

Magyarországi Wilson-kóros betegek genetikai és klinikai jellemzői

Doktori értekezés tézisei

Kuczyné dr. Folhoffer Anikó

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szalay Ferenc, egyetemi tanár, a MTA doktora

Hivatalos bírálók:

Dr. Arató András, egy. tanár, a MTA doktora

Dr. Szalay László, o. vez. főorvos, CsC

Szigorlati Bizottság elnöke:

Prof. Dr. Banai János, o. vez. főorvos, CsC

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Herszényi László, egy. adjunktus, PhD

Dr. Székely György, o. vez. főorvos, CsC

2008 Budapest

BEVEZETÉS

A Wilson-kór a réz anyagcsere veleszületett, autoszomális recesszív úton öröklődő zavara, amit az *ATP7B* gén mutációja okoz. A réz forgalma több helyen is zavart szenved. A fő probléma, hogy a réz nem választódik ki az epével kellő mennyiségben, és toxikus mértékben halmozódik fel a májban, idegrendszerben és egyéb szervekben. Klinikailag hepatológiai és neuropszichiátriai tünetek, a corneán Kayser-Fleischer gyűrű jellemzik a betegséget.

A Wilson-kór viszonylag ritka, jelentősége viszont nagy, mert súlyos tüneteket okoz és kezelés nélkül fatális lehet.

A Wilson-kór prevalenciáját világviszonylatban 3/100000-re becsülik, ez 0,56%-os allélfrekvenciát jelent, az egészséges hordozók aránya pedig 1/90-150. Mivel a magyarországi Wilson betegek pontos száma nem ismert, így csupán a nemzetközi adatok alapján extrapolált értéket vehetjük alapul. A Wilson-kór becsült prevalenciáját a teljes magyar lakosságra számítva Magyarországon két-három százra tehető a Wilson-betegek száma.

A Wilson-kór génje (*ATP7B*) a 13. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (13q14,3-q21,1), és egy P-típusú réztranszportáló ATP-áz fehérjét kódol. Az *ATP7B* gén főként a májban expresszálódik, de kisebb mértékben a vesében, agyban és placentában is. A mintegy 100 kb-nyi DNS régió 22 exont tartalmaz, az általa kódolt fehérje 1465 aminosavból áll.

Amióta 1993-ban azonosították a Wilson-kór génjét, több mint 350, e betegséget okozó mutációt azonosítottak a humán genom Wilson adatbázisa szerint. Ezek közül a H1069Q a leggyakoribb Magyarországon is, hasonlóan a többi közép-európai országban tapasztalt adatokhoz.

A genetikai vizsgálatok klinikai haszna egyre jelentősebb. Számos esetben, így Wilson-kór esetében is lehetővé teszik a betegség diagnosztizálását még akkor, amikor semmilyen klinikai tünet nincsen vagy azok csak igen enyhék.

Világszerte kutatás tárgya, hogy egy adott genetikai konstelláció összefügg-e a betegség pathomechanizmusával, klinikai megjelenésével, és fordítva, hogy az adott betegségben kimutatható-e olyan genetikai háttér, ami a betegség megjelenése vagy gyógyítása szempontjából fontos.

CÉLKITŰZÉSEK

Nemzetközi viszonylatban is jelentős számú magyarországi betegen (n=142) folytattam a munkacsoportunk által évekkal ezelőtt megkezdett adatfeldolgozást. A magyarországi Wilson betegek új, ritkább mutációinak felkutatását a legtöbb exonra kiterjedő szekvenálással nemzetközi együttműködésben végeztük a Prof. Ferenci Péter által vezetett bécsi Wilson laboratóriummal.

Munkámban az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

1. A Wilson-kór magyarországi genetikai feltérképezése:

- Magyarországi Wilson betegek körében milyen arányban van jelen a H1069Q pontmutáció?
- **Különböznek-e a magyarországi Wilson-betegek adatai** összehasonlítva a **szomszédos országok**, valamint a **távolabbi népek** adataival?

2. A H1069Q mellett a ritkább génmutációk vizsgálata magyarországi Wilson-kóros betegek körében:

- Az *ATP7B* génnek a H1069Q mutáció mellett **milyen új, ritkább mutációk azonosíthatók** a magyar Wilson-kóros betegek vérmintáiban?

3. A genetikai tényezők és a klinikai tünetek közötti összefüggések vizsgálata:

- Van-e összefüggés a különböző **genotípus és a betegség klinikai megjelenése** között?
- Milyen **gyakorlati klinikai jelentősége** van a **génmutáció vizsgálatoknak** Wilson-kórban?
- Milyen a magyarországi Wilson populáció klinikai megoszlása?

4. Akut májelégtelenség előfordulásának felmérése magyarországi Wilson-kóros betegekben:

- **Milyen arányban fordul elő akut májelégtelenség** a magyarországi Wilson-betegek körében? Hány esetben került sor **májtranszplantációra a Wilson-kór miatt**? Ezen betegeknek betegeknek milyen a **prognózisa**?
- Az érintett betegeknek milyen a genotípusa? Van-e esetleg összefüggés a klinikai megjelenés és az *ATP7B* gén mutációi között?

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Szászhuszonhat családból 142 Wilson-kóros beteget vizsgáltunk (köztük 128 indexbeteg és 14 kezelt beteg testvér vagy más családtag). Ezt a nemzetközi szempontból is jelentős számot az tette lehetővé, hogy mint a betegséggel kiemelten foglalkozó hepatológiai centrumhoz, az egész országból küldték klinikánkra a kollégák a betegeket, illetve vérmintáit. A betegek között 81 férfi és 61 nő volt. Átlag életkoruk a tünetek fellépésekor: 19, a diagnózis idején 22 év. Ebből is látható, hogy az első tünetek megjelenésétől a helyes diagnózis megszületéséig sajnos évek telnek el. Néhány esetben több, mint 10 évvel az első tünet megjelenése után derült ki a Wilson-kór. Nyolc fulmináns májelégtelenségben elhunyt beteg adatait dolgoztuk fel post mortem.

A diagnózist a nemzetközi konszenzus konferencia alapján elfogadott pontrendszer segítségével állítottuk fel, amely a típusos klinikai tüneteket és laboratóriumi eltéréseket veszi figyelembe. Csak a Wilson pontrendszernek megfelelő betegek kerültek be vizsgálatunkba.

Hatvanhat beteg hepatológiai, 70 beteg neurológiai tünetekkel jelentkezett. Az indexbetegek 61 testvérét vizsgáltuk, közülük negyvenheten voltak egészségesek.

Egészséges magyar kontroll egyéneket is vizsgáltunk, annak kizárására, hogy az újonnan felfedezett génmutációk nem csupán a magyarországi populáció polimorfizmusát tükrözik.

A genomiális DNS izolálását követően a H1069Q mutációt semi-nested PCR-on alapuló RFLP módszerrel vizsgáltuk. A H1069Q normál vagy heterozigóta minták további analízise denaturált HPLC módszerrel, majd az eredmény megerősítése szekvenálással történt.

EREDMÉNYEK

Összesen 35 különböző mutációt találtunk, közülük tíz új még a nemzetközi adatbázisban sem szerepel. Negyvennyolc beteg volt homozigóta (beleértve a negyven H1069Q homozigóta beteget), 44 beteg DNS mintájában két különböző génmutációt sikerült azonosítani (compound heterozigóta); 123 betegben találtuk meg legalább az egyik mutációt.

A leggyakoribb H1069Q pontmutáció 142 betegből 100-ban (70%) volt jelen, ami jól mutatja, hogy ennek a mutációnak a kimutatása a magyarországi Wilson betegek diagnosztikájának fontos eszköze. Negyven beteg homozigóta (28%), 60 compound heterozigóta (42%), 42 pedig negatív (30%) volt erre a mutációra nézve. A Wilson betegek H1069Q genotípus szerinti megoszlása jól megközelíti a Hardy-Weinberg

szabály alapján becsült ekvilibriumot, a magyarországi 49,3%-os allélfrekvenciával számolva.

Vizsgáltuk a betegek életkor és klinikai manifesztáció szerinti megoszlását, és azt tapasztaltuk, hogy azok a betegek, akikben a Wilson-kór hepatológiai manifesztációval jelentkezett, fiatalabbak az első tünetek megjelenésének idején, mint a neurológiai tünetekkel rendelkezők. Az általunk vizsgált legfiatalabb beteg 3 éves volt és májbetegség tünete miatt került orvoshoz; a legidősebb beteg, 49 éves korában, neurológiai tünetek miatt jelentkezett.

A betegeket a H1069Q mutáció jelenléte szerint csoportosítva azt láttuk, hogy a homozigóta genotípus esetében valamivel gyakoribb volt a neurológiai megjelenés és a Kayser-Fleischer gyűrű.

Összesen 60 betegben fordult elő az *ATP7B* génnek a H1069Q-tól eltérő mutációja, amelyek közül 26 misszensz, 1 nonszensz és 1 splice szubsztitúció, valamint 6 deléció volt, ez utóbbiból öt keretelődással járó, ún. frameshift mutáció (1, 2, illetve 11 bázishiánnyal), végül a V1217-1218L mutáció esetében 6 bázis esett ki, tehát a leolvasási keret nem tolodott el. A legtöbb mutáció csak egy-két betegben és családtagjaikban fordult elő, kivéve a Q1351X és a K844K-fs.

A szekvenálással a betegek 65%-ában mindkét mutációt sikerült azonosítani, 22%-ban az egyiket, 19 betegben még egyiket sem, de klinikailag ők egyértelműen Wilson betegek.

Az ismert mutációk közül az R778G mutációt kivéve a többi már korábban megfigyelték európai betegekben. Az R778G mutációt török betegekben írták le, az R778L mutáció pedig a távol-keleti populációkban gyakori (28-44%), a közép-európai országokban viszont nem. Tudomásunk szerint az általunk leírt beteg volt az első európai, aki ezt a mutációt hordozza.

Tekintettel a betegség hereditér jellegére minden indexbeteg esetében a család szűrővizsgálatát is elvégeztük, ahol erre módunk volt, különös gonddal az elsőfokú oldalági rokonok (testvérek) szűrésénél. Az autoszomális recesszív öröklésmentből következően azt várnánk, hogy a Wilson kór megjelenése két egymásutáni generációban kivételesen ritka. A 142 magyar beteg közül három ilyen családot is vizsgáltunk, vagyis ez az eset nem is olyan ritka, mint gondoltuk.

Vizsgáltuk az akut májelégtelenség előfordulását Wilson-kórban. A 142 általunk vizsgált Wilson-kóros beteg, valamint a nyolc fulmináns májelégtelenségben elhunyt fiatal közül – akiknek tüneteit szintén nagy valószínűséggel Wilson-kór okozta – huszonnyolcnak volt súlyos fokú májelégtelensége, köztük 19 betegnek (15 nő és 4 férfi, átlag életkor 16±4) akut vagy szubakut májelégtelensége zajlott. Az elhunyt fiatalok adatait post mortem dolgoztuk fel, közülük több betegnek a testvéreben igazolódott a Wilson-kór.

Wilson-kór miatt összesen 14 sikeres májátültetést végeztek a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján, a leghosszabb túlélő transzplantált Wilson-kóros beteg esetében már 10 év telt el az átültetés óta, a beteg jól van, cöruoplazmin értéke normális, neurológiai tünete nincs, és a Kayser-Fleischer gyűrű eltűnt. Az összesen huszonhárom metabolikus etilógiájú májátültetett (köztük 14 Wilson-kóros) beteg túlélése a Kaplan-Meier becslés szerint nem különbözött szignifikáns mértékben az egyéb ok miatt transzplantált májbetegeketől ($p=0,6$).

4. táblázat A májátültetésen átesett magyarországi betegek túlélési adatai.

Túlélés	Metabolikus (n=23)	Nem metabolikus (n=298)
1 éves	78%	77%
3 éves	73%	71%
5 éves	48%	66%

A tizenkilencből 12 beteg halt meg májkómában, többen a várakozó listán voltak már, néhány esetben a diagnózis annyira későn született meg, hogy még listára sem kerültek.

Extrahepatikus szövödményként Coombs negatív haemolysis a májelégtelen betegek között 15 esetben, az egész beteganyagot tekintve összesen 25 esetben volt kimutatható.

A szérum cöruoplazmin szint közel normális, mivel akut fázis fehérje, a GOT nagyobb, a GPT kisebb, a bilirubin sokkal magasabb, az ALP pedig jóval alacsonyabb, mint a többi alcsoportban. (GOT/GPT 2,25 vs 0,5 és 1).

A Wilson-kór fulmináns formája nőknél gyakoribb, az életkori sajátosság a hormonok szerepére utal. Ez részben egy válasz lehet arra, hogy milyen tényezők befolyásolhatják a betegség megjelenését.

KÖVETKEZTETÉSEK

A datainkkal kiegészítettük korábbi megfigyeléseinket, immár 142 magyar beteg vizsgálatával és a legtöbb exonra kiterjedő mutációanalízissel. A 35 azonosított mutáció tükrözi Magyarország genetikai heterogenitását. A 35 mutáció között nyolc olyan volt, amelyeket eddig csak török, olasz vagy albán betegekben írtak le. Lehetséges, hogy e mutációk magyarországi jelenléte a 150 éves török megszállás genetikai következménye.

A H1069Q mutáció kimutatása a diagnosztika fontos eszköze. A korábbi standard módszerek alkalmazásával (csak klinikai és biokémiai vizsgálatok alapján) 44 hepatológiai (66/142) és 7 neurológiai (70/142) manifesztációjú beteg (WD score < 4) diagnózisát nem sikerült volna felállítani a genetikai tesztek alkalmazása nélkül, míg

a genetikai analízis ennek az 51 betegnek az esetében a további diagnosztikai vizsgálatokat feleslegessé tette.

Eredményeink alátámasztják a genetikai vizsgálat jelentőségét a hepatológiai manifesztációjú Wilson betegekben és a családszűrésben. Különösen fontos az index beteg testvéreinek genetikai vizsgálata. Ha mindkét allél mutációja bizonyítható, akkor a megkezdett kezeléssel megelőzhető a klinikai tünetek manifesztációja.

ÚJ EREDMÉNYEK ÉS AZOK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

- Országos összefogás megszervezésével **nemzetközi szempontból is jelentős számú, 142 Wilson-kóros beteg adatainak elemzésével** kiegészítettük korábbi megfigyeléseinket. Megállapítottuk, hogy **az első tünet és a betegség diagnózisa között** átlagosan hosszú idő, **évek telnek el**. Munkacsoportunk tevékenysége is hozzájárult, hogy ez az idő ma már egyre rövidebb.
- Adataink alapján **megerősítettük, hogy Magyarországon is a H1069Q a leggyakoribb mutáció**, hasonlóan a legtöbb Alpoktól északra és keletre fekvő európai országhoz: **a Wilson betegek 70%-a hordozza a H1069Q mutációt, ami 49%-os allélfrekvenciát jelent.**
- A 6-20. exonok szekvenálásával **további 34 mutációt azonosítottunk**, köztük **tíz** olyan mutációt mutattunk ki magyarországi betegekben, **amelyeket eddig még nem közöltek, és a nemzetközi Wilson-gén adatbázisban sem szerepelnek: L517-fs (c1549-1559del11), N676I, S693Y, Y715H, M769L, W939C, V1001G, V1039F, P1273S és G1281D.** Az összesen 35 mutáció között **nyolc** olyan volt, amelyeket eddig **csak török, olasz vagy albán betegekben írtak le.** Lehetséges, hogy e mutációk magyarországi jelenléte a 150 éves török megszállás genetikai következménye.
- **A génmutáció vizsgálatok gyakorlati klinikai jelentősége** különösen nagy az **index beteg testvéreinek esetében**, mert mindkét allél hibájának kimutatása biztos diagnózist jelent, és kezeléssel meg lehet előzni a tünetek jelentkezését. Mindezt számos beteg példájával bizonyítottuk.
- **A mutációanalízis segítségével a testvérek, családtagok esetében a Wilson-kór diagnózisa már preklinikai stádiumban felállítható**, sokszor még a laboratóriumi módszerekkel sem észlelhető eltérések idején. Az **indexbeteg mindkét mutációjának ismeretében az egészséges testvérekben** pedig nagy valószínűséggel **kizárható** a betegség lehetősége.

- **Nemek szerinti megoszlásban** a teljes Wilson populációban **a férfiak domináltak**, míg az **akut májelégtelenségben** szenvedők alcsoportjában a **nőbetegek voltak többen**. Feltételezhető, hogy a női nemi hormonoknak kiváltó szerepük lehet a progresszív májkárosodás kialakulásában.
- A betegek életkor szerinti megoszlása azt mutatta, hogy **a hepatológiai manifesztációjú Wilson betegek fiatalabbak** az első tünetek megjelenésekor, mint azok, akiknek neurológiai tünei vannak.
- A magyarországi Wilson betegekben **az akut májelégtelenség előfordulását viszonylag gyakorinak** találtuk és azt tapasztaltuk, hogy több betegben is H1069Q heterozigóta genotípussal társult.
- Az akut májelégtelenség egyik lehetséges, bár ritka oka a Wilson-kór, ezért **minden tisztázatlan eredetű májbetegség esetén gondolni kell Wilson-kór lehetőségére** is, különös tekintettel arra, hogy a Wilson-kór akut májelégtelenséggel járó formájában az esetek csaknem 15%-ában normális a szérum cöruoplazmin szint, a Kayser-Fleischer gyűrű és a neurológiai tünetek gyakran hiányoznak.
- **Három** olyan kivételesen ritka **család esetét ismertettük, ahol a Wilson kór két egymásutáni generációban** is megjelent.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezéshez közvetlenül kapcsolódó saját közlemények listája:

Dolgozatok:

1. **Folhoffer A**, Horváth A, Hegedűs D, Firneisz G, Dunkel K, Willheim C, Ferenci P, Lakatos PL és Szalay F. **ATP7B génmutációk magyarországi Wilson kóros betegekben; esetismertetések a betegség változatos klinikai megjelenésére**
Orv Hetil. 2003 Dec 21;144(51):2509-15.
2. Nagy J, Vincze Z, **Folhoffer A**, Horváth A, Csák T, Zelkó R. **A Wilson-kór patomechanizmusa és gyógyszeres kezelése.**
Acta Pharmaceutica Hungarica 2003; 73(4): 237-241.
3. Firneisz G, Szonyi L, Ferenci P, Willheim C, Horvath A, **Folhoffer A**, Tulassay Z, Szalay F. **The other mutation is found: follow-up of an exceptional family with wilson disease.**
Am J Gastroenterol. 2004 Dec;99(12):2504-5.-*Sci Letter* (IF: 4,716)
4. Nagy J, **Folhoffer A**, Horváth A, Csák T, Taba G, Szentmihályi K, Szalay F, Zelkó R. **Kinetic study of zinc sulphate release from lipophilic matrices prepared for the therapy of Wilson's disease.**
Pharmazie 2005;60:(7)524-6. IF: 0,587
5. **Folhoffer A**, Ferenci P, Csak T, Horvath A, Hegedus D, Firneisz G, Osztoivits J, Kosa JP, Willheim-Polli C, Szonyi L, Abonyi M, Lakatos PL and Szalay F. Novel mutations of the *ATP7B* gene among 109 Hungarian patients with Wilson's disease
Eur J Gastroenterol Hepatol 2007 Feb;19(2):105-11. IF: 1,843

Citálható absztrakt lektorált folyóiratban:

1. Horvath A, Keresztes K, **Folhoffer A**, Hegedus D, Lakatos PL, Dunkel K, Kempler P, Szalay F. AUTONOMIC AND SENSORY NERVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH WILSON DISEASE
1st Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary
J Hepatol 2003; 38(Suppl No 2):211.
2. Dunkel K., Horvath A., Keresztes K., **Folhoffer A.**, Hegedűs D., Lakatos P.L., Kempler P., Szalay F. ALTERED HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH WILSON DISEASE

1st Department of Medicine of Semmelweis University, Budapest,
Hungary

Z Gastroenterol 2003;41:434.

3. **Folhoffer A**, Horvath A, Lakatos PL, Dunkel K, Beko G, Willheim C, Ferenci P, Szalay F. H1069Q AND FURTHER MUTATIONS OF ATP7B GENE IN WILSON DISEASE PATIENTS FROM HUNGARY
1 st Department of Semmelweis University, Budapest, Hungary,
Department of Internal Medicine IV.,Gastroenterology and Hepatology,
University of Vienna, AKH, Wien, Austria
Z Gastroenterol 2003;41:436.
4. **Folhoffer A**¹, Horvath A¹, Hegedus D¹, Firneisz G¹, Dunkel K¹, Willheim-Polli C², Ferenci P², Lakatos PL¹, Szalay F¹. H1069Q AND OTHER MUTATIONS OF ATP7B GENE IN HUNGARIAN PATIENTS WITH WILSON DISEASE
¹1st Department of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary,
² Department of Internal Medicine 4, University of Vienna, Austria
Gut 2003; 52 (Suppl VI) A3
5. **Folhoffer**¹, A. Horvath¹, T. Csak¹, P. L. Lakatos¹, M. Abonyi¹, L. Szonyi², C. Willheim-Polli³, P. Ferenci³, F. Szalay¹. LIVER FAILURE AS PRESENTING SYMPTOM IN WILSON DISEASE
¹Ist Dept of Internal Medicine, ²Ist Dept of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary, ³4th Dept of Medicine, University Vienna, Vienna, Austria
Gut 2004;53(Suppl VI) A93
6. **Folhoffer A**, Lakatos PL, Horvath A, Csak T, Osztoivits J, Bajnok E, Speer G, Nagy Z, Habior A, Tornai I, Lakatos P, Szalay F. CALCIUM-SENSING RECEPTOR (CASR) A986S POLYMORPHISM AND BONE DISEASE IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS AND WILSON DISEASE
Zeitschrift für Gastroenterologie 2005; 43: 485 (A27)
7. **A Folhoffer**, P Ferenci, T Csak, A Horvath, D Hegedus, G Firneisz, J Osztoivits, JP Kosa, C Willheim-Polli, L Szonyi, M Abonyi, PL Lakatos, F Szalay. NOVEL MUTATIONS OF ATP7B GENE AMONG 109 HUNGARIAN PATIENTS WITH WILSON DISEASE. BENEFITS OF GENETIC ANALYSIS
GUT SVII (54), A190

8. **Folhoffer A.**, Csák T., Horváth A., Osztoivits J., Fuszek P., Zacher G., Szalay F.

LATE DIAGNOSIS OF WILSON DISEASE AFTER ANTI-PARKINSON TREATMENT AND ATTEMPT AT SUICIDE. A CASE OF WILSON DISEASE ASSOCIATED WITH ULCERATIVE COLITIS
Zeitschrift für Gastroenterologie 2006; 43: 1-48; A27

9. Ferenci P, Merle U, **Folhoffer A**, Evstatiev R, Yurdaydin C, Bruha R, Caca K, Willheim C, Demir K, Houwen R, Szalay F, Stremmel W
PHENOTYPE-GENOTYPE CORRELATIONS WILSON DISEASE (WD) – RESULTS IN A MULTINATIONAL STUDY IN 1008 PATIENTS
Hepatology

Az értekezéshez közvetve kapcsolódó közlemények listája:

Dolgozatok:

1. Szalay F, Hantos MB, Horvath A, Lakatos PL, **Folhoffer A**, Dunkel K, Hegedus D, Tekes K. **Increased nociceptin/orphanin FQ plasma levels in hepatocellular carcinoma.**
World J Gastroenterol. 2004 Jan;10(1):42-5. IF:*
2. Horvath A, **Folhoffer A**, Lakatos PL, Halosz J, Illyes G, Schaff Z, Hantos MB, Tekes K, Szalay F. **Rising plasma nociceptin level during development of HCC: a case report.**
World J Gastroenterol. 2004 Jan;10(1):152-4. IF:*
3. Lakatos PL, Bajnok E, Tornai I, **Folhoffer A**, Horvath A, Lakatos P, Szalay F. **Csökkent csontásványianyag-tartalom és génpolimorfizmus primer biliaris cirrhosisban**
Orv Hetil. 2004 Feb 15;145(7):331-6.
4. Lakatos PL, Bajnok E, Tornai I, **Folhoffer A**, Horvath A, Lakatos P, Habior A, Szalay F. **Insulin-like growth factor I gene microsatellite repeat, collagen type Ialpha1 gene Sp1 polymorphism, and bone disease in primary biliary cirrhosis.**
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16(8):753-759. IF: 1,578
5. Keresztes K, Istenes I, **Folhoffer A**, Lakatos PL, Horváth A, Csak T, Vargha P, Kempler P, Szalay F: **Autonomic and sensory nerve dysfunction in primary biliaris cirrhosis**
World J Gastroenterol. 2004; 10 (20):3039-3043 IF:*

6. Szalay F, Telegdy L, Szeli D, Csák T, **Folhoffer A**, Horváth A, Abonyi M, Szabó O, Rédei Cs, Nemesánszky E. **Rifaximin a hepaticus encephalopathia kezelésében.**
Lege Artis Medicinae 2004; 14(5): 321-325.
7. **Folhoffer A**, Horváth A, Csák T, Nébenführer L, T, Hazslinszky P, Iványi A, Szalay F. **Neurofibromatosis, melanoma malignum, hyperthyreosis és HCV pozitivitás esete.**
Lege Artis Medicinae 2004; 14(5): 349-352.
8. Csák T, **Folhoffer A**, Horváth A, Lengyel G, Kóbori L, Szalay F: **Májtranszplantáció utáni krónikus C-hepatitis recidívájának kombinált antivirális kezelése.**
Orv Hetil. 2004 145(39):2003-2006.
9. Horvath A, **Folhoffer A**, Csak T, Komoly S, Szalay F. **Cryoglobulinaemiával és súlyos fokú polyneuropathiával járó krónikus C hepatitis gyógyult esete**
Magyar Belorvosi Archívum, 2004
10. Szalay F, **Folhoffer A**, Horvath A, Csak T, Speer G, Nagy Z, Lakatos P, Horvath C, Habior A, Tornai I, Lakatos PL. **Serum leptin, soluble leptin receptor, free leptin index and bone mineral density in patients with primary biliary cirrhosis.**
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Sep ;17(9):923-8. IF:1,843
11. Keresztes K, **Folhoffer A**, Lakatos PL, Istenes I, Horváth A, Csák T, Vargha P, Kempler P, Szalay F:
Az autonom és szenzoros neuropathia gyakorisága és rizikófaktori primer biliáris cirrhosisban
Magyar Belorv Arch 2005; 58; 103-112.
12. Ferencz V, Horvath C, Kari B, Gaal J, Meszaros S, Wolf Z, Hegedus D, Horvath A, **Folhoffer A**, Szalay F. **Bone disorders in experimentally induced liver disease in growing rats.**
*World J Gastroenterol. 2005 Dec 7;11(45):7169-73. IF:.....**
13. Csak T, **Folhoffer A**, Horvath A, Halasz J, Diczhazi C, Schaff Z, Szalay F. **Holmes-Adie syndrome, autoimmune hepatitis and celiac disease: a case report.**
*World J Gastroenterol. 2006 Mar 7;12(9):1485-7. IF:.....**
14. Csák T, **Folhoffer A**, Horváth A, Osztovits J, Halász J, Diczházi Cs, Schaff Zs, Szalay F. **Autoimmun hepatitis, coeliakia és Holmes-Adie szindróma együttes előfordulása**
Magy Belorv Arch 2006; 59: 55-58.
15. Csák T, **Folhoffer A**, Horváth A, Osztovits J, Papp J, Görög D, Kóbori L, Szalay F. **Extrém hypercholesterinaemia és xanthomatosis laparoszkópos cholecystectomy után. Teljes reverzibilitás a iatrogén szűkület műtéti megoldását követően.**
Orv Hetil 2006; 147(15): 705-710.
16. Horváth A, **Folhoffer A**, Csák T, Osztovits J, Szalay F. **Májrák primer biliáris cirrhosisban. Az irodalom áttekintése egy eset kapcsán.**
Magyar Belorv Arch 2006; 61: 207-212.
17. Speer G, Szenthe P, Kósa JP, Tabák AG, **Folhoffer A**, Fuszek P, Cseh K, Lakatos P. **Myocardial infarction is associated with Spl binding site polymorphism of collagen type 1A1 gene.**
Acta Cardiol 2006 Jun;61(3):321-5
18. Ferencz V, Horváth Cs, Folhoffer A, Kári B, Gaal J, Mészáros Sz, Wolf Zs, Mester Á, Hegedüs D, Horváth A, Szalay F. **A csontfejlődés zavara kísérletes májcirrhosisban, növekedésben lévő patkányokban.**
Ca és Csont 2005;8(2):52-58
19. Speer G, Szenthe P, Kósa JP, Tabák GÁ, Nagy Zs, **Folhoffer A**, Cseh K, Lakatos P. **Az 1-es típusú kollagén A1génjének -1245G/T polimorfizmusa összefügg a miokardiális infarktussal: az új patogenetikai faktor?**
Cardiologia Hungarica 2005; 35:64-69
- * *WJG IF 2003: 3,318.*
„Notice from Thomson/ISI 2006-07-14: World Journal of Gastroenterology has been re-accepted for coverage in Current Contents/ Clinical Medicine and SCIE.”

Citálható absztrakt lektorált folyóiratban:

1. Lakatos P László, Éva Bajnok, **Anikó Folhoffer**, Andrea Horváth, István Tornai#, Lakatos Péter, Szalay Ferenc. COLLAGEN TYPE I α 1 GENE SP1 POLYMORPHISM AND BONE DISEASE IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS
1st Department of Medicine, Semmelweis University, Budapest, #2nd Department of Internal Medicine, Debrecen University, Debrecen, Hungary
J Hepatol 2003; 38(Suppl No 2):212.
2. Horváth A., Hantos M., Tekes K., Halász J., Illyés Gy., Schaff Zs., **Folhoffer A.**, Lakatos PL., Szalay F. HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN A PATIENT WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS IS NOCICEPTIN A MARKER FOR HCC?
1st Department of Medicine, Department of Pharmacodynamics and 2nd Department of Pathology of Semmelweis University, Budapest, Hungary
Z Gastroenterol 2003;41:439.
3. Lakatos PL, Bajnok E, **Folhoffer A**, Horvath A, Tornai I, Lakatos P, Szalay F. INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR (IGF-1) GENE MICROSATELLITE REPEAT AND COLLAGENE TYPE I ALPHA 1 Sp1 POLYMORPHISMS AND BONE DISEASE IN HUNGARIAN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS (PBC)
1st Department of Semmelweis University, Budapest, Hungary, 2nd Department of Internal Medicine, Debrecen University, Debrecen, Hungary
Z Gastroenterol 2003;41:444.
4. Nemesánszky E¹, Szeli D¹, Telegdy L², **Folhoffer A**³, Horváth A.³, Szalay F.³
RIFAXIMIN TREATMENT IN PORTOSYSTEMIC ENCEPHALOPATHY
1Dept. of Gastroenterology, Polyclinic of the Hospitaler Brothers, 2Dept. of Hepatology of St. Laszlo Hospital, 31st Dept. of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary
Z Gastroenterol 2003;41:449.
5. Szalay F.¹, Horvath A.¹, Hantos M.², **Folhoffer A.**¹, Lakatos P.L.¹, Bekő G.¹, Hegedus D¹, Tekes K. 2 EXTREMELY HIGH PLASMA NOCICEPTIN MIGHT BE A MARKER FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA
1st Dept of Medicine¹ and Dept of Pharmacodynamics² of Semmelweis Univ., Budapest

- Z Gastroenterol* 2003;41:459
6. Szalay F, Hantos MB, Horvath A, Lakatos PL, **Folhoffer A**, Dunkel K, Hegedus D, Tekes K. STRIKING ELEVATION IN PLASMA NOCICEPTIN LEVEL IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA
Gastroenterology 2003;124;4(Suppl):A770-771.
 7. Lakatos PL¹, Bajnok E¹, Tornai I², **Folhoffer A**¹, Horvath A¹, Lakatos P¹, Szalay F¹. INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-I (IGF-I) GENE MICROSATELLITE REPEAT, COLLAGEN TYPE IA1 GENE (COLIA1) SP1 POLYMORPHISM AND BONE DISEASE IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS
1st Department of Semmelweis University, Budapest, Hungary, 2nd Department of Internal Medicine, Debrecen University, Debrecen, Hungary
Gut 2003; 52 (Suppl VI) A164
 8. Horvath A¹, Hantos MB², Tekes K², Zalatnai A³, **Folhoffer A**¹, Lakatos PL¹, Szalay F¹. HIGH PLASMA AND LIQUOR NOCICEPTIN LEVELS IN RAT WITH EXPERIMENTAL HEPATOCELLULAR CARCINOMA
1st Department of Medicine¹, Department of Pharmacodynamics² and 1st Department of Pathology³ of Semmelweis University, Budapest, Hungary
Gut 2003; 52 (Suppl VI) A232
 9. Szalay F, Horvath A, **Folhoffer A**, Lakatos PL, Zalatnai A, Hantos MB, Tekes K. INCREASED LIQUOR, PLASMA AND TUMOR TISSUE NOCICEPTIN IN RATS WITH EXPERIMENTALLY INDUCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA.
Hepatology 2003;38.No4.Suppl1,412A
 10. Horvath A¹, **Folhoffer A**¹, Csak T¹, Lakatos PL¹, Zalatnai A², Hantos MB³, Tekes K³, Szalay F¹. INCREASED NOCICEPTIN AND NOCISTATIN IN PLASMA, CEREBROSPINAL FLUID AND TUMOR TISSUE INDICATES ALTERED OPIOID SYSTEM IN RATS WITH EXPERIMENTAL HEPATOCELLULAR CARCINOMA
1st Dept of Medicine¹, 1st Dept of Pathology², Dept of Pharmacodynamics of Semmelweis University
J Hepatol 2004, 40 (Suppl 1) A250
 11. A Horvath¹, **A Folhoffer**¹, T Csak¹, PL Lakatos¹, MB Hantos², K Tekes³, A Szijártó⁴, P Kupcsulik⁴, A Kiss⁵, J Halasz⁵, Z Schaff⁵, F Szalay¹. HIGH NOCICEPTIN CONTENT IN HUMAN HEPATOCELLULAR CARCINOMA TISSUE

¹1st Department of Medicine, ² Neurochemical Research Unit of Hungarian Academy of Sciences, ³Department of Pharmacodynamics, ⁴1st Department of Surgery, ⁵ 2nd Department of Pathology, Semmelweis University, Budapest, Hungary
Gastroenterology 2004, 126 (Suppl 2) A736

12. Csák T, **Folhoffer A**, Horvath A, Szeli D, Lakatos PL, Szalay F. ADIE'S SYNDROME AND MESENTERIAL LYMPHANGIOMA IN A PATIENT WITH CELIAC DISEASE AND AUTOIMMUNE HEPATITIS
Z Gastroenterol 2004; 42:P408
13. **Folhoffer A**, Horvath A, Csák T, Lakatos PL, Szalay F. NEUROFIBROMATOSIS, CUTAN MELANOMA AND HYPERTHYROIDISM IN A HCV POSITIVE PATIENT TREATED WITH INTERFERON
Z Gastroenterol 2004; 42:P411
14. Horváth A, **Folhoffer A**, Csák T, Zalatnai A, Hantos M, Tekes K, Lakatos PL, Szalay F. NOCICEPTIN IN EXPERIMENTALLY INDUCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA
Z Gastroenterol 2004; 42: P415
15. Lakatos PL, Willheim-Polli C, **Folhoffer A**, Horvath A, Csak T, Österreicher C, Habior A, Tornai I, Ferenci P, Szalay F. NOD2/CARD15 SNP8, 12 AND 13 AND OTHER EXON4 MUTATIONS AND PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS (PBC) IN HUNGARIAN AND POLISH PATIENTS
Z Gastroenterol 2004; 42:P423
16. Szalay F, **Folhoffer A**, Horvath A, Csak T, Tornai I, Habior A, Speer G, Nagy Z, Lakatos P, Lakatos PL. SERUM LEPTIN LEVELS IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS
Z Gastroenterol 2004; 42:P440
17. F. Szalay, **A. Folhoffer**, A. Horvath, T. Csak, A. Habior, I. Tornai, G. Speer, Z. Nagy, P. Lakatos, P.L. Lakatos. LOW SERUM LEPTIN LEVEL IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS
Gut 2004;53(Suppl VI) A64
18. Csák T, **Folhoffer A**, Horvath A, Bíró A, Lakatos PL, Osztoivits J, Toth T, Habior A, Bekő G, Tornai I, Karádi I, Füst G, Szalay F. CHOLESTEROL BINDING ANTIBODIES IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS
Zeitschrift für Gastroenterologie 2005; 43: 481 (A13)
19. Horvath A, Szegedi A, **Folhoffer A**, Csak T, Osztoivits J, Bekő G, Vargha P, Szalay F. SERUM ALPHA-FETOPROTEIN (AFP) LEVEL IN NON-TUMOROUS CHRONIC LIVER DISEASE
Zeitschrift für Gastroenterologie 2005; 43: A44
20. Szalay F, Csak T, **Folhoffer A**, Horvath A, Speer G, Nagy Z, Lakatos P, Habior A, Tornai I, Lakatos PL. SERUM LEPTIN, SOLUBLE LEPTIN RECEPTOR LEVELS AND FREE LEPTIN INDEX IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS
Zeitschrift für Gastroenterologie 2005; 43:513 (A126)
21. Keresztes K, Istenes I, **Folhoffer A**, Lakatos P, Horvath A, Csak T, Vargha P, Kempler P, Szalay F. AUTONOMIC AND SENSORY NEUROPATHY IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS
Zeitschrift für Gastroenterologie 2005; 43:495 (A61)
22. T Csak, **A Folhoffer**, A Horvath, J Osztoivits, A Biro, PL Lakatos, T Toth, A Habior, G Bekő, I Karadi, G Füst, I Tornai, F Szalay. ANTI-CHOLESTEROL ANTIBODIES IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS AND WILSON DISEASE
GUT SVII (54), A12
23. T Csak, D Székács, **A Folhoffer**, A Horvath, J Osztoivits, A Zalatnai, MIK Fekete, GM Nagy, I Bodnár, F Szalay. ALTERED NORADRENALINE-DOPAMINE SYSTEM IN EXPERIMENTAL LIVER CIRRHOSIS
GUT SVII (54), A190
24. A Horvath, A Szegedi, **A Folhoffer**, T Csak, J Osztoivits, G Bekő, P Vargha, F Szalay. SERUM ALPHA-FETOPROTEIN (AFP) LEVEL IN NON-TUMOROUS CHRONIC LIVER DISEASES
GUT SVII (54), A196
25. F Szalay, T Csak, **A Folhoffer**, A Horvath, A Biro, J Osztoivits, PL Lakatos, A Habior, I Tornai, I Karadi, G Fust. ANTIBODIES TO FREE CHOLESTEROL IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS
HEPATOLOGY; 42 (4): 509A, Suppl. 1
26. Szalay F., Csak T., Biro A., Scherzer T., **Folhoffer A.**, Horvath A., Osztoivits J., Lakatos P., Karádi I., Füst G., Ferenci P. ANTI-CHOLESTEROL ANTIBODY LEVELS IN CHRONIC HEPATITIS C. HIGH TITERS IN PATIENTS WITH GENOTYPE 3 AND 4, BUT NOT IN GENOTYPE 1B
Zeitschrift für Gastroenterologie 2006;43: 1-48; A122

27. Csák T., **Folhoffer A.**, Horvath A., Osztovits J., Papp J., Görög D., Kóbori L., Szalay F.
XANTHOMATOSIS AND EXTREME HYPERCHOLESTEROLEMIA AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY. RECOVERY FOLLOWING SURGERY OF IATROGENOUS STENOSIS OF COMMON BILE DUCT.
Zeitschrift für Gastroenterologie 2006;43: 1-48; A13
28. Osztovits J., Csák T., **Folhoffer A.**, Horváth A., Ónodi L., Schaff Z., Szalay F.
ACUTE CHOLESTATIC HEPATITIS SYNDROME CAUSED BY ECSTASY
Zeitschrift für Gastroenterologie 2006; 43:1-48; A86
29. T Csak, D Szekacs, **A Folhoffer**, A Horvath, J Osztovits, I Bodnar, A Zalatnay, M Fekete, Gy Nagy, F Szalay. ALTERATION OF NORADRENALIN-DOPAMIN SYSTEM IN EXPERIMENTAL LIVER CIRRHOSIS
GASTROENTEROLOGY; 130 (4); Suppl 2; A815 (M-1070)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika korábbi vezetőjének, **Prof. Dr. DeChâtel Rudolf**nak, **Prof. Dr. Farsang Csabának**, és a klinika jelenlegi intézetvezetőjének, **Szatmári Miklós Tanár Úrnak**, akik munkámban messzemenően támogattak, kutatásaimhoz és a belgyógyászat tanulásához minden segítséget megadtak.

Köszönöm, hogy **Prof Dr. Tulassay Zsolt** a doktori programjában kutatásaimhoz keretet biztosított, és munkámat segítő gondoskodással kísérte.

Hálával és tisztelettel gondolok **Szalay Ferenc Professzor Úrra**, aki végtelen türelmével és nagy szakmai tudásával, folyamatos biztatással, szinte fogadott lányaként kísért végig munkám során, tanítva a kutatómunka fortélyait és a betegek gondozását.

Köszönettel tartozom **Dr. Abonyi Margit Tanárnőnek**, aki elindított a belgyógyászati pályán és akihez azóta is mindig bátran fordulhatok.

Munkám nem készülhetett volna el a széles körű hazai és nemzetközi kooperáció nélkül, itt szeretném megköszönni minden budapesti és vidéki kollégának, hogy megtiszteltek bizalmukkal és betegeiket hozzánk irányították. Külön köszönöm a bécsi egyetemen **Prof. Dr. Ferenci Péter** és **Claudia Willheim-Polli** segítségét.

Hálás köszönettel tartozom **Fehér János Professzor Úrnak**, **Dr. Szőnyi Lászlónak**, **Dr. Schuller Jánosnak**, **Dr. Újhelyi Enikőnek**, **Dr. Csomor Juditnak**, **Prof. Dr. Király Lászlónak**, **Dr. Lászik Andrásnak**, **Dr. Horváth Csabának**, **Zelkó Romána Prof. Asszonynak**, **Dr. Nagy Judinak**, **Taba Gabriellának**, **Dr. Kovalszky Ilonának**, **Dr. Kamondi Anita**nak, **Dr. Tamás Gertrúdnak** és a **transzplantációs munkacsoportnak** (a teljesség igénye nélkül **Prof. Dr. Perner Ferenc**, **Prof. Dr. Járay Jenő**, **Dr. Görög Dénes**, **Dr. Kóbori László**, **Dr. Fehérvári Imre**, **Dr. Nemes Balázs**), hogy velük dolgozhattam.

Hálásan köszönöm **Prof. Dr. Lakatos Péternek**, hogy az általa vezetett magas szintű genetikai kutatólaboratórium életébe befogadott, és hogy értékes tanácsaira a kutatómunka mindennapi gyakorlati kérdéseiben mindig számíthattam. Itt szeretném megköszönni a klinika **Központi Laboratóriumának**, valamint a **Klinika Kutató és Izotópdiagnosztikai Laboratórium minden dolgozójának**, a klinika orvosainak és nővéreinek, hogy kutatásaim során tőlük oly sok segítséget kaptam. Külön köszönöm **Dr. Bekő Gabriella** és **Dr. Büki Béla Tanár Úr**, a mindig készséges biológusunk, **Kósa János Pál**, valamint **Szabóné Sinkovits Tünde** és **Keresztényi Györgyi** értékes segítségét.

Köszönöm **Dr. Hegedűs Dalmának**, **Dr. Firneisz Gábornak**, és külön kimelve **Dr. Lakatos Péter Lászlónak**, hogy hozzájuk mindig bizalommal fordulhattam segítségért.

Köszönöm közvetlen kollégáimnak, **Dr. Horváth Andreának**, **Dr. Csák Tímeának**, **Dr. Ferencz Viktóriának**, **Dr. Dunkel Kingának**, **Dr. Osztovits Jánosnak** és **Dr. Visnyei Zsoltnak**, hogy baráti légkörben dolgozhattunk együtt és testvérekként mindenben segítettek.

Végül a legfontosabb: örök hálával tartozom **Családomnak**, Édesapámnak, Édesanyámnak, húgomnak, Gyöngyinek, férjemnek, Kuczy Csabának és kislányomnak, Dorottyanak, hogy minden segítséget megadva ilyen csodálatos meleg, szerető családi hátteret biztosítanak nekem.

Köszönöm a **Wilson betegeknek és családtagjaiknak**, azoknak, akiknek sikerült és akiknek sajnos nem sikerült segítenem, ez a munka is Ő értük készült.