

A csontvelői eredetű őssejtek megjelenése az ép vastagbélhámiban és a gyulladást követő hámregenerációban

VALCZ GÁBOR¹ ■ KRENÁCS TIBOR DR.² ■ SIPOS FERENC DR.¹
 WICHMANN BARNABÁS¹ ■ TÓTH KINGA DR.¹ ■ LEISZTER KATALIN DR.¹
 BALOGH ZSÓFIA² ■ CSIZMADIA ANNAMÁRIA²
 HAGYMÁSI KRISZTINA DR.¹ ■ MÚZES GYÖRGYI DR.¹ ■ MASSZI TAMÁS DR.⁴
 MOLNÁR BÉLA DR.^{1,3} ■ TULASSAY ZSOLT DR.^{1,3}

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Belgyógyászati Klinika,
² I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

³Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Munkacsoport, Budapest

⁴Fővárosi Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet,
 Hematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

A vastagbél gyulladással járó regenerációban csontvelői eredetű mesenchymalis őssejtek (MSC) is részt vehetnek. Ezek a sejtek a vastagbél hámrétegébe vándorolnak, ahol hámsejtté érnek, vagy megtartva őssejttulajdonságaikat, utódsejteket hoznak létre. Az MSC-sejtek feltehetően a lymphoid aggregátumok területén lépnek ki az erekből, majd innen vándorolnak a környező cryptákba. Vándorlásuk során a szöveti mikroenvironment hatására megváltoznak. *Célkitűzés:* Munkánkban a csontvelői őssejtek vastagbélhámiba épülésének jellegzetességeit vizsgáltuk egészséges és gyulladással járó mintákban. Megvizsgáltuk a lymphoid aggregátumok szerepét is a hámréteg regenerációjában. *Anyagok és módszerek:* Tanulmányunkhoz férfi donor csontvelővel átültetett nők vastagbélből származó biopsziás mintákat használtunk fel. A mintákon először nemi kromoszómákat mutattunk ki *fluoreszcens in situ hibridizációval* (FISH), majd a metszeteket digitálisan archiváltuk, ez után CD45 és cytokeratin (CK) kettős fluoreszcens immunhisztokémiai (IF) jelölést végeztünk. A metszeteket ismételt digitalizáltuk, a mintákat virtuális mikroszkóp (Mirax Viewer) segítségével párhuzamosan értékeltük. *Eredmények:* A crypták hámrétegébe beépülő Y-FISH-pozitív, CD45-negatív potenciális MSC-sejtek száma lényegesen magasabb (szignifikáns) emelkedést ($p = 0,002$; $p = 0,003$) mutatott (1,075%) a lymphoid aggregátumok környezetében, mind a normális vastagbélhámhoz (0,027%), mind az enyhe gyulladással járó (0,045%) mintákhoz képest. *Következtetés:* Adataink arra utalnak, hogy a szöveti őssejtek kapacitása elégséges a kismértékű gyulladással járó regenerációjához. Az aszpecifikus gyulladás esetében azonban a hámrétegbe beépülő MSC-sejtek száma megnő, ezek funkcionáló hámsejtté érésük gyakoribb, mint az utódsejtek létrehozása. Eredményeink azt mutatják, hogy a lymphoid aggregátumok részt vesznek a hámregenerációs folyamataiban.

Kulcsszavak: hámregeneráció, mesenchymalis őssejt, vastagbélgyulladás

Appearing of bone marrow derived stem cells in healthy and regenerating colonic epithelium

In the process of regeneration following colon inflammation mesenchymal stem cells (MSC) of bone marrow origin may also take part besides their local counterparts. These cells migrate in the colon epithelium where they may contribute to epithelial regeneration or form progeny for keeping up local stem cell pool. MSC cells probably leave circulation around lymphoid aggregates to then migrate into nearby crypts. During migration they change their phenotype upon the influence of local microenvironment. *Aims:* In this study epithelial migration and transition of bone marrow stem cells were examined. Samples from normal healthy individuals and from aspecific inflammation were used. The possible role of lymphoid aggregates in the epithelial regeneration was also studied. *Materials and methods:* Samples of normal colon (2) and those showing mild aspecific colitis (3) from female patients who were initially transplanted with male bone marrow were studied. First we detected gender chromosomes with fluorescent in situ hybridization (FISH) and the samples were archived with digital scanning. Then CD45 and cytokeratin (CK) double immunofluorescent reactions (IF) were made followed by digitalization again. Digitalized samples were estimated simultaneously with virtual microscopy (Mirax Viewer). *Results:* Significant elevation of CD45 negative/Y-FISH positive potential MSCs were found in

crypts locating to the neighborhood of lymphoid aggregates (1,075%) compared with both normal (0,027%, $p = 0,002$) and mild colitis (0,045%, $p = 0,004$) samples. *Conclusion:* Local stem cells probably have enough regeneration capacity in case of minor inflammation. However, in aspecific inflammation the number of MSCs contributing to epithelial regeneration was elevated, suggesting their facilitated contribution to the repair process with less probable forming of local stem cell progeny.

Keywords: colitis, epithelial regeneration, mesenchymal stem cells

(Beérkezett: 2009. július 21.; elfogadva: 2009. augusztus 16.)

Rövidítések

GALT = bélhez kapcsolódó lymphoid szövet; GVHD = graft versus host betegség; EMT = epithelialis-mesenchymalis átalakulás; IEL = intraepithelialis lymphocyták; MET = mesenchymalis-epithelialis átalakulás; MHC = fő hisztokompatibilitási komplex; MSC = mesenchymalis őssejt; SSEA-I = stádiumspecifikus antigén-I; TGF- β = transzformáló növekedési faktor- β ; TNF- α = tumornekrózis faktor- α

A vastagbél bélüregi határát egyrétegű hámszövet borítja, amely védelmet biztosít a behatoló kórokozókkal szemben [1, 2]. A hámréteg sejtjei az érés során a crypta alapi részétől a felszín felé vándorolnak, ahol apoptózis következtében elpusztulnak és a bélüregbe kerülnek. A vastagbél hámszejteinek újratermelődése fokozott őssejttevékenységet igényel. A folyamat során kialakulnak a szekréciót végző Paneth-, enteroendokrin- és kehelysejtek, valamint a felszívást végző hámszejtek [1, 2, 3]. A sejtek pótlása normális esetben a szöveti őssejtek feladata, amelyek számát a szervezet bizonyos keretek között képes változtatni [4]. Nagyobb mértékű szöveti sérülés, például gyulladással járó bélbetegség vagy graft versus host betegség (graft versus host disease, GVHD) esetében a szöveti eredetű őssejtek kapacitása már nem elegendő a tökéletes regenerációhoz, ekkor a csontvelői eredetű sejtek (például mesenchymalis őssejtek) segíthetik a gyógyulást [1, 5, 6].

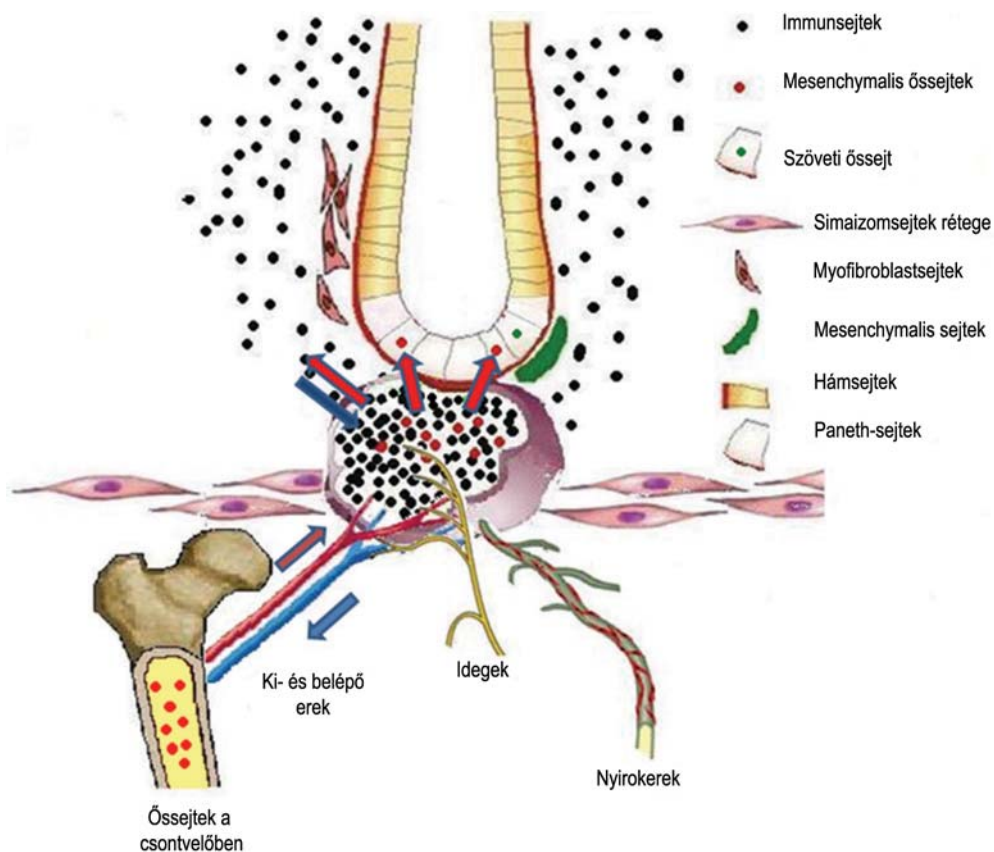
A mesenchymalis őssejtek (mesenchymal stem cell, MSC) 8–10 μm nagyságú, nagy sejtmagú és kevés citoplazmájú sejtek (*in vitro* kultúrákban) [7]. *Ex vivo* körülmények között számos sejtípus kialakulhat belőlük, így például csont-, porc-, zsír-, stromalis és hámszejtek [8]. Immunhisztokémiai kimutatásuk negatív (CD34, CD44, CD45, c-Kit, és major histocompatibility complex, MHC I és II) és pozitív (Flk-1, Sca-1, Thy-1, CD13, stádiumspecifikus antigén, I/SSEA-I, Musashi-1) jelzők (markerek) segítségével történhet [1, 7]. Az epithelium sérülésének következményeként ezek a keringő csontvelői őssejtek megnövekedett számban vándorolnak a vastagbél stromalis rétegébe [9]. Innen az MSC-sejtek egy kis része a hámrétegbe épül, ahol többségük elköteleződik, kehely-, Paneth-, enteroendokrin-, illetve hámszejté érik. Néhány sejt azonban továbbra is megtartja osztódási képességét. *Matsumoto és mtsai* által csontvelő-átültetett betegeken végzett, az egész emésztőrendszerre kiterjedő vizsgálatban, a Musashi-1 (őssejt-

specifikus mRNS-kötő fehérje) -pozitív sejteknek csak 0,08%-a volt Y-FISH-pozitív, tehát donor csontvelői eredetű, őssejt-tulajdonságú sejt [1].

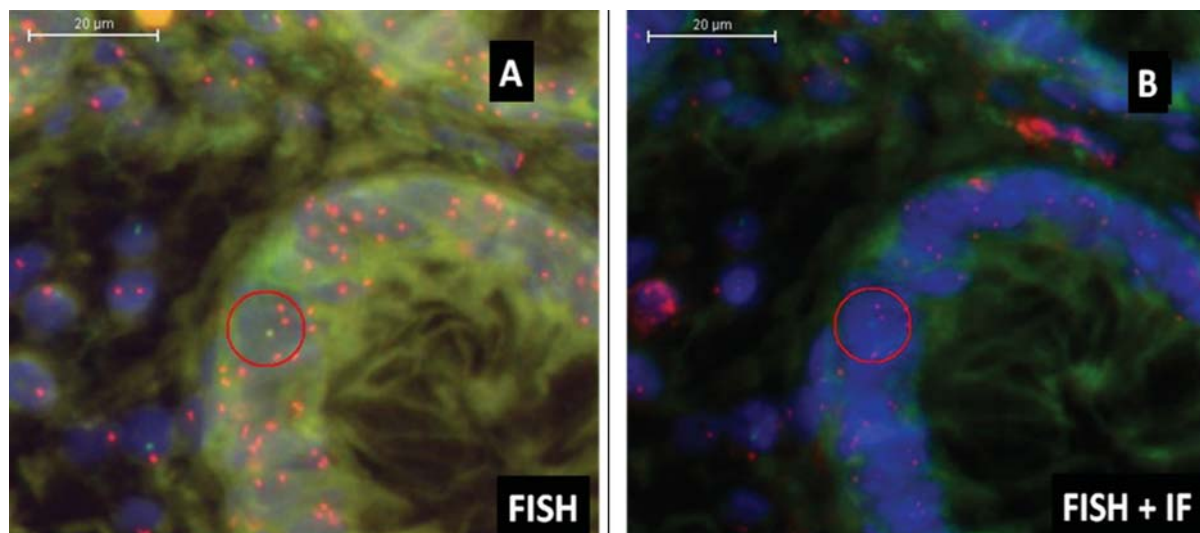
A mesenchymalis sejtek hámrétegbe történő kilépését mesenchymalis-epithelialis átalakulásnak (mesenchymal to epithelial transition, MET) nevezzük [10, 11]. A szervezetben fiziológias (például embrionális fejlődés) és patológias (például gyulladás, áttétképzés) körülmények között ennek a folyamatnak az ellentéte (epithelialis-mesenchymalis átalakulás/epithelial to mesenchymal transition, EMT) is végbemegy. Az átalakulások a szöveti mikrokörnyezet által termelt faktorok (például TGF- β , TNF- α , egyes endogén átíró tényezők) hatására mennek végbe [11, 12]. Az MSC-sejtek a hámrétegbe jutást követően az epithelialis sejtekre jellemző átalakuláson mehetnek keresztül (például cytokeratintermelés, funkcionális hámszejté differenciálódás) [1, 13]. *Vogelstein* elmélete szerint az őssejt mikrokörnyezetében található sejtek befolyásolják annak szaporodási tulajdonságait [14]. A feltételezést ebből a szemszögből vizsgálva felvethető, hogy a környezeti jelek (szignálok) nemcsak az őssejtek szaporodására hatnak, hanem az átalakulás irányának meghatározása révén befolyásolhatják az áttétképzést is.

A bélhez kapcsolódó lymphoid szövetek (gut-associated lymphatic tissue, GALT) elsődleges fontosságúak az immunreakciók kialakításában [15, 16], szerepük lehet azonban a hám gyógyulási folyamataiban is [17]. *Saxena és mtsai* tanulmányukban a hám gyógyulási folyamatait hasonlították össze, egészséges és Payer-plakkeltávolításon átesett patkányokban. Ez utóbbi esetben, a gyógyulás korai fázisában a kimetszett területekkel szomszédos crypták fejlődése rendellenesnek mutatkozott, a sebgyógyulási folyamatok lassabban zajlottak, a hámszejtek proliferációja csökkent [17]. Feltételezhető, hogy a lymphoid aggregátumok a regenerációban részt vevő sejtek (például: MSC) kilépési és tárolási helyeül szolgálhatnak, amelyek a gyulladással járó területre vándorolva részt vehetnek a gyógyulási folyamatokban (*1. ábra*).

Tanulmányunk során összehasonlítottuk a hámrétegbe épülő Y-FISH+, CD45-, potenciális MSC-sejtek számát egészséges és gyulladással járó mintákban, valamint az egészséges és a gyulladással járó lymphoid aggregátumokkal határos területein is.



1. ábra | Elméletünk szerint az MSC-sejtek kilépési/tárolási helyeként a lymphoid aggregátumok szolgálhatnak. A lymphoid aggregátumból kilépve a szöveti mikrokozonyhatására az össejtek a hámba vándorolnak, ahol hámszejtírányban érnek, vagy pedig össejtutódokká osztódnak

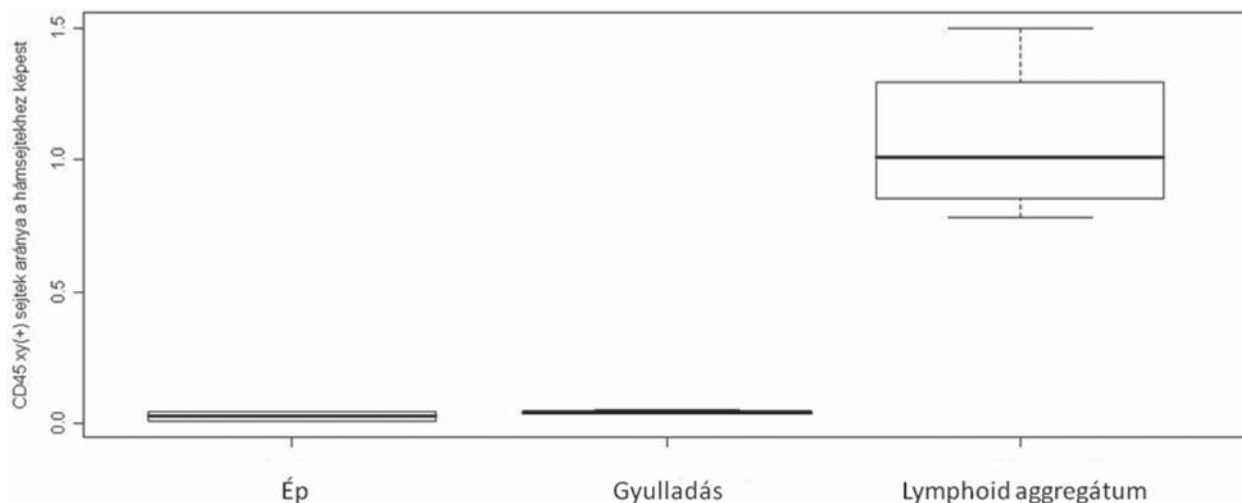


2. ábra | A hámba vándorló, donoreredetű csontvelői (CD45-, Y-FISH+) sejt (piros körök). A kromozómák jelölése (FISH) (A kép) után, ugyanazon a met-szetzen a CD45 és a cytokeratin (CK) fluoreszcens immunhisztokémiai (IF) kimutatást végeztünk el (B kép) – 70-szeres nagyítás. Az MSC-sejteket, illetve az elkötelezett hámszejteket CD45-negativitásuk és Y-FISH-pozitivitásuk alapján azonosítottuk

Anyagok és módszerek

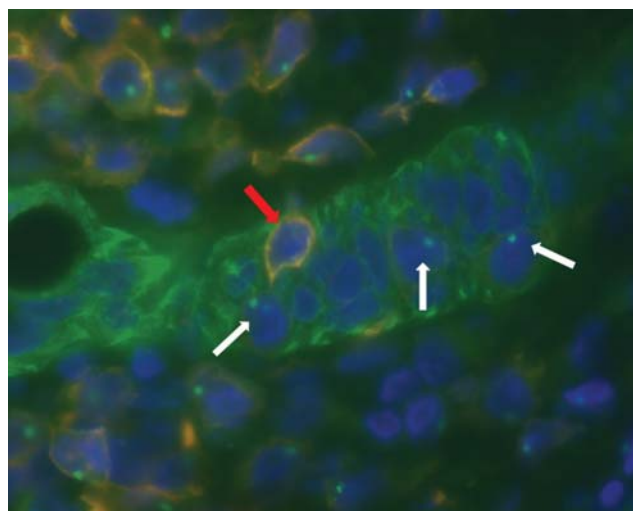
Férfi csontvelővel átültetett nők vastagbél-tükrözése során szigmabélből és a rectumból származó biopsziás mintákat használtunk fel. A betegek életkora 34–52 év közé esett. A csontvelő-transzplantációk óta eltelt idő

1 és 11 év között változott, javallatukat akut myeloid leukaemia (AML), akut lymphoid leukaemia (ALL), krónikus myeloid leukaemia (CML), illetve non-Hodgkin-lymphoma (NHL) képezte. A szövettani vizsgálat során a formalinban fixált, paraffinba ágyazott mintákból 4 µm vastagságú metszeteket készítettünk. Deparaffinálást és



3. ábra A CD45-, Y-FISH+ sejtek aránya az egészséges, a gyulladásos mintákban, valamint a lymphoid aggregátumok közelében található crypták hámrétegében

rehidrált követően TRIS-EDTA pufferes (pH 9,0) antigénfeltárás következett (mikrohullámú antigénfeltárás, 10 perc, 900 W teljesítmény, majd 40 perc, 300 W teljesítmény). Ez után *fluoreszcens in situ* hibridizációs (FISH) jelölést végeztünk az X- és Y-kromoszómák centromerájára specifikus alfa-szatellita próbakeverékkel (SpectrumOrange, illetve SpectrumGreen jelölés; Vysis, Downers Grove, Amerikai Egyesült Államok). A denaturációt 85 °C-on 10 percig, a hibridizációt 37 °C-on egy éjszakán át végeztük. A sejtmagokat DAPI-t tartalmazó fedőanyaggal (Vectashield mounting medium with DAPI, Vector Laboratories, Burlingame, Amerikai Egyesült Államok) festettük. A tárgylemez lefedése után a metszetet digitálisan archiváltuk (Mirax Scan, szoftververzió 1.11.25.0), majd eltávolítottuk a fedőlemezt és mosást követően 1%-os BSA-oldat segítségével blokkoltuk az aspecifikus kötőhelyeket. Ez után monoklonális egér-anticytkeratin (1:1, Miltényi Biotec, Bergish Gladbach, Németország) és anti-CD45 (clone:2 B11+PD 7/26, 1:100, Leukocyta Common Antigen, M0701, DakoGlostrup, Dánia) elsődleges ellenanyagokkal a mintákat szobahőmérsékleten 60 percig inkubáltuk. A CD45-jelölés esetében másodlagos jelölőanyagként Alexa Fluor 546-ot (1:200, Invitrogen, Carlsbad, Amerikai Egyesült Államok) alkalmaztunk. További mosást követően magfestést végeztünk (Hoechst No. 33258, 1:1000, Sigma, St. Louis, Amerikai Egyesült Államok), majd újra lefedtük a tárgylemezeket. A tárgylemezeket digitálisan archiváltuk (Mirax Scan szoftververzió 1.11.25.0). Ennek eredményeképpen azonos tárgylemezről két, különböző információkat hordozó digitális tárgylemez készült. A metszetek kiértékelését párhuzamosan, digitális mikroszkóp (Mirax Viewer v.1,11,43,0) segítségével végeztük. A vizsgált személyek előzetes írásbeli felvilágosítást követően beleegyeztek a vizsgálatba, amelyet a 69/2008-as számon engedélyezett a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásügyi Bizottsága.



4. ábra CD45-, Y-kromoszómát tartalmazó sejtek a crypta osztódási zónájában. A CD45-, Y+ sejtek nagy száma összejtaktivitást jelezhet (fémér nyilak). Ezek a sejtek a bevándorló összejt leánysejtjeinek tartott sejtek, jól megkülönböztethetők az intraepithelialis lymphocytáktól (piros nyíl). Fluoreszcens mikroszkópos felvétel, 100-szoros nagyítás

Eredmények

Vizsgálatunk során a férfi donorból származó csontvelővel átültetett nőbetegek mintáiban a hámsejtek elsősorban XX-kromoszómákat tartalmaztak. Nem találtunk olyan mintával, amelyben a férfi csontvelői eredetű (XY) sejtek nagymértékben megjelentek volna a crypta hámrétegében. A hámrétegben igen kis számban fordultak elő olyan CD45-negativitást és Y-FISH-pozitivitást mutató sejtek, amelyek elkülöníthetőek voltak a kiérett intraepithelialis lymphocytáktól (IEL) (2. ábra).

A CD45-, Y-FISH+ sejtek számát összehasonlítottuk egészséges és gyulladásos mintákban. Ez utóbbi esetben a vizsgált területet a megemelkedett gyulladásos sejtszám alapján választottuk ki. A nagymértékű, immunsej-

tes aggregátumok jelentős része follicularis szerkezetű, másutt egyértelműek voltak a diffúz lymphoid aggregátumok. Mindkét esetben a gyulladást sejt Y-kromoszómát hordoztak, vagyis donoreredetűek voltak.

Bár a mérsékelt immunsejtes beszűrődést mutató gyulladást területeken is jelentős növekedést (0,045%) tapasztaltunk a hámba vándorló sejtek számában a normális mintákhoz képest (0,027%), a különbség statisztikailag nem volt értékelhető ($p = 0,995$), valószínűleg a minták kis száma miatt.

Megvizsgáltuk a mintában található lymphoid aggregátumok (nagy immunsejtsűrűségű, környezetüktől élesen elhatárolódó immunsejtes csoportosulások) közvetlen környezetében található cryptákban a CD45-, Y-FISH+ sejtek számát. Ezek a területeken az intraepithelialis donorsejtek száma, a kevésbé gyulladt területekhez képest is nagymértékben megnövekedett (1,075%), amely lényegességi szintet meghaladón (szignifikánsan) eltér a normális (0,027%, $p = 0,002$), valamint a gyulladást (0,045%, $p = 0,003$) mintákhoz képest (3. ábra). Az Y-FISH+ sejtek legtöbbször egyesével helyezkedtek el a hámrétegben. Két esetben találtunk a gyulladást góccok közelében egy crypta hámrétegében két CD45-, Y-FISH+ sejtet, továbbá sikerült egy 3 XY+ sejtből álló csoportosulást kimutatni egy, a vizsgált területén kívül fekvő crypta osztódási zónájában (4. ábra). Ez utóbbi esetben ezek a sejtek az MSC helyi szaporodására utalnak, hiszen ilyen mértékű, párhuzamos beáramlásuk nem valószínű.

Megbeszélés

A mesenchymalis ősz/progenitor sejtek szerepe ismert a vastagbélhám regenerációjában [1, 5, 6]. Vizsgálatainkban a férfi csontvelővel átültetett nöbetegek vastagbél-biopsziás mintáiban a hámba vándorló CD45-negatív, Y-kromoszómát hordozó őssejtek lényegesen gyakrabban fordultak elő diffúz gyulladást vagy lymphoid aggregátumok közelében. Ezek alapján feltételezhető, hogy a fokozott immunaktivitásra utaló diffúz vagy rendezett aggregátumok elősegítik a csontvelői eredetű (mesenchymalis) őssejtek megjelenését és részvételét a vastagbélhám regenerációjában.

A recipiens nőktől származó vastagbélminták hámsejtjei XX-kromoszómákat tartalmaztak, tehát cryptáknak hámrétege nem cserélődött ki a férfidonor-eredetű (XY) sejtekre. Ez a tény arra utal, hogy ha nem éri nagyobb mértékű sérülés a vastagbél falát, a szöveti őssejtek az átültetés után évekkel is biztosítani tudják a hámsejtek újratermeléséhez és a kismértékű regenerációhoz szükséges utódsejteket. *Matsumoto és mtsai* számos beteg (GVHD, nyelőcső-, vastagbélgyulladás) és egészséges mintát tanulmányozva kis számban figyeltek meg Y-kromoszómájú, egymás szomszédságában elhelyezkedő sejteket [1]. Ez a tény és ezen sejtek kismértékű Musashi-1-kifejeződése arra utalhat, hogy a sejtek ritkán osztódnak, hámsejtirányú érésük gyakoribb jelenség. Ezt

vizsgálatunk is alátámasztotta, jöllehet, az egyik crypta osztódási zónájában három egymás közelében elhelyezkedő Y-kromoszómájú sejtet találtunk, amelyek csontvelői eredetű őssejt osztódásából származhattak.

A gyulladást folyamatok és a hámba regenerációjának időbeli lefutása még nem ismert. Valószínűleg a hámsejt-éző és az osztódó MSC-sejtek egymáshoz viszonyított aránya változhat meg a gyulladást mikrokörnyezet hatására (például nagyobb mértékű szöveti károsodást követő, gyors regeneráció során). Így a mesenchymalis őssejtek utódsejttermelésükkel hatékonyabban vehetnek részt a hámréteg regenerációjában.

A hámban található CD45-, Y-FISH+ sejtek számának nagymértékű növekedése az aggregátum környezetében található cryptákban arra utal, hogy az aggregátumoknak fontos szerepe lehet a hámba regenerációs folyamataiban.

Számos állatkísérlet eredménye szerint a mesenchymalis őssejtek keringésbe jutása felgyorsítja a gyulladástos betegséggel összefüggésbe hozható regenerációs folyamatokat, csökkentik a klinikai tüneteket [18, 19]. A csontvelői eredetű, mesenchymalis őssejtek regenerációs folyamatainak feltérképezése segíthet új kezelési módszerek kialakításában.

Irodalom

- [1] *Matsumoto, T., Okamoto, R., Yajima, T. és mtsai*: Increase of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells during regeneration in the human intestine. *Gastroenterology*, 2005, 128, 1851–1867.
- [2] *Van der Flier, L. G., Clevers, H.*: Stem cells: Self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev. Physiol.*, 2009, 71, 241–260.
- [3] *Ricci-Vitiani, L., Pagliuca, A., Palio, E. és mtsai*: Colon cancer stem cells. *Gut*, 2008, 57, 538–548.
- [4] *Marshman, E., Booth, C., Potten, C. S.*: The intestinal epithelial stem cell. *Bioessays*, 2002, 24, 91–98.
- [5] *Barry, F. P., Murphy, J. M.*: Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2004, 36, 568–584.
- [6] *Okamoto, R., Yajima, T., Yamazaki, M. és mtsai*: Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract. *Nat. Med.*, 2002, 8, 1011–1017.
- [7] *Jiang, Y., Jahagirdar, B. N., Reinhardt, R. L. és mtsai*: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, 2002, 418, 41–49.
- [8] *Tanaka, F., Tominaga, K., Ochi, M. és mtsai*: Exogenous administration of mesenchymal stem cells ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis via anti-inflammatory action in damaged tissue in rats. *Life Sci.*, 2008, 83, 771–779.
- [9] *Hayashi, Y., Tsuji, S., Tsujii, M. és mtsai*: The transdifferentiation of bone-marrow-derived cells in colonic mucosal regeneration after dextran-sulfate-sodium-induced colitis in mice. *Pharmacology*, 2007, 80, 193–199.
- [10] *Mani, S. A., Guo, W., Liao M. J. és mtsai*: The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, 2008, 133, 704–715.
- [11] *Radisky, D. C., LaBarge, M. A.*: Epithelial-mesenchymal transition and the stem cell phenotype. *Cell Stem Cell*, 2008, 2, 511–512.

- [12] *Bates, R. C., Mercurio, A. M.*: Tumor necrosis factor-alpha stimulates the epithelial-to-mesenchymal transition of human colonic organoids. *Mol. Biol. Cell.*, 2003, *14*, 1790–1800.
- [13] *Rubio, D., Garcia, S., De la Cueva, T. és mtsai.*: Human mesenchymal stem cell transformation is associated with a mesenchymal-epithelial transition. *Exp. Cell. Res.*, 2008, *314*, 691–698.
- [14] *Kinzler, K. W., Vogelstein, B.*: Landscaping the cancer terrain. *Science*, 1998, *280*, 1036–1037.
- [15] *Acheson, D. W., Luccioli, S.*: Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2004, *18*, 387–404.
- [16] *Forchielli, M. L., Walker, W. A.*: The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br. J. Nutr.*, 2005, *93*, 41–48.
- [17] *Saxena, S. K., Thompson, J. S., Sharp, J. G.*: Role of organized intestinal lymphoid aggregates in intestinal regeneration. *J. Invest. Surg.*, 1997, *10*, 97–103.
- [18] *Tanaka, F., Tominaga, K., Ochi, M. és mtsai.*: Exogenous administration of mesenchymal stem cells ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis via anti-inflammatory action in damaged tissue in rats. *Life Sci.*, 2008, *83*, 771–779.
- [19] *Khalil, P. N., Weiler, V., Nelson, P. J. és mtsai.*: Nonmyeloablative stem cell therapy enhances microcirculation and tissue regeneration in murine inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2007, *132*, 944–954.

(Valcz Gábor,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: valczg@yahoo.com)

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok
szakmai és továbbképző programjait,
az egészségüggyel, az orvostudománnyal
kapcsolatos **pályázatok felhívásait,**
ösztöndíj-felhívásait és
a kórházak, az egészségügyi intézmények
pályázati hirdetményeit
kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 20 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit
70 szó terjedelemig térítésmentesen
jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen,
a Budai.Edit@akkr.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy
a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.