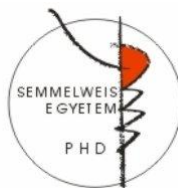


# A decorin szerepe a máj fibrogenezisében és karcinogenezisében

Doktori tézisek

**Baghy Kornélia**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nagy Péter D.Sc.

Hivatalos bírálók: Dr. Abonyi Margit Ph.D.  
Dr. Rókusz László Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Szalay Ferenc D.Sc  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kulka Janina Ph.D.  
Dr. Simon Károly Ph.D.

Budapest  
2011

## BEVEZETÉS

A krónikus májbetegségek világszerte komoly egészségügyi problémát okoznak. A vírusfertőzés eredetű krónikus májgyulladás, az alkoholos májkárosodás, anyagcsere rendellenességek, és egyéb környezeti tényezők azok, melyek szerepet játszanak e betegségek kialakulásában. Ezen etiológiai faktorok hatására a májban megindul a kötőszövet lerakódása melyet fibrózisnak, ha pedig a májszerkezet átépülésével jár cirrhosis-nak nevezünk. A cirrhosis emberekben a mindennapos orvosi gyakorlatban visszafordíthatatlan állapot, még ha sporadikusan beszámolnak is regressziójáról. Egyetlen ismert gyógymódja a májtranszplantáció. E betegség talaján lényegesen megnövekszik a májrák, elsősorban a hepatocelluláris karcinóma (HCC) kialakulásának valószínűsége. Azonban a rosszindulatú daganat nem minden esetben társul májsugorral, kialakulhat nem cirrhotikus májban is.

A fibrogenézis során a máj csillagsejtjei (HSC-k) a károsító ágens hatására aktiválódnak, extracelluláris mátrix (ECM) termelésük fokozódik. A Disse térben a kötőszövet felszaporodik. Egyidejűleg az endotélsejtek fenesztráltsága és a májsejtek mikrovillusai elvesznek, a szinuszoidok helyén bazális membránnal körülvett kapillárisok alakulnak ki, ami

jelentősen megnehezíti a vér és a hepatociták közötti kommunikációt. Az ECM aktuális mennyisége a szintetikus és katabolikus folyamatok eredménye. Ezek az események finoman szabályozottak azért, hogy optimális struktúrát tartsanak fenn, mely nélkülözhetetlen a hepatociták differenciált funkciójához. A termelés fő stimulátora a transzformáló növekedési faktor- $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1), a mátrix bontásában elsősorban a mátrix metalloproteinázok (MMP-k) vesznek részt.

A májrákok jelentős hányadánál a daganat kialakulását megelőzi a krónikus gyulladás következtében kialakult fibrózis vagy cirrhosis, ez azonban nem feltétlenül szükséges a daganatok létrejöttéhez. Ugyanakkor ez a folyamat, mely kitüntetetten a stromális állomány túlburjánzását jelenti, elősegíti a májrák kialakulását részben azzal, hogy a hepatociták fokozott regenerációját előidézve azok genetikai károsodásainak kijavítása elmarad, részben pedig azzal, hogy a kóros mátrixban a környezet felől érkező szignálok prezentálása is sérül.

A kötőszövet extracelluláris mátrixa a makromolekulák komplex elegye, melyek egymással és a kötőszöveti sejtekkel is interakcióba lépnek. Ennek eredményeképpen a mátrix makromolekulái biztosítják a strukturális integritást, befolyásolják a sejtek növekedésének szabályozását, a

migrációt és a differenciációt. A mátrixot kollagének, nem-kollagén glikoproteinek, elasztin és proteoglikánok (PG) alkotják. A proteoglikánok módosíthatják a növekedési faktorok és citokinek hatását, emellett egyre több a bizonyíték arra, hogy különböző mátrixreceptorokon keresztül (pl. integrinek és növekedési faktorok receptorai) közvetlenül is részt vesznek a jelátvitelben.

A decorin egy kis leucinban gazdag proteoglikán, mely egy darab kondroitinszulfát vagy dermatánszulfát oldalláncot tartalmaz. Ép májban a decorin kis mennyiségben van jelen. Fibrózis során mennyisége számos más ECM fehérjével együtt számottevően megnövekszik. Korábbi tanulmányokból tudjuk, hogy a decorin fehérjévéza képes kötődni a TGF $\beta$ 1-hez, így a növekedési faktor bioaktivitásának közvetlen gátlása révén védő hatással bír a fibrózissal szemben. A decorin hatásos növekedésgátló. Képes kötődni sejt felszíni tirozinkináz receptorokhoz (EGFR, IGFR, Met), ezáltal gátolva a sejtek szaporodását. Ez a kötődés a tumorsejtek felszínén jelenlévő receptorokhoz gátolja a kóros sejtproliferációt, és a tumorsejtek nyugalmi állapotban tartásával megakadályozza a daganat növekedését. A decorin tumorszuppresszor hatásának kifejtéséhez elengedhetetlen a funkcionális p21<sup>Waf1/Cip1</sup> fehérje, mely hatására a sejtek G1 fázisban megrekednek. A decorin emelkedett koncentrációja a tumorsejtek körül talán a

strómasejtek védekező parakrin mechanizmusának egy formája, mely ellensúlyozza a malignus sejtek növekedését a szolid tumorok invazív frontján.

## CÉLKITŰZÉSEK

Munkám fő célkitűzése annak a kérdésnek a megválaszolása volt, hogy szerepet játszik-e a decorin a májfibrózis és a májrák kialakulásában. Ehhez az alábbi vizsgálatokat végeztük el:

1. Az *in vivo* kísérletekhez homozigóta decorin knockout egértörzs létrehozása heterozigóta állatokból, és morfológiai vizsgálata, különös tekintettel a májra.
2. Májfibrogenézis indukálása, a betegség progressziójának és regressziójának nyomon követése decorin knockout és vad típusú egereken. A kötőszöveti fehérjék termelésének és lebontásának vizsgálata mRNS és fehérjeszinten.
3. A fibrózis által aktivált jelátviteli folyamatok vizsgálata, különös tekintettel arra, hogy a decorin hiánya befolyásolja-e a TGF $\beta$ 1 hatását.
4. Hepatokarcinogenezis indukálása cirrhotikus és nem cirrhotikus májban decorin knockout és vad típusú egereken. A kialakult májrákok morfológiai jellemzése.

5. Az aktív jelátviteli útvonalak azonosítása mRNS és fehérjeszinten a máj hepatokarcinogenezis során vad típusú és decorin knockout egereken.

## ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

A decorin knockout (Dcn<sup>-/-</sup>) egértörzs kialakításához az egyedek genotipizálása hagyományos PCR-rel történt.

A fibrogenesis és regenerációs vizsgálatokhoz tioacetamidot (TA) alkalmaztunk. A kezelés 4 hónapig tartott (TA4), ezt pedig további 4 hónap regeneráció követte (TA4+4). Minden hónapban 3 db vad típusú és 3 knock out egeret vizsgáltunk. A különböző kollagén fehérjék mennyiségeit, picrosirius-festett metszetek morfometriás elemzésével, immunhisztokémiával, dot blottal, hidroxiprolin assay-vel, mRNS szintjeiket qRT-PCR-rel határoztuk meg. A decorin mennyiségét immunhisztokémiával és dot blottal vizsgáltuk. Az ECM lebontásának mértékét zselatináz-teszttel (MMP-9 és MMP-2) valamint a TIMP-1 és a PAI-1 MMP-gátlók génexpressziójának qRT-PCR analízisével határoztuk meg. A TGF $\beta$ 1 hatásának vizsgálatához a növekedési faktor és a TIEG (TGF $\beta$ 1-induced early response gene) génexpresszióit, valamint a TGF $\beta$ 1 jelátviteli útvonalából a foszfo-Smad2, foszfo-Smad3, Erk1/2 és foszfo-Erk1/2 fehérjék mennyiségeit

vizsgáltuk (Western blot). *In vitro*, LX-2 humán csillagsejt vonalban a decorin génjét siRNS segítségével lecsendesítettük, majd a sejteket TGF $\beta$ 1-gyel kezeltük. Aktivációjuk vizsgálatához meghatároztuk az  $\alpha$ SMA és a kollagén-1 mennyiségét fehérje és mRNS szinten (immunhisztokémia, dot blot, Western blot, qRT-PCR). A decorin mennyiségét, és a csendesítés hatékonyságát qRT-PCR-rel és dot blot-tal vizsgáltuk. A P-Smad2 és P-Smad3 fehérjék mennyiségeit Western blot-tal határoztuk meg.

A hepatokarcinogenezis vizsgálatokhoz *Dcn*<sup>-/-</sup> és vad típusú egereket kezeltünk TA-dal (7 hónap, cirrhosis van) és dietil-nitrozaminnal (DEN, egyszeri i. p. oltás, vizsgálat: 9 hónappal az oltás után, cirrhosis nincs). Az egyes csoportokban meghatároztuk a tumor prevalenciát, illetve az egyedenkénti átlagos tumorszámot. A daganatok morfológiáját HE-festett metszeteken vizsgáltuk. A jelátviteli utak azonosításához oligoarray hibridizációt alkalmaztunk (Cancer Pathway Finder OligoArray, SABiosciences). Az eredmények értékelése denzitometriát követően R programozási nyelvvel, és „heat map” ábrázolással történt. Ennek eredményei alapján a különböző jelátviteli utak tagjainak vizsgálata qRT-PCR-rel Western blot-tal és immunhisztokémiával történt.

## EREDMÉNYEK

### **I. Stabil decorin knockout egértörzs kialakítása és morfológiai jellemzése**

A heterozigóta egerekből DNS izolálást követő PCR analízis segítségével sikerült homozigóta (Dcn<sup>-/-</sup>) egértörzset előállítani.

A Dcn<sup>-/-</sup> egerekre jellemző a szőrhiányos foltok kialakulása, ahol az epidermisz elvékonyodik, a szőrszálak hiányoznak, vagy beletörnek a tüszőbe. A kollagén rostok átmérője igen változatos, hatalmas laterálisan fuzionált rostok mellett igen vékonyak is láthatóak, szemben a vad típusban tapasztalt egyenletes rostátmérekkel. A Dcn<sup>-/-</sup> egerek májában nem találtunk eltérést a vad típushoz képest.

### **II. A fibrogenézis és a regenerációs vizsgálatok eredményei**

*In vivo* kísérleteink során decorin knockout és vad típusú egerekben májfibrózist indukáltunk tioacetamid (TA) adagolásával. A fibrózis során a Dcn<sup>-/-</sup> egerek májában több kötőszövet akkumulálódott, mint a vad típusú állatok esetében. A vad genotípusú csoportban a fibrotikus szövet lerakódása a 4 hónapig tartó TA-kezelés felfüggesztése után abbamaradt, és mennyisége ezt követően fokozatosan csökkent. A regenerációs periódus végére (TA4+4) a lerakódott



kötőszöveti rostok zöme, melyek pozitívan festődtek PS-szal, lebomlott. Ezzel szemben a Dcn-/- egerek esetében a kötőszövet mennyiségének csökkenése elhúzódó volt, és májuk 4 hónap regeneráció után is jelentős mennyiségű kötőszövetet tartalmazott.

A kollagéneket külön-külön fehérjeszinten megvizsgálva magasabb kollagén I, III és IV mennyiségeket mértünk a Dcn-/- egerek májában a vad típushoz képest mind a fibrózis (TA4) mind a regenerációs periódus (TA4+4) végén. A decorin, mely csak a vad típusú egerekben detektálható, a kontroll csoportban a periportális kötőszövetben és a centrális vénák körül lokalizálódott. A fibrogenézis során a decorin mennyisége a vad típusú egerekben megemelkedett, és a fibrotikus szeptumok mentén halmozódott fel, majd a gyógyulási fázis végére, a normál szintre csökkent.

Messenger RNS szinten mindhárom kollagén expressziója mindkét genotípusban megemelkedett a kontroll csoportokhoz képest, de csak a gyógyulási fázis végén mértünk szignifikánsan magasabb mRNS szinteket a Dcn-/- állatok mintáiban a vad típushoz képest. Így felvetődött, hogy a decorin deficiens állatokban mért emelkedett kollagén fehérjemennyiségekért lebontásuk zavara lehet a felelős.

Négy hónap TA kezelés után az MMP-2 és MMP-9 aktivitás megnövekedett a fibrotikus májakban, szignifikánsan

magasabb értéket mutatva a vad típus esetében. Ezek a különbségek mérséklődtek a gyógyulási fázis végére, csupán kis eltérést mutatva a két genotípus között. A *Dcn*<sup>-/-</sup> egerek májára nemcsak az alacsony MMP-2 és MMP-9 aktivitás volt jellemző, hanem két ismert mátrix metalloproteináz inhibitor, a TIMP-1 és PAI-1 emelkedett génexpressziója is. Összességében ezek az eredmények arra utalnak, hogy a decorin közvetlenül részt vesz a mátrix szintézis és lebontás finom egyensúlyának szabályozásában a májfibrózis és az ezt követő gyógyulás során.

Ahhoz, hogy megállapítsuk vajon a TGFβ1 hatása erősebb-e azokban az állatokban, melyekben nincs funkcionális decorin, meghatároztuk a TGFβ1 és a TGFβ1-indukált korai válaszgen (TIEG) mRNS szintjeit. A TIEG esetében 6-szoros emelkedést tapasztaltunk a *Dcn*<sup>-/-</sup> májakban a vad típushoz képest TA4 és TA4+4 időpontokban. A növekedési faktor maga, már a kontroll *Dcn*<sup>-/-</sup> csoportban is 3-szoros emelkedés mutatott a vad típushoz képest. TA4 időpontban 20-szoros TGFβ1 expresszió-növekedést mértünk a knockout mintákban, míg a vad csoportban ez mindössze 3-szoros volt. A gyógyulási fázis végén a TGFβ1 expressziója alig detektálható szintre esett vissza mindkét genotípusban.

Annak kiderítésére, hogy mely molekuláris útvonalak működnek kísérleti rendszerünkben, meghatároztuk az Erk1/2,

a foszforilált Erk1/2, a P-Smad2 és P-Smad3 mennyiségeit, melyek jól ismert részvevői a TGF $\beta$ 1 jelátviteli útvonalának. Ezen felül az  $\alpha$ -simaizom aktin ( $\alpha$ SMA) szintjét is megvizsgáltuk, ami a fibrogenikus sejtek, így a máj csillagsejteinek is ismert markere. A fibrózis során mind az Erk1/2 mind a P-Smad2 szintje megemelkedett a kontroll csoportokhoz képest, azonban nem volt különbség a genotípusok között. Mégis, mialatt az Erk1/2 nem foszforilálódott a vad típusú fibrotikus májakban, addig a decorin knock out egerekben 183%-os aktiváció volt tapasztalható. A gyógyulási fázis végén a kezeletlen kontroll csoportokénál is alacsonyabb aktív Erk1/2 mennyiségeket mértünk, de a Dcn-/- minták itt is egyértelműen több P-Erk1/2-t tartalmaztak a vad típusnál. A P-Smad3 mennyisége a fibrogenezis során a vad típus esetében 2,3-szorosára, a Dcn-/- állatoknál 8,37-szeresére növekedett, míg a gyógyulási szakasz végén (TA4+4) hasonló P-Smad3 mennyiségeket mértünk, mint a kezeletlen kontroll mintákban. Az  $\alpha$ SMA szintje szignifikánsan magasabb volt mind 4 hónap TA kezelés után, mind a regressziós fázis végén a Dcn-/- egerekben, mint a vad típusban Western blottal vizsgálva, valamint immunhisztokémiával is jelentősen több pozitív sejt figyelhető meg a knockout egerek májmetszetein. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a decorin hiánya az  $\alpha$ SMA pozitív sejtek

felhalmozódásához, valamint az Erk1/2 és Smad3 fehérjék fokozott foszforilációjához vezet anélkül, hogy a P-Smad2 szintet jelentősen befolyásolná.

Annak igazolására, hogy a decorin hiánya a máj csillagsejtjeinek aktiválódásához vezet, LX-2 humán HSC sejtvonalat használtunk. A decorin-t specifikus siRNS-sel (siDcn), a kontroll sejteket pedig „scrambled” (scr) siRNS-sel transzfektáltuk. A sejteket TGF $\beta$ 1-gyel aktiváltunk normál illetve csökkentett endogén decorin termelése mellett. 48 órás TGF $\beta$ 1 kezelés után az siDcn sejtek szignifikánsan magasabb prokollagén I és  $\alpha$ SMA génexpressziót mutattak az scr sejtekhez képest. Fehérjeszinten a decorin csendesítés a kollagén I enyhe emelkedéséhez vezetett a sejtek médiumában. A TGF $\beta$ 1 kezelés hatására a kollagén I fehérje termelése fokozódott, az siDcn mintákban szignifikánsan magasabb értéket mutatva az scr mintákhoz képest. Továbbá, a TGF $\beta$ 1 megnövelte decorin termelését a scrambled vektorral transzfektált LX-2 sejtekben hasonlóan az *in vivo* vad típusú egerek fibrogenézise során tapasztalt emelkedett decorin mennyiséghez. Immunfluoreszcens festéssel mind a különböző szöveti mintákban, mind az LX-2 sejteken megvizsgáltuk az  $\alpha$ SMA mennyiségét és lokalizációját. A Dcn $^{-/-}$  egerek májában sokkal több pozitív sejt található, különösen 4 hónap kezelés után. Ehhez hasonlóan, fokozott  $\alpha$ SMA festődést

figyeltünk meg az siDcn sejtekben, ami a TGF $\beta$ 1 kezelés hatására még kifejezettebbé vált. A korrelációt *in vivo* és *in vitro* adataink között tovább erősítette az a tény, hogy az LX-2 sejtekben csak úgy, mint a Dcn $^{-/-}$  májmintákban, szignifikánsan magasabb  $\alpha$ SMA fehérjeszinteket mértünk az siDcn sejtizátumokban Western blot segítségével. Összesítve ezek az eredmények azt jelzik, hogy a májban található endogén decorin kulcsszerepet játszik a csillagsejtek működésének szabályozásában, mivel genetikai hiánya illetve RNS interferenciával történő csökkentése a csillagsejtek fokozott aktivációjához így májfibrózishoz vezethet.

*In vivo* kísérleteink során már láttuk, hogy mind a P-Smad2 mind pedig a P-Smad3 fehérje mennyisége megemelkedett a TA-kezelés hatására, de csak a P-Smad3 szintje volt szignifikánsan magasabb a Dcn $^{-/-}$  mintákban a vad típushoz képest. Sejtkultúrás modellünk eredményei jól korreláltak az állatkísérletben kapottakkal, mivel 48 órás TGF $\beta$ 1-kezelés után a P-Smad2 hasonló szintre emelkedett mind a scrambled, mind a decorin-specifikus siRNS-sel transzfektált sejtekben. Ezzel szemben a kezelés után a P-Smad3 mennyisége szignifikánsan magasabb volt az siDcn sejtekben. Ily módon a decorin hiánya illetve csökkent mennyisége serkenti a TGF $\beta$ 1/Smad3 tengelyt, azt sugallva,

hogy a decorin *in vivo* részt vesz a kötőszövet-átalakulás finom egyensúlyának szabályozásában.

### **III. A karcinogenezis vizsgálatok eredményei**

Kísérleteinkhez decorin knockout és vad genotípusú egerekben tioacetamid (TA) és dietil-nitrózamin (DEN) segítségével májrákot indukáltunk. A két különböző vegyület hatására kialakult daganatok szövettani képe eltérő. Hét hónap TA-kezelés után a tumorsejtekre dús eozinofilan festődő citoplazma jellemző, aránylag kis sejtmaggal. A tumorok kötőszövetes tokkal rendelkeznek. Ezzel szemben a DEN-indukált tumorokra a kis bazofilan festődő daganatsejtek, és sokkal nagyobb sejtmag/citoplazma arány jellemző. Kötőszövet-lerakódást a tumor körül csak elvétve figyeltünk meg. További érdekes megfigyelésünk volt, hogy a DEN-nel kezelt mintákban a tumorsejtek gyakran betörték az erek lumenébe.

Hét hónap TA-kezelés után Dcn<sup>-/-</sup> csoportban szignifikánsan több egyedben alakultak ki makroszopikus tumorok, valamint magasabb tumorszámot mértünk a decorin knockout állatokban a vad típushoz képest. Kilenc hónappal a DEN oltása után a csoportokban a tendencia hasonló volt, mint a TA esetében, de a genotípusok közti különbségek nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak.

Ahhoz, hogy kiderítsük, mi okozza a már említett fenotípusos különbségeket az eltérő eredetű daganatok között, illetve, hogy mi állhat a decorin knockout egerek tumorképződés iránti fokozott érzékenységének hátterében, génexpressziós analíziseket végeztünk. Ehhez membránhibridizációs technikát alkalmaztunk, melyen a sejtciklus-szabályozás, a DNS hibajavítás, az apoptózis, a sejtöregedés, az adhézió, az angiogenezis, az invázió, a metasztázis, illetve számos transzkripciós faktor és jelátvivő molekula specifikus próbája volt rányomtatva. Mivel az „array”-ekből származó eredmények arra utaltak, hogy a sejtciklus-szabályozás és a MAPK jelátviteli út számos tagja megváltozott a kísérleti rendszerünkben, valamint a genotípusok között is különbségek mutatkoztak, ezen utak vizsgálatát tűztük ki további célul. A MAPK szignálút vonal tagjai közül az EGF, IGF növekedési faktorok, az EGFR, valamint a c-met, a Grb2, Raf1, MEK1 expresszói változtak, és a változások többsége a *Dcn*<sup>-/-</sup> mintákban volt kifejezettebb. A sejtciklus G1 fázisában található restrikiós pont szabályozásáért felelős számos gén expressziója is változást mutatott. Ilyenek a p21<sup>Waf1/Cip1</sup>, a p27<sup>Kip1</sup>, a p16<sup>INK4A</sup> tumorszuppresszorok, a retinoblasztóma (Rb), valamint a Cdk4/6, mely a retinoblasztómát a Ser780-on foszforilálja, és a ciklin D1-gyel képez komplexet.

Az „array” eredményei után a p21<sup>Waf1/Cip1</sup>mRNS mennyiségi változását qRT-PCR-rel validáltuk. A vad kontroll mintákhoz képest a 7 hónap TA-kezelés után a vad csoportban 108-szoros expressziót mértünk, szemben a Dcn<sup>-/-</sup> májak 62-szeres expressziójával. A DEN kezelésnek kisebb hatása volt a p21<sup>Waf1/Cip1</sup>mRNS szintjére, de még így is a vad DEN csoportban 21-szeres, míg a Dcn<sup>-/-</sup> minták esetében csupán 2-szeres emelkedést tapasztaltunk.

Western blot-tal megvizsgálva a Rb foszforilációját a Ser780-on látható, hogy mind TA, mind DEN kezelés hatására mennyisége szignifikánsan magasabb a Dcn<sup>-/-</sup> mintákban a vad típushoz képest, párhuzamosan a p21<sup>Waf1/Cip1</sup> fehérje alacsonyabb szintjével. Ezek az eredmények a CDK4 fokozott aktivitására, illetve a restrikciós ponton való átlépésre utalnak.

Az array vizsgálatok eredményeként láttuk, hogy a MAPK útvonal számos eleme magasabb expressziót mutatott a Dcn<sup>-/-</sup> egerekben, mint a vad típusban. Az útvonal végső effektorai az Erk1/2 (p44/42) fehérjék. A különböző eredetű tumorokban (TA és DEN) illetve a genotípusok között az inaktív foszforilálatlan Erk1/2 mennyiségében nem mutatkozott különbség. A tumort körülvevő cirrhotikus májakban a kötőszöveti szeptumok területén a nem parenchimális sejtek mutatnak pozitivitást. A tumorsejtek többsége mindkét féle májdaganat esetén erősen jelölődött. Az aktív foszforilált



forma nagyobb mennyiségben van jelen a Dcn<sup>-/-</sup> mintákban a tumor típusától függetlenül. Ez a daganatsejtek fokozott proliferációjára és túlélésére utal.

## ÚJ MEGFIGYELÉSEK

1. A decorin hiánya súlyosbítja a fibrózis kialakulását, gátolja a gyógyulási folyamatot a májban, hátráltatva a kötőszövet lebontását.
2. A decorin hiányában, a májban a TGF $\beta$ 1-indukált kötőszövet-termelés fokozódik, aminek hátterében az Erk1/2 és P-Smad3 jelátviteli utak által stimulált csillagsejt aktiváció áll.
3. A TA ill. DEN indukált májrákok fenotípusa jelentősen eltér.
4. A decorin hiánya elősegíti a cirrhosis talaján fejlődő primer májrákok kialakulását, ahol szintén fokozott Erk1/2 aktiváció figyelhető meg.
5. A decorin hiány okozta fokozott MAPK aktivitás a sejtciklus progresszióját és májrák kialakulását idézi elő.

## SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés témájába vágó közlemények:

1. **Baghy K**, Dezső K, László V, Fullár A, Péterfia B, Paku S, Nagy P, Schaff Z, Iozzo RV, Kovalszky I. *Ablation of the decorin gene enhances experimental hepatic fibrosis and impairs hepatic healing in mice*. Lab Invest., epub: 18 October 2010 doi:10.1038/labinvest.2010.172-IF (2009): 4,602
2. Kovalszky I, **Baghy K**, Tátrai P, Schaff Z. *A májfibrogenézis patomechanizmusa*. Orvosi Hetilap 2006 147. évf. 33. szám. 1593-1599.
3. Füle T, **Baghy K**, Tátrai P, Péterfia B, Kovalszky I. *A stroma szerepe a daganatok biológiai viselkedésében (Role of stroma in the neoplastic growth.)* Orvosképzés, 2006;3:193-197.

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

1. Dezső K, Jelnes P, László V, **Baghy K**, Bödör C, Paku S, Tygstrup N, Bisgaard HC, Nagy P. *Thy-1 is expressed in hepatic myofibroblasts and not oval cells in stem cell-*

- mediated liver regeneration. Am J Pathol. 2007 Nov;171(5):1529-37-IF (2007): 5,487*
2. László V, Dezso K, **Baghy K**, Papp V, Kovalszky I, Sáfrány G, Thorgeirsson SS, Nagy P, Paku S. *Triiodothyronine accelerates differentiation of rat liver progenitor cells into hepatocytes. Histochem Cell Biol. 2008 Nov;130(5):1005-14.-IF (2008): 2,32*
  3. Kovalszky I, Hollósi P, **Baghy K**, Péterfia B, Füle T. *A hepatocelluláris carcinomák célzott terápiaja (Targeted therapy of hepatocellular carcinomas). Orvosképzés 2009; 2:133-139.*

Citálható absztraktok:

1. **Baghy K**, Nagy P, Iozzo RV, Thorgeirsson S.S, Kovalszky I. *Establishment of double transgenic mice for investigating the relationship of decorin and TGF- $\beta$ 1. FEBS Journal 2005; 272: 265-266 Suppl. 1 Abstract no: D1-007P*
2. Jiang J, **Baghy K**, Torok NJ. *NOX2 and RAC1 play important roles in liver fibrogenesis by facilitating phagocytosis of apoptotic bodies and production of ros by stellate cells. Hepatology 2007; 46(4):869A-869A Suppl. S. Abstract no: 1405. -IF (2007): 10,734*

3. Firneisz G, **Baghy K**, Kiss K, Varga T, Nagy G, Kovalszky I, Somogyi A. *Increased collagen production of human hepatic stellate cells (Ito Cells) induced by Exendin-4 (Exenatide) treatment.* Diabetologia 2010; 53: Suppl.1 Abstract No: 854.-IF (2009): 6,551
4. Kiss K, **Baghy K**, Varga T, Tulassay Z, Kovalszky I, Somogyi A, Firneisz G. *Incretin (GLP-1) mimetic exendin-4 increases collagen III production of human hepatic stellate cells.* Gut 2010, 59: A79-A79, Suppl III. Abstract no. OP363.-IF (2009): 9,357