

# Az aktinok szerepe a szöveti átrendeződés patomechanizmusának kutatásában

Doktori tézisek

**Veres-Székely Apor**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Szarka András, D.Sc., egyetemi tanár  
Dr. Lotz Gábor, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Rosivall László, D.Sc., MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Vásárhelyi Barna, D.Sc., egyetemi tanár  
Dr. Szabó László, Ph.D., főiskolai tanár  
Dr. Fogarasi András, D.Sc., egyetemi tanár

Budapest  
2020

## 1. Bevezetés

Szöveti átrendeződés alatt azt a folyamatot értjük, amikor egy jól differenciált, meghatározott funkcióval bíró szövet valamilyen külső inger, általában sejtkárosodás hatására reverzibilis, vagy irreverzibilis szerkezeti és funkcionális változáson megy keresztül. A kiváltó októl, az érintett szervtől függetlenül a folyamat patomechanizmusa szervezet szerte nagyrészt egységes képet mutat. A károsodott sejtekből, illetve az ezáltal aktiválódó immunsejtekből különböző citokinek, kemokinek, növekedési faktorok szabadulnak fel, amelyek a szöveti átrendeződés egyik kulcsfontosságú szereplőinek, a miofibroblasztoknak az aktivációjához vezetnek.

A miofibroblasztok - fokozott proliferációs és migrációs készségüknek köszönhetően - a sérülés helyén felszaporodva igyekeznek helyreállítani a megromlott szöveti struktúrát. Az irodalom a miofibroblasztok elsődleges markereként az  $\alpha$ -simaizom-aktint ( $\alpha$ -SMA) tartja számon, amely a stresszrosthálózatuk elsődleges építőeleme, segítségével erőteljes kontrakcióra képesek, és ez a sejtváándorlás, és a sebösszehúzás folyamatát biztosítja. A miofibroblasztok által termelt extracelluláris mátrix (ECM) elemek helykitöltő funkciójuk mellett biztosítják a többi, funkcionális sejtípus visszaépülésének kötőszöveti alapját.

A sérült szövet tökéletes regenerációja kényes egyensúlyt követel, mely hiányában a megváltozott struktúra, s így a szövet funkciójának csökkenése állandósul. Ez a jelenség tapasztalható többek között a bél és a vese krónikus gyulladással járó betegségei során is, amely során a miofibroblasztok aktivációját kiváltó faktorok tartósan jelen vannak, és ez a kötőszövet túlzott mértékű feldúsulását, a szövet hegesedését eredményezi. A szöveti átrendeződés egy nagyon összetett folyamat, kóros típusának, így az ECM állandósult felhalmozódásának terápiája máig nem megoldott. Kutatásaink fő célja a szöveti átrendeződés

patomechanizmusának pontosabb megértése, mely a későbbiekben akár új terápiás célpontok azonosításához járulhat hozzá.

Az aktin családot 6 különböző fehérje izoforma alkotja, melyek közül az  $\alpha$ -SMA és  $\beta$ -aktin fontossága kiemelendő, különösen a szöveti átrendeződéssel, sebgyógyulással, hegesezéssel kapcsolatos kutatások kapcsán. Az e témában gyarapodó tanulmányok megkerülhetetlen eleme az  $\alpha$ -SMA, mely az említett folyamatokban kulcsfontosságú szereppel bíró miofibroblasztok biomarkere. Még szélesebb körben ismert talán a  $\beta$ -aktin, mely évente tanulmányok ezreiben jelenik meg, mint molekuláris biológiai mérések referenciagénje vagy -fehérjéje. Bár a különböző aktin izoformákat különböző gének kódolják, az aminosav- és nukleotidszekvenciájuk közti homológia megközelíti a 90%-ot. Ez a nagymértékű hasonlóság megnehezítheti az egyes aktinok szelektív, specifikus meghatározását.

Jelen tanulmány célja az alapkutatások során leggyakrabban használt fajok, így egér, human és patkány  $\alpha$ -SMA és  $\beta$ -aktin mRNS expresszió meghatározására alkalmas izoforma-specifikus valós idejű PCR módszer kifejlesztése és validálása. Emellett az egyik leggyakrabban használt experimentális vesefibrózis modellen szemléltetjük, milyen torzítást okozhat a nem izoforma-specifikus reakciók használata.

Az interleukin 24 (IL-24) egy főként immunsejtek által termelt citokin. Hatását kétféle heterodimer receptoron keresztül fejt ki, melyek közül az IL-20RB a legfontosabb. Irodalmi ismereteink elsősorban az epitéliumban zajló immunológiai folyamatok, illetve a szöveti regeneráció szabályzásában betöltött szerepéről szólnak. Az elmúlt években az IL-24 sebgyógyulás, illetve krónikus gyulladás folyamatában játszott szerepét több tanulmány is felvetette. Kutatócsoportunk kimutatta az IL-24 fokozott expresszióját cöliákiában, gyulladással járó bélbetegségben, valamint krónikus vesebetegségben szenvedő betegek

szövetmintáin. Az IL-24 pontos biológiai funkcióját különböző *in vitro* és *in vivo* modellekben vizsgáltuk.

A Parkinson's disease 7 (PARK7) egy rendkívül sokoldalú, citoprotektív molekula, a sejtek oxidatív stresszel szembeni védekezésében játszik szerepet. A PARK7 fehérje főként neurodegeneratív betegségek kapcsán ismert, de szerepe más betegségek kapcsán is feltételezhető. Kutatócsoportunk egy korábbi közleményében fokozott PARK7 expressziót mutatott ki cöliákiában szenvedő betegek gyulladt vékonybél nyálkahártyájában. Hasonlóképp, genomszintű asszociációs tanulmányok egyes polimorfizmusait intesztinális gyulladással járó megbetegedés hajlamosító tényezőjeként azonosították. Munkánk során arra kerestük a választ, milyen a cöliákia során megemelkedő PARK7 expresszió milyen szerepet tölthet be a betegség patomechanizmusában, a cöliákia során tapasztalható, a bélhámot érő oxidatív stresszel szembeni védekezésben.

## 2. Célkitűzés

PhD dolgozatom középpontjában a szöveti átrendeződés patomechanizmusának vizsgálata áll. A bemutatott kísérletek fő célja az átrendeződés folyamatában szerepet játszó molekulák azonosítása, illetve azok biológiai szerepének tisztázása. Kísérleteim során különös figyelmet kapnak a témában kiemelkedő fontossággal bíró aktin molekulák. A munkám során az alábbi célokat tűztem ki:

- A szöveti átrendeződéssel kapcsolatos szakirodalomban alkalmazott, a különböző aktinok expressziójának meghatározásához használt PCR primerek specifikusságának felmérése.
- Az irodalomban alkalmazott, aspecifikus aktin primerek használatából adódó mérési hiba jelentőségének felmérése *in vivo* kísérletből származó mintákon.
- Human, egér, illetve patkány aktin expressziók analízisére alkalmas primerek tervezése, optimalizálása, validálása.
- Az IL-24 szerepének vizsgálata a vese és bél szöveti átrendeződésének patomechanizmusában, különös figyelemmel a miofibroblasztok aktivációjára.
- A PARK7 szerepének vizsgálata a cöliákia során tapasztalható szöveti átrendeződés patomechanizmusában, különös figyelemmel az epitélisejtek oxidatív károsodására.

### **3. Módszerek**

#### **3.1. *In vivo*, *ex vivo* kísérletek**

A vizsgálatok során 6-8 hetes, 20-24 g súlyú hím C57BL/6J (WT), illetve C57BL/6J genetikai háttérrel rendelkező *Il20rb* <sup>-/-</sup> egereket használtunk.

##### **3.1.1. Unilaterális uréter obstrukció (UUO)**

A vesehegesedés során zajló folyamatokat UUO-n átesett WT és *Il20rb* <sup>-/-</sup> állatokon vizsgáltuk. Az eljárás során az egerek hasának középvonalán bemetszést ejtettünk, majd bal veséből eredő, kötőszövetből megtisztított, izolált urétert nem felszívódó sebészi fonállal elkötöttük. A kontroll csoportban résztvevő, „álműtött” állatok a fent leírt beavatkozáson estek át, az uréterüket azonban érintetlenül hagytuk. A kísérletet a műtétet követően 7 vagy 14 nappal termináltuk.

##### **3.1.2. Dextrán szódium szulfát (DSS)-indukálta bélgyulladás**

A krónikus gyulladás hatására végbemenő szöveti átépülés, hegesedés folyamatát a bélgyulladás experimentális állatmodelljén, DSS oldattal itatott WT és *Il20rb* <sup>-/-</sup> egereken vizsgáltuk. A kísérletek során az állatokat 7 napig 2,5% DSS oldattal itattuk, majd 12 napig újra normál ivóvizet kaptak. A kontroll állatok a teljes kísérlet alatt tiszta vizet kaptak. Az egerek testsúlyát, illetve a bélgyulladás klinikai tüneteinek súlyosságát naponta monitoroztuk. A kísérletet az indukciót követően 19 nappal termináltuk.

##### **3.1.3. Bélhám lokális kezelése**

Az IL-24 fehérjének a bélhám szöveti átépülésre gyakorolt direkt hatását a rekombináns citokin bélfalba történő injekcióját követően vizsgáltuk WT egereken. Az eljárás során az egerek hasának középvonalán bemetszést ejtettünk, majd a kötőszövetből megtisztított, izolált disztális vastagbél falába 0,1 µg, 50 µl térfogatú PBS-ben oldott rekombináns IL-

24 oldatot injektáltunk. A kontroll állatokat azonos mennyiségű PBS-sel kezeltük. A kísérletet a kezelést követően 24 órával termináltuk.

### **3.1.4. Vékonybél preparátum**

A PARK7 fehéjének a bélhám integritásának fenntartásában betöltött szerepét *ex vivo*, vékonybél preparátumok permeabilitásának meghatározásával vizsgáltuk. A kísérlet során kezeletlen, illetve a PARK7 hatását fokozó Comp23 hatóanyaggal, a műtétet megelőzően 1 órával, intraperitoneálisan előkezelt WT egereket használtunk. A vékonybelekből varrónal segítségével 2 cm hosszú „zsákokat” készítettünk, melyeket 0,1% evans kék festéket tartalmazó médiummal töltöttünk fel H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hozzáadása mellett vagy anélkül. Az így kapott preparátumokat PBS-be helyeztük, a folyadékokból 20 percenként mintát vettünk, a preparátumokból penetráló evans kék festék mennyiségét az elnyelt abszorbancia alapján határoztuk meg.

### **3.2. Duodenum biopsziák**

A PARK7 cöliákiában, illetve a bélhám oxidatív károsodásában betöltött szerepét frissen diagnosztizált cöliákiás, valamint kontroll gyermek duodenumából származó biopsziás mintán, immunfluoreszcens mikroszkópia segítségével vizsgáltuk. Minden cöliákiás gyermeknél igazolható volt boholyatrófia, kripta hiperplázia, valamint emelkedett szöveti transzglutamináz szint. A kontroll csoportba tartozó gyermekeknél krónikus hasmenés, hasfájás vagy növekedési elmaradás diagnosztikai algoritmus miatt került sor felső endoszkópiás mintavételre, azonban esetükben a duodenális nyálkahártya szövettanilag épnek bizonyult.

### **3.3. *In vitro* kísérletek**

Az IL-24 miofibroblasztokra gyakorolt hatását kontroll gyermekek duodenum nyálkahártyájából vett biopsziából származó primer miofibroblaszt sejtenyészeten vizsgáltuk 24 órás, 0,1 ng/ml rekombináns IL-24 kezelést követően.

A PARK7 oxidatív stressz elleni védekezésben betöltött szerepét H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-dal kezelt duodenális epithel sejtvonalon (FHs74Int) vizsgáltuk a PARK7 hatását fokozó Comp23 hatóanyaggal történő kezelés mellett vagy annak hiányában.

### **3.4. Életképességi vizsgálatok**

A sejtek életképességét a különböző kezeléseket követően MTT sejtvitalitás, LDH citotoxicitás teszt, illetve Annexin V apoptózis teszt segítségével követtük nyomon.

### **3.5. Reaktív oxigéngyök (ROS) teszt**

Az FHs74Int sejtekben oxidatív stressz hatására bekövetkező ROS akkumulációjának meghatározása redox-szenzitív fluoreszcens festék, 2',7'-diklorofluoreszcein diacetát (DCFDA) segítségével történt.

### **3.6. Immunfluoreszcens festés**

A PARK7,  $\alpha$ -SMA, zonula occludens, illetve az aktin fehérjék szövetmintákon, illetve FHs74Int és primer miofibroblaszt sejteken való jelenlétének, illetve lokalizációjának meghatározása érdekében immunfluoreszcens festéseket végeztünk el. A sejtmagokat DAPI festék segítségével tettük láthatóvá. A képeket Olympus IX81 fluoreszcens mikroszkóp rendszerrel készítettük.

A primer miofibroblasztok  $\alpha$ -SMA stresszrostjának orientációját, illetve az FHs74Int sejtek sejtvázkárosodásának mértékét grafikus módszerrel, ImageJ szoftver segítségével határoztuk meg.



### **3.7. mRNS expresszió meghatározása**

A kísérleteink során a szövetmintákban, illetve sejtekben végbemenő génexpressziós változásokat RNS-t izolálást, majd komplementer DNS szintézist követően valós idejű PCR-rel vizsgáltuk. A különböző célgének expresszióját a referenciagénre vonatkoztatva, majd a kontroll csoportok átlagértékre normalizálva határoztuk meg.

### **3.8. Fehérjék mennyiségi meghatározása**

Az egér szövetminták  $\alpha$ -SMA mennyiségét Western blot módszerrel vizsgáltuk. Az  $\alpha$ -SMA relatív mennyiségét a GAPDH belső kontroll hányadosaként, a kontroll szövetben kapott átlagértékre normalizálva határoztuk meg.

### **3.9. Szövettani festések**

A fibrózis mértékének meghatározásához az egerek veseszövetéből készült metszeteket Masson trikróm, illetve pikro-SiriusRed szövettani eljárásokkal festettük meg. A metszetek digitalizálását követően a különböző festési eljárásokkal megjelölt kötőszöveti lerakódás területének arányát grafikus módszerrel, ImageJ segítségével határoztuk meg.

### **3.10. Statisztika**

Az adatok normál eloszlását Kolmogorow Smirnov teszt segítségével vizsgáltuk, teljesülése esetén két csoport esetén egymintás t-próbát, több csoport esetén varianciaanalízist (ANOVA) használtunk. Amennyiben az adatok nem normál-eloszlást mutattak, Mann-Whitney U-tesztet, vagy Kruskal-Wallis tesztet végeztünk. A többváltozós, assay jellegű vizsgálatainkból származó adatsorok összehasonlítását többszörös t-próba, illetve két-szemponos ANOVA segítségével végeztük el. Többcsoportos analízis esetén a páronkénti összehasonlításhoz Dunnett-féle post-hoc tesztet alkalmaztunk. A relatív expressziók közti

összefüggéseket Spearman-féle korrelációs analízissel vizsgáltuk. A különböző kezelési csoportokban tapasztalt sejtvakárosodás mértékét Khí-négyzet próba segítségével hasonlítottuk össze. A statisztikailag szignifikáns eltéréseket  $p < 0.05$  valószínűségi érték teljesülése esetén különböző szimbólumokkal jelöltük, az összehasonlítás alapjául szolgáló csoportok, illetve az alkalmazott statisztikai módszer feltüntetésével. A szemléltető grafikonokon átlag és szórás (SD) látható.

## **4. Eredmények**

### **4.1. $\alpha$ -SMA és $\beta$ -aktin specifikus PCR primerek**

#### **4.1.1. Saját tervezésű egér, human és patkány $\alpha$ -SMA és $\beta$ -aktin primerek specificitása**

A különböző aktinok specifikus meghatározásához alkalmas PCR primerek tervezésekor olyan szekvencia szakaszokat kerestünk, ahol a legtöbb a báziseltérés az elkülöníteni kívánt aktin izoformák szekvenciái között, és kiemelt figyelmet fordítottunk arra, hogy ezek főként a primerek 3' végén lokalizálódjanak.

A primerek templát-specificitását mesterséges oligonukleotid templátokkal ellenőriztük. A méréseink során nem tapasztaltunk keresztreakciót az elsődlegesen elkülöníteni kívánt, nem specifikus izoforma templátjával.

#### **4.1.2. Irodalmi forrásból származó egér $\alpha$ -SMA és $\beta$ -aktin primerek specificitása**

Neves szaklapokból véletlenszerűen gyűjtött, egér  $\alpha$ -SMA és  $\beta$ -aktin mRNS expresszió meghatározásához használt PCR primerek szekvenciáit az aktin izoformák kódoló szakaszára illetve véletlenszerűen elhelyezkedő báziseltéréseket találtunk. Ez a mintázat arra utal, hogy a primerek tervezésekor nem vették figyelembe a különböző aktin izoformák közti nagyfokú homológiát. Mesterséges oligonukleotidokkal végzett PCR-ek során bizonyítottuk, hogy ezen irodalmi forrásból származó primerek nem csak a névleges target templátot sokszorozzák fel, hanem a nem-specifikus izoformákat is.

### **4.1.3. Aspecifikus primerek használatából adódó mérési torzítás szemléltetése**

A nem specifikus primerekkel történő PCR által eredményezett esetleges mérési hibákat UUO-n átesett egerek vesemintáján szemléltettük. Az  $\alpha$ -SMA és  $\beta$ -aktin mRNS expressziójának mértéke nagymértékben függött attól, melyik primert használtuk a mérés során. Az elvégzett mérések bizonyítják, hogy modellünkben a nem megfelelő körültekintéssel tervezett primerek használata 50%-os torzítást eredményezhetnek az aktin izoformák expressziójának meghatározásában.

## **4.2. IL-24 szerepe a szöveti átépülésben**

### **4.2.1. IL-24 hatása a miofibroblasztokra**

A duodenális biopsziából izolált primer miofibroblasztok hosszúkás, elnyúlt sejtalakkal, párhuzamos  $\alpha$ -SMA stresszrosthálózattal rendelkeztek. IL-24 kezelés hatására azonban a sejtek lepedőszerű alakot vettek fel, a stresszrostok rendezettsége megszűnt, kör-szerűen rendeződött át. Génexpressziós vizsgálataink alapján IL-24 kezelés hatására fokozódott a miofibroblasztokban a sejtvázszerű struktúrelemeinek, illetve a sejtadhézió szabályzásában résztvevő faktoroknak mRNS expressziója.

### **4.2.2. Szöveti átépülés *Il20rb* $-/-$ egerekben**

Az *Il20rb*  $-/-$  egereken végzett vizsgálataink segítenek az IL-24 szerepének megértésében, segítségével választ kaphatunk arra, mi történik a szöveti átrendeződés során akkor, ha a citokin receptora nem funkcióképes, nem tudja ellátni feladatát.

Az IL-24 vesefibrózisra gyakorolt hatását UUO-indukálta vesefibrózis állatmodelljén vizsgáltuk. Az UUO-n átesett egereken veseszövetében erőteljes  $\alpha$ -SMA emelkedést detektálunk, amely fokozott miofibroblaszt

akkumulációra utal. Az *Il20rb*  $-/-$  állatokban a WT csoporthoz képest mérsékeltebb  $\alpha$ -SMA mennyiséget, illetve ezzel összhangban a szövettani festések alapján enyhébb hegesedést tapasztaltunk a 14. napon.

Az IL-24 citokinnek a bélmukóza szöveti átrendeződésére gyakorolt hatását DSS-indukálta bélgyulladás modellen, illetve lokális, rekombináns IL-24 injekcióval történő kezelést követően vizsgáltuk. Az UUU-s modellen tapasztalt eredményekkel összhangban az *Il20rb*  $-/-$  egerekben alacsonyabb  $\alpha$ -SMA mennyiséget detektáltunk, melyhez mérsékeltebb profibrotikus génexpressziós profil társult, tehát az *Il20rb*  $-/-$  fenotípus antifibrotikus tulajdonsággal bír. Ezzel szemben a WT egerek vastagbelének lokális IL-24-gyel történő kezelése profibrotikusnak bizonyult.

### **4.3. PARK7 szerepe a bélmukóza oxidatív károsodásában cöliákia során**

Kísérleteink során duodenális eredetű epitél sejteken (FHs74Int) oxidatív stressz indukciót követően vizsgáltuk a PARK7 szerepét a mukózális integritás fenntartásában. Tanulmányunk során Comp23-mal, egy a PARK7-hez kötődő hatóanyaggal fokoztuk a fehérje aktivitását, az oxidatív károsodást  $H_2O_2$ -dal történő kezeléssel váltottuk ki.

#### **4.3.1. A Comp23 kezelés hatása a ROS akkumulációra**

Az oxidatív stressz rövidtávú hatásaként az epitél sejtekben erőteljes ROS akkumulációt detektáltunk, melyet mérsékelt a Comp23 kezelés. Génexpressziós vizsgálataink alapján a Comp23 antioxidáns hatásának hátterében az NRF2 transzkripció faktor, illetve az általa regulált antioxidáns gének fokozott expressziója áll.

#### **4.3.2. A Comp23 kezelés hatása a sejthalálra**

Az oxidatív stressz hosszútávú hatásaként erőteljes sejthalált detektáltunk. A Comp23 kezelés nagymértékben javította az epitél sejtek életképességét. Génexpressziós vizsgálataink alapján a Comp23 citoprotektív hatásának hátterében az áll, hogy a hatóanyag fokozta az P53 transzkripciós faktor, és annak sejtciklust szabályzó fehérjéket kódoló, target génjeinek expresszióját.

#### **4.3.3. A Comp23 kezelés hatása a sejtváz- és sejtadhéziós károsodásra**

Az oxidatív stressz az intracelluláris makromolekulák strukturális és funkcionális károsodásához vezet. Az epitél sejtekben H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kezelés hatására depolimerizálódott a sejtvázat felépítő aktin rosthálózat, és a szoros sejt-sejt kapcsolatot biztosító sejtadhéziós molekulák a sejt membránjából a citoplazmába kerültek. Eredményeink alapján a Comp23 kezelés normalizálta a sejtadhéziós molekulák expresszióját, megőrizte az aktin sejtváz-sejtadhéziós komplex egészségeshez közeli állapotát az oxidatív károsodásnak kitett epitél sejteken.

#### **4.3.4. A Comp23 kezelés hatása a bél permeabilitására**

*Ex vivo* kísérletünk során vékonybél preparátumokat vizsgáltunk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kezelést követően. Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a kontroll egerekből származó preparátumok permeabilitása H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hatására fokozódott, a Comp23 hatóanyaggal kezelt állatokból származó szövet áteresztőképessége azonban még órák elteltével is jelentősen alacsonyabb maradt.

## 5. Következtetések

PhD munkám során a szöveti átrendeződés sejtes és molekuláris mechanizmusait vizsgáltam. A megfogalmazott kérdések megválaszolásában kiemelt szerepet kaptak az aktin molekulával kapcsolatos kísérletek. Eredményeink alapján elmondható:

- Sikerült bizonyítottan specifikus, az alap- és preklinikai kutatások során leggyakrabban használt, human, egér és patkány eredetű minták aktin expressziójának analízisére alkalmas PCR primereket tervezni, illetve reakciókat optimalizálni.
- Gyakran alkalmazott experimentális modellen szemléltettük, hogy az -irodalomban is gyakran alkalmazott - aspecifikus aktin primerek használata szignifikánsan torzítja a génexpressziós mérések eredményeit.
- *In vitro* eredményeink alapján az IL-24 az aktin stresszrostok átrendeződéséhez, a miofibroblaszt sejtek morfológiai változásához vezet.
- *In vivo* eredményeink alapján az IL-24 szerepet játszik a vese- és bélszövet szöveti átrendeződésében, hozzájárulva a miofibroblasztok túlzott mértékű akkumulációjához, ezáltal a kollagénben dús kötőszövet feldúsulásához.
- *In vitro* eredményeink alapján a PARK7 szerepet játszik a bél epitél sejteinek oxidatív stresszel szembeni védekezésében, miközben fokozza az antioxidáns elemek expresszióját, gátolja az aktin sejtvázas, illetve a sejtkapcsoló struktúrák károsodását, valamint mérsékli a sejthalált.
- *Ex vivo* eredményeink alapján a cöliákias betegek bélszövetében a PARK7 fontos szerepet játszik a bélhám integritásának fenntartásában, barrier funkciójának megőrzésében.

## 6. Saját publikációk jegyzéke

### 6.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

- **Veres-Szekely A\***, Pap D, Sziksz E, Javorszky E, Rokonay R, Lippai R, Tory K, Fekete A, Tulassay T, Szabo AJ, Vannay A. (2017) Selective measurement of alpha smooth muscle actin: why beta-actin can not be used as a housekeeping gene when tissue fibrosis occurs. *BMC Mol Biol*, 18: 12 (IF: 2,795) \*megosztott elsőszerező
- Pap D, Sziksz E, Kiss Z, Rokonay R, **Veres-Szekely A**, Lippai R, Takacs IM, Kis E, Fekete A, Reusz G, Szabo AJ, Vannay A. (2017) Microarray Analysis Reveals Increased Expression of Matrix Metalloproteases and Cytokines of Interleukin-20 Subfamily in the Kidneys of Neonate Rats Underwent Unilateral Uréteral Obstruction: A Potential Role of IL-24 in the Regulation of Inflammation and Tissue Remodeling. *Kidney & Blood Pressure Research*, 42: 16-32 (IF: 3,000)
- 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*, 18: 36-36 (IF: 4,124)
- 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*, 18: 172 (IF: 4,124)

- **Veres-Székely A**, Bernáth M, Pap D, Rokonay R, Szebeni B, Takács I M, Lippai R, Cseh Á, Szabó A J, Vannay Á. (2020). PARK7 diminishes oxidative stress-induced mucosal damage in celiac disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (in press) (IF: 5,076)

## **6.2. Az értekezés témájában benyújtott szabadalom**

- Vannay Á, Pap D, Szebeni B, **Veres-Székely A**. (2020) Gyulladásgátló Vegyületek És Alkalmazásaik/Anti- Inflammatory Compounds And Uses Thereof - COMP23-analógok és rokon vegyületek gyulladás ellenes hatása, Európai szabadalom

## **6.3. Az értekezés témájában megjelent összefoglaló közlemények**

- Pap D, **Veres-Székely A**, Szebeni B, Sziksz E, Kiss Z, Takács IM, Reusz G, Szabó JA, Vannay Á. (2019) Az IL-10 citokin család szerepe a vesefibrózisban. *Hypertonia és Nephrologia*, 23: 167-170.
- **Veres-Székely A**, Sziksz E, Takács IM, Veres G, Szabó JA, Vannay Á. (2016) A gyulladásos bélbetegségek kísérletes állatmodelljei. *Gyermekgyógyászat*, 67: 136-138.

- **Veres-Székely A**, Pap D, Sziksz E, Ádám V. (2014) Immunhisztokémiai eljárások a klinikai és az alap kutatásban. *Gyermekgyógyászat*, 65: 301-364.
- Rokonay R, Sziksz E, Lippai R, Pap D, **Veres-Székely A**, Reusz G, Szabó A, Vannay Á. (2014) A vesefibrózisban szerepet játszó szignalizációs útvonalak. *Hypertonia és Nephrologia*, 18: 72-57.
- Sziksz E, **Veres-Székely A**, Pap D, Fekete A, Veres G, Tulassay T, Szabó A, Vannay Á. (2014) Mucosal architectural rearrangement in coeliac disease. *International Journal of Celiac Disease*, 2: 89-92.

#### **6.4. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent közlemények**

- Hosszu A, Antal Z, **Veres-Szekely A**, Lenart L, Balogh DB, Szkibinszkij E, Illesy L, Hodrea J, Banki NF, Wagner L, Vannay A, Szabo AJ, Fekete A. (2018) The role of Sigma-1 receptor in sex-specific heat shock response in an experimental rat model of renal ischaemia/reperfusion injury. *Transpl Int*, 31: 1268-1278 (IF: 3,526)
- 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*, 53: 1066-1073 (IF: 2,152)
- Lenart L, Hodrea J, Hosszu A, Koszegi S, Zelena D, Balogh D, Szkibinszkij E, **Veres-Szekely A**, Wagner L, Vannay A, Szabo AJ,

Fekete A. (2016) The role of sigma-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor in the development of diabetes and comorbid depression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Psychopharmacology*, 233: 1269-1278 (IF: 3,308)

- Sziksz E, Molnar K, Lippai R, Pap D, Onody A, **Veres-Szekely A**, Voeroes P, Szabo D, Gyorffy H, Veres G, Tulassay T, Vannay A, Arato A. (2014) Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and thymic stromal lymphopietin are involved in the pathophysiology of childhood coeliac disease. *Virchows Archiv*, 465: 385-393 (IF: 2,651)
- Béres N, Sziksz E, Vannay Á, Szabó D, Pap D, **Veres-Székely A**, Arató A, Szabó A, Veres G. (2014) Role of the microbiome in celiac disease. *International Journal of Celiac Disease*, 2: 150-153.
- Lippai R, **Veres-Székely A**, Sziksz E, Szebeni B, Ónody A, Pap D, Veres G, Arató A, Tulassay T, Vannay Á. (2013) A hősokk fehérjék szerepe coeliakiában. *Orvoskepzés*, 88: 286-291.