

Indukált pluripotens őssejtek szerepe a neurológiai betegségek modellezésében

Balogh Zoltán^{1,2} ■ Réthelyi János dr.^{3,4} ■ Molnár Mária Judit dr.²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola, ²Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, ³Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest ⁴MTA–SE–NAP B Molekuláris Pszichiátriai Kutatócsoport, Budapest

A központi idegrendszer érintő betegségek kialakulásának és lefolyásának molekuláris szintű longitudinális nyomon követése évtizedekig nem volt megoldott, a kóros állapotú szerv vagy szövet direkt vizsgálatára általában a betegség késői stádiumában volt lehetőség. A központi idegrendszeri betegségek modellezése jelentős szerepet játszik az egyes kórképek patomechanizmusának megismerésében, azonban az állatmodellek alkalmazása a fajok idegrendszerei között fennálló különbségek miatt a levont következtetések érvényességét, a transzlációt nagymértékben gyengítik. Az ily módon felmerülő problémák részbeni áthidalására lehet alkalmas az indukált pluripotens őssejtek nyújtotta modell, amely az utóbbi években jelentősen hozzájárult a neurodegeneratív és neurodevelopmentális betegségek patogenezisének megértéséhez. Az indukált pluripotens őssejtek a klinikai vizsgálatok előkészítése során még háttérbe szorultak, azonban a sejtlejtani és molekuláris biológiai mechanizmusok tanulmányozásában már ma kiemelkedő szerepük van. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(26), 1035–1039.

Kulcsszavak: indukált pluripotens őssejt, központi idegrendszeri megbetegedések, transzlációs kutatások

The role of induced pluripotent stem cells in neurological disease modeling

The longitudinal follow-up of the development and course of central nervous system related diseases on a molecular level was unsolved for decades. Direct examination of the pathological state on organ or tissue levels was feasible in the late stage of the disease. Modeling diseases has an important role in studying the pathophysiological mechanism underlying central nervous system disorders but animals used as model organism due to species specific nervous system differences can lead to less valid conclusions in translational research. The model of induced pluripotent stem cells may help to solve partially these types of problems. In recent years this model had a strong effect on understanding the pathogenesis of neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. Although induced pluripotent stem cells have a low impact on clinical research studies, they have a prominent role in the field of cell physiology and molecular biology research.

Keywords: induced pluripotent stem cells, central nervous system diseases, translational research

Balogh, Z., Réthelyi, J., Molnár, M. J. [The role of induced pluripotent stem cells in neurological disease modeling]. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(26), 1035–1039.

(Beérkezett: 2015. március 27.; elfogadva: 2015. április 23.)

Rövidítések

ALS = amyotrophiás lateralsclerosis; APP = amyloid prekursor protein; CDKL5 = cyclin-dependent kinase-like 5; DYRK1A = tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A; FMR1 = fragilis X mentális retardáció 1; FMRP = fragilis X mentális retardáció protein; ICTRP = nemzetközi klinikai vizsgálatok regisztrációs felülete; IGF-1 = inzulinszerű növekedési faktor 1; iPS-sejtek = indukált pluripotens őssejtek; iPSC-modell = indukált pluripotens őssejt modell; MECP2 = metil-CpG-kötő protein 2; WHO = Egészségügyi Világszervezet

A központi idegrendszer érintő neurológiai megbetegedések mögött álló fiziológiai és molekuláris okok felderítése klasszikusan *post mortem* szövetminták vizsgálatán alapult. A betegségek kialakulásának, lefolyásának molekuláris szintű longitudinális nyomon követése azonban ez esetben nem megfelelően megoldott, a beteg szerv vagy szövet direkt vizsgálata csupán a betegség végső stádiumáról nyújt információkat. A progresszív lefolyású neurodegeneratív kórképek vagy egyéb központi ideg-

rendszeri patológiás folyamatok okainak beható felderítése hosszú távú megfigyeléseket igényel, így a betegség sikeres modellezésének jelentős szerepe lehet a kérdéses mechanizmusok molekuláris hátterének feltárásában. Az ily módon felmerülő problémák részbeni megoldására lehet alkalmas az indukált pluripotens őssejtek (iPS-sejtek) nyújtotta modell [1, 2].

Modelltől modellig

A neurológiai kórképek megismerésében jelentős segítséget nyújt a kutatók számára az állatmodellek alkalmazása. E modellekben transzgenikus, illetve knock-out egyedeket alkalmaznak a patológiás elváltozások megismerésére [3, 4]. Az állatmodellek – vitathatatlan eredményein túl – azonban legkielégítőbben monogénes rendellenességek vizsgálatára alkalmazhatóak, amelyek csupán a betegségek egy hányadát fedik le. Számos esetben a komplexebb idegrendszeri funkciók vizsgálatánál a fajok közötti különbségek a levont következtetések érvényességét, translációját gyengítik a humán betegségekre nézve. A helyzetet tovább árnyalja a számos, az állatkísérletekben jól teljesítő farmakon preklinikai vizsgálatok során bekövetkező kudarc [4, 5]. Utóbbi rendkívüli mértékben terheli a gyógyszeripart, egy hatóanyag piacra kerülése becslések szerint 900 millió amerikai dollárt is felemészthet [6].

E nehézségek részbeni feloldására és a sejtszintű patológiás folyamatok jobb megismerésére lehet alkalmas az indukált pluripotens őssejtek nyújtotta modell. A pluripotens státusú sejtek létrehozása szomatikus sejtekből egészen 2006-ig megoldatlan volt. *Takahashi* és *Yamanaka* mutatta meg elsőként, milyen módszerrel lehetséges szomatikus sejteket pluripotens állapotba hozni négy gén (*Sox2*, *Klf4*, *Oct3/4*, *c-Myc*) segítségével [7, 8]. E módszerrel a sejtek valóban pluripotens állapotba hozhatóak, az embrionális őssejtekhez hasonlóan e szomatikus eredetű, indukált pluripotens őssejtek is idegsejtté, szívizomsejtté vagy bármely, az embrionális csíralemezekből származó sejtípusú differenciálhatóak a szükséges faktorok alkalmazásával [9, 10, 11]. Így a humán testi sejtekből származó indukált pluripotens őssejtek felhasználásával, azok neuronális irányba történő differenciáltságával a központi idegrendszert kialakító sejtek, sejtvonalak hozhatóak létre. E sejtvonalak segítséget nyújtanak a központi idegrendszert érintő neurológiai betegségek vizsgálatában, hisz a betegség kialakulásához vezető mutációkat, illetve fenotípust hordozzák [12, 13].

Az iPS-sejtek nyújtotta modell jelentőségét tovább növeli a központi idegrendszeri betegségekben érintettek rendkívül nagy száma. 2005-ben hozzávetőlegesen 24,3 millió beteg szenvedett a demencia valamely formájában, ez az érték, a becslések szerint, 2040-re elérheti a 81,1 milliót [14]. Az Egyesült Államokban hozzávetőlegesen 7 millió ember szenved valamely neurodegeneratív betegségben, jelentős hányaduk, mintegy 5,3 millió fő érintett Alzheimer-kórban [15]. A betegek száma a vár-

ható élettartam-növekedéssel tovább emelkedhet, ismert hatásos gyógymód hiányában egyre jelentősebb társadalmi és gazdasági problémát jelentve a jövő generációi számára. Bioetikai, orvosi etikai szempontból az embrionális őssejtekhez viszonyítva az iPS-sejteken alapuló technikák alkalmazása kevesebb problémát vet fel, még ha nem is teljességgel problémamentes [16].

Neurodegeneratív, neurodevelopmentális, neurogenetikai betegségek és kromoszóma-rendellenességek modellezése

2006-ot követően az iPS-sejtek segítségével megindult a betegségek modellezése, amely a korábbi években elsősorban embrionális őssejtekkel zajlott. A kutatások neurodegeneratív, neurodevelopmentális és egyéb neurogenetikai betegségekre és kromoszóma-rendellenességekre széleskörűen kiterjedtek.

Az időskori demencia egyik leggyakoribb okaként számoltatott Alzheimer-kór modellezésében *Mason A. Israel* és *munkatársai* mutatták meg, miként hasonlítható össze a megbetegedés familiáris és sporadikus megjelenése. Alzheimer-kórban szenvedő betegektől származó fibroblastsejtekből állítottak elő iPS-sejteket, amelyeket neuronokká differenciáltattak. A betegségre jellemző patológiás fenotípus jelent meg *in vitro*, a kóros sejtélettani folyamatok mérhetővé váltak [17]. Az Alzheimer-kórhoz hasonlóan nagy társadalmi terhet képviselő neurodegeneratív megbetegedés, a Parkinson-kór modellezéséhez dopaminerg neuronokat hoztak létre pluripotens sejtek felhasználásával. A módszer alkalmazása az egyes terápiás ágensek vizsgálatán túl a parkin gén sejtélettani funkciójának alaposabb megismeréséhez is hozzájárult, amely szerint a gén terméke szerepet játszik az idegsejtek komplex morfológiájának kialakításában a microtubularis rendszer stabilizálásán keresztül [18, 19].

Egy másik nem túl ritka autoszomális domináns neurodegeneratív betegség, a Huntington-kór oka a huntingtin fehérjét kódoló génben található polimorf trinukleotid ismétlődés kóros expanziója. A Huntington-kórban szenvedő betegek fibroblastsejtjeiből előállított iPS-sejtekből homológ rekombinációval sikerült a kóros ismétlődésszámot normalizálni, ezáltal a sejtek kóros fenotípusát megszüntetni [20]. A normalizált trinukleotid ismétlődésszám a pluripotens sejtek neuronná való differenciálása után is fennmaradt.

Az autizmus spektrumbetegség egyik jól ismert monogénesen öröklődő tagja a Rett-szindróma, amelyért a MECP2 (metil-CpG-kötő protein 2) gén mutációja tehető felelőssé [21]. A betegektől származó fibroblasteredetű iPS-sejtekből differenciáltatott idegsejteken is sikerült igazolni maturációs defektusokat. A mutáns gént hordozó idegsejtek kevesebb szinapszist hoznak létre, a dendrittüskék száma kevesebb, és jellegzetes elektrofiziológiai rendellenességeket mutatnak. Feltételezhető, hogy e sejtek alkotta hálózat nem képes kielégítően informá-

ciófogadásra, valamint -továbbításra és ezáltal járul hozzá a neurodevelopmentális kórkép megjelenéséhez [22]. Szintén iPSC-sejtek segítségével vizsgálták a CDKL5 (cyclin-dependent kinase-like 5) gént érintő mutáció és az IGF-1 (inzulinszerű növekedési faktor 1) szerepét a Rett-szindróma patofiziológiájában [23, 24].

A fragilis X-szindróma – mint az egyik leggyakoribb örökletes, mentális retardációt okozó genetikai betegség – háttérben az FMR1 (fragilis X mentális retardáció 1) gén 5' nem átíródó régiójában levő kóros CGG-trinukleotid-ismétlődés expanziója áll [25]. A fragilis X-szindrómában szenvedő betegek fibroblastjaiból differenciált iPSC-sejtek vizsgálata során az FMR1 gén metilált maradt, így transzkripciósan inaktívvá vált [26]. Annak ellenére, hogy eleinte úgy tűnt, nem lesz alkalmas az iPSC-modell a szindróma modellezésére, egy évvel később *Sheridannek és munkatársainak* epigenetikai megközelítéssel sikerült az FMRP (fragilis X mentális retardáció protein) fontosságát az idegrendszer korai fejlődésében (elsősorban a szinaptogenezisben) igazolni [27].

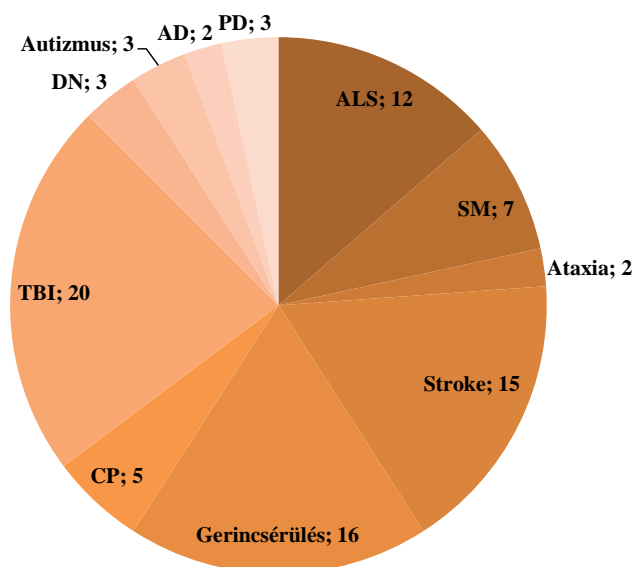
A Down-szindróma a 21. kromoszóma triszómiája által okozott, jól ismert kórkép [28]. Azt azonban, hogy a 21-es kromoszómán helyet foglaló APP (amyloid prekurzor protein) expressziós aktivitása a szokottnál magasabb a Down-szindrómás betegekben, és így az Alzheimer-kór korai állapotára jellemző celluláris folyamatok figyelhetők meg esetükben, csak az iPSC-sejtek nyújtotta lehetőségekkel volt bizonyítható [29]. A betegek testi sejtjeiből differenciált iPSC-sejteket figyelték meg, hogy az Alzheimer-kórra jellemző sejtszintű patológiás elváltozások néhány hónap alatt megjelentek *in vitro*, az előállított idegsejtekben amyloidaggregátumok halmozódtak fel. Az iPSC-modell segítségével sikerült megismerni a DYRK1A – tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A – szerepét is Down-szindrómában [30].

Az amyotrophiás lateralsclerosis (ALS) vagy más néven Lou Gehrig-betegség patofiziológiai alapjainak felismerését is előremozdították az *in vitro* vizsgálatok. Eddig számos gén mutációját hozták összefüggésbe az ALS-sel [31, 32]. Az egyes génhibáknak megfelelően többféle iPSC-sejtvonal létrehozására is sor került annak érdekében, hogy a mutációk molekuláris szerepét pontosítsák és a betegség kezelésére alkalmas terápiás célpontokat azonosíthassanak [33, 34, 35].

Az említett megbetegedések a jéghegy csúcsát jelentik, a központi idegrendszert érintő szinte valamennyi megbetegedés őssejtekkel történő modellezése folyamatban van. Az iPSC-modellnek köszönhetően a kóros elváltozások mögött álló sejtéleti folyamatokat egyre behatóbban ismerjük meg.

Klinikai vizsgálatok őssejtek segítségével

Vizsgálatok folynak a sclerosis multiplex, a stroke, a gerincvelő-sérülés, az ALS, a cerebralis paresis, a traumás agysérülés, a diabeteses neuropathia, a cerebellaris ataxia,



1. ábra

A WHO ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform – <http://www.who.int/ictrp>) adatbázisába az elmúlt 3 évben bekerült őssejtalapú kezeléssel foglalkozó klinikai vizsgálatok száma (db) betegségenként az adatbázis 2015. január 12-ii állása szerint

AD = Alzheimer-kór; ALS = amyotrophiás lateralsclerosis; CP = cerebralis paresis; DN = diabeteses neuropathia; PD = Parkinson-kór; SM = sclerosis multiplex; TBI = traumás agysérülés

az autizmus, az Alzheimer-, illetve a Parkinson-kór kezelésének területén. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) nemzetközi klinikai vizsgálatokat gyűjtő regiszterét (ICTRP – International Clinical Trials Registry Platform) alapul véve a traumás agysérülés, a gerincművelés és a stroke jelentik a klinikai vizsgálatok forró pontjait (1. ábra). E vizsgálati státusba jutott őssejtekkel alapuló kezelési módok esetén döntően a szöveti őssejtek alkalmazása jellemző. Míg a laboratóriumokban az indukált pluripotens őssejtekkel történő vizsgálatok megvették lábukat, addig a klinikai vizsgálatok során ez jelenleg nem figyelhető meg.

Következtetések

Az indukált pluripotens őssejtek nyújtotta modellben a számos előny mellett az *in vitro* sejttechnológiák minden hátránya is megjelenik. Ezzel magyarázható talán, hogy a klinikai vizsgálati fázisba jutott terápiák esetében háttérbe szorultak. A sejtéleti és molekuláris biológiai folyamatok azonban az iPSC-sejtek nyújtotta modellben tanulmányozhatóak a legbehatóbban, hiszen ez már a kóros folyamatok korai fázisának vizsgálatát is lehetővé teszi. Az iPSC-sejt-technológia híd képez a *post mortem* szövettani vizsgálatok és az állatmodellek alkalmazása között, és kiterjeszti vizsgálati lehetőségeinket, az embriionális őssejtek etikai problémái nélkül. Problémát jelenthet a sejttenyésztés során fellépő spontán mutációk kialakulása, az epigenetikai tényezők megváltozása. Ezeket túl megállapítható, hogy az iPSC-sejtek előállítása jelenleg

alacsony hatékonysággal zajlik. Nem ismerjük a transzplantációt követően ezeknek a sejteknek a sorsát, valamint az indukált pluripotens őssejtek létrehozásához szükséges vektorok, transzpozonok beépülésének hosszú távú következményeit. Mindezek ellenére a jövőben az iPSC-sejtek nyújtotta modellnek egyre jelentősebb szerepe lehet a neurológiai betegségek hátterében álló molekuláris mechanizmus feltárásában.

Anyagi támogatás: A közlemény a Nemzeti Agykutatási Program (KTIA_NAP_13-1-2013-0001 és NAP-B KTIA_NAP_13-2014-0011) támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: B. Z.: Feltárta és feldolgozta a közlemény témájához tartozó nemzetközi szakirodalmat, azt a tudományos közlemények esetén elvárt írásos formába rendezte. R. J., M. M. J.: Az adekvát következtetések levonásában, a szakmai nyelv alkalmazásában, a kézirat szakmai lektoraként működtek közre. A közlemény végleges változatát mindhárom szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Marchetto, M. C., Brennand, K. J., Boyer, L. F., et al.: Induced pluripotent stem cells (iPSCs) and neurological disease modeling: progress and promises. *Hum. Mol. Genet.*, 2011, 20(R2), R109–R115.
- [2] Cundiff, P. E., Anderson, S. A.: Impact of induced pluripotent stem cells on the study of central nervous system disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2011, 21(3), 354–361.
- [3] Young, A. B.: Four decades of neurodegenerative disease research: how far we have come! *J. Neurosci.*, 2009, 29(41), 12722–12728.
- [4] Jucker, M.: The benefits and limitations of animal models for translational research in neurodegenerative diseases. *Nat. Med.*, 2010, 16(11), 1210–1214.
- [5] Wichterle, H., Przedborski, S.: What can pluripotent stem cells teach us about neurodegenerative diseases? *Nat. Neurosci.*, 2010, 13(7), 800–804.
- [6] Kola, I., Landis, J.: Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2004, 3(8), 711–715.
- [7] Takahashi, K., Yamanaka, S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006, 126(4), 663–676.
- [8] Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., et al.: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007, 131(5), 861–872.
- [9] Denham, M., Dottori, M.: Neural differentiation of induced pluripotent stem cells. *Methods Mol. Biol.*, 2011, 793, 99–110.
- [10] Mummery, C. L., Zhang, J., Ng, E. S., et al.: Differentiation of human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells to cardiomyocytes: a methods overview. *Circ. Res.*, 2012, 111(3), 344–358.
- [11] Takahashi, K., Okita, K., Nakagawa, M., et al.: Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat. Protoc.*, 2007, 2(12), 3081–3089.
- [12] Chamberlain, S. J., Li, X. J., Lalande, M.: Induced pluripotent stem (iPS) cells as in vitro models of human neurogenetic disorders. *Neurogenetics*, 2008, 9(4), 227–235.
- [13] Durnaoglu, S., Genc, S., Genc, K.: Patient-specific pluripotent stem cells in neurological diseases. *Stem Cells Int.*, 2011, 2011, 212487.
- [14] Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., et al.: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005, 366(9503), 2112–2117.
- [15] Lunn, J. S., Sakowski, S. A., Hur, J., et al.: Stem cell technology for neurodegenerative diseases. *Ann. Neurol.*, 2011, 70(3), 353–361.
- [16] Holm, S.: Time to reconsider stem cell ethics – the importance of induced pluripotent cells. *J. Med. Ethics*, 2008, 34(2), 63–64.
- [17] Israel, M. A., Yuan, S. H., Bardy, C., et al.: Probing sporadic and familial Alzheimer’s disease using induced pluripotent stem cells. *Nature*, 2012, 482(7384), 216–220.
- [18] Peng, J., Liu, Q., Rao, M. S., et al.: Using human pluripotent stem cell-derived dopaminergic neurons to evaluate candidate Parkinson’s disease therapeutic agents in MPP+ and rotenone models. *J. Biomol. Screen.*, 2013, 18(5), 522–533.
- [19] Ren, Y., Jiang, H., Hu, Z., et al.: Parkin mutations reduce the complexity of neuronal processes in iPSC-derived human neurons. *Stem Cells*, 2015, 33(1), 68–78.
- [20] An, M. C., Zhang, N., Scott, G., et al.: Genetic correction of Huntington’s disease phenotypes in induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(2), 253–263.
- [21] Amir, R. E., Van den Veyver, I. B., Wan, M., et al.: Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat. Genet.*, 1999, 23(2), 185–188.
- [22] Marchetto, M. C., Carrromeu, C., Acab, A., et al.: A model for neural development and treatment of Rett syndrome using human induced pluripotent stem cells. *Cell*, 2010, 143(4), 527–539.
- [23] Amenduni, M., De Filippis, R., Cheung, A. Y., et al.: iPSC cells to model CDKL5-related disorders. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2011, 19(12), 1246–1255.
- [24] Williams, E. C., Zhong, X., Mohamed, A., et al.: Mutant astrocytes differentiated from Rett syndrome patients-specific iPSCs have adverse effects on wild-type neurons. *Hum. Mol. Genet.*, 2014, 23(11), 2968–2980.
- [25] Santoro, M. R., Bray, S. M., Warren, S. T.: Molecular mechanisms of fragile X syndrome: a twenty-year perspective. *Annu. Rev. Pathol.*, 2012, 7, 219–245.
- [26] Urbach, A., Bar-Nur, O., Daley, G. Q., et al.: Differential modeling of fragile X syndrome by human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 2010, 6(5), 407–411.
- [27] Sheridan, S. D., Theriault, K. M., Reis, S. A., et al.: Epigenetic characterization of the FMR1 gene and aberrant neurodevelopment in human induced pluripotent stem cell models of fragile X syndrome. *PLoS ONE*, 2011, 6(10), e26203.
- [28] Patterson, D.: Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Hum. Genet.*, 2009, 126(1), 195–214.
- [29] Shi, Y., Kirwan, P., Smith, J., et al.: A human stem cell model of early Alzheimer’s disease pathology in Down syndrome. *Sci. Transl. Med.*, 2012, 4(124), 124ra29.
- [30] Hibaoui, Y., Grad, I., Letourneau, A., et al.: Modelling and rescuing neurodevelopmental defect of Down syndrome using induced pluripotent stem cells from monozygotic twins discordant for trisomy 21. *EMBO Mol. Med.*, 2014, 6(2), 259–277.
- [31] Pasinelli, P., Brown, R. H.: Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2006, 7(9), 710–723.
- [32] Liscic, R. M., Breljak, D.: Molecular basis of amyotrophic lateral sclerosis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2011, 35(2), 370–372.

- [33] *Liu, X., Chen, J., Li, X., et al.*: Generation of induced pluripotent stem cells from amyotrophic lateral sclerosis patient carrying SOD1-V14M mutation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014, 94(27), 2143–2147.
- [34] *Mitne-Neto, M., Machado-Costa, M., Marchetto, M. C., et al.*: Downregulation of VAPB expression in motor neurons derived from induced pluripotent stem cells of ALS8 patients. *Hum. Mol. Genet.*, 2011, 20(18), 3642–3652.
- [35] *Bilican, B., Serio, A., Barmada, S. J., et al.*: Mutant induced pluripotent stem cell lines recapitulate aspects of TDP-43 proteinopathies and reveal cell-specific vulnerability. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2012, 109(15), 5803–5808.

(Balogh Zoltán,
Budapest, Vaskapu u. 10–14/B/506., 1097
e-mail: hun.balogh.zoltan@gmail.com)

A rendezvények és kongresszusok híryananyagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryananyagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.