

Az IL-20 citokin alcsalád szerepe a vesefibrózis patomechanizmusában

Doktori tézisek

Pap Domonkos

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Vannay Ádám, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók:

Dr. Komlósi Zsolt, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Gál Krisztina, Ph.D., osztályos orvos

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Szalai Csaba, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Szijártó Attila, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Szántai-Kis Csaba, Ph.D., vezető kutató

Budapest
2017

Bevezetés

A vesefibrózis következtében kialakuló krónikus vesebetegség (KVB) súlyos és egyre nagyobb jelentőségű egészségügyi probléma. A betegek száma évről-évre növekszik, így a KVB következményeként kialakuló végstádiumú veseelégtelenség miatt jelenleg 20-25 millió beteg szorul vesepótló kezelésre világszerte. A KVB leggyakoribb okai a felnőtt populációban a diabétesz mellitusz és a magas vérnyomás, gyermekkorban pedig az obstruktív nefropátia. A betegek növekvő száma ellenére a betegség patomechanizmusa még nem teljesen feltárt ebből kifolyólag nincs általánosan elfogadott terápia a kórképet kísérő szöveti fibrózis gátlására.

Az ezen a területen folytatott kutatásnak nem csupán tudományos értéke van, hanem az általános egészség és egészségügyi rendszer szempontjából is rendkívül fontos következményekkel járhat.

Az elmúlt évtizedek egyik jelentős metodikai előrelépése a molekuláris biológiában a funkcionális genomikai elemzéseket lehetővé tevő microarray technika elterjedése volt. A módszer segítségével akár több ezer gén egy időben történő vizsgálatát is lehetséges. A módszer segítségével lehetővé vált az obstruktív nefropátia indukálta vesefibrózis patomechanizmusát jellemző génexpressziós változások leírása, ezáltal olyan új, a betegségre jellemző potenciális target molekulák azonosítása mely a későbbiekben diagnosztikai markereként, vagy terápiás célpontként szolgálhatnak.

Ismert, hogy a KVB-ben, a kiváltó októl függetlenül mindig jelen van bizonyos mértékű immunmediált szöveti gyulladás, ami szoros összefüggést mutat a vesefibrózis progressziójával, valamint a vesefunkció romlásával. Néhány közelmúltban publikált vizsgálat szerint az immunsejtek által termelt citokinek egy új csoportja az IL-20 citokin alcsalád tagjai (IL-19, IL-20 és IL-24) szerepet játszhatnak a szöveti fibrózis patomechanizmusában a gyulladáshoz vezető folyamatok, valamint a szöveti átrendeződés szabályozásán keresztül. Ezen

biológiai kapcsolat alapja, hogy a vese epitél sejtjei expresszálják a citokin alcsalád aktivitásához szükséges heterodimer receptorpárokat az IL20R α /IL20R β -t valamint IL22R α /IL20R β -t.

A vesefibrózisra, mint a krónikus vesebetegségek közös folyamatára, jellemző az extracelluláris mátrix (ECM) fokozott lerakódása miatt károsodó normál vesestruktúra és az ebből fakadó vesefunkció romlás. Ebben a folyamatban a miofibroblasztoknak (MF) meghatározó szerepük van. Az egészséges szövetekben MF-ok csak kis számban fordulnak elő de aktivációjukat követően gyorsan szaporodnak és jelentős mennyiségű kollagén -I és -III-ban gazdag extracelluláris mátrix (ECM) komponenst termelnek, kialakítva így a szöveti fibrózist. Miofibroblasztokat aktiváló hatás lehet a szöveti sérülés hatására immunsejtekből és epitél sejtekből felszabaduló transzformáló növekedési faktor β (TGF- β) mely multifunkcionális citokinként befolyásolja a sejtek migrációját, proliferációját, differenciációját, fokozza az ECM molekulák expresszióját. Szintén fontos miofibroblaszt aktiváló hatású molekulacsalád a vérlemezke eredetű növekedési faktorok (PDGF-ek) melyek potens mitogén hatással bírnak a mesenchimális eredetű fibroblaszt sejtekre, ezáltal szerepük fibrotikus folyamatok patomechanizmusában kiemelkedő. A PDGF-ek különböző izoformáinak, valamint receptorainak fokozott expresszióját számos vesét érintő kórképben leírták.

A mátrix metalloproteinázok (MMP-k) családjába cink-függő endopeptidázok tartoznak. Az MMP-k régóta ismert funkciója, hogy szinte valamennyi extracelluláris mátrix komponens bontására képesek, de ismert szerepük a sejtmigrációban, leukocita aktivációban és immunválaszban. Szerepük kettős az ECM homeosztázisának fenntartásában, mert míg egyes MMP-k antifibrotikus szerepet töltenek be az ECM komponensek aktív degradációján keresztül addig mások profibrotikusan hatnak miofibroblaszt aktiváló hatásuk által.

A növekvő incidenciájú fibroproliferatív betegségekben effektor szereppel bíró miofibroblasztok detekciójához leggyakrabban használt biomarker az α -SMA molekula, mely az aktin izoformák családjába tartozik a β -aktin molekulával együtt. A β -aktin molekulát

széles körben használják a molekuláris biológiai mérések normalizálásához mint háztartási gén. A különböző aktin típusok a sejtműködést alapvetően befolyásoló funkcionális sejt szerkezeti egységek, melyek feladata többek között a sejtben belüli transzportfolyamatok, valamint a sejt motilitás szabályozása. A különböző aktin izoformákat kódoló nukleotid szekvenciák, valamint a róluk átíródó aminosav szekvenciák hasonlósága meghaladja a 90%-ot ami jelentősen megnehezíti a specifikus detektálhatóságát az egyes izoformáknak. Sajnos a legtöbb tanulmány melyben α -SMA vagy β -aktin mRNS szintjét vizsgálják valós idejű PCR metodika segítségével, nem fordít kellő figyelmet arra, hogy valóban specifikus, α -SMA és β -aktin mRNS molekulák között nem keresztreagáló primereket tervezzen, és ez mérési pontatlansághoz vezethet.

PhD munkám célja a kongenitális obstruktív nefropátia valamint a vesefibrózis patomechanizmusában szerepet játszó molekuláris biológiai folyamatok jelenlegi ismereteinknél pontosabb feltárása, detektálása volt patkány valamint egér állatmodellek segítségével.

Célkitűzések

Munkánk során célkitűzésünk a kongenitális obstruktív nefropátia, valamint a krónikus vesebetegségek patomechanizmusában szerepet játszó olyan új molekulák és molekuláris útvonalak pontos azonosítása volt, melyek befolyásolják a szöveti hegesedés progresszióját és a későbbiekben diagnosztikai, vagy terápiás kezelési célpontként szolgálhatnak. A következő kérdésekre kerestük a választ:

Kongenitális obstruktív nefropátia:

- Milyen génexpressziós változásokat indukál a fejlődésben lévő vesékben a kongenitális obstruktív nefropátia?
- A megváltozott expressziójú gének milyen fő funkcionális génontológiai csoportokba sorolhatóak be, valamint milyen interakciós hálózatokban vesznek részt?
- Az elemzés során feltárt megváltozott expressziójú molekulák, hol lokalizálódnak a vesében, expressziójukra hogyan hatnak a profibrotikus citokinek, valamint milyen szerepük lehet a fibrózis patomechanizmusában?

Az IL-20 citokin alcsalád szerepe a vesefibrózis patomechanizmusában:

- Hogyan változik az IL-20 citokin alcsalád expressziója az ureter obstrukció indukálta fibrózis során?
- IL-20R β hiánya hogyan befolyásolja a fibrózis során lerakódó extracelluláris mátrix mennyiségét?
- Milyen hatással van az IL-24 molekula a vese epitél sejtek profibrotikus molekula expressziójára?

Az alfa-simaizom aktin valamint béta-aktin specifikus detekciója:

- Specifikus α -SMA és β -aktin primerek tervezése.
- Az irodalomban használt α -SMA és β -aktin primerek specificitásának ellenőrzése.

Módszerek

***In vivo* modell**

Az obstruktív nefropátia okozta vesekárosodás és fibózis modellezéséhez újszülött hím és nőtény Wistar patkányokat valamint 7 hetes hím C57Bl/6 egereket valamint IL-20R β KO egereket használtunk. Az obstrukciós inzultus során az állatok hasi középvezetékén 1 cm-es bemetszést ejtettünk, majd az így hozzáférhetővé váló, egerek bal veséjéből eredő urétert nem felszívódó fonállal elkötöttük. Az obstruált veséket patkányok esetében a műtét utáni 10. napon, az egerek esetében pedig a műtét utáni 7. és 14. napon távolítottuk el további vizsgálatok céljából. Kontrollként áloperált állatok veséit használtuk.

***In vitro* modell:**

In vitro kísérleteinkben humán embrionális vese epitél sejteket (HEK-293) valamint humán proximális tubulus sejteket (HK-2) használtunk. A sejteket 1nM rekombináns humán(rh) TGF- β valamint 0.4nM rhPDGF-B és rh1nM IL-24 továbbá 25 μ M H₂O₂-val kezeltük 24 órán keresztül szérum mentes médiumban 6 well plateken (5x10⁵ sejt/well, N=6) 24 órán keresztül. A kontroll csoportba tartozó sejteket csak a vivőanyaggal kezeltük.

Microarray vizsgálat

A kongenitális obstruktív nefropátia során végbemenő génexpressziós változások detektálása microarray chip módszer segítségével történt uréter obstruált, valamint kontroll újszülött patkányok vesemintáiból. A szignifikánsan megváltozott expressziót mutató géneket génontológiai analízisnek vetettük alá így információt kaphatunk a génekről kifejeződő fehérjék molekuláris funkciójáról, valamint a különböző biológiai folyamatokban való részvételéről. A kapott adatokat hálózat elemzésnek is alávetettük, így lehetőségünk nyílt arra, hogy összehasonlítsuk a patkányokban kongenitális obstruktív nefropátia során aktiválódó fehérjéket azok humán

megfelelőivel. A kapott eredményeket Cytoscape szoftver segítségével vizualizáltuk.

Hisztológia

A tubuláris károsodás mértékét hematoxilin-eozin és perjódsav-Schiff festett vesemetszeteken értékeltük ki. A tubulointersticiális fibrózis megítélésére Masson trikróm festést, a kollagén felhalmozódás vizsgálatára Sirius red festést használtunk. A MMP-12, valamint IL-24 lokalizációját specifikus DAB festéssel, az IL-20R β sejtfelszíni jelenlétét pedig fluoreszcens immunohisztokémia segítségével vizsgáltuk.

Fehérjék mennyiségi meghatározása

Western blot technikával határoztuk meg az vad típusú és IL-20R β KO egerek veséinek α -SMA fehérje mennyiségi változását. A kapott denzitás értékeket a GAPDH háztartási fehérje mennyiségére normalizáltuk.

mRNS szint változások mennyiségi meghatározása

Az *in vivo* obstrukciós inzultus, valamint az *in vitro* vizsgálatok során végbemenő génexpressziós változások meghatározása valós idejű PCR módszer segítségével történt. A mérések során kapott mRNS expresszióra vonatkozó értékeket a mintákban található GAPDH háztartási génre normalizáltuk, majd az expressziós változásokat a kontroll mintákban mért expressziós értékek átlagára vonatkoztatva ábrázoltuk.

α -SMA és β -aktin specifikus primerek tervezése

A saját tervezésű α -SMA és β -aktin specifikus primereket Primer3web szoftver segítségével terveztük meg figyelembe véve a szekvenciák közötti nagyfokú azonosságot. Rangos nemzetközi folyóiratokból vett α -SMA és β -aktin specifikus primerekkel hasonlítottuk össze a saját tervezésű primereink specificitását, melyhez mesterséges oligonucleotid templátokat használtunk fel. A

keletkezett RT-PCR termékeket 2%-os agaróz gélen elektroforézis segítségével szeparáltuk.

Áramlási citometria

A mérésekhez újszülött patkányok veséiből származó, valamint rhIL-24 kezelt HK-2 sejteket használtunk. Permeabilizáció után MMP-12, IL-24, TGF- β , valamint PDGF-B specifikus antitestekkel jelöltük a sejteket. Mosási lépést követően fluorescens festékekkel konjugált másodlagos antitestekkel jelöltük a mintákat. Kontrollként a csak fluorescens festékekkel konjugált másodlagos antitestekkel jelölt sejteket használtuk. A mérés során 10000 sejtet vizsgáltunk és értékeltünk ki a BD FACSDiva Szoftver segítségével.

Statisztika

Az adatsorok normál eloszlását Kolmogorow Smirnov, illetve D'Agostino & Pearson omnibus tesztek segítségével határoztuk meg. Amennyiben az adatok normál eloszlást mutattak, a csoportok közötti különbséget két csoport esetén 2-mintás t-próbával, kettőnél több csoport esetén egyutas ANOVA teszt segítségével határoztuk meg. Amennyiben a normál eloszlás feltétele nem teljesült, két vizsgált csoport esetén Mann Whitney U-tesztet használtunk. Statisztikailag szignifikánsnak a $P < 0,05$ értéket tekintettük.

Eredmények

Kongenitális obstruktív nefropáthia vizsgálata microarray technológia segítségével

Génexpressziós változások vizsgálata microarray módszerrel

Microarray chip vizsgálat segítségével azonosítottuk azokat a géneket és molekuláris útvonalakat melyek szerepet játszanak a KON patomechanizmusában. Ezen vizsgálatunkhoz a KON állatmodelljét, uréter obstruált újszülött patkányok veséit használtuk. Vizsgálatunk 880 gén esetében mutatott ki szignifikáns változást. A microarray adatok feldolgozása során kapott eredményeken génontológiai, valamint fehérje interakciós hálózat elemzést hajtottunk végre. Az analízis rávilágított, hogy az obstrukció hatására indukálódó gének és az azokról transzlálódó fehérjék jellemzően az immunválaszhoz és gyulladáshoz, ezen folyamatok jelátviteléhez, valamint apoptotikus és proliferációs folyamatokhoz kapcsolhatóak.

A microarray vizsgálat eredményeinek validálása

A microarray adatok statisztikai elemzése után 8 kiválasztott gén expresszióját validáltuk a kontroll és UUO-s mintákból valós idejű RT-PCR módszerrel. A microarray analízisünkkel összhangban, mind a nyolc validálásra kiválasztott molekula (beleértve MMP-3-at, 7-et, 12-t, az IL-19-et, 24-et valamint az IL-1 β -t, renint, clusterint) szignifikánsan emelkedett expressziót mutatott az újszülött patkányok veséiben az obstrukciót követően a kontrollokhoz képest. Az MMP-12, valamint az IL-24 citokin obstrukció indukálta expresszió emelkedését fehérje szinten is megerősítettük áramlási citometriás méréseinkkel. Ezen két molekula esetében a vesén belüli kifejeződésük lokalizációját is megvizsgáltuk immunhisztokémiai festés segítségével. Emelkedett MMP-12 valamint IL-24 expresszió volt kimutatható az obstrukción átesett állatok vese epitél és glomerulus sejteiben a kontroll állatok veséihez képest. Kutatócsoportunk elsőként mutatta ki, hogy az IL-20 citokin alszalád

tag IL-24 szerepet játszhat KON, ezen keresztül pedig a vesefibrózis patomechanizmusában.

Profibrotikus faktorok hatása az MMP-12 és IL-24 expressziójára

Microarray analízisünk, valamint az idézett vizsgálatok alapján feltételeztük, hogy szerepe lehet az MMP-12-nek és az IL-24-nek a KON patomechanizmusában. Ennek tisztázásához megvizsgáltuk, hogy a szöveti fibrózisban kulcsszerepet betöltő faktorok (TGF- β , PDGF-B valamint az oxidatív stressz) hogyan befolyásolják a vese epitelsejtek MMP-12 és IL-24 szintézisét *in vitro*. Eredményeink szerint a PDGF-B, valamint az oxidatív stressz fokozza a vese epitél sejtvonalak MMP-12 szintézisét, míg a TGF- β csökkentette. Az IL-24 esetében az oxidatív stressznek és a PDGF-B kezelésnek nem volt hatása a molekula génexpressziójára szemben a TGF- β -val (hasonlóan az MMP-12-re gyakorolt hatásához) mely gátolta az IL-24 expresszióját a vese tubulus epitél sejtekben.

Az IL-24 szerepe a kongenitális obstruktív nefropátiában

Irodalmi adatok alapján a különböző eredetű epitél sejtek nagy mennyiségben expresszálják az IL-24 aktivitásához szükséges receptorkomplexet. Eredményeink szerint a vese tubuláris epitelsejtjei szintén kifejezik az IL-20R β -t. Az IL-24 citokin hatása a szakirodalomban található adatok alapján a természetes immunválasz szabályozásán keresztül valósul meg, ezért megvizsgáltuk hogyan hat az IL-24 a vese epitél sejtek IL-1 β , IL-6 and TNF- α citokin szekréciójára. Eredményeink alapján az IL-24 kezelés szignifikánsan csökkentette vese epitél sejtek IL-6 citokin termelését. A csökkent IL-6 expresszió feltehetően az IL-24 anti-inflammatorikus hatására utal az obstrukciós inzultust elszenvedett fejlődő vesében.

Mivel a microarray analízisünk szerint az IL-24 expresszió megemelkedett az obstrukciót követően ezért megvizsgáltuk van e hatása a szintén emelkedett expressziót mutató MMP-3, és -7 termelődésére vese epitél sejteken. Eredményeink szerint az IL-24 *in vitro* kezelés csökkentette az extracelluláris mátrix bontásában

szerepet játszó MMP-3 expresszióját mind a két sejtvonalon. Ezen eredményeink arra utalnak, hogy az IL-24-nek szerepe lehet a szöveti átrendeződésben az MMP-3 szintjének reguláló hatása által.

Az IL-24 szerepe a vesefibrózis patomechanizmusában

Az IL-20 citokincsalád és a vesefibrózis kapcsolata

A kongenitális obstruktív nefropátia patomechanizmusát tanulmányozó microarray mérésünk az IL-20 citokin alcsalád tag IL-19 és IL-24 potenciális szerepére a betegség patomechanizmusában. Ezen eredményeket alapul véve megvizsgáltuk az IL-19, -20, -24 valamint receptoruknak az IL-20R β -nak az expresszió változását a vesefibrózis és krónikus vesebetegség unilaterális ureter obstrukció indukálta állatmodelljében. Eredményeink szerint az IL-19-nek valamint az IL-24-nek szignifikánsan megemelkedett az expressziója az obstrukciót követően. Kiemelendő, hogy az IL-24 citokin mRNS szintje több százszorosára emelkedett a kontroll vesék értékeihez képest UUO-t követően. Az IL-24 citokin szerepét a vesét érintő fibrotikus folyamatokban az irodalomban elsőként írtuk le.

Az IL-24 hatása a vese epitél sejtek TGF- β és PDGF-B expressziójára

A TGF- β , és a PDGF-B növekedési faktor jelentős szerepet tölt be a vesében található rezidens fibroblasztok aktiválódásában, ezáltal az extracelluláris mátrix lerakódásában és a szöveti fibrózis progressziójában. Eredményeink szerint az IL-24 kezelés szignifikánsan megemelte a tubulus epitél sejtek TGF- β valamint PDGF-B termelését, mely magyarázatot adhatnak az IL-20R β KO állatokban tapasztal csökkent mértékű fibrózisra, hiszen az IL-24 hatásának hiányában kialakuló csökkent mértékű TGF- β valamint PDGF-B termelés hatással lehet a miofibroblasztok extracelluláris mátrix termelésére.

Szöveti kollagén lerakódás vizsgálata ureter obstrukción átesett IL-20R β KO egerekben

Az IL-20 citokin alcsalád tagjai ugyanazokon a receptor heterodimereken (IL20R1/IL20R2 és IL22R1/IL20R2) keresztül hatnak. Kimutattuk, hogy a vad típusú állatokban tapasztaltakhoz képest az IL-20R β KO egerekben csökkent mértékű volt a szöveti kollagén lerakódás mértéke az obstrukciós inzultust követően. Eredményeinkkel összhangban, a kollagén termelésért felelős miofibroblasztok mennyisége is alacsonyabb volt az uréter obstrukción átesett IL-20R β KO egerekben a vad típusú egerekhez képest.

Az α -SMA valamint β -aktin specifikus detekciója fibrózis modellben

Az aktin izofomák nukleotid szekvenciái között 90%-os a homológia, ezért valódi metodikai kihívás az egyes izoformák mRNS szintű pontos, és keresztreakciótól mentes detektálása. A megfelelő specificitású α -SMA és β -aktin primerek megtervezéséhez meghatároztuk az mRNS szekvenciájukon azokat a régiókat ahol a legtöbb eltérés van a nukleotid sorrendben, majd ezekre a régiókra specifikus primereket terveztünk. Az általunk tervezett α -SMA primer használata specifikus termék amplifikációt eredményezett, melyet az agaróz gélen történő PCR termék méret meghatározás is megerősített.

Az irodalomban használt egér α -SMA és β -aktin primerek specificitásának vizsgálata

Annak igazolására, hogy a nem kellő körültekintéssel megtervezett α -SMA és β -aktin specifikus primerek mérési pontatlanságot okozhatnak, véletlenszerűen kiválasztottunk 3 különböző α -SMA és β -aktin primert neves folyóiratok már megjelent közleményeiből és megvizsgáltuk a specificitásukat *in vitro* körülmények között. Eredményeink szerint különböző mértékben ugyan, de mind a három neves szakfolyóiratból választott α -SMA és β -aktin primer képes volt amplifikálni, mind az α -SMA-t, mind pedig

a β -aktint, a templátként használt az α -SMA, valamint β -aktin mesterséges oligókról. Ezen valós idejű RT-PCR méréseink erősítik azon feltételezésünket, hogy a véletlenszerűen kiválasztott irodalmi egér α -SMA primer aspecifikusan amplifikálhatja a β -aktin mRNS molekuláit. Ezt az aspecifikus keresztreakciót az irodalmi β -aktin primerek esetében is kimutattuk, így kísérletes eredményekkel is igazolni tudtuk, hogy az általunk felvetett metodikai probléma létezik, és még a neves folyóiratok sem fordítanak kellő figyelmet az elkerülésére.

Következtetések

1, Microarray vizsgálataink eredményeként kimutattuk, hogy 880 gén expressziója változik meg szignifikánsan kongenitális obstruktív nefropátia során. Ezen gének jellemzően a szöveti átrendeződés, immunhomeosztázis, valamint a krónikus gyulladás folyamataihoz kapcsolhatóak.

2, A matrix metalloproteinázok közé tartozó MMP-3,-7 és 12, valamint az IL-20 citokin családba sorolható IL-19, és IL-24 renális expressziója uréter obstrukciót követően a legnagyobb mértékben változó molekulák között van.

3, Az IL-24-nek szerepe lehet az MMP-3 és IL-6 expressziójának szabályozásában a KON patomechanizmusában.

4, Microarray adatainkkal összhangban kimutattuk, hogy az IL-20 citokin alcsalád tag IL-19, valamint IL-24 és receptoruk mennyisége uréter obstrukciót követően szignifikánsan megemelkedik a fibrótikus vesében.

5, A vad típusú állatokban tapasztaltakhoz képest az IL-20R β KO egerekben csökkent mértékű volt a miofibroblasztok mennyisége valamint a szöveti kollagén lerakódás az uréter obstrukciót követően.

6, A vese epitél sejtek IL-24 kezelése fokozta azok profibrotikus TGF- β és PDGF-B molekula expresszióját.

7, Kifejlesztettünk egy olyan valós idejű RT-PCR módszert mely specifikusan képes detektálni az egér α -SMA mRNS molekulát, továbbá igazoltuk, hogy a nem megfelelően megtervezett, β -aktinra specifikus primerek amplifikálhatják az α -SMA mRNS molekulákat is, ezáltal torzíthatva a mérési eredményeket.

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

Pap D, Sziksz E, Kiss Z, Rokonay R, Veres-Szekely A, Lippai R, Takacs IM, Kis E, Fekete A, Reusz G, (2017) Microarray Analysis Reveals Increased Expression of Matrix Metalloproteases and Cytokines of Interleukin-20 Subfamily in the Kidneys of Neonate Rats Underwent Unilateral Ureteral Obstruction: A Potential Role of IL-24 in the Regulation of Inflammation and Tissue Remodeling Kidney Blood Press Res. 42(1): p. 16-32. (IF:2.908)

Veres-Szekely A, Pap D*, Sziksz E, Javorszky E, Rokonay R, Lippai R, Tory K, Fekete A, Tulassay T, Szabo AJ, (2017) Selective measurement of alpha smooth muscle actin: why beta-actin can not be used as a housekeeping gene when tissue fibrosis occurs, BMC Mol Biol. 18(1): p. 017-0089. (IF:2.500)

*Megosztott elsőszerező

Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Muranyi J, Gyulavari P, Varga A, Bokonyi G, Tanai H, Vantus T, Pap D, Ludanyi K, Mezo G, Keri G, (2016) Synthesis, characterization and systematic comparison of FITC-labelled GnRH-I, -II and -III analogues on various tumour cells, J Pept Sci. 22(8): p. 552-60. (IF: 1,951)

Csohany R, Prokai A, Sziksz E, Balicza-Himer L, Pap D, Kosik A, Sugar D, Vannay A, Kis-Petik K, Fekete A, (2016) Sex differences in renin response and changes of capillary diameters after renal ischemia/reperfusion injury, Pediatr Transplant. 20(5): p. 619-26. (IF: 1,284)

Prokai A, Csohany R, Sziksz E, Pap D, Balicza-Himer L, Boros S, Magda B, Vannay A, Kis-Petik K, Fekete A, (2016) Calcineurin-inhibition Results in Upregulation of Local Renin and Subsequent Vascular Endothelial Growth Factor Production in Renal Collecting Ducts, Transplantation. 100(2): p. 325-333. (IF: 3,690)

Sziksz E, Pap D, Lippai R, Beres NJ, Fekete A, Szabo AJ, Vannay A, (2015) Fibrosis Related Inflammatory Mediators: Role of the IL-10 Cytokine Family, Mediators Inflamm. 764641(10): p. 24. (IF: 3,283)

Sziksz, E., Molnár, K., Lippai, R., Pap, D., Ónody, A., Veres-Székely, A., Tulassay, T. (2014). Peroxisome proliferator-activated receptor- γ and thymic stromal lymphopoietin are involved in the pathophysiology of childhood coeliac disease. Virchows Archiv, 465(4), 385-393. (IF: 2,544)

Sziksz E, Molnar K, Lippai R, Pap D, Onody A, Veres-Szekely A, Voros P, Szabo D, Gyorffy H, Veres G (2014) Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and thymic stromal lymphopoietin are involved in the pathophysiology of childhood coeliac disease, Virchows Arch. 465(4): p. 385-93. (IF: 2,784)

Voros P, Sziksz E, Himer L, Onody A, Pap D, Frivolt K, Szebeni B, Lippai R, Gyorffy H, Fekete A, (2013) Expression of PARK7 is increased in celiac disease, Virchows Arch. 463(3): p. 401-8. (IF: 2,544)

Sandor N, Kristof K, Parej K, Pap D, Erdei A, Bajtay Z, (2013) CR3 is the dominant phagocytotic complement receptor on human dendritic cells, Immunobiology. 218(4): p. 652-63. (IF: 2,781)

Sandor N, Pap D, Prechl J, Erdei A, Bajtay Z (2009) A novel, complement-mediated way to enhance the interplay between macrophages, dendritic cells and T lymphocytes Mol Immunol. 47(2-3): p. 438-48. (IF: 3,375)