

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**ÚJ MEGFIGYELÉSEK AZ OTOSCLEROSISOS
CSONTÁTÉPÜLÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI-
ÉS GENETIKAI HÁTTERÉNEK
MEGISMERÉSÉHEZ**

Dr. Liktör Balázs

Témavezető: Dr. Karosi Tamás, PhD



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2015.

ÚJ MEGFIGYELÉSEK AZ OTOSCLEROSISOS CSONTÁTÉPÜLÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI- ÉS GENETIKAI HÁTTERÉNEK MEGISMERÉSÉHEZ

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a Klinikai
Orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Liktör Balázs okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája
(Klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Dr. Karosi Tamás, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
Tagok: Prof. Dr. Pytel József, kandidátus
Dr. Szántó Sándor, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Szemészeti Tanszék, Könyvtár
2015.06.16., 11:00.

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Jóri József, kandidátus
Dr. Szücs Gabriella, az MTA doktora

A bírálóbizottság:

Elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
Tagok: Prof. Dr. Pytel József, kandidátus
Dr. Szántó Sándor, PhD
Prof. Dr. Jóri József, kandidátus
Dr. Szücs Gabriella, az MTA doktora

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Belgyógyászati Intézet,
'A' épület, Tanterem
2015.06.16., 13:00.

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	3
2. CÉLKITŰZÉSEK	8
3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	9
4. EREDMÉNYEK	11
5. ÚJ MEGFIGYELÉSEK	13
6. MEGBESZÉLÉS	14
7. PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	15
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	19

1. BEVEZETÉS

Az otosclerosis az emberi temporális csont otikus kapszulájának egyedülálló, gyulladáshoz vezető csontanyagcsere megbetegedése, melynek etiopatogenezise mindmáig tisztázatlan. Az otosclerosis legfőbb jellemvonása, hogy apró, oszteolitikus fókuszok alakulnak ki az otikus kapszulában és a fejlődéstanilag vele egy telepből származó stapes talpban. A gyulladáshoz vezető gócok az otikus kapszulában bárhol előfordulhatnak, azonban predilekciós helyük a fissula ante fenestram. Az itt növekvő otosclerotikus gócok az ovális ablak fülkáját beszűkítve akadályozzák a stapes talpat mozgásában, ezzel útját állva a kívülről érkező hangrezgések továbbtűnésének a belső fül felé. Így az otosclerosisban szenvedő betegnél leggyakrabban vezetési halláscsökkenést állapítunk meg, azonban a tünetek a gócok elhelyezkedésétől függenek. A cochlea endoszteumának érintettsége esetén szenzorineurális halláscsökkenés alakulhat ki, míg a félkörös ívjáratok involvációja során szédülésszerű panaszok jelenhetnek meg. A betegség kaukázusi populációban 0,3-0,38%-ban, míg az összes halláscsökkenés között 5-7%-ban és a vezetési halláscsökkenés esetek 18-25%-ban fordul elő. Ebből következik, hogy az otosclerosis becslés szerinti éves incidenciája körülbelül 6-8/10.000 lakos. Kóronctani leletek tanúsága szerint a fehér populáció temporális csontjainak feldolgozása alapján a lakosság 8-11%-ban találhatóak panaszt nem okozó otosclerotikus fókuszok. A betegségre női dominancia és 30-40 év körüli kezdet jellemző. Hazánkban az elmúlt időszakban 200-250 stapes műtétet végeznek évente, melyek háttérében nagyjából 150 esetben otosclerosis áll.

Az elmúlt évtizedek alatt a csontanyagcsere molekuláris mechanizmusait intenzíven tanulmányozták. A csontanyagcsere szabályozása kettős természetű. A jól ismert endokrin rendszeren kívül egy komplex és kifinomult kölcsönhatásokból álló lokális hálózatot identifikáltak oszteoblasztok, oszteoklasztok és számtalan nemrég identifikált mediátor között. A csontlebonthatást (reszorpció) és az újsontképződést szigorúan szabályozott egyensúly tartja fenn citokinek és egyéb mediátorok szofisztikált összjátéka által.

Az oszteoklasztok a monocita/makrofág család progenitor sejtjeinek fúziója által alakulnak sokmagvú óriássejteké, hogy ellássák elsődleges feladatukat, a csontreszorpciót. Az

oszteoblasztok a csont felépítéséért felelnek, szerepük a csontanyagcsere modulálásában nélkülözhetetlen. Egészséges szervezet esetén a lebontó és felépítő folyamatok szimultán futnak, és fenntartják a fiziológiai egyensúlyt a csontmetabolizmusban.

A RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) a legtöbb sejten expresszálódik, beleértve az oszteoblasztokat is. Az oszteoklasztokon elhelyezkedő specifikus RANK receptor aktivációján keresztül a RANKL kötődése elősegíti az oszteoklasztok differenciálódását, aktivációját és túlélését. Az osteoprotegerin (OPG) erőteljesen gátolja a csontreszorpciót és jelentősen csillapítja az oszteoklasztogenezist. Az OPG egy oldott állapotban lévő „csali” receptor, mely a RANK-kal verseng a RANKL-ért. Ezáltal, az oszteoklasztokon és prekurzoraikon jelen lévő RANK-ot az OPG kompetitív módon gátolja, ezzel a lebontó sejtek csökkent differenciálódását, túlélését és a prekurzor sejtek redukált fúzióját okozza. Jelentősen emelkedett OPG mRNS szinteket mutattak ki az otikus kapszula lágy szöveteiben (ligamentum spirale, Corti-féle szerv támasztósejtjei, limbus spiralis interdentális sejtjei). Mindemellett a perilympa is meglehetősen magas koncentrációban tartalmazott OPG-t. Immunhisztokémiai vizsgálat segítségével a csontos otikus kapszulában nem volt detektálható OPG expresszió. Mindebből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az OPG feltételezhetőleg a cochlea lágy szöveteiben keletkezik, innen szekretálódik a perilymphába, aminek segítségével az otikus kapszula lacunocanalicularis rendszerét használva folyamatosan diffundál a környező csontba. Az egészséges otikus kapszula elenyésző csont forgalommal bír, és valószínűleg a nagy mennyiségű OPG miatt majdnem teljesen oszteoklasztmentes. Elképzelhető, hogy ez az egyik oka annak, hogy az otikus kapszula mind morfológiájában, mind fejlődésében páratlan az emberi szervezetben.

Az otosclerotikus fókuszok hisztológiai aktivitását I-től (legaktívabb) IV-ig (teljesen kimerült) osztályozhatjuk függően a cellularitástól, a vaszkularizáció mértékétől, az extracelluláris kollagén mátrix mennyiségétől és az oszteociták jelenlététől. Egy aktív otosclerotikus göcban számottevő oszteoklaszt, fibroblaszt, óriás sejt és proliferáló endotél sejt helyezkedik el, melyek a megnövekedett metabolikus aktivitásért és a szekunder módon

kialakuló szivacsos szerkezetért felelősek. Az otosclerosis korai stádiumát kanyaróvírus fertőzés és az egyidejűleg fennálló gyulladás jellemzi. Erre a megnövekedett csontreszorpcióra válaszolva regeneratív folyamat indul be a fókusban, ami oszteoblasztok és fibroblasztok által vezérelt fibrotikus átalakuláshoz vezet. Összegezve, a betegség aktív fázisa detektálható kanyaróvírus részecskékkel, járulékos gyulladással, bőséges tumor necrosis factor α (TNF- α) expresszióval és OPG negativitással jellemezhető. Az inaktív fázist a kanyaró és OPG pozitivitás, a TNF- α negativitás és a gyulladás egyöntetű hiánya reprezentálja.

A hiányos kanyaróvírus antigének MHC I molekulák közbenjárásával expresszálódnak a fertőzött oszteoklasztok, oszteoblasztok, fibroblasztok és endotél sejtek felszínén. Ennek következtében, CD8+ T-sejt függő immunválasz vezet TNF- α felszabaduláshoz és konszekutív csontlebonlathoz. Ez a legéletképebb teória, bár az aktivált monociták, makrofágok, T- és B-sejtek és oszteoklasztok is képesek az oszteolitikus fókusba TNF- α -t kiválasztani, és így állandó jelleggel továbbra is fenntartani a gyulladásos eseményeket. A TNF- α egy pro-inflammatorikus citokin, ami nélkülözhetetlen szerepet játszik a csontvelőből származó mononukleáris sejtek oszteoklasztá és a strómális sejtek oszteoblasztá differenciálódásában. Ez a citokin az oszteoklasztok és oszteoblasztok közötti intercelluláris kommunikáció elengedhetetlen parakrin mediátora. Az emelkedett TNF- α koncentráció stimulálja az oszteoklaszt aktivációt, facilitálja a RANKL expressziót és csökkenti az oszteoklaszt apoptózist. Így oszteolízishez, míg hosszú távon a csont szivacsosodáshoz vezet. A korai otosclerosisban végbemenő TNF- α túlermelődés az OPG szekréció gátlásának és a RANKL termelődés fokozásának kettős hatása által tovább stimulálja az oszteoklaszt képződést. A TNF- α ugyanazokat a csatornákat felhasználva, mint az OPG – a perilymphából az otikus kapszulába vándorlása során – bekerülhet a perilymphába és a cortilymphába is. A TNF- α gátolja a külső szőrsejtek elektromotilitását, ezzel sensorineurális hallászavart képes kiváltani. Mivel az otosclerotikus góc állítja elő a TNF- α -t, így elképzelhető, hogy az otosclerosisban előforduló sensorineurális halláscsökkenés háttérében is a gazdagon felszabaduló TNF- α áll.

Eltekintve a RANKL/OPG rendszertől és a proinflammatorikus citokinektől, otosclerosisban a TNF- α és a proteolitikus enzimek is részt vehetnek a csontreszorpcióban. Otosclerosisban a cathepsin B és D szerepe régóta feltételezett. A korai gyulladást és a csontreszorpciót megnövekedett csontképződés és szklerotizáció követi. Manapság a szárnynélküli fehérje, a Wnt- β -catenin rendszer felelőssége merül fel az oszteoblaszt aktiváció és a csontfelépülés folyamatában. A Sclerostin és a Dickkopf-1 (DKK-1) fehérje a Wnt és ezáltal a csontképződés gátlószerei is. Így a RANKL/OPG rendszeren kívül a Wnt/DKK-1 sclerostin egyensúly is befolyásolja a csontremodelling jelenségét. Érdekes azonban, hogy a TNF- α nem csak elősegíti a csontfogyást a RANKL indukciója által, hanem képes stimulálni a DKK-1-et és indirekt módon blokkolni a Wnt-mediált csontfelépülést. Sajnálatos, hogy csak nagyon kevés információ érhető el a Wnt- β -catenin/sclerostin-DKK-1 rendszer lehetséges szerepéről otosclerosis esetén, azonban a Wnt-t és a cél-génjét sikerült azonosítani a belső és a középfül különböző részein.

Egy ugyancsak nélkülözhetetlen citokin, a transforming growth factor β (TGF- β) is bonyolítja az otosclerosis patogenezisét. A TGF- β 1 a legnagyobb mennyiségben megtalálható növekedési faktor az emberi csontban. Kritikus szerepet játszik a mezenchimális sejtek oszteoblasztá történőérésének előmozdításában. Továbbá befolyásolja a mátrixképződést, a szöveti fibrózist és a mineralizációt is. A TGF- β kölcsönhatásba kerül a legtöbb jól ismert jelátviteli útvonallal az oszteoblasztok működése kapcsán, többek között a Wnt- β -catenin rendszerrel is. Korábban már említésre került, hogy az otosclerosisban létrejövő csontreszorpciót követő fibrózis és csontújdonképződés javító mechanizmusnak tekinthető. Ezen folyamatokban szerepet játszó, TGF- β géncsaládba tartozó bone morphogenetic proteinek (BMP) is tovább bonyolítják az otosclerosis patogenezisét.

Jelenleg, az otosclerosis legfontosabb kezelése még mindig sebészi (stapedectomy és stapedotomy) természetű, mely teoretikusan képes megszüntetni a halláscsökkenés vezetékes komponensét, azonban abszolút tehetetlen a progresszív szenzorineurális hallásvesztéssel szemben. Ezért szükséges megérteni az otosclerosis patogenezisét és molekuláris

mechanizmusait, hogy képesek legyünk olyan farmakológiai vegyületek kifejlesztésére, melyek segítségével be tudunk avatkozni a fent leírt molekuláris vagy sejtes mechanizmusokba.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Otosclerotikus stapes talpból immunfluoreszcens vizsgálattal a COL1A1 és COL1A2 által kódolt I-es típusú kollagén α -1 és α -2 láncok expressziós szintjének és mintázatának feltérképezése.

2.2. Ankylotikus stapes talpból RT-PCR vizsgálat segítségével COL1A1 és COL1A2 allél-specifikus mRNS kimutatás. Patológias transzkripció variánsok esetén azok meghatározása.

2.3. Otosclerotikus gócot tartalmazó stapes talpakban BMP 2-, 4-, 5- és 7-specifikus immunfluoreszcens próbával a fehérje expresszió kimutatása. Az eredmények összevetése az otosclerosis szövettani stádiumával és klinikai aktivitásával.

2.4. Otosclerotikus stapes talpból és cadaver humán veseszövetből renin-angiotenzin-aldoszteron-specifikus (RAAS) immunfluoreszcens analízis végzése. A kapott fehérje expressziós szintek és az eloszlási viszonyok értelmezése.

2.5. Az első olyan genetikai asszociációs vizsgálat létrehozása, amely szövettanilag igazolt otosclerosisos és nem-otosclerosisos betegek teljes DNS állományára épül, és a korábban leírt génspecifikus SNP-k szerepét tanulmányozza.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Jelen tudományos összefoglaló munka négy kísérletsorozatot mutat be, így a módszertant is ennek megfelelően, szeparálva tárgyaljuk.

3.1. *I-es típusú kollagén A1 és A2 alléljeinek vizsgálata:* Klinikailag stapes fixációban szenvedő betegekből stapedectomy során 55 ankylotikus stapest ($n=55$, nő=34, férfi=21) távolítottunk el és laterális atticotomia során 30 különböző kortikális csontfragmentumot gyűjtöttünk. A mintákat egyenlőtlenül két részre osztottuk, a nagyobbik hányadból (40 stapes és 20 kontroll) szövettani vizsgálatot végeztünk hagyományos hematoxilin-eozin és COL1A1/A2-specifikus immunfluoreszcens festéssel. A kisebbik részből (15 stapes és 10 kontroll) COL1A1/A2-specifikus RT-PCR-t végeztünk.

3.2. *BMP 2-, 4-, 5- és 7-specifikus immunfluoreszcens vizsgálat:* 67 klinikailag stapes ankylosisban szenvedő beteg ($n=67$, férfi=26, nő=41) teljes stapeséhez jutottunk ugyancsak stapedectomy kapcsán. Csontspecifikus kontrollként 35 kortikális csontfragmentumot gyűjtöttünk be laterális atticotomia hozományaképpen. A mintákon szövettani vizsgálatot végeztünk, minden mintát hagyományos hematoxilin-eozin festéssel és BMP 2-, 4-, 5- és 7-specifikus immunfluoreszcens próbával analizáltunk.

3.3. *RAAS-specifikus immunfluoreszcens analízis:* Stapedectomy során 20 ankylotikus stapest ($n=20$, nő=16, 4=férfi) távolítottunk el klinikailag stapes fixációban szenvedő betegből és 10 humán cadaver vese-szövetmintához jutottunk. Emellett 10 különböző kortikális csontfragmentumot gyűjtöttünk stapes ankylosisos betegek külső hallójáratából. A mintákon szövettani vizsgálatot végeztünk, minden mintát egyenként hematoxilin-eozin festéssel és RAAS-specifikus (renin, angiotenzin konvertáló enzim, angiotenzin II, angiotenzin II receptor) immunfluoreszcens próbával vizsgálatunk.

3.4. *Genetikai asszociáció alapuló tanulmány:* 153 szövettanilag igazolt otosclerotikus stapest ($n=153$, férfi=65, nő=88) távolítottunk el stapedectomy során. Minden betegről posztoperatív módon vérmintát szereztünk. 300 halláscsökkenésben nem szenvedő és otoscopos vizsgálat során betegségmentes önkéntestől ugyancsak vérmintát szereztünk. Az otosclerosis diagnózisát hagyományos hematoxilin-eozin festés alapján mondtuk ki. A korábban irodalmi adatok alapján az otosclerosisra hajlamosító gének (COL1A1, TGF- β 1, BMP2, BMP4, AGT, RELN) SNP-it vizsgáltuk genotipizálással és asszociációs teszteléssel.

4. EREDMÉNYEK

Eredményeinket az „Anyagok és módszerek” fejezetben megkezdett felosztás alapján tárgyaljuk.

4.1. *I-es típusú kollagén A1 és A2 alléljeinek vizsgálata:* Immunfluoreszcens vizsgálataink alapján az otosclerotikus és a nem-otosclerotikus stapes talpakban normális mennyiségű és egyenletes eloszlású COL1A1 és COL1A2 expressziót detektáltunk és megállapítottuk, hogy az immunreakció intenzitása teljesen függetlennek bizonyult a stapes fixáció szövettani diagnózisától. A szuperstruktúrák, a talpak és a vestibuláris felszínnek hyalinporc rétegei rendkívül hasonló expressziós mintázatot mutattak. A stapes fixáció negatív kontrolljaként használt kortikális csontok átlagos I-es típusú kollagén expressziót reprezentáltak. A COL1A1/A2 allélek expressziós mintázata nem mutatott szignifikáns korrelációt az otosclerosis szövettani diagnózisával.

Az ankylotikus stapes talpából és az összes negatív kontrollból sikerült humán sejtes RNS-t kimutatni, alátámasztva ezzel azt, hogy az mRNA extrakciós folyamatunk optimálisan működött. Az A1 és A2 allélspecifikus mRNA kimutatása RT-PCR-rel minden stapes talp mintából sikerült. A negatív kontrollként használt kortikális és hallócsontok is szabályos COL1A1/A2 allél expressziót mutattak RT-PCR-rel. Patológiás transzkripciós variánst nem detektáltunk.

4.2. *BMP 2-, 4-, 5- és 7-specifikus immunfluoreszcens vizsgálat:* Az aktív otosclerosisos esetek szimultán emelkedett BMP 2, 4, 5 és 7 expressziót mutattak, melyek intenzív granuláris immunreakcióban nyilvánultak meg. Az oszteoklasztok és az oszteoblasztok a különböző típusú BMP-kre tekintélyes pozitivitással reagáltak, ezzel jelezve a lézió belüli aktív csontremodellációt és a csontújdonképződést. A BMP immunreaktivitás váltakozott a stapes minták különböző részeiben. A szuperstruktúra negatív volt BMP-re, míg a léziót tartalmazó talp és a vestibuláris felszín hyalinporc rétege nagyon hasonló expressziós mintázatot jelzett. Ezzel szemben, inaktív otosclerotikus fókuszokban a sejtes maradványok felszínén nem volt szignifikáns BMP expresszió kimutatható. A nem-

otosclerotikus stapes fixációk nem ábrázoltak immunreakciót BMP-re. A negatív kontrollként használt kortikális csontok és incus minták szintén negatív BMP-specifikus immunreakciót adtak. Végezetül, a különböző típusú BMP-k expressziója szoros kapcsolatban állt az otosclerosis szövettani diagnózisával és annak aktivitásával.

4.3. *RAAS-specifikus immunfluoreszcens analízis:* Az aktív vagy inaktív otosclerotikus gócot ábrázoló stapes talpak negatív immunreakcióval jellemezhetőek reninre, angiotenzin II-re, angiotenzin konvertáló enzimre és angiotenzin II receptorra nézve. A hiányzó fehérje expresszió függetlennek bizonyult a szövettani diagnózistól és az otosclerosis szövettani aktivitásától is.

Korábbi megfigyelésekkel egyetemben, pozitív kontrollként humán vese-szövetmintákat alkalmaztunk erőteljes citoplazmatikus RAAS expressziójuk miatt. A glomerulusok epitél sejtei, a proximális és disztális kanalikulusok és a juxtaglomeruláris apparátus módosult neuroendokrin sejtei is meglehetősen intenzív immunreakcióban pompáztak.

A csontspecifikus kontrollként használt kortikális csontfragmentumok jelentős mennyiségű RAAS-specifikus immunreakciót adtak. A perivaszkuláris régióban csontvelői progenitor sejtek gyenge gyűrűszerű és helyenként homogén immunreaktivitást produkáltak a RAAS négy tanulmányozott tagja ellen.

4.4. *Genetikai asszociáció alapuló tanulmány:* Korábbi tanulmányok eredményei alapján leírt 13 otosclerosis-specifikus SNP-t genotípezáltunk. Az aktív és inaktív otosclerosisban szenvedő betegek értékeit hasonlítottuk a kontrollokban kiszámolt asszociációs szintekhez. Az aktív és az inaktív otosclerosisos csoportot egyben (nem szeparálva) vizsgáltuk, hogy elkerüljük a meta-analízis szignifikancia erejének drasztikus csökkenését. A minták szignifikáns SNP asszociációt kimutató, becsült statisztikai ereje (statistical power) 16% és 80,5% között mozgott. A korábban kiszámított Hardy-Weinberg equilibrium értékeitől egyetlen SNP sem mutatott deviációt. A logisztikus regressziós vizsgálattal végzett asszociációs számítás egy SNP (rs1800472, TGFB1) esetén mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést az otosclerosisossal.

5. ÚJ MEGFIGYELÉSEK

5.1. Otosclerotikus szövettanilag igazolt stapes talpakban nem jelenik meg a kontrolltól eltérő I-es típusú kollagén α -1 és α -2 lánc expresszió, emellett ugyancsak nem található RT-PCR-rel patológiás COL1A1 és COL1A2 variáns. Véleményünk szerint az I-es típusú kollagén nem felelős az otosclerosis kialakulásáért.

5.2. Ugyancsak otosclerotikus szövettanilag megerősített stapes talpaktól az irodalmi adatokkal megegyezően sikerült detektálnunk immunfluoreszcens vizsgálattal BMP 2, 4 és 7-et, ezenfelül elsőként számolunk be a BMP 5 fokozott expressziójáról otosclerosisos stapes talpakban. Elképzelésünk szerint a BMP-k a lítikus folyamat utáni regenerációban játszanak nélkülözhetetlen szerepet.

5.3. A korábbi felvetésekkel ellentétben, szövettanilag igazolt otosclerotikus stapes talpakban nem jelenik meg kimutatható RAAS expresszió, így feltételezésünk szerint a RAAS nem tehető felelőssé az otosclerosis kifejlődéséért.

5.4. Nemzetközi összefogásban, elsőként párosítottunk asszociációs tanulmányhoz szövettanilag megerősített stapes talpaktól, melyek alapján a vizsgálat SNP-kből látható, hogy a TGF- β 1 mutációja szerepet játszik az otosclerosis etiopatogenesisében.

6. MEGBESZÉLÉS

Az otosclerosis etiológiájának modelljét jelenleg úgy képzeljük, hogy perzisztáló kanyaróvírus fertőzés hatására az otikus kapszulában lévő oszteoblasztok, oszteoklasztok, fibroblasztok és endotél sejtek saját felszínükön MHC I molekulák segítségével töredezett kanyaróvírus antigéneket expresszálnak. Ez a folyamat CD8⁺ T-sejt függő immunválaszt vált ki, melynek hatására nagy mennyiségű TNF- α szabadul fel és következményes csontlebonlás indul meg. Ezzel egyidőben az otikus kapszula embrionális kondroblasztjai és oszteoblasztjai, valamint az invándorolt oszteoklasztok reaktivációs folyamaton mennek keresztül, ugyancsak a kanyaróvírus fertőzés következtében. Az otosclerotikus gócok oszteoklasztjai és oszteoblasztjai CD51/61 (oszteoklaszt funkcionális antigén) molekulát expresszálnak, ráadásul megnövekedett BMP, TGF- β és TNF- α expresszió mutatható ki. Az aktivált monociták, makrofágok, T- és B-sejtek és az oszteoklasztok is képesek az oszteolitikus fókuszba TNF- α -t szekretálni, és ezzel továbbra is fenntartani a gyulladásos eseményeket.

Jelen kísérlet sorozatunkkal bizonyítottuk, hogy a TGF- β 1 rs1800472 SNP-je (T263I) szerepet játszik az otosclerosis patogenezisében. Emellett a BMP 2, 4, 5 és 7 magas szöveti expressziója miatt szintén nem elhanyagolható, azonban véleményünk szerint ezen molekulák pusztán az oszteolitikus gyulladás helyreállító mechanizmusában vesznek részt. Továbbá, kísérletes munkánk eredményeképpen arra következtetünk, hogy a COL1A1, COL1A2 és a RAAS a korábbi irodalmi felvetésekkel szemben, nem játszik szerepet az otosclerosis patogenezisében.

7. PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK

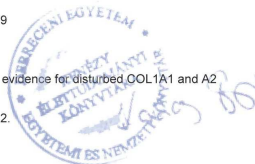


Iktatószám: DEENKÉTK/319/2014.
Tételszám:
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Liktör Balázs
Neptun kód: Y19JCN
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Sommen, M., van Camp, G., Liktör, B., Csomor, P., Fransen, E., Sziklai, I., Schrauwen, I., Karosi, T.: Genetic Association Analysis in a Clinically and Histologically Confirmed Otosclerosis Population Confirms Association With the tgf β 1 Gene but Suggests an Association of the RELN Gene With a Clinically Indistinguishable Otosclerosis-Like Phenotype. *Otol. Neurotol.* 35 (6), 1058-1064, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MAO.0000000000000334>
IF:1.598 (2013)
2. Liktör, B., Csomor, P., Szász, C.S., Sziklai, I., Karosi, T.: No Evidence for the Expression of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Otosclerotic Stapes Footplates. *Otol. Neurotol.* 34 (5), 808-815, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MAO.0b013e31827d8a80>
IF:1.598
3. Csomor, P., Liktör, B., Liktör, B., Szekanez, Z., Sziklai, I., Karosi, T.: Expression of bone morphogenetic protein 2, 4, 5, and 7 correlates with histological activity of otosclerotic foci. *Acta Oto-Laryngol.* 132 (6), 624-631, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00016489.2011.653669>
IF:1.106
4. Csomor, P., Liktör, B., Liktör, B., Sziklai, I., Karosi, T.: No evidence for disturbed OOL1A1 and A2 expression in otosclerosis. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryn.* 269 (9), 2043-2051, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-011-1859-5>
IF:1.458



Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. □ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 45. □ Tel.: (52) 518-600
E-mail: publikaciok@lib.unideb.hu □ Honlap: lib.unideb.hu



További Közlemények

5. Takács I., **Liktor B.**, Förster G., Karosi T.: Ismeretlen eredetű, orbitába törő orrregi tumor műtéti megoldása.
Fül-Orr-Gégegyógyászat. 60 (2), 49-51, 2014.
6. **Liktor B.**, Csomor P., Szász C.S., Sziklai I., Karosi T.: Nincs bizonyított a renin-angiotenzin-aldoszteronrendszer expressziójára otoszklerotikus stapestopakban.
Fül-Orr-Gégegyógyászat. 60 (2), 36-41, 2014.
7. **Liktor B.**, jr. Liktor, B., Kálmán, J., Horváth, B., Sziklai, I., Karosi, T.: Primary tuberculosis of the middle ear cleft: Diagnostic and therapeutic considerations.
Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryn. 271 (7), 2083-2089, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-014-2977-7>
IF:1.608 (2013)
8. **Liktor B.**, Révész, P., Csomor, P., Gerlinger, I., Sziklai, I., Karosi, T.: Diagnostic value of cone-beam CT in histologically confirmed otosclerosis.
Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryn. 271 (8), 2131-2138, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-013-2702-y>
IF:1.608 (2013)
9. **Liktor B.**, Csomor, P., Karosi, T.: Detection of Otosclerosis-Specific Measles Virus Receptor (Cd46) Protein Isoforms.
ISRN Otolaryngol. 2013, 6 p., 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/479482>
10. Csomor P., **Liktor B.**, Liktor B., Sziklai I., Karosi T.: Nincs bizonyított a COL1A1 és A2 allélek kóros expressziójára otosclerosisban.
Fül-Orr-Gégegyógy. 59 (1), 10-15, 2013.
11. **Liktor B.**, Szekaneecz Z., Batta J.T., Sziklai I., Karosi T.: Az otosclerosis gyógyszeres kezelési lehetőségeinek áttekintése.
Fül-Orr-Gégegyógyászat. 59 (1), 2-9, 2013.





12. Csomor P., **Liktor B.**, Liktor B., Szekanez Z., Sziklai I., Karosi T.: A csontmorfofenetikus fehérjék (BMP 2, 4, 5, 7) expressziója összefüggést mutat az otosclerosis szövettani aktivitásával.
Fül-Orr-Gégegyógyászat. 59 (3), 121-126, 2013.
13. **Liktor B.**, Szekanez Z., Batta, J.T., Sziklai, I., Karosi, T.: Perspectives of pharmacological treatment in otosclerosis.
Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryn. 270 (3), 793-804, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-012-2126-0>
IF: 1.608
14. Karosi T., **Liktor B.**, Csomor P., Szalmás A., Szekanez Z., Sziklai I.: Az otosclerosisra jellemző kanyaróvírusreceptor (cd46) variánsok fehérjeszintű kimutatása: Az otosclerosis genetikai modellje.
Fül-Orr-Gégegyógyászat. 58 (2), 53-59, 2012.
15. Csomor P., **Liktor B.**, Sziklai I., Karosi T.: A reelin expresszió szerepe az otosclerosis patogenezisében.
Fül-Orr-Gégegyógyászat. 58 (3), 101-106, 2012.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,584

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 5,76

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2014.10.01.



8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. med. habil. Karosi Tamás Főorvos Úrnak, hogy lehetőséget adott számomra kutatócsoportjában. Időt és fáradságot nem kímélve vezetett be a tudományos világba és mindvégig precízen irányította kutatásaimat. Igényes szemléletével segített eligazodni az experimentális tudományok területén és megtanított gondolataim interpretálására nemzetközi folyóiratokban.

Köszönöm édesapámnak, Dr. Liktör Bálint Főorvos Úrnak, hogy fül-orr-gégészeti pályámon elindított, következetességével és rendkívüli szakmai felkészültségével igazi „alma mater”-t teremtett, melyben én is részt vehettem. Nem csak a fülsebészet alapjait sajátíthattam el Tőle, hanem bevezetett a stapes sebészet kivételes világába is.

Ugyancsak köszönettel tartozom munkatársamnak, Dr. Csomor Péternek, aki áldozatos módon segített eligazodni a laborban és megtanított a szövettani metszetek elkészítésére.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném köszönetemet kifejezni családom tagjainak, irányomba tanúsított türelmükért és segítőkészségükért.

Tanulmányaink az OTKA PD75371, K81480, DEOEC Mec 17/2008, TÁMOP4.2.1B pályázatok financiaális segítségével készülhetett el.