

A Parkinson's disease 7 (PARK7) szerepének vizsgálata gyermekkori gyulladásos bélbetegségekben

Doktori tézisek

Dr. Lippai Rita

Semmelweis Egyetem

Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

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

Hivatalos bírálók:

Dr. Miheller Pál, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Szokol Bálint, Ph.D., kutató vegyész

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Szabó András, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Szalay Balázs, Ph.D., szakorvos

Dr. Szántai-Kis Csaba, Ph.D., biológiai osztályvezető

Budapest

2022.

1. Bevezetés

A gyulladáscélbetegség (IBD), így a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC), a gasztrointesztinális traktus életminőséget drámaian befolyásoló, krónikus gyulladáscél megbetegedése. A gyermekkorban kezdődő IBD egész életen át tartó betegséghez, ezáltal gyakran súlyos szövődményekhez vezet. Incidenciája és prevalenciája gyorsan növekvő tendenciát mutat komoly közegészségügyi problémát okozva világszerte. Az IBD patomechanizmusában betöltött központi szerepe, és ennek köszönhetően terápiás jelentősége miatt kiemelendő a pro-inflammatorikus tumor nekrozis faktor (TNF)- α , valamint a reaktív oxigén gyökök (ROS) és a hypoxia szerepe.

A PARK7 egy kisméretű, ubiquiter módon kifejeződő fehérje, melyet elsősorban a központi idegrendszer vonatkozásában vizsgáltak. Protektív hatása legalább részben antioxidáns funkciójának köszönhető. A PARK7 106-os pozícióban lévő ciszteinjének oxidációján keresztül is csökkenti a ROS-t. Ezen kívül növeli az uncoupling proteinek expresszióját, így redukálva a ROS produkciót. A PARK7 indukálja továbbá a ROS eliminálásában szerepet játszó antioxidáns szuperoxid dizmutáz 1 és 3 szintézisét, valamint stabilizálja az oxidatív stressz regulálásának egyik fő transzkripciós faktorát, a nuclear faktor erythroid 2-related faktor (Nrf2)-t. Mindemellett chaperon aktivitással rendelkezik, gátolja a neurodegeneratív betegségekre karakterisztikus károsodott fehérjék aggregációját és szerepet játszik az ubiquitin-proteasoma

rendszer szabályozásában is. Ezen túlmenően kimutatták, hogy mastocyták antigén-indukált TNF- α és interleukin (IL)-4 termelését gátolja, ami felveti anti-inflammatorikus hatását is.

Számos kórkép kapcsán felmerült a PARK7 szerepe, így elsősorban daganatos betegségekben, mint például tüdő- és emlőtumorokban, valamint központi idegrendszeri kórképekben, mint a Parkinson- vagy Alzheimer-kór. Mindezek mellett leírták szerepét COPD-ben, kardiális iszkémia-reperfúzió szabályozásában, II. típusú diabetes mellitusban, májfibrózisban, valamint szepsisben is.

A bélrendszer gyulladással megbetegedései kapcsán azonban rendkívül kevés adat áll rendelkezésünkre. Kutatócsoportunk elsőként vetette fel a PARK7 bélrendszeri gyulladással megbetegedésekben való pathomechanikai szerepének lehetőségét. Vizsgálataink alapján a *PARK7* expressziója coeliakiás gyermekek duodenum nyálkahártyájában magasabb, mint a kontroll csoportban, a GFD-t tartó, remisszióban lévő gyermekekben azonban normalizálódik. Leírtuk továbbá a PARK7 jelenlétét a humán duodenum epithel és lamina propria sejteinek citoplazmájában. A PARK7 szerepét vizsgálva kimutattuk, hogy a PARK7-kötő Comp23 kezelés csökkenti a H₂O₂-indukált intracelluláris ROS akkumulációt, valamint növeli az antioxidánsok (*NRF2*, *TRX1*, *GCLC*, *HMOX1*, *NQO1*) expresszióját és a sejt viabilitást humán vékonybél epithelialis (FHs74Int) sejtvonalon. A PARK7 IBD-ben betöltött szerepe azonban gyakorlatilag teljesen ismeretlen.

2. Célkitűzés

A fenti irodalmi adatok és korábbi vizsgálataink alapján jelen munkánk során célunk a *PARK7* molekula terápia naív, gyermekkori gyulladásos bélbetegség patomechanizmusában betöltött szerepének vizsgálata volt.

A következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Expresszálódik-e a *PARK7* a humán vékony- és vastagbélben, valamint az egér colonban?
2. Van-e különbség a kontroll, valamint coeliákiás gyermekek vékonybelének *PARK7* expressziója között? Befolyásolja-e a GFD a *PARK7* expresszióját?
Van-e különbség a kontroll, valamint a terápia naív IBD-s gyermekek colon *PARK7* expressziója között?
3. Milyen hatással vannak az IBD patomechanizmusának ismert kulcsmolekulái a *PARK7* expressziójára?
4. Milyen hatással van a *PARK7* az IBD patomechanizmusának ismert kulcsmolekuláinak expressziójára?
5. Lehet-e terápiás target molekula a *PARK7* IBD-ben?

3. Módszerek

3.1. Betegek

Az IBD-s betegeket a Portói kritériumok segítségével az ESPGHAN irányelveknek megfelelően diagnosztizáltuk. Vizsgálatainkba 45 frissen diagnosztizált IBD-s (19 fiú, 26 lány) és 19 kontroll (7 fiú, 12 lány) gyermeket vontunk be.

A coeliakia diagnózisát az ESPGHAN diagnosztikai kritériumok alapján állítottuk fel. Vizsgálatainkba 19 frissen diagnosztizált coeliakiás (6 fiú, 13 lány), 5 gluténmentes diétát tartó (2 fiú, 3 lány) és 10 kontroll (7 fiú, 3 lány) gyermeket vontunk be.

A kontroll gyermekeknek krónikus hasi fájdalom, diarrhoea vagy polyposis gyanúja miatt végeztünk endoszkópos vizsgálatot, biopsziás mintáik ép makroszkópos és hisztológiai képet mutattak.

3.2. DSS-indukálta colitises egérmódel és a Comp23 kezelés

A kísérleteket 7-8 hetes hím vad típusú (WT) C57Bl/6J és *IL-17* génkiütött (*IL17*^{-/-}) egereken végeztük.

Kísérleteink elvégzéséhez az egereket randomizált módon 4-4 csoportra osztottuk. A kontroll csoportok tiszta ivóvizet, a dextrán nátrium szulfát (DSS)-kezelt csoportok 2,5% DSS-tartalmú vizet ihattak a kísérlet a 3., 5. vagy 7. napon történő terminálásáig. A bélmintákat általános isoflurane inhaláció indukálta anesztézia alatt gyűjtöttük.

A PARK7 DSS-indukálta colitises egérmodellben betöltött szerepének vizsgálata érdekében 10 napig intraperitonealisan (ip.) kezeltük a WT egereket PARK7-kötő compound agonistával, 3,4,5-trimethoxy-N-(4-{8-methylimidazo(1,2-a)pyridin-2-yl}phenyl)benzamiddal, Comp23-al. A kontroll csoportokat tiszta vízzel itattuk és ip. oldószerrel vagy Comp23-mal kezeltük. A DSS-indukált colitises csoportokat a fent említett módon DSS-el és ip. oldószerrel vagy Comp23-mal kezeltük. A 7 nap DSS-kezelést követően minden csoport tiszta ivóvizet kapott. A betegség aktivitást 10 napig rögzítettük. A molekuláris biológiai vizsgálatokhoz végzett modellt a 7. napon termináltuk.

3.3. A betegség aktivitási index (DAI) számítása

A DAI-t irodalmi példa alapján számítottuk 10 napon keresztül. A colitis klinikai tüneteit, a széklet konzisztenciáját és vér tartalmát pontoztuk 0-3 skálán, és egy 0-2 skálán meghatároztuk az állatok általános állapotát. Az említett három kategória pontszámainak összegeként kaptuk meg a DAI értéket.

3.4. Immunfluoreszcens és immuncitológiai festés

A sejteket vagy metszeteket PARK7 vagy IL-17 specifikus primer antitesttel inkubáltuk. Mosást követően Alexa Fluor 488-cal vagy 568-cal konjugált szekunder antitest, illetve magfestéshez Hoechst 33342

inkubáció következett. Az autofluoreszcencia kiküszöbölésének céljából kizárólag szekunder ellenanyaggal is inkubáltunk kontrollnak használt metszeteket. A szövetek festődését Nikon C2 konfokális lézer scanning mikroszkóppal vizsgáltuk.

3.5. Hisztológia

A colon minták metszeteit hematoxylin-eozin vagy perjódsav–Schiff módszerrel festettük. A képek az Olympus IX81 mikroszkóppal készültek. A colitis szövettani jeleit, mint a sejtgazdag subepithelialis regeneratív gócot (1), a mucosalis neutrophil infiltrációt (2), az epithel réteg alatti oedémát (3), az eróziót (4) és a hámsejtek vakuolizációját (5) egy 0-tól 6-ig terjedő skálán patológus határozta meg. Az említett öt kategória értékeinek összege adta a végső hisztológiai score-t.

3.6. HT-29 colon epithel sejtek és kezelése

A HT-29 colon epithel sejt vonalat módosított McCoy's 5A médiumban tenyésztettük 37°C-on, 5% CO₂ koncentráció mellett.

A sejteket seedeltük 6 well-platere 5x10⁵ sejt/well denzitással, majd kezeltük 100 ng/ml IL-17-tel, 20 μM H₂O₂-al, 10 ng/ml TNF-α-val, 1 nM TGF-β-val, vagy 100 ng/ml *Escherichia coli* eredetű LPS-el. A kontroll sejteket vehikulummal kezeltük (TGF-β esetén 4 mM HCl, IL-17, H₂O₂ és TNF-α esetén PBS). Annak vizsgálata érdekében, hogy az IL-17 a NADPH-oxidázon keresztül hat-e a PARK7 expresszióra,

előkezeljük a sejteket DMSO-ban oldott NAD(P)H-oxidáz gátló diphenilén-jodonium chloriddal (DPI).

3.7. HT-29 colon epithel sejtek PARK7 géncsendesítése RNS-interferenciával és IL-17 kezelésével

HT-29 sejteket tenyésztettünk, majd médiumot cseréltük 0%-os FBS tartalmú Opti-MEM I reduced-serum mediummal, ami *PARK7* specifikus small interfering (si)RNS-t és Lipofectamin RNAiMax Transfection Reagenst tartalmazott. A *PARK7* siRNS kódoló szekvenciája GGUUUUGGAAGUAAAGUUAtt. Negatív kontrollként a sejteket egy nem-kódoló, short scrambled (sc)RNS-sel kezeltük. A transzfekció után a sejteket IL-17-el vagy oldószerrel kezeltük.

3.8. RNS izolálás és valós idejű reverz transzkripció-polimeráz láncreakció (RT-PCR)

A biopsziák és a HT-29 colon epithel sejtek teljes RNS tartalmát a gyártó előírása alapján a Geneaid Total RNA Mini Kittel izoláltuk. Az RNS mennyiségét és minőségét a DeNovix DS-11 spectrophotometerrel mértük. Az mRNS expressziókat FRET-alapú valós idejű PCR-rel határoztuk meg a LightCycler480 rendszerrel. Az eredményeket a LightCycler 480 software 1.5.0.39 verziója segítségével elemeztük, és *GAPDH*-ra, *RPLP0*-ra, vagy *Rn18S*-re, mint háztartási génekre normalizáltuk.

3.9. Fehérje izolálás és Western blot

A vizsgált humán és eger colon biopsziás, valamint sejtes minták PARK7 mennyiségét Western blot módszerrel vizsgáltuk. A PARK7 relatív mennyiségét a β -actin carboxy (C-11)-terminális vagy GAPDH belső kontroll hányadosaként, a kontroll mintában kapott átlagértékre normalizálva határoztuk meg.

3.10. Enzimhez-kötött ellenanyag-vizsgálat (ELISA)

A TNF- α fehérje mennyiségét a Human TNF-alpha DuoSet ELISA kit segítségével mértük a gyártó előírásának megfelelően. A színreakciót spektrofotométerrel mértük 450 nm-es és korrekcióként 570 nm-es hullámhosszon Hidex Chameleon Microplate Reader és MikroWin 2000 software segítségével.

3.11. Áramlási cytometria (FACS)

HT-29 sejteket centrifugáltuk, mostuk, majd FACS Permeabilizing Solution 2-ben inkubáltuk. Mosás után először PARK7 specifikus primer, majd Alexa Fluor 488 szekunder antitesttel inkubáltuk sötétben. Az analízist a BD FACSAriaTM cytometerrel végeztük. Az eredményeket a BD FACSDiva Software segítségével elemeztük.

3.12. Statisztikai analízis

Az adatokat a GraphPad Prism 5.0. software segítségével analizáltuk. Az adatsorok normál eloszlását Kolmogorow-Smirnov teszt segítségével határoztuk meg. Normál eloszlás esetén a csoportok közötti különbséget két csoport esetén 2-mintás párosítatlan t-teszttel, kettőnél több csoport esetén one-way ANOVA teszt segítségével határoztuk meg. Amennyiben a normál eloszlás feltétele nem teljesült, két csoport esetén Mann-Whitney-, több csoport esetén Kruskal-Wallis tesztet használtunk. A WT és KO genotípusú egerek adatainak többszörös összehasonlítását two-way ANOVA és multiple-t-teszt segítségével végeztük. Szignifikáns eltérést a $p \leq 0,05$ valószínűség esetén jelöltük.

4. Eredmények

4.1. A humán PARK7 mRNA expressziója és lokalizációja coeliakiában és IBD-ben

Kezeletlen coeliakiások duodenum mucosájának *PARK7* mRNA expressziója a kontroll csoportnál szignifikánsan magasabb, GFD hatására azonban a kontrollokéhoz hasonló értékre normalizálódik. Fehérje szinten intenzív *PARK7* immunpozitivitás látható a coeliakiás gyermekek duodenum epithelialis és lamina propria sejtjeiben.

A *PARK7* mRNA expressziója és fehérje mennyisége a kontroll csoporthoz viszonyítva az ép és a gyulladt CD-s nyálkahártyában is szignifikánsan magasabbnak bizonyult, az UC-s gyermekek colon mucosájában azonban nem emelkedett a kontroll csoporthoz képest. Erős *PARK7* immunpozitivitás látható a CD-s gyermekek colon epithelialis és lamina propria sejtjeiben.

4.2. Az IL-17, H₂O₂, TNF- α , TGF- β , LPS és DPI hatása a HT-29 colon epithel sejtek *PARK7* termelésére

A HT-29 colon epithel sejtek IL-17R immunpozitivitást mutattak. Az IL-17 és H₂O₂ kezelés szignifikáns mértékben növelte, míg a TNF- α , TGF- β és LPS kezelés nagymértékben csökkentette a *PARK7* fehérje mennyiségét.

Az IL-17 kezelés indukálta *PARK7* mRNA expresszió emelkedést kivédte a NAD(P)H-oxidáz inhibitor DPI előkezelés.

4.3. IL-17, TNF- α és PARK7 mRNS expresszió, valamint PARK7 fehérje mennyiség WT és IL-17^{-/-} egerek DSS-indukált colitises bélnyálkahártyájában

Az *IL-17* mRNS expresszió szignifikánsan magasabb a WT egerek colon mucosájában a DSS-kezelés 5. napján a kontroll csoporthoz képest.

A WT állatokban a *TNF- α* mRNS expresszió a 7. napon szignifikánsan magasabb, mint a kontroll csoportban, de a többi csoport között nem volt szignifikáns különbség. Az *IL-17^{-/-}* egerekben a *TNF- α* mRNS expresszió a 3., 4. és 7. napon is magasabb volt a kontrollhoz viszonyítva.

A *PARK7* mRNS expresszió szignifikánsan emelkedett a WT állatokban a DSS-kezelés 3. napján, a fehérje mennyisége pedig a 3. és 5. napon a kontroll csoporthoz képest. Az *IL17^{-/-}* egerekben azonban nem detektáltunk sem a *PARK7* mRNS, sem a fehérje mennyiségében változást.

4.4. A PARK7, TNF- α , IL-1 β , -6, -10 és TGF- β mRNS expressziója és/vagy fehérje mennyisége HT-29 colon epithel sejtekben IL-17-indukciót és PARK7 csendesítést követően

A *PARK7* géncsendesítés mind IL-17 kezelés mellett, mind anélkül szignifikáns mértékben csökkentette a *PARK7* mRNS

expressziót és fehérje mennyiséget. Az IL-17 szignifikánsan növelte a *PARK7* mRNA expressziót és fehérje mennyiséget.

A *PARK7* géncsendesítés önmagában szignifikánsan növelte a *TNF- α* és *TGF- β* , valamint csökkentette az *IL-1 β* és *IL-6* mRNA expresszióját a kontroll sejtekhez.

Az IL-17 kezelés növelte a *TNF- α* , *IL-1 β* , és *IL-6* mRNA expresszióját; azonban csökkentette a HT-29 colon epithel sejtek *TGF- β* mRNA expresszióját a kontroll csoporthoz képest.

A *PARK7* géncsendesítés tovább növelte a *TNF- α* mRNA expressziót és fehérje mennyiséget az IL-17 kezelt HT-29 sejtekben a kontroll és IL-17 kezelt csoportokhoz képest.

Sem az IL-17 kezelésnek, sem a *PARK7* géncsendesítésnek nem volt hatása a colon epithel sejtek *IL-10* mRNA expressziójára.

4.5. A *PARK7* kötő *Comp23* kezelés hatása DSS-indukálta colitises egerekben

Az *PARK7*-kötő *Comp23* kezelés szignifikáns mértékben redukálta a DSS-indukált testsúlycsökkenést, a lép megnagyobbodását, valamint javította a DSS-colitis DAI-t a vehikulummal kezelt egerekhez képest. A klinikai képnek megfelelően a *Comp23* kezelés csökkentette a DSS-colitises egerek colon szövettani elváltozásait is. Hatására csökkent a subepithelialis immunsejtek infiltrációja és a nyálkahártya károsodás,

ami hozzájárult a DSS-kezelt egerek kripta és mikrovillus morfológiájának megtartásához.

A Comp23 kezelés növelte a PARK7 fehérje mennyiségét a DSS-kezelt egerek vastagbelében a kontroll, a Comp23 és a DSS csoporthoz képest.

A Comp23 kezelés csökkentette a DSS-indukált *IL-1 β* , *-6*, *-10* és *TGF- β* mRNS expressziót a DSS-indukált colitises egerek colonjában, a *TNF- α* mRNS expressziót azonban nem befolyásolta.

5. Következtetések

PhD munkám célja a protektív hatású Parkinson's disease (PARK)7 molekula gyulladásoos bélbetegségek (IBD) patomechanizmusában betöltött szerepének vizsgálata volt humán biopsziás minták, *in vivo* DSS-indukálta colitises egérmodell és *in vitro* funkcionális kísérletek segítségével. Eredményeink alapján elmondható:

1. A *PARK7* expresszálódik a humán colonban.
2. Terápia naív Crohn-beteg gyermekek colon nyálkahártyájában emelkedett a *PARK7* mennyisége a kontroll és a colitis ulcerosás csoportéhoz képest.
3. Terápia naív colitis ulcerosás gyermekek colon nyálkahártyájában nem emelkedett meg a *PARK7* mennyisége a kontroll csoportéhoz képest.
4. Az IBD patomechanizmusában kiemelt jelentőségű IL-17, TNF- α , TGF- β , LPS és H₂O₂ hatással van a HT-29 colon epithel sejtek *PARK7* expressziójára.
5. A *PARK7* expressziójának csendesítése befolyásolja a HT-29 colon epithel sejtek gyulladásoos citokin termelését.
6. A *PARK7*-en keresztül ható Comp23 protektív *in vivo* a DSS-indukált colitises egerek klinikai tüneteinek és mucosalis gyulladásának kialakulásával szemben.
7. A *PARK7* aktivitásának fokozása befolyásolja a colon gyulladásoos citokin termelését *in vivo*.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti, nemzetközi publikációk

1. Vörös P, Sziksz E, Himer L, Ónody A, Pap D, Frivolt K, Szebeni B, **Lippai R**, Győrffy H, Fekete A, Brandt F, Molnár K, Veres G, Arató A, Tulassay T, Ádám Vannay. (2013) Expression of PARK7 is increased in celiac disease. *Virchows Arch.* 2013 Sep;463(3):401-8. IF=2,560
2. Apor Veres-Székely, Mária Bernáth, Domonkos Pap, Réka Rokonay, Beáta Szebeni, István M. Takács, **Rita Lippai**, Áron Cseh, Attila J. Szabó, and Ádám Vannay. (2020) PARK7 Diminishes Oxidative Stress-Induced Mucosal Damage in Celiac Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Sep 5;2020:4787202. IF=6,543
3. **Rita Lippai**, Apor Veres-Székely, Erna Sziksz, Yoichiro Iwakura, Domonkos Pap, Réka Rokonay, Beáta Szebeni, Gábor Lotz, Nóra J Béres, Áron Cseh, Attila J Szabó, Ádám Vannay. (2021) Immunomodulatory role of Parkinson's disease 7 in inflammatory bowel disease. *Sci Rep.* 2021 Jul 16;11(1):14582. IF= 4.379

6.2. Az értekezés témájában megjelent magyar nyelvű összefoglaló publikációk

1. **Lippai Rita**, Sziksz Erna, Rokonay Réka, Pap Domonkos, Veres-Székely Apor, Fekete Andrea, Szabó Attila, Vannay Ádám. Célzott

géncsendesítés siRNS interferenciával. GYERMEKGYÓGYÁSZAT 66:(6) pp. 350-351. (2015)

2. Sziksz Erna, **Lippai Rita**, Matyikánics Cintia, Pap Domonkos, Fekete Andrea, Szabó J Attila, Vannay Ádám. A Parkinson's disease 7 molekula jelentősége és funkciója. GYERMEKGYÓGYÁSZAT 67:(1) pp. 18-20. (2016)

6.3. Egyéb, nem az értekezés témájában megjelent, eredeti, nemzetközi publikációk

1. Sziksz E, Molnar K, **Lippai R**, Pap D, Onody A, Veres-Szekely A, Voros P, Szabo D, Gyorffy H, Veres G, Tulassay T, Vannay A, Arato A. (2014) Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and thymic stromal lymphopoietin are involved in the pathophysiology of childhood coeliac disease. Virchows Arch. 2014 Oct;465(4):385-93. IF= 2,651
2. Domonkos Pap, Erna Sziksz, Zoltán Kiss, Réka Rokony, Apor Veres-Székely, **Rita Lippai**, István Márton Takács, Éva Kis, Andrea Fekete, György Reusz, Attila J Szabó, Adam Vannay. (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.* 2017;42(1):16-32.
IF=3,000

3. Apor Veres-Székely, Domonkos Pap, Erna Sziksz, Eszter Jávorszky, Réka Rokonay, **Rita Lippai**, Kálmán Tory, Andrea Fekete, Tivadar Tulassay, Attila J Szabó, Ádám Vannay. (2017) Selective measurement of α smooth muscle actin: why β -actin can not be used as a housekeeping gene when tissue fibrosis occurs. *BMC Mol Biol.* 2017 Apr 27;18(1):12. IF= 2,795
4. Judit Béres N, Kiss Z, Müller KE, Cseh Á, Veres-Székely A, **Lippai R**, Benkő R, Bartha Á, Heininger S, Vannay Á, Sziksz E, Veres G, Horváth EM. (2018) Role of microRNA-223 in the regulation of poly(ADP-ribose) polymerase in pediatric patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Sep;53(9):1066-1073. IF=2,152
5. Rokonay R, Veres-Székely A, Szebeni B, Pap D, **Lippai R**, Béres NJ, Veres G, Szabó AJ, Vannay Á. (2020) Role of IL-24 in the mucosal remodeling of children with coeliac disease. *J Transl Med.* 2020 Jan 23;18(1):36. IF= 5,531
6. Pap D, Veres-Székely A, Szebeni B, Rokonay R, Ónody A, **Lippai R**, Takács IM, Tislér A, Kardos M, Oswald F, Fekete A, Szabó AJ, Vannay Á. (2020) Characterization of IL-19, -20, and -24 in acute and chronic kidney diseases reveals a pro-fibrotic role of IL-24. *J Transl Med.* 2020 Apr 19;18(1):172. IF= 5,531

6.4. Egyéb, nem az értekezés témájában megjelent, magyar nyelvű összefoglaló publikációk

1. **Lippai Rita**, Veres-Székely Apor, Sziksz Erna, Szebeni Beáta, Ónody Anna, Pap Domonkos, Veres Gábor, Arató András, Tulassay Tivadar, Vannay Ádám. A hősokk fehérjék szerepe coeliakiában. *ORVOSKÉPZÉS* 88:(2) pp. 286-291. (2013)
2. Rokonay Réka, Sziksz Erna, **Lippai Rita**, Pap Domonkos, Veres-Székely Apor, Reusz György, Szabó Attila, Vannay Ádám. A vesefibrózisban szerepet játszó szignalizációs útvonalak. *HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA* 18:(3-4) pp. 72-75. (2014)
3. Makovický Peter, Makovický Pavol, **Lippai Rita**, Sziksz Erna, Samasca Gabriel. A harántcsíkolt izomrostok fejlődése és növekedése. *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA* 137: pp. 559-567. (2015)
4. Takács István Márton, Rokonay Réka, **Lippai Rita**, Sziksz Erna, Szabó J Attila, Vannay Ádám. Rekombináns fehérjék előállítására szolgáló expressziós rendszerek. *GYERMEKGYÓGYÁSZAT* 67:(4) pp. 198-199. (2016)