

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Koleszterinhez kötődő antitestek vizsgálata

- ACHA -

dr. Horváth Anna

Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola

Pathobiokémia program

Programvezető: Prof. Dr. Mandl József

Témavezető: Prof. Dr. Karádi István és Prof. Dr. Romics László

Intézet: Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika

2002.

ÖSSZEFOGLALÁS

A kísérleteinkben vizsgáltuk az anti-koleszterin antitest (ACHA) funkcióját, specificitását, valamint különböző betegségekben szenvedő emberek szérumban való előfordulását. Az irodalomban már korábban is többször leírták az antitest létezését, különböző állatokban való előfordulását, de kiterjedt humán vizsgálat korábban nem történt.

Első célkitűzésünk az ACHA állatokban leírt protektív hatásának vizsgálata volt nyulakon és emberi savókon. Nyulakat koleszterinből készült szuszpenzióval immunizáltunk, ACHA termelődést indukálva, majd koleszterin diétán tartottuk az állatokat. Az immunizált nyulakban érlemeszesedésre utaló elváltozásokat nem találtunk, míg a kontroll állatokban kialakultak a plakkok.

Második célkitűzésünk az humán ACHA vizsgálata volt. Elsőként írtuk le a humán ACHA specificitásának vizsgálatakor, hogy a koleszterint direkt módon is köti, a felismeréshez egyéb szérumban fehérje nem szükséges. Igazoltuk, hogy a humán ACHA is antigénként ismeri fel az alacsony denzitású lipoprotein frakciókat (LDL, VLDL). Kimutattuk, hogy az ACHA és az oxidáltLDL elleni autoantitestek nem azonosak egymással.

Egyedi szérumban mintákon történt vizsgálataink alapján megerősítettük, hogy valamennyi egészséges ember vérében megtalálható a koleszterin ellenes ellenanyag. Nincs különbség a nemek között az ACHA szintjében, viszont életkori különbségek kialakulnak, a 60 év feletti populáció anti-koleszterin ellenanyag titer szignifikánsan magasabb.

Elsőként mértünk különböző érbetegcsoportokban az ACHA szinteket. Az ischaemiás szívbetegek és HIV pozitív betegek szérumban az ACHA titer szignifikánsan magasabb, míg a perifériás érbetegek és a stroke miatt kezelt egyének szérumban alacsonyabb ACHA szinteket találtunk mint a kontroll csoportban.

A disszertációban kifejtett eredmények alapján indokolt az a hipotézis, hogy a nyulakban megtalálható protektív hatás, az emberekben is létezhet, viszont a magas ACHA szint nem véd az ischaemiás szívbetegség kifejlődésétől.

A humán keringésben mindenkiben meglévő, a koleszterin 3 β -hidroxil csoportjához kötődő természetes autoantitestet írtunk le. Méréseink alapján felvetettük, hogy az emberi szervezetben keletkező ACHA, az immunológiai homunculus része, melynek igazolására további kísérleteket tervezünk.

KUTATÁSI CÉLOK

Már az ötvenes években felvetődött, hogy az érlemeszesedés ellen immunizációval lehet védekezni. A gondolat első kísérletes bizonyítékát 1959-ben Gerő Sándor professzor adta. Meszes érfalból készített antigénnel immunizált kakasokat és nyulakat, melyekben ezután nem alakult ki érlemeszesedés, míg a kontroll csoportot atherosclerotikus erek jellemezték. A kísérletet sokáig nem sikerült reprodukálni. 1967-ben Dallochio végzett hasonló kísérleteket. 1990-es években újra fellendült az érlemeszesedés prevenciós szemléletű kutatása, azóta is több helyen folynak biztató állatkísérletek az érlemeszesedés megelőzésére. Alving és munkacsoportja 1996-ban koleszterin dús liposzómákkal jelentősen csökkentette az atherosclerosis kialakulását koleszterin diéta mellett. Mivel az eddigi antigének keverékek, munkacsoportunk tiszta koleszterinből előállított antigén hatásosságát vizsgálta nyulakon.^[I.]

Humán ACHA tulajdonságait eddig nem vizsgálták, ezért célkitűzéseink között szerepelt specificitásának vizsgálata.^[III.] Nem voltak adatok, hogy az ACHA részben vagy egészében azonos-e a többi anti-lipid antitesttel ezért felvettük azt a kérdést, hogy korrelál-e az oxLDL ellenes antitesttel^[V.], valamint az anti-phospholipid antitesttel^[VII.]?

Állatkísérletes adatok alapján felvetődik, hogy koleszterin tartalmú részecskékkel kellene immunizálni az érlemeszesedés ellen, de atherosclerotikus eredet betegcsoportokon nem történt ACHA mérése. Ezért megvizsgáltuk ischaemiás szívbetegek, perifériás érbetegek, stroke betegek, hyperlipidaemiás betegcsoport ACHA szintjét.^{[III.][V.]} Mivel keresztmetszeti vizsgálatainkban hol alacsony (pl.: stroke), hol magas (pl.: ISZB) értéket kaptunk ezért nemzetközi prospektív vizsgálatban (HOPE) megmértük az ACHA szintet.^[VIII.]

Előkísérleteink során IVIG és HIVIG ACHA szintjének összehasonlítására nyílt lehetőségünk. Mivel korábban Chagas betegségben igen emelkedett ACHA szintet kaptak, és HIVIG-ben is sokszorosa az ACHA szint az IVIG-ének, felvetődik, hogy az infekció emeli az ACHA szintet. HIV+ betegekben idővel jelentős lipid rendellenességek alakulnak ki (csökken a szérum koleszterin, nő szérum triglicerid szint). Ezért szisztematikus vizsgálatokat végeztünk HIV+ betegekben. HAART befolyásolja a szérum lipid értékeket, ezért megmértük a HAART hatását is.^[IV.]

MÓDSZEREK

1. Nyúlimmunizálás
2. Immunkomplex titer mérés
3. RPR
4. Kolmer reakció
5. LDL és VLDL/LDL szeparálás
6. ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay), laboratóriumunkban kifejlesztett új módszer az ACHA mérésére.

Ezzel a módszerrel történt az ACHA meghatározása 985 különböző szérummintán az alábbiak szerint: Az ELISA-lemezeket etanolban oldott koleszterinnel (5 µl koleszterin /well (lyuk) 100 µl abszolút etanolban oldva) fedtük, a koleszterin fixálása 4°C-on történt 24 órán át tartó beszárítással. Miután PBS-sel mostuk és kazeinnel (0,1% kazeines PBS-ben) blokkoltuk a lemezt, ráértük a szérumokat 1:800-as hígításban (PBS 0,1% kazeines oldatában hígítva). Az anti-koleszterin antitestek kötésének detektálása torma-peroxidázzal jelzett anti-humán IgG-vel (Dako, Glostrup) és o-fenilén-diaminnal (OPD) (Sigma, St. Luise, USA) valamint H₂O₂- szubsztráttal történt. Az optikai denzitást 490 nm-en mértük (a referencia 620 nm). Standardként tisztított immunglobulin (IVIG, Sandoglobulin 50mg/ml) 1:100-tól induló felező hígítási sorát használtuk. Az eredményeket a standard görbéből számolt AU (arbitrary unit)/ml értékben adtuk meg. Minden két vagy három párhuzamos mintaértékhez egy háttér-mérés tartozott, a háttér OD értékeket levontuk a párhuzamosok átlagából. A legtöményebb hígítás (1:100) ACHA szintjét 1000 AU/ml-nek vettük.

7. CD4+ sejtszám mérése
8. HIV-1 RNS szint mérés a betegek plazmájában
9. Statisztikai analízis (Mann-Whitney teszt, Fisher's teszt, Wilcoxon próba, Kruskal-Wallis teszt, Spearman korreláció)

EREDMÉNYEK

Koleszteroszómával történő immunizálás hatása nyulak koleszterin etetéssel kiváltott érlelmeszesedésére

Az Immunizált-csoportban és a Kontroll-csoportban is 6-6 nyulat vizsgáltunk. Vértétel háromszor történt a kísérlet során: első alkalommal a kísérlet megkezdéskor az első immunizálás előtt, másodsor a hatodik hét végén, harmadszor a kísérlet befejezésekor a 24-dik héten.

A kísérlet kezdetekor egyik csoportban sem volt detektálható koleszterin ellenes antitest. A hatodik hét végén, az Immunizált-csoportba tartozó állatok mindegyikénél detektálható volt az ACHA, míg a Kontroll-csoportban sehol sem. A 24. héten az Immunizált-csoport állatai megőrizték a koleszterin ellenes immunitásukat, míg a Kontroll-csoportban továbbra sem mértünk ACHA szintet.

A kísérlet kezdetekor nem volt szignifikáns különbség, míg a kísérlet végén ($1,3 \pm 0,3$ vs. $14,43 \pm 1,3$ mmol/l) Mann-Whitney teszttel ($p < 0,0001$) szignifikáns különbséget kaptunk szérum koleszterin szintekben.

A 24-dik héten levett vérmintákból az RPR mindkét csoport állatainak szérumában negatív eredményt adott; a Kolmer reakcióban antikomplementernek mutatkozott mindegyik szérumminta. Az immunkomplex titerekben volt némi eltérés, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (29 ± 3 vs. 34 ± 8 U/dl).

Pathológiai felmérés során az Immunizált csoport aortáiból származó minták érfalán plakkot sehol sem észleltünk (0%), míg a kontroll csoport érfelszíne súlyos atherosclerotikus érleválásokat mutatott zsíros csíkoktól a meszes plakkos elváltozásig 85±7%-ban. A többi szervben (vese, máj, szív, mellékvese) pathológiai elváltozást nem észleltünk.

ACHA tulajdonságainak vizsgálata

A koleszterinnel fedett lemezeket a tisztított humán immunglobulin készítmény (IVIG) különböző koncentrációjú oldataival inkubálva dóziszfüggő kötődést tapasztaltunk.

Az LDL dózisfüggően gátolta a humán ACHA kötődését a szilárd fázisú koleszterinhez, VLDL/LDL preparátum magasabb koncentrációi teljes mértékben gátolták a kötődést (8 mg/ml), míg az alacsonyabb koncentrációknál (0.25 mg/ml) is kifejezett gátlást tapasztaltunk.

Az ACHA specificitás vizsgálata során azt találtuk, hogy a koleszterinhez és az ergoszterinhez hasonló mennyiségű IgG, míg a koprosztánhoz csak kevés IgG kötődött

Egészséges humán populációban az ACHA megoszlás

218 egészséges véradó ACHA szintjét határoztuk meg, valamennyi egészséges ember szérumban megtalálható. A koleszterin-specifikus antitestek 5-224 Au/ml értékek között változtak. Nem volt szignifikáns különbség ($p=0,3299$) a férfi és nő véradók ACHA szintje között. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a véradók kora és a szérumban ACHA szintje között ($r=0,1924$, $p=0,0402$). A 60 évnél idősebb véradók ACHA-ja szignifikánsan magasabb volt ($p=0,002$), mint a 60 évnél fiatalabbaké.

ACHA mérése atheroscleroticus eredetű érbetegségekben

A súlyos koronáriabetegségben szenvedő betegek (CHD) szérumban szignifikánsan magasabb ($p<0,0001$) ACHA szintet mértünk mint a kor szerint párosított kontroll csoportban.

146 cerebrovasculáris (stroke) beteg szérumban szignifikánsan alacsonyabb ($p<0,0001$) ACHA szintet mértünk a kontroll csoporthoz viszonyítva.

86 perifériás érbeteg by-pass műtét után kialakult érelzáródás miatt újraterápiára kerülése során gyűjtött szérumból mértünk ACHA-t. Szignifikánsan alacsonyabb ($p<0,0001$) antitest szintet detektáltunk a betegekben a kontroll csoporthoz viszonyítva (13/4-26/ vs. 28/21-39/ AU/ml).

37 primer kevert típusú hyperlipidaemiás betegen mértük meg az ACHA szintet mielőtt bármilyen lipidcsökkentő terápiát, vagy szigorú diétát tartottak volna. Szignifikánsan magasabb ($p=0,0085$) értékeket regisztráltunk a kontroll csoporthoz képest (35(26-58) vs. 29(20-39) AU/ml).

HIV pozitív egyéneknél jelentősen magasabb az ACHA szint a HIV negatív csoporthoz képest, a medián érték közel a négyszerese (121(65-216) vs. 32(18-48) AU/ml).

LEGFONTOSABB ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK ,

A jelen dolgozatban foglalt kísérleti eredmények új adatokat adnak mind a humán immunrendszer felépítéséhez, mind az érlemeszesedés kialakulásához. Részletesen az alábbiakat emeljük ki:

- Koleszteroszomával immunizált nyulakban kivédhető a koleszterin diéta okozta érlemeszesedés.
- A humán ACHA a koleszterint direkt módon is köti.
- Az ACHA szint ischaemiás szívbetegekben és hyperlipidemiás betegekben szignifikánsan magasabb, mint a kontroll csoportban.
- A stroke miatt kezelt egyének szérumában és perifériás érbetegekben alacsonyabb ACHA szinteket találtunk mint a kontroll csoportban.
- A HIV pozitív betegek szérumában szignifikánsan magasabb, mint a kontroll csoportban, valamint szignifikánsan csökken HAART hatására a betegek szérumában az ACHA titer.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az állatkísérleteket és a humán intravénás immunglobulinnal végzett vizsgálatokat összefoglalva valószínűsíthetjük, hogy

1. az emberi szervezetben is kapcsolatba lép a koleszterin ellenes antitest az LDL-, VLDL-, IDL-lel, valamint kóros esetben (pl. membránsérülés, HIV sejtéből való kibimbózásakor) a membrán felszínére kerülő koleszterinnel és segíti annak felismerését, valamint eltávolítását, ezzel részt vesz az atherosclerosis progressziójának lassításában.
2. Mind a magas, mind az alacsony ACHA szint kórjelző; azaz a magas ACHA szint egyrészt emelkedett cardiovascularis rizikóval járhat együtt, másrészt acut infectiosa utalhat, míg az alacsony szint fokozott veszélyeztetettséget jelez cerebrovasculáris és perifériás érlemezésedésre.
3. Az ACHA-nek több alcsoportja létezik, melyek funkciójukban és specificitásukban is különbözhetnek egymástól. Valószínűsítjük, hogy az ACHA egyik alcsoportja része az immunológiai humunculus rendszernek, ezáltal fontos szabályozó funkciója van a szervezetben.

PUBLIKÁCIÓK

Az értekezés alapjául szolgáló cikkek

- [I.] István Horváth, B. Szende, Anna Horváth, I. Kocsis, A. Horváth: Influence of cholesterol liposome immunisation and immunostimulation on rabbits atherosclerosis induced by a high cholesterol diet, Med.Sci Monit, 1998; 4(3): 403-407
- [II.] Füst György, Harcos Péter, Duba Jenő, Kramer Judit, Prohászka Zoltán, Horváth Laura, Horváth Anna, Karádi István, Mahavir Singh, Császár Albert, Romics László: Hasonlóságok és különbségek a cardiovascularis és cerebrovasculáris megbetegedések genetikai hátterében és immunológiai mechanizmusában, Magyar Belorvosi Archivum 1999;52: 387-393.
- [III.] Anna Horváth, George Füst, István Horváth , Gábor Vallus Jenő Duba, Péter Harcos, Zoltán Prohászka, Éva Rajnavölgyi, Lívia Jánoskúti, Margit Kovács, Albert Császár, László Romics and István Karádi : Anti-cholesterol antibody (ACHA) levels in patients with different atherosclerotic vascular diseases. Characterization of human ACHA. Atherosclerosis 2001 May, 156: 185-192
- [IV.] Anna Horváth, Dénes Bánhegyi, Adrien Bíró, Eszter Ujhelyi, Amarilla Veres, Laura Horváth, Zoltán Prohászka, Attila Bácsi, Vera Tarján, László Romics, István Horváth, Ferenc D. Tóth, George Füst; István Karádi: High Level of Anticholesterol Antibodies (ACHA) in HIV Patients. Normalization of Serum ACHA Concentration after Introduction of HAART. Immunobiology 2001;203,756-768
- [V.] Anna Horváth, Adrienn Bíró, George Füst, Margit Kovács, Báborka Bereczky, Zsuzsanna Nébenfürer, Mónika Kleiber, István Horváth, István Karádi and László Romics: Anti-cholesterol antibodies (ACHA) and antibodies against oxidised low density lipoproteins (oxLDL-Ab) in the sera of patients with combined hyperlipidemia (send for publication to Chlinical Chemistry in 2002.)

Az értekezés témájában megjelent egyéb cikkek

- [VI.] István Horváth, Éva Puskás, Anna Horváth, Éva Balázs, Attila Horváth: Autoantitest, vagy immunológiai védekezés koleszterinnel szemben?, Orvosi Hetilap, 1994; 135(18): 965-968
- [VII.] György Nagy, Anna Horváth George Füst, László Romics, Péter Gergely and István Karádi: Anti-cholesterol antibodies in patients with systemic lupus erythematosus, Lupus 2001 722-723,

- [VIII.] Amarilla Veres, George Füst, Matthew McQueen, Marek Smieja, Anna Horváth, Adrienn Bíró, Janice Pogue, László Romics, István Karádi, Mahavir Singh, Judy Gnarpe, Zoltán Prohászka, Salim Yusuf: Relationship of anti-60kDa Heat Shock Protein and anti-cholesterol antibodies to cardiovascular events (send for publication to Circulation in 2002.)
- [IX.] Horváth Anna, Bertók L., Horváth I., Hortoványi E., Lapis K., Hársing J., Kocsis I., Bozóky Z., Egri G. and Greskovits D.: Effects of Tolerin, a detoxified endotoxin on the immunisation against Atherosclerosis (send for publication to Pathological Research Practice in 2001.)

Hivatkozható előadások és posterok az értekezés témájában

- [X.] Horváth Anna, Prohászka Zoltán, Duba Jenő, Harcos Péter, Vallus Gábor, Horváth István, Romics László, Füst György, Karádi István: Anti-koleszterin antitestek összehasonlító vizsgálata atherosclerotikus érbetegekben Magyar Immunológiai Társaság XXVIII. Kongresszusa, Harkány 1998 Absztrakt füzet 30.o.
- [XI.] Anna Horváth, L. Varga, I. Horváth, M Kókai, I. Karádi, L. Romics, G. Füst: Complement activation in human sera by liposomes made from cholesterol, Mol. Immunology, 1998; 35(6-7):102
- [XII.] Horváth Anna, Prohászka Zoltán, Duba Jenő, Harcos Péter, Vallus Gábor, Horváth István, Romics László, Füst György, Karádi István: Anti-koleszterin antitestek összehasonlító vizsgálata atherosclerotikus érbetegekben Magyar Atherosclerosis Társaság XIII. Kongresszusa, Sopron 1998. Absztrakt füzet 9/a.
- [XIII.] Horváth Anna: Anti-koleszterin antitest (ACHA) mint új marker az érlemezésedésben, Doktoranduszok II. Országos konferenciája, Debrecen 1998. Abstrakt füzet 19.o.
- [XIV.] Horváth Anna, Prohászka Z., Duba J., Harcos P., Horváth I., Vallus G., Romics L., Füst Gy., Karádi I.: Anti-koleszterin antitest szintjének összehasonlító vizsgálata atherosclerotikus érbetegekben, Magyar Belorvosi Archivum 1998/3: 239.
- [XV.] Anna Horváth, Gábor Vallus, Zoltán Prohászka, István Horváth, Béla Dlustus, Árpád Baranyai, László Romics, George Füst, István Karádi: Anti-cholesterol antibody levels in healthy subjects and in patients with peripheral atherosclerotic disease, 1999, 70th EAS Congress Abstract Book p.74.
- [XVI.] Anna Horváth , George Füst, István Horváth , Gábor Vallus Jenő Duba, Péter Harcos, Zoltán Prohászka, Éva Rajnavölgyi, Livia Jánoskúti, Margit Kovács, Albert Császár, László Romics and István Karádi: Coronary heart disease differs from other atherosclerotic vascular diseases in one of the immunological aspects (anti-cholesterol antibody levels), European Journal of Internal Medicine 10, 1999 s167
- [XVII.] Horváth Anna, Füst G., Horváth I., Prohászka Z., Rajnavölgyi É., Kovács M., Romics L., Karádi I.: Characterization of human anti-cholesterol antibodies, Immunology Letters 73/ 2000.

- [XVIII.] Horváth Anna, Bánhegyi Dénes, Füst György, Újhelyi Eszter, Prohászka Zoltán, Horváth István, és Karádi István: Anti-koleszterin antitest szintek HIV fertőzött betegekben MIT XXIX. Kongresszusa, Bük 1999 Absztrakt füzet E-Sz-33.
- [XIX.] Horváth Anna, Bíró Adrienn, Füst György, Veres Amarilla, Kovács Margit, Horváth István és Karádi István: Anti-koleszterin antitest és oxLDL ellenes antitestek összehasonlító vizsgálata hipertrigliceridaemiás és egészséges egyének szérumában, MIT XXX. Kongresszusa, Budapest 2000. Absztrakt füzet E/24
- [XX.] Horváth Anna, Bíró Adrienn, Füst György, Veres Amarilla, Kovács Margit, Horváth István és Karádi István: Anti-koleszterin antitest és oxLDL ellenes antitestek összehasonlító vizsgálata hipertrigliceridaemiás és egészséges egyének szérumában, Magyar Atherosclerosis Társaság XIII. Kongresszusa, Sopron 2000.
- [XXI.] Anna Horváth, Adrienn Bíró, George Füst, Amarilla Veres, Margit Kovács, Zsuzsa Nebenführer, Báborka Bereczky, István Horváth István Karádi and László Romics: The level of anti-cholesterol antibody and anti-oxidized LDL antibody in serum of patients with Hypertrigliceridaemia and of healthy controls 3rd EFIM (European Federation of Internal Medicine) Congress Edinburgh 2001
- [XXII.] Anna Horváth, T. Glasz, E. Hortoványi, G. Füst, I. Karádi, A. Kádár, F. Horkay, G. Mózes, A. Szik, I. Sziller, B. Nagy, Z. Bán, A. Tóth, I. Kassai, G. Dudás: Infection of restenotic coronary bypass grafts by Chlamydia pneumoniae and anti-cholesterol antibodies (ACHA) in the serum of patients with severe coronary artery disease, Virchows Archiv 439/3:251
- [XXIII.] István Horváth, Anna Horváth, Gábor Vallus, Zoltán Prohászka, B. Dlustus, Á. Baranyai, László Romics, George Füst and István Karádi: From the lues screening to the anti-cholesterol antibody studies of healthy subjects and patients with peripheral atherosclerotic disease, Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica, 47 (2000) 126.
- [XXIV.] G. Füst, Anna Horváth, D. Bánhegyi, E. Újhelyi, A. Veres, L. Horváth, Z. Prohászka, V. Tarján, L. Romics, I. Horváth, I. Karádi. High level of anti-cholesterol antibodies (ACHA) in HIV patients. Normalization of ACHA upon highly active antiretroviral therapy (HAART), Magyar Venerológiai Archivum 2000, 4/37.
- [XXV.] Bíró Adrienn, Horváth Anna, Füst György, Cervenak László, Veres Amarilla, Bereczki Báborka, Kovács Margit és Karádi István: Anti-koleszterin antitest szint változása hipertrigliceridaemiás betegek szérumában gemfibrozil kezelés hatására, MIT XXX. Kongresszusa, Budapest 2000. Absztrakt füzet P/58.
- [XXVI.] E. Újhelyi, D. Bánhegyi, Anna Horváth, G. Füst, Z. Prohászka, I. Horváth: Anti-cholesterol antibody level changes in HIV positive patients after therapy, 2000, XIII. International AIDS Conference CD: TuPeA3057 Absztrakt füzet 3057
- [XXVII.] Bíró A, Horváth A, Varga L, Nemesánszky E, Csepregi A, Dávid K, Tolvaj Gy, Ibrányi E, Telegdy L, Pár A, Romics L, Karádi I, Köles A, Bálint T, Horányi M: A koleszterin-ellenes autoantitestek (ACHA) szérumszintjének sorozatos mérése IFN-a-2b-vel kezelt krónikus hepatitis C-s (CHC) betegekben, 2001. MIT Kongresszus, Eger Absztrakt füzet P/11

[XXVIII.] Horváth Laura, Fekete Béla, Czirják László, Kalabay László, Veres Amarilla, Fónyad Gábor, Horváth Anna, Viczián Ágnes, Hoffer Izabella, Füst György, Romics László, Prohászka Zoltán: Helicobacter pylori fertőzöttség és 60kD-os hőszokkfehérjék elleni antitestek kapcsolata különböző autoimmun betegségekben 2001. MIT Kongresszus, Eger Absztrakt füzet P26