

Immunológiai tényezők vizsgálata praeeclampsiában

Doktori tézisek

Dr. Halmos Amrita

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Molvarec Attila Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Varga Éva Ph.D., egyetemi tanársegéd
Dr. Wappler Edina, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Paulin Ferenc, az MTA doktora,
egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Keltai Katalin Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Siklós Pál, az orvostudomány kandidátusa,
osztályvezető főorvos

Budapest
2013

Bevezetés

A praeclampsia a terhesség súlyos szövődménye, melynek incidenciája világszerte 2-10 %. A fejlett országokban is vezető oka az anyai és magzati morbiditásnak és mortalitásnak egyaránt. Az intenzív kutatások ellenére a praeclampsia etiológiája és patogenezise még mindig nem kellően tisztázott. Egyre növekvő mennyiségű bizonyíték támasztja alá, hogy a terhességre adott fokozott anyai szisztémás gyulladásos válaszreakció, amelyet a hypoxiás és oxidatív stressznek kitett placentából származó gyulladásos anyagok váltanak ki, fontos szerepet játszik a betegség patogenezisében. A szisztémás gyulladásos reakció a fehérvérsejtek számának növekedésével és aktiválódásával, proteázok és pro-inflammatorikus citokinek termelésével, az endothelsejtek, trombociták, az alvadási és komplement rendszer aktiválódásával, valamint akut fázis fehérjék termelésével jár. A praeclampsia kialakulását mind genetikai, mind környezeti tényezők befolyásolják, ami a kórkép multifaktoriális kórereditére utal.

Az α_2 -Heremans–Schmid (α_2 -HS) glikoprotein (fetuin-A, AHSG) a marha fetuin humán homológja, egy nagyrészt a májsejtek által termelt plazmafehérje, mely a cisztein proteináz inhibitorok cisztatin “szupercsaládjába” tartozik. Az AHSG azon kevés negatív akut fázis fehérje közé tartozik, melyeknek szintézise a májban csökken az akut fázis reakció során. A fehérjének számos biológiai funkciója van, úgymint az osteogenesis és csontresorptio szabályozása, a felesleges mineralizáció megelőzése, valamint az inzulin receptor autofoszforylációjának és tirozin kináz aktivitásának gátlása. Emellett serkenti a fagocitózist és rendelkezik opszonin tulajdonságokkal is. A keringő AHSG szintek számos szöveti károsodással, infekcióval, gyulladással vagy malignitással járó állapotban csökkennek.

A praeclampsziára jellemző szisztémás gyulladásos reakció kialakulásában a Th1 és Th2 sejtek egyensúlyának felborulása mellett a regulátoros T sejtek prevalencia változásának szerepe is feltételezhető. A regulátoros T sejt populációk tovább csoportosíthatók intracelluláris és sejtfelszíni markerek alapján. Ezen Treg alcsoportoknak egyedi funkcionális jellemzőket tulajdonítanak, melyek különböző szerepet játszanak a gyulladásos reakció szabályozásában. Nemrég közölt tanulmányok igazolták, hogy a Treg sejtek kialakulásához szükséges FoxP3 a legtöbb CD4⁺ CD25⁺ T sejten és a CD4⁺ CD25⁻ T sejtek kis részén is expresszálódik. Továbbá a FoxP3

ektópiás expressziója szuppresszív funkciókat indukált perifériás CD4⁺ CD25⁻ T sejteken. Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a FoxP3 kulcsfontosságú a Treg sejtekben. A hagyományos CD4⁺ CD25^{magas} Treg alcsoport tovább osztható aktivált (CD4⁺ CD25^{magas} FoxP3^{magas}) és nyugvó (CD4⁺ CD25^{magas} FoxP3^{alacsony}) regulátoros T sejtekre. Mindkét alcsoport szuppresszív, de eltérnek proliferációs dinamikájukban és válaszkészségükben. A teljesen differenciált aktivált Treg sejtek válaszkészsége nagyobb, azonban gyorsabban pusztulnak el, míg a nyugvó Treg sejtek válaszkészsége limitált, de képesek proliferálni és fokozott FoxP3 expressziójú aktivált Treg sejtekké alakulni. Korábbi tanulmányok szerint a regulátoros T sejt populáció gyakorisága a legmagasabb értéket a második trimeszterben érte el, és folyamatos csökkenést mutatva a posztpartum időszakra a nem terhesekénél alig magasabb szintre esett. A praeclampsziában talált keringő Treg gyakoriságot illetően azonban az adatok nem egybeesőek.

A terhesség harmadik trimeszterében a terminális komplexek fokozott képződésével járó komplement aktiváció figyelhető meg, mely még kifejezettebb praeclampsziában, amit az aktivációs markerek szisztémás keringésben mért emelkedett szintje bizonyít. A fikolinok a természetes immunrendszer mintázatfelismerő molekulái, melyek a mikrobiális patogének, apoptotikus és nekrotikus sejtek felszínén található szénhidrátokhoz kötődnek. A trophoblast apoptosis jellemző normál terhességben, de fokozottan van jelen praeclampsziában, amikor necrosissal is szövődik. Kimutatták, hogy a fikolinok a praeclampsziás placentában az apoptotikus trophoblast sejtekhez kötődnek. Két elkülönülő úton hatnak: a MASP (MBL-asszociált szerin proteáz)-okkal együtt aktiválják a komplementrendszer lektin útját, valamint egy primitív opsonophagocytosis révén.

Célkitűzések

1. A praeclampsia kialakulásának pontos folyamata nem kellően tisztázott. A legújabb kutatások szerint a praeclampsia kialakulása során a természetes és adaptív immunrendszer aktiválódásával az anyai szervezetben szisztémás gyulladós reakció jön létre, melynek része az akut fázis reakció. Ennek során a pozitív akut fázis fehérjék plazmaszintje nő, míg a negatív akut fázis fehérjék plazmaszintje csökken. Ezért célunk volt, hogy nagyszámú egészséges terhes, valamint praeclampsias beteg bevonásával meghatározzuk a keringésben található negatív akut fázis fehérje (AHSG) és pozitív akut fázis fehérje (CRP) koncentrációját. Megvizsgáltuk továbbá a betegek klinikai jellemzőinek és laboratóriumi paramétereinek az összefüggését a szérum AHSG szintekkel, valamint az AHSG meghatározás diagnosztikus értékét praeclampsiaiban.
2. A terhességre specifikus immuntolerancia kialakulásában az immunrendszer aktivációját szabályozó sejteknek, ezen belül a regulátoros T sejteknek jelentős szerepe van. Mivel a praeclampsia jellemző folyamatok során az immunrendszer természetes és adaptív ága is fokozottabban aktiválódik az egészséges terhességhez képest, feltételezhető, hogy ebben a regulátoros T sejtek csökkent száma és funkciózavara is szerepet játszhat. A Treg sejtek immunreguláló szerepe azonban a különböző alcsoportok között is eltér. Ezért vizsgálatunk során meghatároztuk a CD4⁺ CD25-Foxp3⁺ Treg alcsoport perifériás gyakoriságát, és annak CD4⁺ CD25magas Foxp3⁺ Treg alcsoporttal való korrelációját egészséges és praeclampsias terhesek illetve nem terhes nők esetén. Szintén meghatároztuk az aktivált CD4⁺ CD25magas Foxp3magas Treg alcsoport arányát a Treg sejteken belül.
3. Az anyai szisztémás gyulladós válasz során az immunrendszer természetes ágának aktiválódásával a komplement rendszer is aktiválódik. Ezért tanulmányunk során megmértük egészséges nem terhes és terhes nők, valamint praeclampsias várandósok szérumában a komplement aktiváció szabályozásában jelentős szerepet játszó fikolin-2 és fikolin-3 szinteket. Emellett meghatároztuk a komplement aktiváció termékeit (C4d, C3a, SC5b9), az angiogén faktorokat (sFlt-1, PlGF), valamint az endothel aktiváció (von Willebrand faktor antigén), az endothel sérülés

(fibronektin) és a trophoblast-törmelék (szabad magzati DNS) markereit és azok viszonyát a keringő fikolin szintekhez.

Beteganyag és módszerek

A tanulmány résztvevői

Eset-kontroll vizsgálatunkban 93 praeclampsias és 127 normotónias, egészséges, szövődmenymentes terhességet viselő grávida részvételével vizsgáltuk a szérúm AHSG és CRP koncentrációkat, a plazma fikolin koncentrációkat vizsgáló tanulmányunkban 60 praeclampsias, 60 egészséges terhes és 59 egészséges nem terhes nőt vizsgáltunk, illetve a regulátoros T sejtek gyakoriságának vizsgálatában 20 praeclampsias, 20 egészséges terhes és 12 egészséges nem terhes nő vett részt. A vizsgált pácienseket a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának és a Kútvölgyi Klinikai Tömb Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályának páciensei közül választottuk. Az összes páciens a kaukázusi rasszba tartozott és Magyarország ugyanazon földrajzi régiójában lakott. A vizsgálatból kizártuk a többes terhességet viselőket, a krónikus hipertóniában, diabetes mellitusban, autoimmun betegségben, angiopathiában, vesebetegségben, anyai vagy magzati fertőzésben szenvedőket és a magzati fejlődési rendellenességgel szövődött terhességeket. A vérvétel minden páciensnél éhgyomor mellett történt, egyik terhesnél sem volt megindult szülés vagy burokrepedés észlelhető. Az egészséges nem terhes nők a menstruációs ciklus korai follikuláris fázisában voltak (a 3. és 5. ciklusnap között), és egyikük sem alkalmazott hormonális fogamzásgátlást.

Praeclampsiaként definiáltuk az emelkedett vérnyomást (≥ 140 Hgmm szisztolés és/vagy ≥ 90 Hgmm diasztolés vérnyomás ≥ 2 alkalommal legalább 6 óra különbséggel), mely a 20. terhességi hét után lépett fel korábban normotónias terhesek esetén, és amelyet szignifikáns proteinuria kísért (≥ 0.3 g/24 óra vagy $\geq 1+$ tesztesíkon húgyúti fertőzés nélkül). A szülést követő 12 héten belül az összes páciens vérnyomás értéke visszatért a normál tartományba. Súlyosnak tekintettük a praeclampsiat, ha az alábbi feltételek közül bármelyik fennállt: ≥ 160 Hgmm szisztolés vagy ≥ 110 Hgmm diasztolés vérnyomás, vagy ≥ 5 g/24h (vagy $\geq 3+$ tesztesíkon) proteinuria. Eclampsiaiban

vagy HELLP-szindrómában szenvedők nem kerültek beválasztásra. Korai kezdetű praeclampsianak tekintettük a 34. terhességi hét előtt (betöltött 20. és 33. terhességi hét között) kialakuló praeclampsziát. Méhenbelüli növekedési retardációt akkor diagnosztizáltunk, ha az újszülött születési súlya a magyar születési súlypercentilis adatok alapján a terhességi kor és nem szerinti 10 percentilis érték alatt volt.

A vizsgálati protokollt a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta, és minden páciensztől részletes tájékoztatás után írásos beleegyezést kaptunk. A kutatást a Helsinkii Egyezményben foglaltaknak megfelelően végeztük.

Laboratóriumi módszerek

Az anyai vérmintákat alkari vénából vettük natív, EDTA-s és nátrium-citrátos kémcsövekbe (BD Vacutainer, BD Biosciences, San Jose, CA, USA), majd szobahőmérsékleten 10 percig 3000 g-vel centrifugáltuk. A felülúszókat a mérések elvégzéséig -80 Celsius fokon tároltuk.

A szérumban CRP koncentrációkat ultraszenzitív, latex szemcsékkel érzékenyített immunturbidimetriás eljárással mértük Cobas Integra 800 automatán a gyártó által forgalmazott kittel (Roche, Mannheim, Németország, Cat. No. 20764930).

Az AHSG szérumszinteket radiális immundiffúziós módszerrel mértük meg, kecske anti-humán α_2 -HS glycoprotein IgG frakció (DiaSorin Inc., Stillwater, Minnesota, USA, Cat. No. 81931) alkalmazásával.

A regulátoros T sejtek meghatározásához a perifériás vér mononukleáris sejtjeit (PBMC) lítium-heparinos csőbe (BD Vacutainer, BD Biosciences, San Jose, CA, USA) levett friss vérből sűrűség-grádiens centrifugálással (Ficoll Paque, Amersham Biosciences AB, Uppsala, Svédország, 27 perc, 400 g, 22 °C) izoláltuk. A sejteket foszfát-pufferelt sóoldattal kétszer átmostuk, majd RPMI 1640 médiumban (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO, USA) szuszpendáltuk.

A PBMC sejteket 4 °C-on 30 percig PE Cy7-konjugált CD4 és APC-konjugált CD25 monoklonális antitestekkel (PharMingen, San Diego, CA, USA) inkubáltuk. Mosás után a sejteket Fixációs/Permeabilizációs oldattal fixáltuk, majd Permeabilizációs Pufferrel kezeltük a gyártó előírásának megfelelően (eBioscience, San

Diego, CA, USA). Ezután PE-konjugált FoxP3 monoklonális antitesttel (eBioscience) inkubáltuk 4 °C-on 30 percig. Mosást követően a sejteket BD FACSAria áramlási citométerrel (BD Biosciences) analizáltuk. 200000 sejtet rögzítettünk. A limfociták populációját a “Forward Scatter” és “Side Scatter” tulajdonságok alapján különítettük el a PBMC-n belül.

A fikolin-2 és fikolin-3 plazmaszinteket ELISA segítségével (Hycult Biotech, Uden, Hollandia, Cat. No. HK336 és HK340), automata ELISA analizátorral (Elisys UNO, Human GmbH, Wiesbaden, Németország), a használati útmutatónak megfelelően mértük meg. Az anyai plazma C4d, C3a és SC5b9 szintjeit Quidel ELISA kitekkel (San, Diego, California, USA, Cat. No. A008, A015 és A029) határoztuk meg.

A standard laboratóriumi paramétereket (klinikai kémia) automata analizátor segítségével gyári vizsgálati kitekkel határoztuk meg (Cobas Integra 800, Roche, Mannheim, Németország). A von Willebrand faktor antigén (VWF:Ag) plazmaszinteket ELISA (Dakopatts, Glostrup, Dánia), míg a plazma fibronectin koncentrációkat nephelometria (Dade Behring, Marburg, Németország) segítségével mértük meg a kitek gyártói leiratának megfelelően.

A szérum össz sFlt-1 és biológiailag aktív PIGF szinteket elektrokemilumineszcens immunoassay (Elecsys, Roche, Mannheim, Németország, Cat. No. 05109523 és 05144671) útján határoztuk meg Cobas e 411-es analizátoron (Roche, Mannheim, Németország) [74, 75].

Fiú újszülöttek esetén az anyai plazmából szilícium-dioxid adszorpciós módszerrel kivontuk a DNS-t, ezt követően meghatároztuk a szabad magzati DNS mennyiségét az Y kromoszóma szex-determináló régiójának (*SRY*) kvantitatív valós idejű polimeráz láncreakciójával (PCR).

Statisztikai analízis

A folyamatos változók eloszlását a Shapiro-Wilk-féle *W*-teszt segítségével határoztuk meg. Mivel a folyamatos változók nem mutattak normális eloszlást, nem-paraméteres statisztikai módszereket használtunk. A folyamatos változók két csoport közötti összehasonlítására Mann-Whitney-féle *U*-tesztet, míg több csoport közötti összehasonlítására Kruskal-Wallis-féle varianciaanalízist alkalmaztunk. Post-hoc

tesztként az átlagos rangszámok csoportok közötti többszörös összehasonlítását végeztük. A Fisher-féle egzakt tesztet és a Pearson-féle χ^2 tesztet használtuk a kategorikus változók csoportok közötti összehasonlítására. A korrelációs együtthatók kiszámítására a Spearman-féle rangszám korrelációs eljárást alkalmaztuk. A többszörös lineáris regressziós analízist, valamint a kovariancia analízist (ANCOVA) nem-paraméteres módszerként a függő változók logaritmikus transzformációja után végeztük el. Az esélyhányadosokat (odds ratio, OR) és 95% konfidencia intervallum értékeket (CI) logisztikus regressziós analízissel számítottuk ki. A szérum AHSZG szint mérés diagnosztikus pontosságát Receiver Operating Characteristic (ROC) görbe analízissel vizsgáltuk.

A statisztikai vizsgálatokhoz a következő szoftvereket használtuk: STATISTICA (8.0 változat; StatSoft, Inc., Tulsa, Oklahoma, USA), Statistical Package for the Social Sciences (15.0 változat Windowsra; SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) és MedCalc Windowsra (10.0.1.0. változat; MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Az összes statisztikai analízis esetén a $p < 0.05$ értéket tekintettünk statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Az AHSG és CRP akut fázis fehérjék vizsgálata praeclampsiában

A szérumban CRP szintek szignifikánsan magasabbak, míg a szérumban AHSG koncentrációk szignifikánsan alacsonyabbak voltak a praeclampsiás betegek esetén, mint a normotóniás, egészséges terheseknél. A praeclampsiás csoporton belül nem találtunk szignifikáns különbséget a szérumban CRP és AHSG szintekben azon terhesek között, akiknél intrauterin növekedési retardáció fennállt, illetve nem volt megfigyelhető. A praeclampsiás csoportban a szérumban AHSG szintek szignifikáns fordított korrelációt mutattak a szisztolés vérnyomással és a szérumban CRP szintekkel. Ellenben az egyéb klinikai paraméterek (anyai életkor, dohányzás, paritás, BMI és terhességi kor vérvételkor, diasztolés vérnyomás, terhességi kor szüléskor, valamint az újszülöttek születési súlya) és a praeclampsiások szérumban AHSG szintjei között nem találtunk összefüggést.

A Receiver Operating Characteristic (ROC) görbe analízist használva megállapítottunk egy határérték AHSG koncentrációt (720 µg/ml), melynek segítségével 68.1%-os szenzitivitással és 60.8%-os specificitással elkülöníthetők a praeclampsiás betegek a normotóniás, egészséges terhesektől. Az alacsony AHSG szint (≤ 720 µg/ml) szignifikáns összefüggést mutatott a praeclampsiával (odds ratio, OR: 3.32, 95%-os konfidencia intervallum, CI: 1.88-5.86, $p < 0.001$). Ezt követően összehasonlítottuk a szérumban AHSG és CRP meghatározás diagnosztikus értékét praeclampsiában, és megállapítottuk, hogy nem volt szignifikáns különbség a ROC görbe alatti területben az AHSG és CRP között.

A CD4⁺ CD25^{magas} FoxP3⁺ és a CD4⁺ CD25⁻ FoxP3⁺ regulátoros T sejtek gyakorisága egészséges nem terhes és terhes nők és praeclampsiások perifériás vérében

A CD4⁺ CD25^{magas} FoxP3⁺ sejtek gyakorisága alacsonyabb volt nem terhes nőkben, mint egészséges terheseknél, és magasabb volt egészséges terhesekben, mint praeclampsiásoknál. Az aktivált CD4⁺ CD25^{magas} FoxP3^{magas} Treg sejtek aránya a

CD4+ CD25magas sejtek között szintén alacsonyabb volt nem terhes nőkben, mint egészséges terheseknél, és magasabb volt egészséges terhesekben, mint praeclampsiasoknál. Hasonlóképp, a CD4+ CD25- FoxP3+ sejtek frekvenciája is magasabb volt egészséges terheseknél, mint nem terhes nőknél és praeclampsiasoknál. A praeclampsiasokon belül nem volt különbség a fenti Treg alcsoportok gyakoriságában korai vagy késői kezdetű praeclampsia esetén, a praeclampsia súlyosságától függően, illetve méhenbelüli növekedési retardáció jelenléte esetén. Továbbá meghatároztuk a CD4+ CD25magas FoxP3+ és CD4+ CD25- FoxP3+ sejtek viszonyát mindhárom vizsgálati csoportunkban, és nem találtunk szignifikáns különbséget a két alcsoport arányában nem terhes, egészséges terhes és praeclampsias nők között.

A fikolinok, komplement aktivációs termékek, angiogén faktorok, valamint az endothel aktiváció, endothel sérülés és a trophoblast-törmelék markereinek vizsgálata egészséges nem terhes és terhes nőkben, valamint praeclampsiasban

A fikolin-2 plazmaszintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak egészséges terhesekben, mint egészséges nem terhesek esetén, míg a fikolin-3 szintek nem mutattak szignifikáns különbséget a két csoport között. Továbbá praeclampsias betegeknek mind a fikolin-2, mind a fikolin-3 szintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint egészséges terhes és nem terhes nők esetén. A Receiver Operating Characteristic (ROC) görbe analízis segítségével meghatároztuk azt a fikolin-2 (<2.84 µg/ml; szenzitivitás: 70.2%, specificitás: 66.1%) és fikolin-3 (24.0 µg/ml; szenzitivitás: 68.3%, specificitás: 54.2%) határértéket, melynek segítségével a praeclampsias csoport elkülöníthető az egészséges terhesektől. Mind az alacsony fikolin-2, mind az alacsony fikolin-3 szintek szignifikáns összefüggést mutattak a praeclampsiasával. A praeclampsias betegek csoportjában nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a fikolin-2 és fikolin-3 plazmaszintjében attól függően, hogy súlyos vagy enyhe, illetve késői vagy korai kezdetű praeclampsia állt fenn, illetve hogy szövődött-e a betegség magzati retardációval vagy sem. Egészséges terhesekben statisztikailag szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a fikolin-2 plazma- és PIGF szérumszintek között, míg szignifikáns fordított arányosságot találtunk a fikolin-2 és sFlt-1 szintek között. A

praeclampsias csoportban a fikolin-2 plazmaszintek szignifikáns pozitív korrelációt mutattak a PlGF szérumszintekkel és szignifikáns fordított arányosságot mutattak a szérumsFlt-1, karbamid és kreatinin szintekkel, a szérumsLDH aktivitással, valamint a plazma VWF:Ag, fibronectin és szabad magzati DNS koncentrációkkal. Azonban többszörös lineáris regressziós analízis során szérumsFlt-1 szintekre történő illesztés után csak a fikolin-2 és kreatinin koncentrációk közötti összefüggés maradt szignifikáns. Nem volt további összefüggés a vizsgált páciensek plazma fikolin-2 és fikolin-3 szintjei, valamint klinikai jellemzői és vizsgált laboratóriumi paraméterei – beleértve a komplement aktiváció termékeit is – között egyik vizsgált csoportban sem.

Következtetések

1. Praeclampsziában a szérumban az AHSZ koncentrációk csökkennek és fordított összefüggést mutatnak a szisztolés vérnyomással és a szérumban a CRP szintekkel. A praecclampsziában észlelt csökkent AHSZ szintekért az akut fázis reakcióval járó szisztémás anyai gyulladási válasz lehet felelős.

2. Adataink szerint nemcsak a konvencionális CD4⁺ CD25^{magas} FoxP3⁺ Treg sejtek, hanem a nem-konvencionális CD4⁺ CD25⁻ FoxP3⁺ Treg alcsoport aránya is csökken praecclampsziában az egészséges terhességben mérthez képest, ebből arra következtethetünk, hogy mindkét Treg alcsoportnak jelentősége van a terhességhez kötött immuntolerancia kialakulásában. Eredményeink alapján a FoxP3 expressziója sokkal fontosabb tényező a Treg sejtek funkcióját illetően, és a Treg sejtek jobb markere terhességben, mint a CD25.

3. Egészséges terhesség harmadik trimeszterében a keringő ficolin-2 koncentráció csökkenése figyelhető meg. Praeclampsziában a ficolin-2 szintek további csökkenése tapasztalható, ami hozzájárulhat a kórkép anyai tünetegyüttesének a kialakulásához, mivel a hipoxiás és oxidatív stressz által károsított praecclampsziás placentából az anyai keringésbe kerülő trophoblast-eredetű anyagok lebontásának hatásfoka csökken.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. Molvarec A, Kalabay L, Derzsy Z, Szarka A, **Halmos A**, Stenczer B, Arnaud P, Karádi I, Prohászka Z, Rigó J Jr. (2009) Preeclampsia is associated with decreased serum alpha(2)-HS glycoprotein (fetuin-A) concentration. *Hypertens Res*, 32: 665-669. (IF: 2.426)
2. **Halmos A**, Rigó J Jr, Szijártó J, Füst G, Prohászka Z, Molvarec A. (2012) Circulating ficolin-2 and ficolin-3 in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol*, 169: 49-56. (IF: 3.409)
3. Toldi G, Saito S, Shima T, **Halmos A**, Veresh Z, Vasarhelyi B, Rigo J Jr, Molvarec A. (2012) The frequency of peripheral blood CD4+ CD25high FoxP3+ and CD4+ CD25- FoxP3+ regulatory T cells in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 68: 175-180. (IF: 3.317)

Az értekezés témájától független közlemények

1. Urbancsek J, Hauzman E, Fedorcsák P, **Halmos A**, Dévényi N, Papp Z. (2002) Serum human chorionic gonadotropin measurements may predict pregnancy outcome and multiple gestation after in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 78: 540-542. (IF: 3.202)
2. **Halmos A**, Hargitai B, Demeter A, Papp Z. (2005) Praenatalisan diagnosztizált placentaris chorioangioma. *Magy Nőorv L*, 68: 53-55.
3. Sziller I, Nguyen D, **Halmos A**, Hupuczi P, Papp Z, Witkin SS. (2005) An A > G polymorphism at position-670 in the Fas (TNFRSF6) gene in pregnant women with pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Mol Hum Reprod*, 11: 207-210. (IF: 3.191)
4. **Halmos A**, Fekete T, Csabay L, Belics Z, Szabó I, Csapó Zs. (2006) Chorioangiomával szövődött terhességek klinikánk 15 éves anyagában. *Magy Nőorv L*, 69: 115-119.

5. Sziller I, Hupuczi P, Normand N, **Halmos A**, Papp Z, Witkin SS. (2006) Fas (TNFRSF6) gene polymorphism in pregnant women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets and in their neonates. *Obstet Gynecol*, 107: 582-587. (IF: 3.813)
6. **Halmos A**, Bán Z, Tóth M, Rigó J Jr. (2009) Hypophosphatasiát hordozó asszony két terhességének esete. *Magy Nőorv L*, 72: 189-191.

Összegzett impakt faktor: 19.358