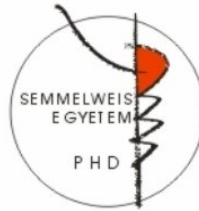


Rekurrens betegségek májátültetés után

Doktori (Ph.D.) tézisek

Dr. Gelley Fanni

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Nemes Balázs egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Kiss András egyetemi docens, Ph.D.

Hivatalos bírálók:

Dr. Gasztonyi Beáta, osztályvezető főorvos, Ph.D.
Dr. Czeglé Ibolya, egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Wéber György, Ph.D.

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Mihály Emese egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Gyökeres Tibor részlegvezető főorvos, Ph.D.

Budapest

2014

Bevezetés

A javuló túlélési eredmények következtében lehetővé vált a májtranszplantált betegek hosszútávú utánkövetése. Az eredmények azt mutatják, hogy az alapbetegség kiújulása jelenti az elsődleges problémát a betegek utógondozása során. Dolgozatomban egyes, a májátültetés indikációs körében leggyakrabban előforduló betegségek kiújulásának jellegzetességeit összegzem, melyek diagnosztikai és/vagy terápiás nehézségeket jelentenek májátültetést követően. A poszttranszplantációs időszakban a legnagyobb kihívás a hepatitis C vírus (HCV) okozta májcirrózis miatt transzplantált betegek körében észlelt víruskiújulás kezelése. Vizsgáltuk a differenciáldiagnosztikai nehézséget jelentő PSC kiújulást és a PSC asszociált gyulladós bélbetegség jellegzetességeit a májátültetéssel összefüggésben. Vizsgáltuk továbbá a hepatocelluláris carcinoma (HCC) miatt májátültetett betegeket, akik esetén a tumor recidíva megjelenése rövid időn belül fatális kimenetellel jár.

A C vírus fertőzés következtében kialakuló májcirrózis a májátültetések vezető indikációja. A vírus kiújulása általános jelenség májátültetést követően. A HCV rekurrencia hosszútávon számottevő graftvesztéssel, és egyes esetekben fulmináns, magas mortalitással járó kórkép. Ennek következtében a HCV reinfekció jellegzetességei, a rossz prognózisú HCV kiújulással összefüggő tényezők intenzív klinikai - és molekulárbiológiai - vizsgálatok tárgya. A világszerte tapasztalható szervhiány következtében a transzplantációs centrumok rákényszerülnek a donor alkalmassági kritériumok újraértelmezésére: a posztoperatív graftműködés szempontjából kockázatosabb (idős donorból származó, szteatotikus) májgraftok beültetésére. A marginális (extended criteria donor, ECD) májgraftok ugyanakkor kedvező környezetet jelentenek a C vírus replikációjának. A C vírus kiújulással szorosan összefüggő fontos klinikai tényező továbbá a

poszttranszplantációs diabétesz ("new onset diabetes mellitus", NODAT) . A HCV fertőzés egyrészt inzulin rezisztenciát indukáló hatása révén elősegíti a NODAT kialakulását, másrészt, májtranszplantált betegekben a NODAT kialakulása gyorsítja a rekurrens HCV hepatitis progresszióját. Az utóbbi időben bővültek ismereteink a HCV fertőzés molekuláris hátterével kapcsolatban. A vírus a véráramban lipid frakciókhoz kötődve jut el a májsejtig. A HCV hepatocytába történő belépése (entry) a fertőzés első, igen összetett interakciókból álló lépése. A vírus elsőként az ún. alacsony affinitású receptorok segítségével a sinusoid endothelhez "horgonyzódik". A magas affinitású receptorok közül a vírus elsőként a tetraspanin CD81-hez, és a scavenger receptor B1 típusához (SR-B1) kötődik, majd az ún tight-junction (TJ) struktúrákhoz migrál. E két fő alkotóeleme, a claudin-1 (CLDN-1), és az occludin (OCLN). CLDN1 és OCLN receptorokkal történő kapcsolódást követően a vírus-receptor komplex a TJ területén endocytosis révén jut be a májsejtbe. Ismert, hogy a HCV receptor CLDN-1 és OCLN fehérjék expressziója emelkedik HCV fertőzött májban, normál májszövethez képest. Ezt májtranszplantált betegekben, a C vírus kiújulása idején is igazolták. Ugyanakkor, a HCV receptorok mRNS és fehérje szintjei egyik tanulmányban sem korreláltak egymással, mely felveti a HCV receptorok expressziójának poszttranszkripció szabályozását. A microRNS-ek (miR) rövid, néhány bázispárból álló, a génexpressziót poszttranszkripció szinten, negatívan szabályzó RNS molekulák. A miR-ek az utóbbi években a tudományos érdeklődés középpontjában állnak, hiszen diagnosztikai, prediktív és terápiás potenciállal is rendelkeznek. A HCV fertőzéssel és annak progressziójával kapcsolatban számos miR szerepét feltételezik. Ezek közül kiemelendő a májban legnagyobb mennyiségben megtalálható miR-122, mely *in vitro* kísérletek során a HCV replikáció erős

pozitív ko-faktorának bizonyult. Irodalom alapján a HCV receptorokra ható microRNS-ek expressziójával kapcsolatban ez idáig nem publikáltak.

Transzplantációt követően a rövid-, és hosszútávú betegülélés PSC-s betegek körében kiemelkedően jó, hosszútávon a grafterkárosodás jelenti az elsődleges problémát ebben a betegcsoportban. A PSC kiújulásának igazolása igazi differenciáldiagnosztikai kihívás, ugyanis az epeúti anasztomózistól függetlenül kialakuló intra-, és extrahepatikus epeúti lézióknak számos oka lehet. A PSC kiújulásának legfőbb kockázati tényezője a PSC asszociált gyulladós bélbetegség (IBD) jelenléte a májátültetés idejében. A PSC-hez társuló IBD májátültetés előtti időszakban típusosan enyhe lefolyást mutat, és jól ismert néhány klinikai jellegzetesség (pancolitis, backwash ileitis, rectal sparing), mely miatt a PSC-IBD-t külön entitásként említik. Ellentmondásos az irodalom a tekintetben, hogy hogyan változik a PSC asszociált IBD aktivitása a transzplantációt követően. Több tanulmány hangsúlyozza, hogy a PSC-IBD klinikuma súlyosbodik májátültetést követően a tartós immunszuppressziós kezelés ellenére, mely az alapbetegség triggerként csökkentheti a májgraft élettartamát.

A hepatocelluláris carcinoma (HCC) magas mortalitású, világszerte növekvő prevalenciát mutató májbetegség. Bár az utóbbi évek során hatékony szisztémás gyógyszeres kezelés is elérhető (Sorafenib), a tumor sebészi eltávolítása (májrezekció, májtranszplantáció) mai napig az elsődleges cél. A kezdetekben többnyire előrehaladott stádiumú HCC-s betegek körében végeztek májátültetést végső megoldásként, így a betegek halálózása extrém magas volt a daganat kiújulása, illetve az extrém gyors és agresszív metastasis képződés miatt. Azóta több szelekciós ajánlás is megfogalmazódott, melyek közül kiemelendő az az 1996-ból származó tanulmány, mely Milánói kritériumrendszerként ismert, és azóta világszerte irányadó a HCC-s betegek transzplantációs elbírálásakor. A Milánói

kritériumok alapján válogatott recipiensek körében a tumor recidíva aránya 15% alatti, a hosszútávú túlélési adatok pedig egyes közlemények szerint nem különböznek egyéb indikációval végzett májátültetések eredményeitől.

Célkitűzés

Célul tűztem ki egyes, a májátültetés indikációs körében leggyakrabban előforduló betegségek esetén az alapbetegség kiújulásának vizsgálatát a hazai májátültetett betegek körében. Kutatásom során az alábbi területeket vizsgáltam:

1. C vírus kiújulás:

a. HCV fertőzésben kulcsfontosságú, valamint, HCV receptorokra ható microRNS-ek expressziójának vizsgálata az antivirális kezelés előtt és azt követően HCV pozitív májtranszplantált betegekben

b. HCV kiújulás általános jellemzői az elmúlt 10 évben, összevetés a korábban tapasztaltakkal

c. ECD graftok beültetésének hatása a C vírus kiújulás idejére, progresszióra

d. NODAT kialakulása, összefüggése a víruskiújulással, progresszióval

2. PSC és gyulladósos bélbetegség májátültetést követően:

a. PSC asszociált IBD jellemzői, aktivitása májátültetés előtt és után

b. PSC kiújulás előfordulása, azzal összefüggő klinikai tényezők

3. Hepatocelluláris carcinoma és májátültetés:

a. HCC-s betegek túlélése, HCC recidíva előfordulása, jellemzői

b. Milánói kritériumok alkalmazásának hatása a posztoperatív kimenetelre, tumor recidívára

c. preOLT down-staging beavatkozások hatása a HCC recidívára, túlélésre

Módszerek

Molekulárbiológiai vizsgálat:

Prospektív vizsgálatunk során 28 HCV pozitív májátültetett beteg májbiopsziás mintáit dolgoztuk fel. A mintavételek a HCV rekurrencia igazolódásakor, és az egy éves antivirális (IFN/RBV) kezelést követően történtek. Normál májszövetként 13 cadaver donorból eltávolított, majd beültetésre került donormájból, a donorműtét során az aorta abdominalis lekötése és a reperfüzió indítása előtt vett sebészi biopsziát vizsgáltunk. A májbiopsziák 10%-os formalinban puffertolt, paraffinba ágyazott blokkok voltak. A vizsgált betegek a HCV kiújulás szövettani diagnózisát követően egy éven át tartó IFN- α /RBV kezelésben részesültek, megszakítás nélkül. Hat /6/ betegnél (21%) sikerült elérni a tartós vírusmentességet (SVR). Huszonkét /22/ beteg (79%) alkotta a kezelésre rosszul reagálók (Non-responder) csoportját. A betegek mindkét csoportban 1b genotypusú C vírus fertőzésben szenvedtek. Vizsgálatunk tárgyát képező HCV receptorok mRNS-éhez (claudin-1, occludin, scavenger receptor 1B típusa, CD81) kapcsolódó microRNS-ek (miR) kiválasztása *in silico* történt a microRNA.org (<http://www.microrna.org>) internetes target predikciós adatbázis és Tömböl és mtsai által kifejlesztett target predikciós software alkalmazásával. Ez utóbbi software három target predikciós adatbázis adataival dolgozik: TargetScan 6.0 (<http://www.targetscan.org>), PicTar (<http://pictar.mdc-berlin.de>) és MicroCosm Targets Version 5

(<http://www.ebi.ac.uk/enright-srv/microcosm/htdocs/targets/v5/>). Végül, target predikció alapján a következő HCV receptorra ható microRNS-eket választottuk ki: CLDN1: **21, 34a, 96, 194**, 195; OCLN: **122**, 194, 224; CD81: 23a, 125b, **194**; SCARB1: **96**, 99a*, **125b, 195** (mind a négy - 1+3 - adatbázis alapján egységes találatokat kiemeltük). A microRNS expressziókat valós idejű PCR-rel vizsgáltuk. A relatív expressziót $2^{\Delta Cq}$ ($\Delta Cq = Cq_{ref} - Cq_{minta}$) módszerrel határoztuk meg, mely során (NormFinder kalkuláció alapján) a miR-23a és a miR-34a Cq átlag értéke volt a referencia.

Retrospektív klinikai vizsgálatok során az alábbi paramétereket vizsgáltuk:

HCV kiújulással összefüggő klinikai tényezők vizsgálata során az alábbi paramétereket vizsgáltuk: C vírus kiújulás ideje (szövetten alapján), HCV-PCR értékek, HCV RNS szint „cut-off” értéke: 8.78×10^6 kópiaszám/ml, a májgraft percutan biopszia alapján számolt Knodell-score és fibrosis-score.

A donáció jellemzői alapján a beültetésre került májgraftokat csoportosítottuk munkacsoportunk által korábban közölt marginális kritériumrendszer alapján.

NODAT-ot állapítottunk meg, amennyiben ismételt 6.8 mmol/l feletti, vénás vérből meghatározott éhomi vércukorértéket mértünk a posztoperatív 3. hónap után, és/vagy antidiabetikus kezelés volt szükséges, amely transzplantációt követő 3. hónapot követően is fennállt. Kontroll csoportba soroltuk azokat a betegeket, akiknél sem a műtétet megelőzően, sem azt követően nem jelentkezett szénhidrát-anyagcsere zavar.

PSC-s betegek körében a PSC kiújulását nemzetközi ajánlás alapján mondtuk ki. Ezek alapján az adatfeldolgozás során 24 eset kizárásra került, 8 eset artéria hepatica trombózis/sztenózis (HAT/HAS), 5 eset epeúti

anasztomózis szűkület, 3 eset krónikus duktopéniás rejekció, 1 eset posztOLT 90 napon belül kialakuló többszörös nem anasztomózis szűkület, 7 eset hiányzó utánkövetési időszak (általában korai posztoperatív időszakban bekövetkező mortalitás) miatt. Klinikai, radiológiai és szövettani kép alapján 6 betegnél igazolódott rekurrens PSC (6/25, 24%), míg 19 beteg (76%) alkotta a kontroll csoportot. Az általános paramétereken felül a PSC asszociált gyulladásoz bélbetegség (IBD) súlyosságát, lokalizációját, igényelt terápiáját vizsgáltuk a májátültetés előtt és azt követően. A PSC asszociált IBD aktivitását a Mayo score segítségével határoztuk meg. p-ANCA szerostátusz vizsgálata.

HCC-s betegek vizsgálata során a 2012-ig végzett transzplantációk (N=545) adatait is elemeztük. Ez alatt az idő alatt 64 esetben (11,7%) történt tumoros alapbetegség miatt májátültetés, és további 9 esetben (összesen 75, 13,8%) akcidentálisan igazolódott a malignus folyamat az explantátum szövettani feldolgozása során. Az alábbi paramétereket vizsgáltuk: HCC góc(ok) száma (>7 esetén disszeminált HCC), legnagyobb góc átmérője (mm), nyirokcsomó (hilus) érintettség, érinvázió, differenciáltság mértéke (grade), de novo tumorok és rekurrens HCC előfordulása, lokalizációja. Vizsgáltuk a Milánói kritériumok (szolid tumor esetén legfeljebb 5 cm átmérő, legfeljebb 3 góc esetén egyik góc sem haladja meg a 3 cm-t), valamint, a HCC góc(ok) számának és a legnagyobb góc átmérőjének, és preOLT down-staging technikák (TACE, RFA) hatását a posztoperatív kimenetelre.

A statisztikai vizsgálatokat SPSS 15. verzió (SPSS, Inc., Chicago, III) szoftver segítségével végeztük. A statisztikai elemzésnél a folytonos adatokat átlagérték \pm standard deviációban, a kategorikus változókat abszolút érték \pm százalék formátumban adtuk meg. Egyvariációs

összehasonlítások esetén a folytonos adatokat a populáció homogenitásának vizsgálata után (Levene-teszt) kétmintás t-próbával, ANOVA teszttel (Scheffe és Bonferroni posthoc tesztekkel), illetve Mann-Whitney féle U-teszttel, a kategorikus adatokat χ^2 - próbával elemeztük. A túlélést Kaplan-Meier metodikával vizsgáltuk. A folytonos változók közötti kapcsolatot korreláció elemzéssel vizsgáltuk, Pearson korrelációs koefficiens használatával. Az eredményeket valamennyi statisztikai próbánál akkor tekintettük szignifikánsnak, ha $p < 0.05$ volt.

Eredmények

MicroRNS expresszió az antivirális kezelés előtt és után HCV pozitív májátültetett betegekben:

A HCV rekurrencia idejében a medián feletti ($>3.4 \times 10^6$ /ml) vírustiter esetén magasabb hepatikus miR-122 expressziót mértünk. A HCV kiújulásakor magasabb miR-99a* és miR-224, és alacsonyabb miR-21 és miR-194 expressziót mértünk normál (donor) májszövethez viszonyítva. A kezelés előtti és utáni májbiopsziák összesített vizsgálata alapján kezelés után megemelkedett a miR-221, miR-224 és miR-217 expresszió. Amennyiben az összehasonlítást leszűkítettük az SVR-es betegek csoportjára, a miR-221 és miR-122 hepatikus expressziója kezelés után tízszeresére emelkedett a kezelés előtti értékhez képest.

A továbbiakban a terápiára adott válaszkészség (SVR vs. NR) és a miR expressziók közötti összefüggést vizsgáltuk. A kezelés előtti májbiopsziák vizsgálata során nem találtunk olyan microRNS-t, amely szignifikánsan különbözött volna a későbbi SVR-es és NR csoportokban, tehát nem sikerült a vizsgált microRNS-ek közül terápia szempontjából prediktív értékű miR-t azonosítani. Amennyiben csak a kezelést követően vett májbiopsziákat vizsgáltuk és a terápiára adott válasz alapján alkotott

csoportokat (SVR vs. non responder) hasonlítottuk össze, több microRNS expresszióban is szignifikáns különbséget találtunk az SVR és a non responder betegek között: emelkedett volt a miR-96, miR-99a*, miR-122, miR-181a-2*, miR-217 és a miR-221 szint azokban a betegekben, akik tartósan reagáltak az IFN/RBV kezelésre.

HCV kiújulással összefüggő klinikai vizsgálatok eredményei:

A HCV talaján kialakult májcirrhosis miatt transzplantált betegek kumulatív túlélése lényegesen elmarad a HCV negatív májátültetett betegekéhez képest, és a grafttúlélés is szignifikánsan rosszabb volt. A rekurrens HCV-ben szenvedő 132 beteg döntő többségében (N=110, 83%) egy éven belül észleltük a víruskiújulást. Hat hónapon belül 71 betegnél (53,8%) újult ki a HCV. Korai, 3 hónapon belüli kiújulás igazolódott 26 beteg (26/132, 19,7%) esetén. Az ún. betegségmentes túlélés, (a májátültetéstől a vírus kiújulásáig eltelt idő) átlagosan 243 (21-1159) nap volt. Korai, 3 hónapon belül észlelt kiújulás a prognózist lényegesen rontotta, a rövid időn belül megkezdett antivirális kezelés ellenére. Amennyiben a tíz éves intervallumból csak az elmúlt öt évben végzett transzplantációkat elemeztük, a víruskiújulás még korábbi megjelenését észleltük.

Abban a HCV-s betegcsoportban, akik *marginális, ECD májgraftban* részesültek, gyakrabban észleltük a korai, 4-6 hónapon belüli víruskiújulást, és magasabb volt a májátültetés után 3 és 6 hónappal vett percután májbiopsziák elemzésekor rögzített Histology Aktivitási Index (Knodell score) és a HCV rekurrencia megállapításának időpontjában rögzített fibrózis index is. Az ECD graftban részesült HCV pozitív betegek túlélése, és a grafttúlélés is rosszabb volt, mint a standard, SCD májgraftban részesült betegeké.

63 betegnél alakult ki *NODAT* (20.3%) májátültetést követően. A *NODAT* csoportban a betegek kumulatív túlélése, és a grafttúlélés is szignifikánsan rosszabb volt, mint a kontroll csoportban. A *NODAT* csoportban a korai, 4-6. hónap előtt észlelt HCV rekurenciát gyakrabban észleltük, mint a kontroll csoportban. Magasabb volt a diabéteszes HCV csoportban az egy éves IFN/RBV terápiát követően vett májbiopsziákban a Knodell score és a fibrózis score is. Amennyiben a HCV pozitív betegeket a víruskiújulás korai (6 hónapon belüli), vagy késői (6 hónapon túli) megjelenése alapján vizsgáltuk, kiderült, hogy korai rekurrencia esetén a betegek legnagyobb részében *NODAT* alakult ki.

PSC kiújulása és IBD májátültetést követően:

Májátültetés előtt a PSC asszociált IBD az esetek kb. kétharmadában a teljes vastagbelet érintette, és kb. 75%-ban legfeljebb acetylszalicilsav (ASA) készítménnyel egyensúlyban volt tartható. Májátültetés előtt egy eset kivételével az inaktív, vagy enyhe PSC-IBD aktivitás volt jellemző (95%), ezzel szemben transzplantációt követően a betegek kétharmadánál súlyos vagy mérsékelt aktivitás volt megállapítható. PSC-IBD-s betegek körében a grafttúlélés rosszabb volt, mint a kontroll PSC-s betegcsoportban. A meghatározott kizárási kritériumok mellett 25 PSC-s májátültetett beteget tudtunk vizsgálni PSC kiújulás tekintetében, 16 férfi és 9 nőbeteget. Rekurrens PSC (rPSC) volt megállapítható 6 betegnél (24%), 19 beteg került kontroll (nPSC) csoportba. A rPSC csoport tagja átlagosan 10 évvel fiatalabbak, mint a nPSC csoportban, és gyakrabban részesültek elhízottabb donorból származó májgraftban. Magasabb mortalitást és graftvesztést (retranszplantációs rátát) tapasztaltunk a rPSC csoportban. Azoknál a betegeknél, akiknél később kiújult a PSC, nem végeztek májátültetést megelőzően colectomiát, májátültetés után azonban két esetben (66%),

mindkétszer súlyos, terápia rezisztens colitis miatt. A nPSC csoportban négy colectomia történt preOLT, két esetben májátültetést követően. A betegek többségében májátültetést követő évek alatt fokozatosan emelkedő ANCA titert tapasztaltunk. Azoknál a betegeknél, akiknél kiújult az alapbetegség (rPSC), kivétel nélkül (egy beteg esetén nem állt rendelkezésre adat) emelkedő ANCA titert mértek.

HCC miatt transzplantált betegek

59 HCC-s beteg vizsgálata során 38 esetben (64%) a Milánói kritériumokon belül transzplantáltak, 21 beteg esetében a Milánói kritériumok nem teljesültek. PreOLT down-staging kezelést összesen 25 betegnél alkalmaztak, RFA-t 11 esetben, TACE kezelést 13 esetben, alkoholos infiltrálást 4 esetben. Tumor recidíva a HCC miatt transzplantáltak közül 9 esetben igazolódott májátültetést követően (15%), közülük 7 beteg HCV pozitív volt, és mindegyikük a Milánói kritériumoknál előrehaladottabb állapotban került transzplantációra. 3 hepatikus, 3 multiplex, 1-1 nyirokcsomó és összeális recidíva jelent meg. PreOLT down-staging technika alkalmazása mellett meglepő módon gyakrabban észleltünk tumor recidívát. Betegtúlélés tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a preOLT beavatkozáson átesett betegek és abban nem részesült betegek között. A HCC-s betegek túlélése és a grafitúlélés is rosszabb, mint egyéb indikációval végzett májátültetések esetén. Ezen belül, a kritériumrendszeren kívül eső betegek túlélése szignifikánsan elmaradt a kritériumokon belül transzplantált betegek eredményeihez képest. Amennyiben a kritériumoknak megfelelő HCC-s betegek túlélését összehasonlítottuk a nem HCC-s betegek túlélésével, nem találtunk szignifikáns eltérést.

Következtetések

HCV pozitív betegek vizsgálata alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

- A végstádiumú HCV cirrózis a májátültetések vezető indikációja hazánkban. HCV pozitív májátültetett betegek rosszabb prognózisra számíthatnak mint az egyéb májbetegségben szenvedő betegtársaik.
- A víruskiújulást az elmúlt 10 év során a májátültetés után egyre korábbi időszakban észleltük. A 3 hónapon belül észlelt kiújulás a prognózist lényegesen rontja, a rövid időn belül megkezdett antivirális kezelés ellenére.
- Hazánkban a jelentett donorok kb. 20%-a alkalmas májdonációra. Marginális donorból származó májgraft (ECD) beültetése nem rontotta a májátültetés kimenetelét, ezért hazánkban is hatékony módja lehet a szervhiány csökkentésének. Rossz általános állapotú, C vírus pozitív betegek esetén azonban kerülendő a marginális májgraft beültetése.
- Májátültetést követően kialakuló diabétesz a betegek kb. 20%-ánál jelentkezik, leggyakrabban HCV pozitív betegek körében. A NODAT rontja a betegek túlélését, és a grafttúlélést. A diabéteszes HCV-s betegek körében korábban észleltük a víruskiújulást, és súlyosabb volt a rekurrens betegség progressziója.
- HCV kiújulás során, és az antivirális kezelés hatására változik egyes, HCV receptorokat szabályzó microRNS-ek expressziója. A miR-194 és miR-21-nek szerepe lehet a vírusreceptor claudin-1 és ocludin expressziós szabályozásában rekurrens HCV fertőzés során. Az általunk vizsgált microRNS-ek nem jelezték előre a későbbi terápiára adott válaszkészséget a C vírus kiújulásakor. Súlyosabb

viraemia esetén magasabb hepatikus miR-122 expressziót észleltünk.

PSC-s betegek vizsgálata alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

- Végstádiumú PSC-s betegek körében a májátültetés után kevés szövődményre, jó prognózisra számíthatunk.
- Az alapbetegség kiújulása és a következményes graftkárosodás ugyanakkor rontja a betegek túlélését, növeli a retranszplantációs igényt.
- Súlyosbodó, gyakori relapszusokkal járó, fiatal PSC-IBD-s betegek körében a fokozatosan kialakuló cholestázis és p-ANCA pozitivitás jelezheti a PSC kiújulását.
- A PSC-hez társuló IBD rontja a transzplantált betegek prognózisát.
- Májátültetést megelőzően PSC-IBD-s betegek körében jellemzően inaktív, teljes vastagbelet érintő gyulladással járó bélbetegség észlelhető.
- Transzplantációt követően e betegek többségében súlyosodik az IBD aktivitás.
- Súlyosbodó, terápiarezisztens IBD esetén minél korábban érdemes elvégezni a vastagbél eltávolítását.

HCC-s betegek vizsgálata alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

- Hepatocelluláris carcinoma miatt májátültetett betegek rosszabb prognózisra számíthatnak, mint tumormentes beteg társaik.
- HCC recidiva a transzplantált betegek 15%-ában jelent meg. A HCC-s májátültetett betegek körében a Milánói kritériumok alkalmazása csökkenti a tumor recidivát, javítja a túlélést.

- A Milánói kritériumokon belül transzplantált betegek túlélése nem különbözik egyéb indikációval végzett májátültetések eredményeitől.

Saját publikációk jegyzéke

I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

Gelley F., Zádori G, Nemes B, Fassan M, Lendvai G, Sarvary E, Doros A, Gerlei Z, Nagy P, Schaff Z, Kiss A.: MicroRNA profile before and after antiviral therapy in liver transplant recipients for Hepatitis C virus cirrhosis. *J.Gastroenterol.Hepatol.*, 2013 Aug 22. doi: 10.1111/jgh.12362.

Gelley F., Gámán Gy, Gerlei Z, Zádori G, Görög D, Kóbori L, Fehérvári I, Schuller J, Szőnyi L, Nagy P, Doros A, Fazakas J, Lengyel G, Schaff Z, Kiss A, Sárváry E, Nemes B.: Hepatitis C vírus fertőzés kiújulása májátültetés után. Mi változott az elmúlt 10 évben? *Orv.Hetil.* 2013. 7;154(27):1058-66. doi: 10.1556/OH.2013.29647.

Gelley F., Miheller P, Péter A, Telkes G, Nemes B: Activity of ulcerative colitis before and after liver transplantation in primary sclerosing cholangitis: the Hungarian experience. *Transplant.Proc.*, 2012. 44(7):2164-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.098.

Gelley F., Zádori G, Firneisz G, Wagner L, Fehérvári I, Gerlei Z, Fazakas J, Papai S, Lengyel G, Sarvary E, Nemes B.: Relationship between Hepatitis C virus recurrence and de novo diabetes after liver transplantation. The Hungarian experience. *Transplant.Proc.*, 2011. 43(4):1281-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.03.065.

Nemes B., **Gelley F.**, Zádori G, Görög D, Fehérvári I, Kóbori L, Sárváry E, Nagy P, Kiss A, Doros A.: The impact of milan criteria on liver

transplantation for hepatocellular carcinoma: first 15 years' experience of the hungarian liver transplant program. *Transplant.Proc.*, 2011. 43(4):1272-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.03.077.

Nemes B., **Gelley F**, Zádori G, Földes K, Firneisz G, Görög D, Fehérvári I, Kóbori L, Gerlei Z, Fazakas J, Pápai S, Doros A, Nagy P, Lengyel G, Schaff Z, Sárváry E.: New-onset diabetes mellitus after liver transpallation. *Orv.Hetil.* 2010, 151: 1062-1071. doi: 10.1556/OH.2010.28902.

Nemes B., **Gelley, F**, Zádori G, Görög D, Fehérvári I, Jakab K, Fazakas J, Mándli T, Gerlei Z, Sárváry E, Doros A, Kóbori L.: The role of marginal donors in liver transplantation. The Hungarian experience. *Orv.Hetil.* 2009, 150: 2228-2236. doi: 10.1556/OH.2009.28743.

Nemes B., Zádori G, Pápai S, Görög D, Fehérvári I, **Gelley F**, Gerlei Zs, Firneisz G, Sárváry E, Kóbori L.: De novo diabetes mellitus following liver transplantation. The Hungarian experience. *Transplant.Int.* 2009, 22:pp. 330-331.

II. Egyéb - nem az értekezés témájában megjelent - eredeti közlemények:

Gámán Gy., **Gelley F**, Gerlei Z, Dabasi E, Görög D, Fehérvári I, Kóbori L, Lengyel G, Zádori G, Fazakas J, Doros A, Sárváry E, Nemes B.:

Veseérintettség májátültetés során. *Orv.Hetil.*, 2013. 154(26):1018-25. doi: 10.1556/OH.2013.29641.

Nemes B., **Gelley F**, Zádori G, Kiss A, Nagy P, Gerlei Z, Lengyel G, Sárváry E.: Predictive factors of sustained virological response for recurrent hepatitis C virus after liver transplantation: the Hungarian experience. *Transplant.Proc.*, 2012. 44(7):2162-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.099.

Zadori G, Gelley F, Torzsok P, Sárváry E, Doros A, Deak AP, Nagy P, Schaff Z, Kiss A, Nemes B.: Examination of claudin-1 expression in patients undergoing liver transplantation owing to hepatitis C virus cirrhosis. *Transplant.Proc.*, 2011. 43(4):1267-71. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.03.066.

Gelley F, Doros A, Micsik T, Fazakas J, Fehérvári I, Zadori, G, Müller, Zs, Gelley A, Nemes B.: Acute liver transplantation in a 41 years-old male patient presenting symptoms of of adult-onset Still's disease. *Interventional Medicine & Applied Science*, 2011. 3(1): 9-13. 10.1556/IMAS.3.2011.1.3

Nemes B, Gelley F, Zádori G, Piros L, Perneczky J, Kóbori L, Fehérvári I, Görög D.: Outcome of liver transplantation in case of groups based on matching different quality donors and recipients. The Hungarian experience. *Transplant.Proc.*, 2010. 42(6):2327-30. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.018.

Nemes B, Zadori G, Gelley F, Gámán G, Görög D, Doros A, Sárváry E.: Can we determine a cut off value for Cystatine C in the preoperative setting that predicts postoperative kidney function following liver transplantation? The Hungarian experience. *Transplant.Proc.*, 2010. 42(6):2323-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.009.

Nemes B, Sotonyi P, Lotz G, A. Heratizadeh, Gelley F, Doege C, Hubay M, Schaff Zs, Nashan B.: Localization of apoptosis proteins and lymphocyte subsets in chronic rejection of human liver allograft. *Interventional Medicine & Applied Science*, 2010. 2(2):77-84. 10.1556/IMAS.2.2010.2.6