx; P=0.004 vs. kontroll), a *HSPA1B* (1267)GG genotípus gyakrabban (P= 0.005 vs. Tx; P= 0.002 vs. kontroll) fordult elő Tx-ben, mint Tx15-ben és kontrollokban. A *TLR4* (299)AG ritkábban fordul elő Tx-ben, mint Tx15-ben (P=0.02), és a *TLR4* (299)G allél prevalenciája is ritkább ebben a csoportban Tx15-höz (P=0.02) viszonyítva.

A *HSPA1B* (1267)AA és a *TLR4* (299)AG genotípus nagyobb gyakorisága a Tx15 populációban felveti, hogy az AA genotípusú egyedekben a HSP72 kifejezettebb citoprotektív hatása, illetve a *TLR4* (299)AG hordozókban a csökkent proinflammatorikus válasz hozzájárulhat a vesetranszplantátumok jobb hosszútávú túléléséhez.

*Association between heat shock protein 70s and Toll-like receptor polymorphisms with long-term renal allograft survival.* [Fekete A](#), [Viklicky O](#), [Hubacek JA](#), [Rusai K](#), [Erdei G](#), [Treszl A](#), [Vitko S](#), [Tulassay T](#), [Heemann U](#), [Reusz G](#), [Szabo AJ](#). *Transpl Int.* 2006 19:190-196. **Impact faktor: 1,295**

## 2.

### Kapcsolat az *IL-6* polimorfizmus és az 1-típusú diabetes mellitus kialakulásakor észlet életkor között a *TNF $\alpha$* és az *IL-1 $\beta$* polimorfizmus jelenlétéken függvényében.

T1DM kialakulásában számos immunmediátor játszik kulcsszerepet. Korábbi vizsgálataink igazolták, hogy az Interleukin (IL)-1 $\beta$ , és a tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  részt vesz a pancreas  $\beta$ -sejtek autoimmune destrukciójában, míg az IL-6 gátolja TNF $\alpha$  szekréciót és ezért védő hatása van. Vizsgálatainkkal azt kívántuk tisztázni, hogy a három cytokine SNP polimorfizmusa (*IL-6* gén G(-174)C, *TNF $\alpha$*  gén G(-308)A és *IL-1 $\beta$*  gén C(3954)T) hogyan alakul 165 diabeteses (átlag életkor 17 év) gyermek életkorával a betegség jelentkezésének idején. A várakozásainknak megfelelően az eredmények azt mutatták, hogy a betegség kialakulásakor az életkor szignifikánsan különbözött a különböző gén polimorfizmust mutató csoportok között. *IL-6* gene G(-174)C polimorfizmus vizsgálatánál betegeknél kialakulásakor az életkor 8, 6 és 4.5 év volt GG, GC and CC genotípus esetén. A *TNF $\alpha$*  és az *IL-1 $\beta$*  polimorfizmust is figyelembe véve az *IL-6* (-174)CC genotípusban háromszoros a rizikónövekedése a betegség 6 éves kor alatti kialakulásának mint a (-174)G alléllal rendelkező betegcsoportnak ha a betegnek a *TNF $\alpha$*  (-308)A vagy az *IL-1 $\beta$*  (3954)T allelje van, melyek magas TNF $\alpha$  és magas IL-1 $\beta$  produkcióval járó genotípusok. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a magasabb proinflammatorikus cytokine (TNF $\alpha$  és IL-1 $\beta$ ) szint magasabb IL-6 produkcióval jár (-174)G allél hordozókban, mely megelőzi a pancreas  $\beta$ -sejtek autoimmun károsodását és a T1DM kialakulását.

*Association between IL-6 polymorphism and the age at the onset of type 1 diabetes. Epistatic influences of the TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$  polymorphisms.* Hermann Cs., Krikovszky D, Füst G, Kovács M, Körner A, Szabó A, Vannay Á, Madácsy L *Eur Cytokine Netw.* (közlésre elfogadva) . **Impact faktor: 1,747**

### 3.

#### **Vaszkuláris endoteliális növekedési factor és angiopoietin2 polimorfizmusok vizsgálata retinopátiás koraszülöttekben**

A koraszülöttek retinopátiája (ROP) az éretlen, kis súlyú koraszülöttek megbetegedése. A ROP patogenezisében alapvető szerepet játszik a hipoxia indukálta patológias érújdonképződés.

A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) és az angiopoietin2 (Ang2) hipoxia-indukált angiogenetikus faktorok. A ROP patomechanizmusában betöltött központi szerepüket az irodalomban több közlemény alátámasztja.

A VEGF génjének számos polimorfizmusa ismert, ezek közül néhány befolyásolja a termelődő VEGF mennyiségét. Egy korábbi vizsgálatunkban igazoltuk a VEGF G<sup>+405</sup>C funkcionális polimorfizmus és a ROP kialakulása közötti kapcsolatot. Bár a VEGF C<sup>-2578</sup>A SNP-ről is kimutatták, hogy hatással van a VEGF szintézisére, ROP-ban betöltött szerepét eddig még nem vizsgálták. Az Ang2 promotor régiójában szintén több polimorfizmus található. Bár az Ang2 szerepét a ROP kialakulásában igazolták, nincs adat az Ang2 polimorfizmusok előfordulásáról ebben a körképben.

Kutatási munkánk során arra keresünk választ, hogy van-e összefüggés a VEGF C<sup>-2578</sup>A illetve az Ang2 G<sup>-35</sup>C polimorfizmusok jelenléte és a ROP kockázata között.

Eredményein szerint mind a VEGF C<sup>-2578</sup>A, mind az Ang2 G<sup>-35</sup>C polimorfizmusok esetén teljesült a Hardy-Weinberg szabály a négy vizsgált csoportban (kezelt és kezeletlen csoport, 4-5 ROP stádiumú csoport és nem ROP-os koraszülött/1-3 ROP stádiumú csoport). Nem volt különbség a mutáns allél gyakoriságában és a genotípusok megoszlásában a kezelt és a kezeletlen csoport között. (1. Táblázat)

A VEGF<sup>-2578</sup>A allél szignifikánsan ritkábban fordult elő a 4-5 ROP stádiumú fiúk között a nem ROP-os koraszülött/1-3 ROP stádiumú fiúkhoz képest (p=0.044, adjusztált odds-ratio [range]:0.26 [0.07-0.96]).

*Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and angiopoietin2 in retinopathy of prematurity. I. Bányász, G Bokodi, Á.Vannay, B. Szebeni, B. Vásárhelyi, T. Tulassay, A. Szabó: Molecular Human Reproduction ( közlésre elfogadva) . Impact faktor: 3,072*

### 4./

#### **A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) gén polimorfizmusainak szerepe preeclampsziában**

Számos irodalmi adat alátámasztja a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) szerepét a preeclampsia kialakulásában. A placentáció során a VEGF központi szerepet játszik a vaszkuláris remodelling és a cytotrophoblasztok túlélésének a szabályozásában. Munkánk során azt vizsgáltuk, hogy a VEGF genetikai polimorfizmusai befolyásolják-e a preeclampsia kialakulását és lefolyását.

87 súlyos preeclampsziás nullipara terhes nőt vontunk be a vizsgálatba. A VEGF G<sup>+405</sup>C és VEGF C<sup>-2578</sup>A polimorfizmusokat PCR-RFLP módszerrel határoztuk meg. Kontrollcsoportként 96 egészséges terhes nő polimorfizmusait vizsgáltuk meg.

A VEGF<sup>+405</sup>G allél a preeclampsziás nőkben ritkábban fordult elő, mint a kontroll csoportban (p= 0,039). A VEGF<sup>-2578</sup>A allélt hordozó beteg nőkben a preeclampsia tünetei

közül a hipertónia ( $p=0,014$ ,  $B=-1,64$ ), valamint a proteinuria ( $p=0,003$ ,  $B=-1,64$ ) korábban jelentkeztek, mint a VEGF<sup>-2578</sup> C allélt hordozó betegek esetében.

Eredményeink azt mutatják, hogy a VEGF<sup>+405</sup> G allél jelenlétének talán protektív szerepe van a súlyos preeclampsia kialakulásában. A VEGF<sup>-2578</sup> A allél jelenléte módosíthatja a preeclampsia kórlefolását.

*Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe preeclampsia. Bányász I., Szabó Sz., Bokodi G., Vannay Á., Vásárhelyi B., Szabó A., Tulassay T., Rigó J. Molecular Human Reproduction (közlésre elfogadva) 2006-ban . Impact faktor: 3,072*

## 5./

### **A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) gén polimorfizmusainak kapcsolata a congenitális szívhibákkal**

A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) központi szerepet játszik a szív fejlődése során. Vizsgálatunk során a VEGF funkcionális polimorfizmusainak a veleszületett szívfejlődési rendellenességekkel (CHD) való kapcsolatát vizsgáltuk.

Összesen 102 CHD-s és 112 egészséges újszülött DNS mintáit vizsgáltuk meg. A minták genotipizálását PCR-RFLP-vel (VEGF G<sup>+405</sup>C), illetve real-time PCR segítségével (VEGF T<sup>-460</sup>C) végeztük el.

A VEGF<sup>-460</sup>C allél előfordulási gyakorisága hasonló volt az általunk vizsgált csoportokban. Azonban a VEGF<sup>+405</sup>C allél előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt a kontroll populációban mint a CHD betegek között (0.21 vs 0.42,  $p<0.001$ ). A<sup>+405</sup>GC és a<sup>+405</sup>CC genotípus együttes előfordulása fokozott rizikót jelentett a CHD szempontjából (OR: 1.45 95% CI 1.10 to 1.92 and 2.94 95% CI 1.43 to 6.04).

A<sup>+405</sup>GG genotípus alacsonyabb CHD rizikóval társult (OR: 0.59, 95% CI 0.44 – 0.80) a VEGF<sup>-460</sup>CT/<sup>+405</sup>CC allélek együttes előfordulása csak a CHD-sek között fordult elő (0 vs. 13%, OR: 2.26 95% CI 1.93 to 2.64). A<sup>-460</sup>TC/<sup>+405</sup>GG allélek együttes előfordulása viszont a kontroll csoportban volt gyakoribb (32% vs. 16%, OR: 0.58 95% CI 0.37 to 0.89).

Vizsgálataink a VEGF gén polimorfizmusainak a CHD rizikójában betöltött szerepét támasztja alá.

*Single nucleotide polymorphisms of VEGF gene are associated with risk of congenital valvuloseptal heart defects. Á. Vannay, B. Vásárhelyi, M. Környei, A. Treszl, G. Kozma, T. Tulassay, E. Sulyok, AHJ. (Közlésre elfogadva) . Impact faktor: 3,681*

## 6./

### **Az IGF-I receptor gén polimorfizmusának kapcsolata a koraszülöttek retinopátiájával**

A koraszülöttek retinopátiája (ROP) súlyos, akár vaksághoz vezető megbetegedés. Az inzulin szerű növekedési faktor I (IGF-I) nélkülözhetetlen a retina normális vaszkularizációja során. A születést követő alacsony IGF-I szintek ismertén elősegítik a ROP kialakulását. Az IGF-I hatásait az IGF-I receptor (IGF-IR) közvetíti, amely aktivációja egyúttal az IGF-I szint csökkenését is előidézi. Az IGF-IR G<sup>+3174</sup>A genetikai polimorfizmusáról már korábban kimutatták, hogy alacsony IGF-I szinttel jár együtt. Mi ennek a genetikai polimorfizmusnak a szerepét vizsgáltuk a ROP kialakulásában.

Vizsgálatainkba összesen 108 lézer vagy krioterápiával kezelt ROP-os koraszülöttet vontunk be (ROP stage 2+ or 3 (n = 91) or had a ROP stage 4 or 5 (n = 17). Ezen betegek IGF-1 G<sup>+3174</sup>A genotípusának eloszlását 120 ROP 1-es vagy 2-es stádiumában szenvedő koraszülöttek genotípus eloszlásához viszonyítottuk. A betegek mintáiból PCR-RFLP-vel határoztuk meg az IGF-1 G<sup>+3174</sup>A genotípusának eloszlását.

Az IGF-1R G<sup>+3174</sup>A polimorfizmuának prevalenciájában nem volt különbség az általunk vizsgált csoportok között.

Eredményeink nem támasztják alá azt a hipotézist miszerint az IGF-1R G<sup>+3174</sup>A polimorfizmusa befolyásolja a ROP kimenetelét.

*Lack of association between insulin-like growth factor I receptor G(+3174)A polymorphism and retinopathy of prematurity. Balogh A, Derzbach L, Vannay A, Vasarhelyi B. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005 Dec 14;14:1-4. . Impact faktor: 0,8*

7./

### **A koraszülöttek retinopáthiájának pathogenesisise és genetikai alapja.**

A retinopátia (ROP) elsősorban a kis súlyú koraszülötteket érintő vazoproliferatív megbetegedés. A ROP az 1250g alatti születési súlyú koraszülöttek mintegy 50%-át érinti, közülük minden tizedik koraszülöttben súlyos, a látást veszélyeztető korforma alakul ki. Érdekes tapasztalat, hogy a súlyos ROP azonos ellátási körülmények között, bizonyos koraszülöttekben regrediál, míg másokban vaksághoz vezet. Erre e megfigyelésre az egyes koraszülöttek közti genetikai különbségek jelenthetik az egyik magyarázatot. Bár a ROP kialakulásának legfontosabb rizikótényezői az alacsony születési súly a koraszülöttség, illetve az alkalmazott oxigénterápia hossza, mégis számos jel utal a genetikai faktorok jelentőségére. A ROP gyakrabban fordul elő a fehér populációban, illetve a fiú koraszülöttek esetében. A genetikai polimorfizmusok befolyásolhatják olyan gének (vaszkuláris endotheliális növekedési faktor) működését melyeknek központi szerepe van a ROP pathomechanizmusában. Ezen genetikai polimorfizmusok szerepének feltárása a ROP pathomechanizmusának jobb megértéséhez segíthet hozzá, illetve ezen polimorfizmusok rutinszerű tesztelése a segíthet a fokozott rizikójú egyének korai azonosításában.

*Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. Csak K, Szabo V, Szabo A, Vannay A. Front Biosci. 2006 Jan 1;11:908-20. . Impact faktor: 3,226*

8./

### **Az angiogenesis regulációja a vese ischemia/reperfúzióban normotenzív és hipertenzív patkányban: a tacrolimus szerepe**

Vizsgálataink során a proangiogenikus növekedési faktorok szerepét vizsgáltuk hiper- és normotenzív patkányok iszkémia/reperfúziós károsodása kapcsán.

Kísérleteinket renint túlermelő [TGR (mREN-2)-27] transzgén, illetve Hannover Sprague-Dawley (SD) patkányokon végeztük el.

Az állatokat 12 héten át kezeltük tacrolimus-szal (im. TAC, 0.1 mg/kg/nap) vagy placeboval.

A 12 hét elteltével az állatok veséjét eltávolítottuk és azon hisztológiai, immunhisztológiai és RT-PCR vizsgálatokat végeztünk.

A placebóval kezelt állatokhoz képest mind a hipertenzív mind a normotenzív tacrolimus-szal kezelt állatokban fokozott proteinuria és glomeruloszklerózis alakult ki. A TGR patkányok veséjében az SD állatokhoz képest fokozott bFGF immunreaktivitást találtunk. A tacrolimus kezelés fokozott bFGF termeléshez vezetett. A TGR patkányok posztisztkémiás vese-glomerulusában a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) immunreaktivitása a kontroll állatokéhoz képest fokozott volt. A tacrolimus kezelt TGR patkányok posztisztkémiás veséjének VEGF mRNS expressziója fokozott volt mind a kezeletlen mind a nem iszkémizált állatokéhoz képest; azonban érdekes módon nem volt különbség a kezelt és nem kezelt SD patkányok mintái között.

A proangiogenikus növekedési faktorok szerepének tisztázása további vizsgálatokat igényel.

*Regulators of angiogenesis in renal ischemia/reperfusion injury in normotensive and hypertensive rats: effect of tacrolimus. Rajnoch J, Lodererova A, Szabo A, Honsova E, Vannay A, Bloudickova S, Matl I, Viklicky O. Transplant Proc. 2005 Jan-Feb;37(1):352-4. Impact faktor: 0,511*

### **A Galectin-1 szintjének emelkedését részben a hisztamin befolyásolja az asztma állatkísérletes rendszerében**

A Galectin-1 (Gal-1) molekuláról kimutatták, hogy alapvető szerepet tölt be az immunológiai és a gyulladási folyamatokban, amelyek egyben az asztma pathomechanizmusában is kulcsfontosságúak. A Gal-1-ről továbbá megállapították, hogy befolyásolja a hízósejtekből felszabaduló hisztamin mennyiségét.

A Gal-1 asztmában betöltött szerepeinek vizsgálatához, valamint a Gal-1 és hisztamin közötti kapcsolat feltárásához ovalbuminnal (OVA) szenzitizált vad típusú (WT) és hisztidin dekarboxiláz „génkiütött” (HDC KO) egerek tüdejéből és a bronchoalveoláris lavage sejtjeiből meghatároztuk Gal-1 szintet. A hisztamin Gal-1 szintézisre gyakorolt in vitro hatásának elemzéséhez lipopoliszachariddal (LPS) stimulált J774.2 alveoláris makrofágokat használtunk.

Az OVA kezelés hatására a tüdő Gal-1 szintje megemelkedett, bár szignifikáns különbség csak a WT egerekben volt kimutatható. Míg a WT egerekben az alveoláris makrofágok Gal-1 szintje nem változott, a HDC KO állatokban megemelkedett az OVA indukciót követően. Az LPS-stimulált J774.2 sejtek Gal-1 tartalma emelkedett volt a stimulálatlan sejtekhez képest, különösen akkor, ha az LPS-t  $\alpha$ -fluorometil hisztaminnal (FMH) együttesen alkalmaztuk, amely gátolja a HDC-t.

Eredményeink szerint a Gal-1 fontos szerepet tölthet be az asztma pathomechanizmusában, és a hisztamin szabályozó szerepet láthat el az alveoláris makrofágok Gal-1 termelésében.

*Elevation of Galectin-1 is controlled by histamine in a murine model of allergic asthma  
GT. Kozma, É Pállinger, Et Buzás, Zst Komlósi, Cs Ádori, A Nagy, B Szebeni, G Bokodi, T Kerényi, Cs Szalai, A Falus, A Szabó, T Tulassay, Á. Vannay (elbírálás alatt, 2006)*

9./

### **A 25(OH)-vitamin D szint és a csont metabolismus haemodializált betegekben**

Annak ellenére, hogy egy sor bizonyíték van arra, hogy a 25(OH)D<sub>3</sub> szint összefügg a csontok állapotával, mégsem fordítanak elég figyelmet a klinikai gyakorlatban a vesebetegek vitamin D statusának kontrollálására. Vizsgálataink során felmértük a

Haemodialízis kezelésben részesülő betegek D vitamin státuszát, a mellékpajzsmirigy funkciót, a csontátépülést és a csont tömegét és struktúráját. 69 haemodializált betegnél a csontsűrűséget DEXA módszerrel és kvantitatív csont ultrahanggal határoztuk meg. 59 % A betegeknek 59%-nál 20 nmol/l alatti szérumban 25(OH)D<sub>3</sub> szintet találtunk, mely szignifikáns D vitamin hiányt igazolt. A 25(OH)D<sub>3</sub> szint negatív korrelációt mutatott a parathormon szinttel, míg a csont ásványianyag denzitással (BMD) pozitív korréláció állt fenn.

*Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis* | Mucsi, C. Almási, G Deák, A Marton, C Ambrus, K Berta, P Lakatos, A Szabó, C. Horváth *Clinical Nephrology* 64: No4/2005 (288-294). **Impact faktor: 1,316**