

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A SJÖGREN-SZINDRÓMA MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI
MEGKÖZELÍTÉSE**

DR. URBÁN LÁSZLÓ

TÉMAVEZETŐ: DR. SEMSEI IMRE

PROGRAMVEZETŐ: PROF. DR. SZEGEDI GYULA

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum

III. sz. Belgyógyászati Klinika

Molekuláris Biológiai Kutató Laboratórium

Debrecen, 2004

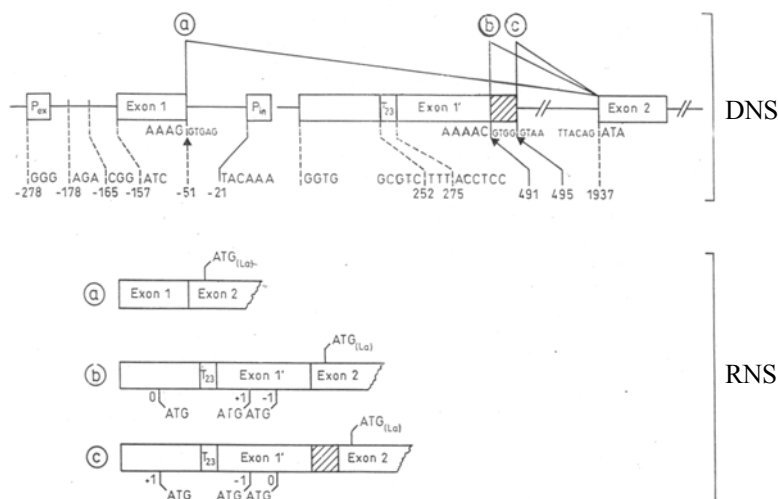
TUDOMÁNYOS ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A poliszisztémás autoimmun betegségek nagy csoportjába több betegség sorolható be, így pl. a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a kevert kötőszöveti betegség (MCTD) és a Sjögren-szindróma is (Ss). A Sjögren-szindrómában főként a könny-, nyál-, és egyéb exocrin mirigyek működése károsodott, mind amellet, hogy más szervek működése is zavart szenvedhet. Primer és szekunder formája ismert, utóbbinál a rheumatoid arthritissel (RA), SLE-vel vagy más betegségekkel is társulhat.

Ezen autoimmun betegségek kialakulásában több tényező játszik szerepet, így az immunregulációs zavart előidéző komplex genetikai háttér, továbbá hormonális tényezők, valamint egyéb külső és belső faktorok (exogén, endogén és retrovírusok, UV-sugárzás, kémiai anyagok, gyógyszerek, stb.). A Ss-s betegek séruma legtöbbször nukleáris antigének ellen termelődött antitesteket (ANA) tartalmaz. Az ANA-k nagy gyakorisággal a géneexpresszióban különböző funkciókat ellátó fehérjék ellen termelődnek, így pl. a hnRNS feldolgozásában részt vevő fehérje, az RNS polimeráz III transzkripciós faktora, az La/SS-B ellen. Az egyes betegségekre jellemző marker autoantitestek - így az anti-La/SS-B - jelentőségét nem kérdőjelezi meg senki, és mint ilyenek, igen fontos szerepet játszanak a betegség felismerésében, diagnosztikájában, de patológiai jelenségek, történések kialakításában is részt vehetnek.

Régóta gyanítják, hogy a Ss kialakulásában az La gén pathofiziológiai szereppel is bírhat. Ez a fehérje elsősorban a sejtmagban lokalizálódik, de különböző stresszhatások (pl. UV-sugárzás) fokozott sejtfelszíni megjelenést eredményezhet. Az La fehérje két fő doménből áll, melyet egy proteázokra érzékeny 130 aminosavból álló szakasz kapcsol össze. A fehérje transzkripciós faktor lévén különböző (főleg RNS és DNS széttekerő) enzimaktivitásokkal is rendelkezik. Maga az La gén a 2-es kromoszómán helyezkedik el és

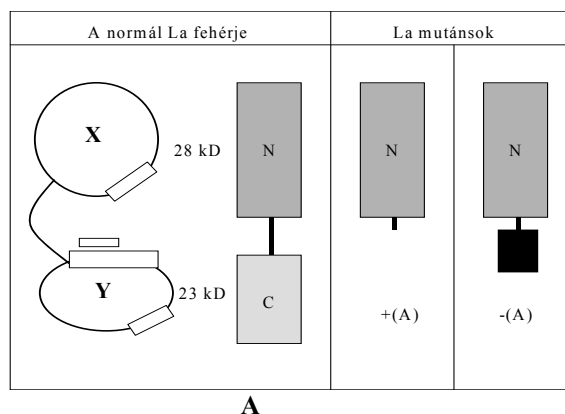
egy 11 exonból álló, 1,47 kb hosszúságú RNS-t kódol. Újabb kutatások azt mutatják, hogy az RNS 3 splicing variánsa expresszálódik több sejttípusban (1. ábra), s ezek megfelelő feltételek esetén aberráns fehérjék kialakulásához vezethetnek, mely az autoimmun folyamatok elindítója lehet.



1. ábra. Az La antigén 5' végének szerkezete és a róla képződő 3 különböző mRNA splicing-variáns 5' vége.

a = exon 1, b = exon 1' és c = exon 1'' variánsok a fehérje kezdőhelyek ATG-inek bejelölésével, ahol az $ATG_{(La)}$ a normál kezdőhely.

Emellett az La gén 7-es exonjában olyan forrópont régiót találtak, melyek mutációja egyéb feltételek megléte nélkül is új epitópok kialakulását eredményezhetik (2. ábra), s ezzel autoimmun reakciók kiindulási alapjául szolgálhatnak.



2. ábra. Normál La fehérjék és a pontmutációval keletkező változatok.

A. A keletkező fehérjék, ahol a –(A) mutációnál neo epitóp, míg a +(A) mutációnál kriptogén epitóp keletkezik. A kis fehér téglalappal jelölt helyek a már eddig talált egyéb epitópokat jelölik.

B

CTGCAGTCTTAACTTTGTTCTCGTGAACTTAGCCTCTGTACTGTGTGTTGTTTAGGGACGATT
ACTTTGCCAAAAAAATGAAGAAAGAAAACAAAATAAAGTGGAAGCTAAATTAAGAGC
TAAACAGTAAGTATGTTGAACTAATCACGACATAATTTGAATTC

B. Az La gén 7-es exonja a forrópont oligo-A régióval. Az aláhúzás jelöli az exont, annak intron környezetében. A forrópont régiót vastagon írva kiemeltük.

A Ss-s betegek fő halálozási okai közé sorolhatók a lymphoproliferatív szindrómák, így a B-sejtes lymphomák is, melynek többsége folliculáris lymphoma, s így az a t(14;18) kromoszóma transzlokáció jelenlétével jellemezhető. Nem tisztázott azonban, hogy a transzlokáció direkt jelenléte milyen szerepet játszhat a Sjögren-szindrómában.

Mindezen fenti eredmények - melyek már elég részletességgel tárták fel az La gént - arra inspiráltak bennünket, hogy a Sjögren-szindrómát molekuláris alapjainak tanulmányozásával közelítsük meg. Ennek megfelelően célkitűzéseink a következők voltak:

1. A Sjögren-szindróma szisztematikus megközelítéséhez kívántunk olyan módszert találni, mely nem csak egyedi gének tanulmányozása révén tudná a gének és a betegség közötti kapcsolatokat felfedni.

2. Tanulmányozni kívántuk, hogy az La gén 7-es exonjában található-e olyan mutációk, melyek eredményeként autoimmun reakciók kiváltásában szerepet játszó fehérjék keletkezhetnek.

3. Adatokat kívántunk gyűjteni a Sjögren-szindróma egyik fő halálozási okával a lymphoproliferatív szindrómákkal való kapcsolatáról a t(14;18) transzlokáció tekintetében.

4. Mivel a Sjögren-szindróma is az életkor előrehaladtával jelentkezik fokozottabban, az öregedés szerepét kívántuk diszkutálni egyes autoimmun folyamatok etiológiájában. Emellett azt kívántuk megvizsgálni, hogy az öregedés és bizonyos betegségtípusok kialakulása hogyan függ össze egyes genetikai tényezők, mint a polimorfizmusok jelenlétével.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgált primer Sjögren-szindrómában, SLE-ben RA-ban és MCTD-ben szenvedő betegek a III. sz. Belgyógyászati Klinika gondozottai. A betegek diagnózisát a széles körben elfogadott nemzetközi kritériumrendszer alapján állapították meg a klinika orvosai. Az Ss betegek átlagéletkora a betegség felismerésekor 54,4 év, a betegség átlagos fennállási ideje a vizsgálatok időpontjában 6 év volt. A kontrollként használt lymphocitákat olyan egészséges véradótól nyertük, akik semmilyen panasszal nem fordultak orvoshoz. A folliculáris lymphomában szenvedő betegeket a Semmelweis Kórház-Rendelőintézet (Miskolc) II. sz. Belgyógyászati és Haematológiai Osztályán kezelik, és a Pécsi Egyetem, Malignus Lymphoma Referencia Centrumával együttműködve diagnosztizáltak.

Differential display

Egészséges donorok és Ss betegek izolált lymphocitáiból totál RNS-t izoláltunk, majd ezt reverz transzkriptázzal cDNS-be írtuk át. Az ezt követően végrehajtott speciális PCR folyamatban több random primer és oligodT primer felhasználásával a két populáció mRNS-eit felszaporítottuk. Ez után az elektroforézis során a két populációból erősített DNS-eket szétválasztottuk és összehasonlítottuk, majd az eltérően expresszálódó DNS-eket azonosítottuk [5].

Polimeráz láncreakció (PCR)

Konvencionális PCR. DNS szakaszokat amplifikáltunk az arra a szakaszra jellemző primerpár segítségével, a hagyományos PCR technológia eljárása szerint, 25 µl végtérfogatban, Amplitaq polimerázzal, Perkin Elmer 9600 PCR készülékben. Az erősített DNS-t rendszerint agaróz gélen etidium-bromiddal UV fényben mutattuk ki [11].

Nested-PCR. A PCR erősítés érzékenységének és specifikusságának növelése érdekében az egyszer már felerősített DNS darabból újabb, belső primerek segítségével egy második amplifikációt is végeztünk. A reakciókörülmények a konvencionális PCR-hez hasonlítottak, az alkalmazott primerek függvényében [6].

Egyszálú DNS konformációs polimorfizmus (SSCP)

Az SSCP módszer során a PCR-rel felerősített, denaturált DNS-t elektroforézissel választottuk szét, kontrollált (16 °C) hőmérsékleti körülmények között. Ez a módszer lehetővé teszi, hogy ugyanolyan hosszúságú DNS darabok is különböző futási sebességet mutassanak – így elkülöníthetők legyenek - amennyiben polimorfizmus, vagy mutációs eltérés van a DNS-ek között [11].

Szekvenálás

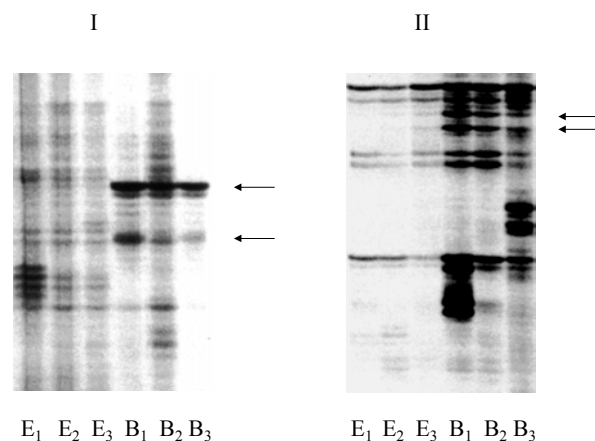
A PCR terméket alacsony olvadáspontú agarózon izoláltuk és a tisztítást követően vektorba illesztettük. A vektort *E. coli*-ba transzformáltuk, majd a plazmidot izoláltuk. A szekvenálás Sequenase 2.0 segítségével határoztuk meg. A szekvencia-analízisben a GeneBank adatbázis szolgált segítségünkre.

EREDMÉNYEK

1. A Sjögren-szindróma szisztematikus megközelítése

Egy betegség etiológiájának hagyományos megközelítésénél legtöbbször csak egy-két gént tanulmányoznak, mely –előzetes megfontolások alapján – legvalószínűbben okozati tényezője lehet a betegség kifejlődésének. Ezt a gént (géneket) minden szempontból

megpróbálják karakterizálni, változásait megmérni különböző faktorok hatására, és összefüggésbe próbálják hozni a fennálló betegséggel. A betegség génexpressziós okainak szisztematikus megközelítése a változók és a paraméterek nagy száma miatt eddig nem is volt lehetséges. A differential display – vagy különbség kimutatás – segítségével viszont két RNS populáció összehasonlítható és a minőségi és mennyiségi eltérések kimutathatók, majd a résztvevő gének azonosíthatók. Munkánk arra irányult, hogy ezt a módszert beállítsuk, s a Sjögren-szindróma pathogenezisének kutatására használhassuk. Eredményeink azt mutatják, hogy ez a módszer jól használható két populáció –egészséges és beteg – génexpressziós mintázatában jelentkező eltérések megállapítására (3. ábra).



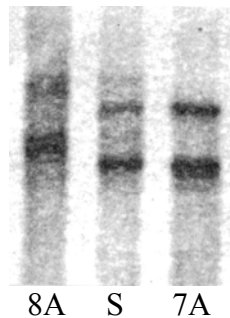
3. ábra. Példák a különbözőképpen expresszálódó gének kimutatására. Az egészséges (E) és beteg (B) donorok (1-3) sejteinek génexpresszióbeli különbségei láthatók a nyíllal jelzett helyeken.

Emellett azonban tovább folytattuk a Sjögren-szindróma etiológiájában nagy szerepet tulajdonított La gén tanulmányozását is.

2. Az La gén 7-es exon forrópont mutációi

Az La génnek Sjögren-szindrómás beteg lymphocitáiból történt klónozása után felfedett 7-es forrópont régióban, előzetes kísérletek során egy SLE-s és egy Ss betegben ki

tudtak mutatni pontmutációt. Kísérleteink arra irányultak, hogy az SSCP módszer felhasználásával további olyan betegeket azonosítsunk, akik a mutációt hordozzák. Tíz-tíz SLE-ben, Ra-ban, MCTD-ben és Ss-ban szenvedő beteget vizsgáltunk meg, s egy SLE-s betegben a normál 8A oligo szakasztól eltérő 7A-t azonosítottunk (4. ábra).



4. ábra. OligoA mutáció kimutatása SSCP-vel egy SLE-s betegben. 8A = normál forma; S = SLE-s beteg; 7A mutáns standard.

Ezzel az eredménnyel tovább nőtt azon betegek száma, akik bizonyíthatóan hordozzák a mutáns RNS formákat.

3. A t(14;18) kromoszóma transzlokáció kapcsolata a Sjögren-szindrómával

A t(4,18) transzlokáció kimutatásának kifejlesztése után a transzlokáció megjelenését nem csak follikuláris lymphomában szenvedő betegekben végeztük el, de megvizsgáltuk jelenlétét Sjögren-szindrómás betegekben is. Ugyanis nem csak a Sjögren-szindróma gyakorisága de a t(14;18) transzlokáció megjelenése is növekszik a kor előre haladtával. A száz vizsgált esetből 5-ben találtunk transzlokációt a perifériás vér lymphocitáiban. Így az egészségesekhez viszonyítva – ahol csak 1%-ban lehetett transzlokációt kimutatni, a Sjögren-szindrómásoknál a transzlokáció 5-szörös gyakoriságú volt. Az 5 esetből kettőben csontvelői pozitívítást is ki tudtunk mutatni, s a transzlokáció éveken keresztül is kimutatható volt.

Ezekben a betegekben az idő előre haladtával follikuláris lymphoma megjelenésével lehet majd számolni.

4. A t(14;18) kromoszóma transzlokáció kapcsolata egyes tüdőkarcinómákkal

Több malignus elváltozás visszavezethető valamely gén(ek)ben történt változás(ok)ra, sok esetben transzlokációra. Esetünkben a follikuláris lymphomában szenvedő betegek jól jellemezhetők a t(14;18) kromoszóma transzlokáció meglétével, ahol a bcl-2 gén transzlokálódik egy immunglobulin lánchoz, s ezáltal megváltozik a bcl-2 gén expressziója, s ezért zavart szenvednek a normális apoptotikus folyamatok is. Több betegségben, pl. a Sjögren-szindrómában szenvedő betegeknél is fokozottan jelentkeznek ezek a malignus elváltozások, éppen a fenti genetikai változások következtében. A bcl-2 gén transzlokációjának és expresszió változásának azonban más betegségtípusokban, mint ahogy egyes tüdőkarcinómákban is szerepe lehet.

5. Az öregedés szerepe az autoimmunitás etiológiájában

Több betegségtípus között egyes autoimmun betegségek is szoros kapcsolatban állhatnak az öregedés általános folyamatával, hiszen például a Sjögren-szindróma is egy jól körülhatárolt korcsoportban jelentkezik a leggyakrabban. Az immunrendszer kétirányú védekezést folytat, egyrészt a külső ágensek ellen, másrészt egyes belső elváltozások ellen. Különbséget kell tennünk azonban normális (fiziológiai) clearance és az autoimmun betegségek között. Úgy tűnik, hogy a thymus öregedése az autoimmunitás egyik kulcsfontosságú eleme, bár más sejttípusok, illetve ezek öregedése is fontos szerepet játszhat a folyamatban. Mind a fiziológiás autoimmunitásban, mind pedig az autoimmun betegségek

etiologiájában fontos faktorként jelentkezik a spontán genetikai instabilitás, az öregedés során szerzett mutációk, és a szervezet információs szintjében bekövetkezett egyéb elváltozások. Azonban míg a fiziológiai autoimmunitást természetes tényezők, - mint az öregedés és az apoptózis – befolyásolják, addig az elsődleges autoimmun betegségek kialakulásában a genetikai instabilitás játszik valószínűleg a legjelentősebb szerepet.

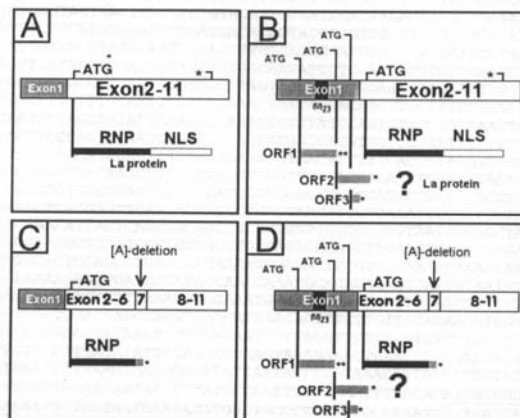
6. A genetikai polimorfizmus kapcsolata az öregedéssel és a betegségekkel

Az egy nukleotidnyi polimorfizmus (SNP) több mint 3 millió bázispáryi eltérést eredményez két ember genomja között. Ezeket az eltéréseket egyre jobban sikerül feltérképezni, s mind több tény utal arra, hogy ez a variabilitás felelős lehet több ismert biológiai jelenségért. Egyéni nukleotid eltérések bizonyos betegségekre való fogékonyságot eredményezhetnek, azaz egyes nukleotidok gyakrabban fordulnak elő bizonyos betegségben szenvedőknél, mint ugyanabban a pozícióban a populáció egészénél. Ezek az SNP-k sokszor kifejezett változást idéznek elő a sejtekben, pl. megváltozik az illető génhez tartozó enzim aktivitása, máskor viszont hatásuk nem ennyire egyértelmű. Az utóbbi időben több megfigyelés eredménye mutatja, hogy egyes SNP-k megléte a magas életkort megért emberekhez is rendelhető. Ezek az eredmények, ha nem is vezetnek a maximális élettartam kitolásához, rávezethetnek bennünket arra, hogy mely géneknek lehet fokozott szerepük az élethossz alakításában. Ebben a megközelítésben az SNP-eket olyan faktoroknak tekinthetjük, melyek befolyásolhatják az egyén sejtjeinek információs szintjét, s ezért az SNP-eket az öregedési folyamat egyik meghatározójának tekinthetjük. Mivel léteznek bizonyos korfüggő betegségtípusok, a korfüggő és betegségfüggő SNP-k felderítése közelebb vihet bennünket az öregedés és ezen betegségek közös gyökereinek feltárásához is.

MEGBESZÉLÉS

A Sjögren-szindróma pathomechanizmusának feltárásához a kandidátus-gén megközelítés mellett kerestük a lehetőséget a probléma szisztematikus megközelítéséhez. A „differential display” (DD), vagy különbség kimutatás technikája lehetővé teszi a Sjögren-szindrómában szenvedő beteg totál génexpressziójának összehasonlítását az egészséges kontrolléval. Ebben az esetben tehát nem csak egy kiválasztott gén szerepének tisztázása válik lehetővé, hanem mindazon gének azonosítása, melyek expressziója szignifikánsan megváltozott a Ss-s betegekben. Kísérleteink azt mutatják, hogy a DD alkalmazásával ezek a gének jól azonosíthatóak. Ebben az esetben viszont a nagyobb nehézség a gének azonosításában és szerepük tisztázásában rejlik, mindamellett, hogy a DNS csip alkalmazása ma már sokkal eredményesebben lesz alkalmazható ezen a területen is. Kevesebb anyag, energia és idő felhasználásával azonosíthatók az eltérően expresszáló gének, s szerepük tisztázása is gyorsabban lesz lehetséges.

A kísérleteinkben azonosított mutációk, melyek az La gén 7-es exonjának forró pont régiójában található, magyarázatul szolgálhatnak egyes autoimmun reakciók kialakulásához (5. ábra).



5. ábra. Az La fehérjék képződése különböző La mRNAs-ekről. **A.** A normál La fehérje. **B.** A lehetséges La fehérjék az alternatív splicing-gal keletkező La 1' mRNAs-ről. **C.** Az La fehérje keletkezése a 7-es exon mutációja esetén. **D.** Az összes megváltozott La fehérje keletkezése.

Az alternatív splicinggel keletkezett mRNS-ekről (B panel) csak keretugrással íródhat át megváltozott fehérje, hiszen az La 1' mRNS-szekvenciában stop kodonok találhatóak. Ez a keretugrás egyes vírusinfekciók hatására létre is jöhet, s így módosított La fehérje keletkezhet, s ez kiindulási alappul szolgálhat autoimmun reakciók kialakulásához. A 7-es exonban létrejött mutációk hatására azonban (C panel) közvetlenül is alternatív fehérjemolekulák íródnak át, melyek a kriptikus és neoepitópok miatt autoimmun reakciót válthatnak ki a sejtekben. Tőlünk függetlenül és más módszerrel is azonosították a mutációkat hordozó lymphocitákat Sjögren-szindrómás és SLE-ben szenvedő betegekben, egy USA-ban működő laboratóriumban.

Megállapítottuk, hogy a Sjögren-szindrómás betegek halálozásában jelentős tényezőként szereplő lymphoproliferatív szindrómák kialakulásával párhuzamosan, az egyes non-Hodgkin lymphomákra jellemző t(14;18) kromoszóma transzlokációk gyakorisága jelentősen megemelkedett a Ss-s betegekben, az egészségesekhez viszonyítva. Az egészséges donorokban is jelentkező transzlokációval ellentétben azonban a betegeknél csontvelői érintettséget is ki tudunk mutatni, s a transzlokáció hosszabb időn keresztül is detektálható volt. Ezek az eredmények lehetővé tehetik a folliculáris lymphoma igen korai kialakulásának jelzését a Sjögren-szindrómás betegekben. Ez végül is elvezethet a lymphoma eredményesebb kezeléséhez, esetleg az igen korai kezelés meg is gátolhatja a ma még gyógyíthatatlan betegség teljes kifejlődését.

A Sjögren-szindróma etiológiájában feltételezhetően szerepet játszó számos tényező mellett (pl. vírus infekció, hormonhatás, UV-sugárzás, stb.) az öregedés általános folyamatai is közrejátszhatnak a betegség kialakulásában. Szerepe lehet az öregedéssel fokozottan jelentkező genetikai eltérések kialakulásának is a betegségben, amit a külső és belső tényezők, köztük a genom saját instabilitása is eredményezhet. Mindemellett igen valószínű, hogy az egyének eltérő genetikai elrendeződései (pl. polimorfizmus) is fontos tényezői lehetnek a

betegség iránti fogékonyságnak, ahogy a hormonális szabályzás is, hiszen döntő többségében (kb. 90%) nők az érintettek. Az eddigi eredmények szerint tehát a szuszceptibilitás, az öregedéssel és egyéb tényező hatására kialakuló genetikai rendellenességek és több külső és belső faktor egyidejű fennállása eredményezheti a Sjögren-szindróma kialakulását.

A TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. Takács I, **Urbán L**, Radványi G, Sebők P, Bessenyei B, Szegedi Gy, Semsei I. (1998): A bcl-2 és Ig nehézlánc gének fúziójának kimutatása PCR-rel follicularis lymphomában: irradiációs és citosztatikus kezelések nyomon követése. *Magy. Belorv. Arch.* **51**: 133-137.
2. Semsei I, Zeher M, Takács I, **Urbán L**, Sebők P, Szegedi Gy. (1998): A t(14;18) kromoszóma transzlokáció előfordulása Sjögren-szindrómás betegek lymphocitáiban. *Magy. Belorv. Arch.* **51**: 249-254.
3. Semsei I, Zeher M, Takács I, **Urbán L**, Szegedi Gy, Bachmann M. (2000): High frequency of t(14;18) translocation in the Sjögren's syndrome. *Arthr. Rheumatol.* **43**: 951-952.
Impakt faktor: 7,38
4. Semsei I, Bessenyei B, **Urbán L**, Takács I, Zeher M, Szegedi Gy. (2000): A Sjögren-szindróma szisztematikus megközelítése. *Magy. Belorv. Arch.* **53**: 131-135
5. **Urbán L**, Bessenyei B, Zeher M, Takács I, Szegedi Gy, Semsei I. (2000): A differential display az immunológiai betegségek patomechanizmusának tanulmányozásában. *Allerg. Klin. Immunol.* **3**: 7-11.
6. Takács I, Zeher M, **Urbán L**, Bachmann M, Szegedi Gy, Semsei I. (2000): Frequency and evaluation of t(14;18) chromosome translocation in Sjögren's syndrome. *Ann. Hematol.* **79**: 444-448.
Impakt faktor: 1,42
7. Bessenyei B, **Urbán L**, Takács I, Zeher M, Szegedi Gy, Semsei I. (2000): A t(14;18) transzlokáció jelenlétének kimutatása és diagnosztikus jelentősége a follicularis lymphoma minimális reziduális betegségében. *Orv. Hetil.* **141**: 1715-1719.
8. Takács I, Zeher M, Szabó G, Radványi G, Sebők P, **Urbán L**, Matolcsy A, Szegedi Gy, Semsei I. (2000): Diagnostic value of the detection of t(14;18) chromosome translocation in malignant hematological and immunopathological diseases using polymerase chain reaction. *Acta Med. Okay.* **54**: 185-192.
Impakt faktor: 0,5
9. Bessenyei B, Kiss E, Zeher M, **Urbán L**, Szegedi Gy, Semsei I. (2000): Az La autoantigén 7-es exonjában található pontmutációk: Szerepük egyes autoimmun betegségek patomechanizmusában. *Magy. Belorv. Arch.* **53**: 271-276.
10. **Urbán L**, Bessenyei B, Márka M, Semsei I. (2001): On the role of aging in the etiology of autoimmunity. *Gerontology*, **48**: 179-184.
Impakt faktor: 1,45
11. **Urbán L**, Márka M, Bessenyei B, Zeher M, Semsei I. (2004): A t(14;18) kromoszóma transzlokáció és a bcl-2 gén Sjögren-szindrómában: kapcsolat egyes tüdő-karcinómákkal. *Med. Thorac.* **LVII**: 1-3.

12. Márka M, Bessenyei B, Urbán L, Zeher M, Semsei I. (2004): A genetikai polimorfizmus kapcsolata az öregedéssel és a betegségekkel. *Magy. Beolrv. Arch.* **57**: 59-67.
13. Bessenyei B, Márka M, Urbán L, Zeher M, Semsei I. (2004): Single nucleotide polymorphisms: Aging and diseases. *Biogerontology*, közlésre elfogadva.
Impakt faktor: 2,3

Összes impakt faktor: 13,05

ELŐADÁSOK JEGYZÉKE

1. Takács I, Meleg Gy, Fodor B, Berkes E, Urbán L, Radványi G, Meleg B, Sipka S, Semsei I, Szegedi Gy. (1997): A polimeráz láncreakció (PCR) jelentősége a haematologiai és autoimmun kórképek diagnosztikájában és nyomon követésében. Semmelweis Kórház tudományos ülése, Miskolc. Február 27.
2. Takács I, Urbán L, Radványi G, Sebők P, Bessenyei B, Molnár I, Szegedi Gy, Semsei I. (1998): A bcl-2 és Ig nehézlánc gének fúziójának kimutatása polimeráz láncreakciós módszerrel, follicularis lymphomában. Magyar Belgyógyászati Társaság Észak-Kelet-magyarországi tudományos ülése. Miskolc, október 15-17.
3. Semsei I, Zeher M, Takács I, Urbán L, Szegedi Gy. (1999): Frequency and evaluation of t(14;18) translocation in Sjögren's syndrome. 2nd International Congress on Autoimmunity. Tel Aviv, March 7-12.
4. Semsei I, Bessenyei B, Zeher M, Kiss E, Urbán L, Szegedi Gy. (2000): Az La autoantigén mutációinak szerepe egyes autoimmun betegségek patomechanizmusában. MAKIT XXVIII. Kongresszusa. Balatonfüred, május 17-19.
5. Semsei I, Bessenyei B, Zeher M, Kiss E, Urbán L, Szegedi Gy. (2000): Possible role of the mutations of La (SS-B) autoantigen in the pathomechanism of certain autoimmune diseases. Annual European Congress of Rheumatology. Nice, June 21-24.
6. Semsei I, Bessenyei B, Zeher M, Kiss E, Urbán L, Szegedi Gy. (2000): Mutations of La (SS-B) autoantigen: correlation with certain autoimmune diseases. XVII International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Sydney, October 15-20.
7. Bessenyei B, Márka M, Urbán L, Bakó Gy, Semsei I. (2001): Az AIRE gén az APECED diagnosztikájában. Magyar Humángenetikusok Konferenciája. Debrecen, június 8-9.
8. Bessenyei B, Márka M, Urbán L, Zeher M, Szegedi Gy, Semsei I. (2002): Mutations in the hotspot region of exon 7 of La (SS-B) autoantigen: Appearance in certain autoimmune diseases. VIIIth International Symposium on Sjögren's Syndrome. Kanazawa, május 16-18.

9. Urbán L., Márka M, Bessenyei B, Zeher M, Semsei I. (2003): Molecular biology approach of Sjögren's syndrome. 35th Annual Scientific Meeting of the Hungarian Medical Association of America. Sarasota, október 27-29.
10. Urbán L. (2004): A Sjögren-szindróma és a malignus lymphomák kapcsolata. Országos Gyógyintézeti Központ. Budapest, január 9.
11. Urbán L. (2004): Az autoimmun betegségek hatása az endothel károsodásra és a hipertónia. Edelőny, február 9.
12. Urbán L. (2004): Az autoimmun betegségek és a hipertónia összefüggései. Edelőny, február 12.
13. Urbán L. (2004): A BCL-2 onkogén kapcsolata egyes tüdőcarcinómákkal. Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Tüdőgyógyászati Tanszék. Szeged, március 12.
14. Márka M, Bessenyei B, Urbán L, Zeher M, Semsei I. (2004): Genetic polymorphisms: Aging and diseases. 2nd International Conference on Functional Genomics of Ageing. Crete, április 28 – május 1.