



FELELŐS SZERKESZTŐ

Fejérdy Pál

FŐSZERKESZTŐK

Fekete György
Szél Ágoston

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Elnök:

Préda István

Tagok:

Ádám Veronika, Bitter István, Böszörményi Nagy György, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fidy Judit, Füredi János, Halász Béla, Kásler Miklós, Keltai Mátyás, Kendrey Gábor, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Magyar Kálmán, Magyar Pál, Mandl József, Méhes Károly, Muszbek László, Nemes Attila, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Réthelyi Miklós, Romics László, Rosivall László, Sótonyi Péter, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tulassay Zsolt, Vasas Livia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolása, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

ORVOSKÉPZÉS

Az orvostovábbképzés folyóirata
2007; LXXXII. évfolyam, 1:1-64.

Orvosképzés Szerkesztőség:

1089 Budapest, Nagyváradi tér 4.

Levelezési cím:

1085 Budapest, Üllői út 26.

Lapmenedzser:

KROMPHOLCZ KATALIN

459-1500/5234, 267 0674,

fax: 267-0673

e-mail: krompkati@rehiv.sote.hu

Szerkesztő:

VINCZE JUDIT

459-1500/6473, 210-4410,

e-mail: vinjud@net.sote.hu

Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó

1096 Budapest, Nagyváradi tér 4.

Telefon: 210 4403

Fax: 459-1500/6471

Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu

E-mail: info@semmelweiskiado.hu

orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Kiadásért felel TÁNCOS LÁSZLÓ

Hirdetéssel kapcsolatos tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz!

Nyomdai előállítás:

Gelbert Kft.

ISSN 0030-6037



Semmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS

Az orvostovábbképzés folyóirata
2007; LXXXII. évfolyam, 1:1-64.

Tartalom

<i>Szél Ágoston</i>	PhD-Napok? – PhD-Lapok! <i>Introduction to the PhD Section.</i> 3
	„PhD Tudományos Napok 2007” A Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája IX. Tudományos Konferenciája TUDOMÁNYOS PROGRAM 5
<i>Nagy Zoltán</i> <i>Bori Zoltán</i> <i>Gál Anikó</i> <i>Wappler Edina</i>	Új célok az agyi ischaemia gyógyszeres kezelésében <i>New targets for drug therapy in brain ischemia</i> 11
<i>Füst György</i>	Az emberi genom egy különleges régiója, a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) centrális része a 6-os kromoszóma rövid karján. Orvosi vonatkozások <i>A special region of the human genome, central part of the major histocompatibility complex (MHC) on the short arm of chromosome 6. Clinical implications</i> 19
<i>Bodnár Ibolya</i> <i>Oláh Márk</i> <i>Losonczy Veronika</i>	Új eredmények a prolaktinválasztás fiziológias szabályozásában és a homeosztázist érintő egyeb állapotok szempontjából patkányokban <i>New aspects of the physiological regulation of prolactin secretion in certain homeostatic states in rats</i> 31
<i>Berhidi Anna</i> <i>Szluka Péter</i> <i>Ládi László</i> <i>Vasas Livia</i>	Keressünk idézetet! A modern orvosi könyvtár idézet kereső adatbázisainak használata <i>Let's search citation! Citation search databases of the modern medical library.</i> 45



DR. SZÉL ÁGOSTON
egyetemi tanár
főszerkesztő

PhD-napok? – PhD-lapok!

Introduction to the PhD Section

Kedves Kollégák, kedves Olvasóink!

Alig egy év telt el azóta, hogy az Orvostudományok Hivatala először adhattunk hírt a Semmelweis Egyetem „PhD Tudományos Napok” című rendezvényéről. **PhD Lapok** néven akkor új rovatként jelentkeztünk a konferencia legfontosabb híreivel. Szokásos tavaszi tudományos seregszemlénket természetesen az idén is megtartjuk, és új számunkból ezúttal is szentelünk néhány lapot a fontos eseménynek. A rövid program-összefoglaló mellett ismét azoké a szó, akik a megelőző évben „Kiváló PhD Oktató” kitüntetését kaptak.

A Doktori Tanács évek óta kitüntetéssel honorálja azokat, akik a doktori képzésben oktatóként vagy vezetőként kiemelkedően eredményes munkát végeztek. Hagyomány, hogy a kitüntetettek közül választjuk ki a PhD Napok ünnepi előadóit. A díszelőadások egy-egy izgalmas témát alaposabban járnak körül, és az előadók általában hitvallásukat is beleszövik mondanivalójukba, megvilágítva azt is, hogy tudományos eredményeik létrehozásában milyen szerepet játszottak a PhD hallgatók.

A Doktori Tanács 2006-ban **Füst György** és **Nagy Zoltán professzorokat** részesítette a rangos díjban. A

kitüntetés, amely a sikeres témavezetést vagy programvezetést oklevéllel, kisplasztikával és pénzjutalommal ismeri el, a Dies Academicus keretében tavaly novemberben vehették át. A PhD Napok fénypontja az a két díszelőadás, amelyet a két tudós tart tudományos eredményeikről. Az Orvostudományokban megjelenő cikkek nem szöveghű másai az előadásoknak. Arra gondoltunk a szerzőkkel, hogy a nyomtatott változat és a szóban elhangzottak inkább kiegészíteni, mint helyettesíteni hivatottak egymást. Fogadják szeretettel a két kitűnő munkát az előadóteremben és újságunk „PhD lapja-in” egyaránt!

Lapunk második részében folytatjuk a Semmelweis Egyetem tudományos műhelyeiben készült eredeti cikkek közlését. Jelen számunkban nem tematikus válogatást kínálunk olvasóinknak, hanem szerteágazó tudományterületek szakértőitől származó műveket adunk közre.

Mint az Orvostudományok Hivatala elmúlt évben megjelent számai mutatják, lapunk nemcsak a doktori képzés aktuális kérdéseivel, hanem a rezidensképzés és a továbbképzés ügyével is foglalkozik. Jelen sorok írása közben még nem dőlt el, hogy az egy évtizede bevezetett, új rendszerű szakképzés sorsa miképpen alakul, de biztosra vehető, hogy lényeges változásoknak nézünk elébe. A törzsképzés és a szakgyakorlat új rendszere számos, gyakran jogos kritikát kapott, mégis az átlátható finanszírozási rendszer biztos talajnak látszott ahhoz, hogy a

kisebb-nagyobb hibák kiküszöbölése után zökkenőmentesen működő szakképzési rendszerünk legyen. Az anyagi háttér elvesztése igen nehéz helyzetbe hozná a képzőhelyeket, de talán még inkább azokat a fiatal orvosokat, akik az elkövetkező években kívánnak belépvágni a szakképzésbe.

A posztgraduális oktatás másik pillére, a doktori képzés szintén 1993 óta működik. Bár egyáltalán nem fenyegető a hangulat, ebben a körben is számos változásra lehet számítani. A közelmúltban fogadta el a Kormány azt a rendeletet, amely a doktori iskolák létesítésének eljárási rendjét és a doktori fokozat megszerzésének feltételeit szabályozza. A kormányrendelet így a képzés részleteire nem tér ki, hanem ehelyett részben a Felsőoktatási Törvényre, részben az intézményi Doktori Szabályzatokra támaszkodik.

Megszűnik a külső és belső alapító tagok rendszere, helyettük törzstagok együttműködése lesz szükséges az új Doktori Iskolák alapításához. A „kritikus tömeg” hét, teljes munkaidőben foglalkoztatott oktató, aki tudományos fokozattal rendelkezik és a doktori iskola tudományágában folyamatos, magas szintű tudományos tevékenységet folytat. Megszűnik az a korlát, amely egy intézményben tudományterületenként csak egy doktori iskola működését engedélyezte. A tudományági besorolás mellett így megjelenik a doktori iskolák kutatási területek szerinti megjelölése. Ez a lehetőség biztosan a tudományági doktori iskolák (TDI) jelenlegi rendszerének átstrukturálódásához vezet, mivel lesznek nagyméretű doktori iskolák, amelyek eddig éppen a tilalom miatt nem váltak szét szűkebb kutatási területeiknek megfelelően. Ugyanakkor lesznek (lehetnek) olyan doktori iskolák is, amelyek a kritikus oktatói tömeget nem érik el, és ezért esetleg megszűnnek vagy egyesülnek egymással.

Rendszeresen felmerül az igény arra, hogy az Oktatási és Kulturális Minisztérium biztosítson nagyobb számban ösztöndíjas hallgatói helyeket, vagy növelje meg a képzési időt három évről négy évre. Bár egyelőre nem nagyon van kilátás ilyen döntésekre, az ösztöndíjas helyek elosztásával kapcsolatban megfogalmazódott az az elvárás, hogy az egyes egyetemek aszerint kapjanak több vagy kevesebb helyet, hogy milyen határfokkal vesznek részt a doktori képzésben. Eddig a keret felosztásánál javarészt a korábbi mennyiségi mu-

tatók (pl. hallgatók száma, kiadott fokozatok száma, doktori iskolák száma) abszolút értékei szerepeltek, amelyek inkább „konzerválták” a múltat. Ha az új elosztási rendszerben a kiadott diplomákat a felvett hallgatói létszámhoz viszonyítják és ez az arányszám beépül a keretelosztási algoritmusba, akkor az egyes felsőoktatási intézmények a jelenlegi elosztási rendszer számaitól vélhetően jelentősen eltérő ösztöndíjas helyre számíthatnak. Az Országos Doktori Tanács terveitől nem idegen a fent vázolt lehetőség elfogadása.

Komoly változás a doktoranduszok életében, hogy a Felsőoktatási Törvény megszabta az oktatói munkáért kötelezően járó munkadíjat. Az intézménynek doktoranduszi szerződésben kell rögzíteni az oktatott órák számát és a díjat, amely „a teljes munkaidő ötven százaléka megfelelő idejű foglalkoztatás esetén nem lehet kevesebb, mint a legkisebb kötelező munkabér (minimálbér), eltérő idejű foglalkoztatás esetén ennek időarányos része”. Mivel a Semmelweis Egyetem Doktori Szabályzata úgy rendelkezik, hogy a doktoranduszok heti oktatási terhelése legfeljebb 6 óra lehet, minden oktatásban részt vevő hallgató a minimálbér harmadára számíthat havonta.

Hosszan sorolhatnánk még a doktori képzés újdonságait, de izelítőtül talán elég ennyi is. Látható, hogy olyan képzési formáról van szó, amely folyamatosan változik, és amelynek tendenciáiban sok előremutató jelenséget fedezhetünk fel. Ünnepi számunkat ezekkel a pozitív gondolatokkal bocsátjuk útjára, és egyben a PhD Napok valamennyi résztvevője számára sikeres szereplést, sok tartalmas eszmecesterét és jó szórakozást kívánunk.

Öszintén reméljük, hogy „PhD Lapok” című rovatunk továbbra is találkozik ízlésükkel, és a doktori képzéssel kapcsolatos híreinket, cikkeinket és gondolatainkat a jövőben is örömmel fogadják majd.

Dr. Szél Ágoston
egyetemi tanár
a Doktori Tanács elnöke
az Orvoscépzés főszerkesztője

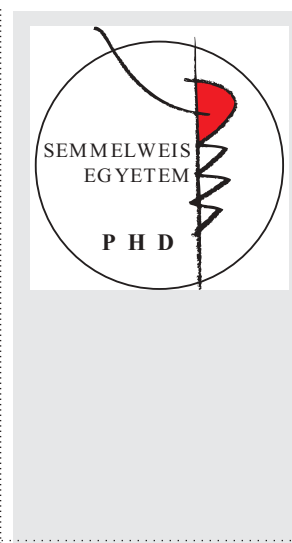
„PhD Tudományos Napok 2007”

A Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája
IX. Tudományos Konferenciája

A tudományos program

A RENDEZVÉNY SZÍNHELYE Nagyváradi téri Elméleti Tömb
(Budapest, VIII. Nagyváradi tér 4.) Tanácssterem.

IDEJE 2007. április 12-13.



2007. április 12. csütörtök

08.30–8.40	Megnyitó <i>Dr. Tulassay Tivadar</i> egyetemi tanár, a Semmelweis Egyetem rektora, <i>Dr. Szél Ágoston</i> egyetemi tanár, a Semmelweis Egyetem Doktori Tanácsának elnöke
08.40–09.20	„Kiváló PhD Oktató”-díjas előadás <i>Dr. Nagy Zoltán</i> egyetemi tanár: <i>Új célok az agyi ischaemia gyógyszeres kezelésében</i>
09.25–10.35	Előadások: E-I/1. – E-I/7.
10.35–11.05	Kávészünet
11.05–12.15	Előadások: E-II/1. – E-II/7.
12.15–14.00	Ebédészünet
14.00–15.00	Előadások: E-III/1. – E-III/6.
15.00–15.40	Kávészünet
15.40–16.40	Előadások: E-IV/1. – E-IV/6.
10.00–16.00	Poszterek: P-I/1. – P-I/20.

2007. április 13. péntek

09.00–09.40	„Kiváló PhD Oktató”-díjas előadás <i>Dr. Füst György</i> egyetemi tanár: <i>Az emberi genom egy különleges régiója, a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) centrális része a 6-os kromoszóma rövid karján. Orvosi vonatkozások</i>
09.45–10.55	Előadások: E-V/1. – E-V/7.
10.55–11.25	Kávészünet
11.25–12.35	Előadások: E-VI/1. – E-VI/7.
12.35–14.20	Ebédészünet
14.20–15.20	Előadások: E-VII/1. – E-VII/6.
15.20–15.50	Kávészünet
15.50–17.00	Előadások: E-VIII/1. – E-VIII/7.
10.00–16.00	Poszterek: P-II/1. – P-II/16.
17.00–17.30	Zárszó, díjkiosztó

E-I/1.	<i>Abdul Rahman Omar, Nemoda Zsófia</i> SE Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet	A triptofán hidroxiláz 2 gén polimorfizmusainak asszociáció vizsgálata depresszióban
E-I/2.	<i>Gál Anikó, Pentelényi Klára, Reményi Viktória, Bori Zoltán, Nagy Zoltán, Molnár Mária Judit</i> Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet	Az mtDNS C8270T és A8347C szubsztitúciók és a nt 8272-8281-deléció együttes jelenléte egy magyar családban
E-I/3.	<i>Pénzes István</i> Bajcsy-Zsilinszky Kórház	A pszichoterápiás kapcsolat kutatásának fejlődéslélektani paradigmája
E-I/4.	<i>Entz László</i> SE Idegsebészeti Tanszék	A kortikális elektromos ingerlés hatásának vizsgálata epilepsziás betegeken
E-I/5.	<i>Hangya Balázs, Varga Viktor, Borhegyi Zsolt, Freund Tamás</i> MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet	Információáramlás a septohippocampalis rendszerben
E-I/6.	<i>Tóth Kinga¹, Eröss Loránt², Vajda János², Halász Péter³, Freund Tamás¹, Maglóczky Zsófia¹</i> ¹ MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, ² Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, ³ Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Epilepszia Centrum	Changes in target selectivity of calretinin-positive interneurons in the CA1 region of the epileptic human hippocampus
E-I/7.	<i>Bence Melinda¹, Keszler Gergely¹, Madarász Emília², Sasvári Mária¹</i> ¹ SE Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, ² MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet	Hipoxia hatása a differenciálódó neurális őssejtek- és primer asztrogliatényészetek génexpressziójára
E-II/1.	<i>Kertész Zsuzsanna, Győri Dávid, Krasznai Zsuzsa, Mócsai Attila</i> SE Élettani Intézet	A foszfolipáz Cg2 szerepe oszteoklasztokban
E-II/2.	<i>Balla Bernadett</i> SE I. Sz. Belgyógyászati Klinika	Az osteoporosis vizsgálatának rendszerbiológiai megközelítése
E-II/3.	<i>Berta Ágnes Ida, Szabó Arnold, Lukáts Ákos, Halász Gergely, Magyar Attila, Röhlich Pál, L Kiss Anna, Szél Ágoston</i> SE Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet	A fototranszdukciónban résztvevő molekulák elrendeződésének változása a fejlődő hőrscög retinában
E-II/4.	<i>Tóth Márta</i> SE Szemészeti Klinika	A szelektív lézertrabeculoplasztika hatása az intraocularis nyomásingadozásra glaucomában
E-II/5.	<i>Markó Katalin, Bártfai Orsolya, Mikó-Baráth Eszter, Kiss Huba, Jandó Gábor</i> PTE Élettani Intézet	A luminancia és interokuláris késés hatása a dinamikus random pont korrelogramra (DRDC) adott vizuális kiváltott válaszokra (DRDC-VEP)
E-II/6.	<i>Hagyó Krisztina, Csákány Béla</i> SE Szemészeti Klinika	A szem magasabb rendű aberrációinak pislogást követő változásai
E-II/7.	<i>Erdélyi Béla, Kraak Robert², Guthoff Rudolf², Németh János¹</i> ¹ SE Szemészeti Klinika, ² Universitäts Augenklinik, Rostock	Száraz szem betegek vizsgálata konfokális corneamikroszkóppal
E-III/1.	<i>Pásztói Mária, György Nagy, Ágnes Haris, Jörg H.W. Distler, Oliver Distler, David S. Pisetsky, Steffen Gay, Lars C. Huber, András Falus, Edit Buzás</i> SE Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet	Mikrovezikulumok vizsgálata systema lupus erythematosusban (SLE)
E-III/2.	<i>Gilicze Anna</i> SE Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet	A HtrA1 az egér mukozális és a humán hízósejtek új szerin-proteáza
E-III/3.	<i>Jelinek Ivett, László Valéria, Buzás Edit, Pállinger Éva, Falus András</i> SE Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet	A hisztamin H4 receptoron keresztül befolyásolja a dendritikus sejtek alapvető funkcióit
E-III/4.	<i>Cságyó Edit¹, F. Semsei Ágnes¹, Nemesd Karolina¹, Zubreczki-Hegyí Márta², Müller Judit², Szalai Csaba¹, Erdélyi Dániel^{1,2}</i> SE ¹ Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, ² II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika	A GGH -401C>T és RFC1 80G>A polimorfizmusok klinikai jelentőségének vizsgálata nagy dózisú metotrexát kezelés esetében
E-III/5.	<i>Kíszel Petra, Prohászka Zoltán, Füst György, Cervenak László</i> SE III. sz. Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratóriuma	Interleukin-6 (-174) promotor polymorphysm has no effect on IL-6 production of LPS and IL-1 stimulated human umbilical cord vein endothelial cells
E-III/6.	<i>Héjjas Krisztina</i> SE Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet	Ismétlődési polimorfizmusok a kutya dopaminerg rendszerben

E-IV/1.	<i>Dunai Zsuzsanna</i> SE I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet	A plazmamembrán integritását szabályozó jelutak azonosítása nekrotizáló leukémia sejtekben
E-IV/2.	<i>Szabó Péter¹, Wiener Zoltán², Tölgyesi Gergely², Falus András², Rácz Károly¹, Igaz Péter¹</i> SE ¹ II. Sz. Belgyógyászati Klinika, ² Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet	Eltérő génexpressziós mintázatok hormonálisan inaktív és hormontermelő jóindulatú mellékvesekéreg daganatokban
E-IV/3.	<i>Hajdu Melinda</i> SE I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet	A TGFb és a Notch jelátviteli út kölcsönhatása B-sejtes lymphomákban
E-IV/4.	<i>Barti-Juhász Helga</i> SE I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet	Rekombináns TRAIL citokin és a proteaszómagatló bortezomib szinergista módon aktivál apoptózist a Bcl-2-t túltermelő RD rhabdomysarcoma sejtekben
E-IV/5.	<i>F. Semsei Ágnes¹, Erdélyi Dániel¹, Kámory Enikő², Csókay Béla², Zalka Anna², Tordai Attila³, Fekete György⁴, Falus András¹, Kovács Gábor⁴, Szalai Csaba⁵</i> ¹ SE Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, ² Laborigo Diagnosztikai Kft; ³ OGYIK Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet, ⁴ SE II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, ⁵ Heim Pál Gyermekkorház, Budapest	ABC-transzporter gének szerepe az akut lymphoid leukaemia terápiás szövődményeként jelentkező toxicus encephalopathiában
E-IV/6.	<i>Molnár Viktor, Hegyesi Hargita, Tóth Sára, Falus András</i> SE Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet	A hízósejtek hisztamintermelő képességének hatása a daganatprogressziót befolyásoló tényezőkre
E-V/1.	<i>Sax Balázs, Nagy Andrea, Kerekes Máté, Túri Katalin, Szabolcs Zoltán, Kékesi Violetta</i> SE Ér- és Szívsebészeti Klinika	Plazma és perikardiális ghrelin koncentrációk jellemzése szívűtetre kerülő betegeken
E-V/2.	<i>Tátrai Enikő, ifj. Hartyánszky István¹, Lászik András, Hubay Márta, Sóttonyi Péter</i> SE Igazságügyi Orvostani Intézet, DNS Laboratórium, ¹ ÉR- és Szívsebészeti Klinika	Adenovírus genom dilatatív cardiomyopathiás betegek szívizommintáiban
E-V/3.	<i>Berta Balázs, Páli Szabolcs, Soós Pál, Becker Dávid, Merkely Béla</i> SE Ér- és Szívsebészeti Klinika, Cardiovascularis Centrum	A percutan coronaria interventiora (PCI) került betegek hosszútávú utánkövetése
E-V/4.	<i>Molnár Gábor Ferenc</i> SE Ér- és Szívsebészeti Klinika, Cardiovascularis Centrum, Klinikai Kísérleti Kutató és Humán Élettani Intézet	Cryopreservált humán vena saphena homograftok biomechanikája - bevezető vizsgálatok
E-V/5.	<i>Kutyifa Valentina</i> SE, Ér- és Szívsebészeti Klinika, Cardiovascularis Centrum	Dyssynchronia bizonyítása szöveti Doppler echocardiographia segítségével resynchronizációs kezelésre váró szívelégtelen betegeknél
E-V/6.	<i>Veres Gábor, Radovits Tamás, Szabolcs Zoltán, Merkely Béla, Szabó Gábor</i> SE Ér- és Szívsebészeti Klinika, Ruprecht-Karls Egyetem, Szívsebészeti Klinika, Heidelberg, Németország	A rekombináns aprotinin hatása a posztoperatív műtési vérvesztésre és a szívkoszorúerek vaszkuláris funkciójára kardiopulmonáris bypass kutyamodelljén
E-V/7.	<i>Radovits Tamás, Seres Leila, Veres Gábor, Gerő Domokos, Szabó Csaba, Merkely Béla, Szabó Gábor</i> SE Ér- és Szívsebészeti Klinika, Ruprecht-Karls Egyetem, Szívsebészeti Klinika, Heidelberg, Németország	Egyszeri kezelés az INO-1001-es PARP-inhibitorral javítja az öregkori kardiiovaszkuláris diszfunkciót
E-VI/1.	<i>Pazár Borbála, Nagy Zsolt, Beke Kornélia, Weiszhar Zsóka, Gergely Péter Jr, Poór Gyula</i> Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest	Toll-like receptorok szerepe a gyulladásos reumatológiai betegségek kialakulásában
E-VI/2.	<i>Vigh Éva</i> PTE ÁOK	A Makrofág Migráció Inhibitor Faktor enzimaktivitása: egy lehetséges antiinflammatorikus célpont
E-VI/3.	<i>Róka Anikó</i> SE I. Sz. Gyermekklinika	Akut sejtnekrózist és sokszervi elégtelenséget jelező laboratóriumi paraméterek vizsgálata mérséklet szisztémás hipotermiával kezelt asphyxiás újszülöttekben

E-VI/4.	<i>Maurovich Horvat Pál¹, Soós Pál¹, Massaro Joe², Fox Caroline², Moselewski Fabian³, O'Donnell^{2,3} Christopher, Hoffmann Udo³, Merkely Béla¹</i> SE, ¹ ÉR- és Szívsebészeti Klinika, Cardiovascularis Centrum, ² National Heart, Lung and Blood Institute's Framingham Heart Study, Framingham; ³ Harvard Medical School, Boston	Multidetektoros spirál-CT-vel végzett planimetrikus és volumetrikus hasi zsírszövet kvantifikáció
E-VI/5.	<i>Gombos Tímea, Föhrécz Zsolt, Pozsonyi János, Jánoskúti Lívía, Füst György, Prohászka Zoltán</i> SE III. Sz. Belgyógyászati Klinika	A tumor nekrozis faktor-alfa és az eritropoezis összefüggése krónikus szívelégtelenségben
E-VI/6.	<i>Patkó Zsófia Panna</i> SE Ér- és Szívsebészeti Klinika, Cardiovascularis Centrum, Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest	Az alfaMbéta2 integrin szerepe a monocita-trombocita aggregátumok kialakulásában II. típusú diabetesben
E-VI/7.	<i>Rábai Gyöngyi</i> SE Orvosi Biokémia Intézet	Fibrinolízis lipidkörnyezetben: a szabad zsírsavak moduláló szerepe
E-VII/1.	<i>Magyar Éva Judit, Konta Laura, Margittai Éva</i> SE Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet	Zöldtea polifenolok hatása az endoplazmás retikulum fehérjeérisi és minőségellenőrzési folyamataira
E-VII/2.	<i>Laki Mónika¹, Hajdú Mária¹, Zahár Ákos², Szendrői Miklós², Klebovich Imre¹, Antal István¹</i> SE ¹ Gyógyszerészeti Intézet, ² Ortopédiai Klinika	Programozott hatóanyagleadású antibiotikum tartalmú biológiai hordozórendszerek tervezése és vizsgálata
E-VII/3.	<i>Kóczyán Kristóf</i> SE Gyógyszerészeti Kémiai Intézet	Új megközelítés a tenoxikám deduktív úton történő mikrospeciációjához
E-VII/4.	<i>Jámbor Andrea, Perlné Molnár Ibolya</i> ELTE Kémiai Intézet, Kolloid és Szupramolekuláris Rendszerek Laboratóriuma	Aminosavak HPLC elemzése fluorenilmetil kloroformát származékokként
E-VII/5.	<i>Süle András, Csempesz Ferenc</i> ELTE Kémiai Intézet, Kolloid és Szupramolekuláris Rendszerek Laboratóriuma	Zárványkomplex képzés hatásai a felületi és nedvesedési tulajdonságokra
E-VII/6.	<i>Lajkó Eszter¹, Andódy Katalin¹, Szabó Ildikó², Mező Gábor², Kőhidai László¹</i> SE ¹ Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, ² ELTE-MTA Peptidkémiai Kutató Csoport	GnRH-III származékok kemotaktikus hatása csillós, egysejtű modellen
E-VIII/1.	<i>ifj. Várallyay György¹, Benyó Zoltán¹, Illényi András², Farkas Zsolt³</i> ¹ BME Irányítástechnikai és Informatika Tanszék, ² Távközlési és Médiainformaticai Tanszék, ³ Heim Pál Gyermekkorház	A csecsemősírás dallamfejlődésének vizsgálata
E-VIII/2.	<i>Juhász Emese, Nagy Károly</i> SE Orvosi Mikrobiológiai Intézet	HIV-koreceptor vizsgálatok 18. századi múmiákban
E-VIII/3.	<i>Horváth Zsuzsanna, Miklósi Ádám</i> ELTE Etológiai Tanszék, Biológiai Intézet	May seem like play, but is it?
E-VIII/4.	<i>Péter Szabolcs¹, Regöly-Mérei Andrea¹, Biró Lajos¹, Nagy Katalin¹, Arató Györgyi¹, Szabó Csaba¹, Vámos Adrienne², Martos Éva¹, Antal Magda¹</i> ¹ Országos Élelmiszerbiztonsági és Táplálkozástudományi Intézet, Budapest, ² Fővárosi ÁNTSZ	Budapesti középiskolások életmódja
E-VIII/5.	<i>G. Noé Judit</i> Pannon Egyetem Testnevelés Tanszék	Az állóképesség és az O ₂ felvevő képesség fejlesztési lehetőségei rendszeres fit- ball tréningek és F11-es POLAR órák segítségével a Pannon Egyetem női hallgatóinak körében
E-VIII/6.	<i>Onyestyák Nikoletta</i> SE TF Kar, Társadalomtudományi Tanszék	"Hands in Hands" - Sport és politika a szülői nyári játékok kapcsán
P-I/01.	<i>Tölgyesi Gergely, Keszei Márton, Ungvári Ildikó, Nagy Adrienn, Falus András, Szalai Csaba</i> SE Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet	A TNFalfa -308A promotor polimorfizmus asztma kialakulásában betöltött szerepe Chlamydophila pneumoniae fertőzött gyermekekben
P-I/02.	<i>Tőke Judit, Gergics Péter, Bertalan Rita</i> SE II. Sz. Belgyógyászati Klinika	A kalcium-szenzor gén mutációi által okozott kórképek klinikai és genetikai vizsgálata

P-I/03.	<i>Éder Katalin^{1,2}, Sung Hye Youn², Duda Ernő¹, Kiss-Tóth Endre¹</i> ¹ MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézet, ² Cardiovascular Research Unit, University of Sheffield, UK	Trb-2 fehérje hatása a monocitákra
P-I/04.	<i>Varecza Zoltán, Kvell Krisztián; Miskei György; Németh Péter, Anderson Graham, Jenkinson Eric, Pongrácz Judit</i> ¹ Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, ² Institute for Biomedical Research, University of Birmingham, Birmingham, UK	Az autoimmunitást reguláló AIRE transzkripciós faktor Protein kinase C függő expressziója
P-I/05.	<i>Szeri Flóra, Iliás Attila, Liliom Károly, Pomozi Viola</i> MTA Szegedi Biológiai Központ, Enzimológiai Intézet	A dMRP a teljes hosszúságú humán ABCC/MRP fehérjék Drosophila modellje
P-I/06.	<i>Munkácsy Gyöngyi¹, Győrffy András², Baranyai Zsolt³, Jakab Ferenc³, Győrffy Balázs¹</i> SE ¹ . sz. Gyermekgyógyászati Klinika, ² . sz. Belgyógyászati Klinika, ³ Uzsoki Utcai Kórház, Budapest	Diagnosztikus génexpressziós mintázatok fejlesztése az 5-fluorouracillal szemben kialakuló kemorezisztencia előrejelzésére
P-I/07.	<i>Gál Anikó, Szilágyi Géza, Skopál Judit, Nagy Zoltán</i> Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Molekuláris Neurológiai Osztály	Bcl-2 és Bcl-XL génbevitel hatása a neuronális plaszticitásban szerepet játszó mRNS és protein expresszióra
P-I/08.	<i>Járdánházy Anett, Járdánházy Tamás, Tajti János, Vécsei László</i> Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika	Pontenkénti korrelációs dimenzió (PD2i) analízis szag- és izstimulációt követő EEG változások vizsgálatára
P-I/09.	<i>Nagy Tamás</i> Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem	A vegetatív aktivitás és felső légúti immunitás összefüggései
P-I/10.	<i>Dénes Mónika</i> SE, Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet	Izolált diasztolés diszfunkció stádiumainak megoszlása idős, hipertóniás betegekben integrált Doppler-echocardiográfiai vizsgálat alapján
P-I/11.	<i>Haidegger Tamás, Benyó Zoltán</i> BME Irányítástechnikai és Informatika Tanszék	Robotizált sebészeti alkalmazások
P-I/12.	<i>Kapuvári Virág</i> Állami Szívkórház Balatonfüred	Vitális kimerültség és önértékelés miokardiális infarktusban
P-I/13.	<i>Papp László, Erdősi Erika</i> SzTE Egészségtudományi és Szociális Képzési Kar, Ápolási Tanszék	Tanácsadás az ápolásban: a fogalom elemzése 1991-2006 közötti szakirodalom alapján
P-I/14.	<i>Kekecs Zoltán</i> ELTE Pszichológiai Intézet	Az egészség illata, avagy relaxáció által kiváltott immunválasz viselkedéses kondicionálása
P-I/15.	<i>Neculai Krisztina, Győrffy Zsuzsa, Ádám Szilvia, Kopp Mária</i> SE Magatartástudományi Intézet	A munkahelyi tényezők és a fájdalmas menstruáció kapcsolata
P-I/16.	<i>Ránky Márta Zsuzsa</i> SE TF Egészségtudományi és Sportorvosi Tanszék	Magyar élvonalbeli atléták gyógyszer és étrend-kiegészítő fogyasztása doppingvizsgálati jegyzőkönyvek alapján.
P-I/17.	<i>Varga Tamás¹, Palkovits Miklós¹, Usdin B. Ted², Dobolyi Árpád¹</i> ¹ Neuromorphological and Neuroendocrinological Research Laboratory, HAS and SU, ² Laboratory of Genetics, NIH, Bethesda, USA	Identification and characterization of the medial paralemnisal nucleus in the lateral pontomesencephalic tegmentum of the rat
P-I/18.	<i>Papp Rege Sugárka, Gallatz Katalin, Puskás Nela, Palkovits Miklós</i> Neuromorphological and Neuroendocrinological Research Laboratory, HAS and SU	Dorsolateral hypothalamic projections to medullary and spinal autonomic neurons
P-I/19.	<i>Meltzer Kinga, Palkovits Miklós</i> Neuromorphological and Neuroendocrinological Research Laboratory, HAS and SU	Fasting- and refeeding-induced neuronal activity in the hypothalamus of gold thioglucose-treated mice
P-I/20.	<i>Balázs Tamás¹, Nyitrai Gabriella³, Puskás László^{1,2}, Kardos Julianna³, Palkovits Miklós¹</i> ¹ Neuromorphological and Neuroendocrinological Research Laboratory, HAS and SU, ² Institute of Anatomy, Medical Faculty, Belgrade, Serbia, ³ Institute of Biomolecular Chemistry, Chemical Research Center, HAS	Immunohistochemical studies on the protective effect of preconditioning on ischemia-induced responses of neurons in the hippocampus and other brain areas of rats

P-II/01.	<i>Boyle Belema, Szappanos Ágnes</i> SE II. Sz. Belgyógyászati Klinika	A glükokortikoid receptor gén Bcll és az A3669G polimorfizmusának vizsgálata endocrin ophthalmopathias betegekben
P-II/02.	<i>Sereg Márta, Feldman K., Kaszper É., Szappanos Ágnes, Tóth Miklós, Gláz Edit, Rácz Károly</i> SE II Sz. Belgyógyászati Klinika	Hormonálisan „inaktív” mellékvesekéreg adenomához társuló anyagcsere zavarok és cardiovascularis kockázat
P-II/03.	<i>Szappanos Ágnes, Boyle Belema, Tőke Judit</i> SE II sz. Belgyógyászati Klinika	A glükokortikoid receptor gén polimorfizmusainak vizsgálata endogén és exogén hiperkortizolizmusban szenvedő betegekben
P-II/04.	<i>Harci Alexandra, Berta Gergely, Stark Borbála, ifj. Sétáló György, Szeberényi József</i> PTE Orvosi Biológiai Intézet	Patkány feokromocitóma (PC12) sejtek differenciációjának vizsgálata proteaszóma gátló (MG-132) és src inhibitorok (PP1, PP2) jelenlétében
P-II/05.	<i>Varga Judit, Harci Alexandra, Stark Borbála, Péter Márton, Bátor Judit, Szeberényi József</i> PTE Orvosi Biológiai Intézet	P53 fehérje szerepe PC12 patkány phaeochromocytoma sejtek nitrogén-oxid indukálta apoptózisában
P-II/06.	<i>Stark Borbála, Harci Alexandra, Balogh András, Berta Gergely, ifj. Sétáló György, Szeberényi József</i> PTE Orvosi Biológiai Intézet	Egy peptidil-aldekid proteaszóma gátló (MG-132) jelátviteli hatásainak vizsgálata patkány feokromocitóma (PC-12) sejtekben
P-II/07.	<i>Pásztor Eszter, Csóka Gabriella, Klebovich Imre</i> SE Gyógyszerészeti Intézet	In-situ gélesedő bioadhezív kúpok formulálása
P-II/08.	<i>Sedlák Éva</i> ELTE Nővénytudományi Tanszék, SE Farmakognózia Intézet	Arctigenin, egy növényi eredetű antitumor és anti-HIV hatású lignán termeltetése Forsythia x intermedia (Aranyfa) sejttnyészetekkel
P-II/09.	<i>Bányai Péter¹, Kuzovkina Inna², Kursinszki László¹, Ludányi Krisztina³, Szarka Szabolcs¹, Szőke Éva¹</i> SE Farmakognózia Intézet ¹ , Institute of Plant Physiology, Russian Academy of Sciences, Moscow ² , SE Gyógyszerészeti Intézet ³	Géntranszformált Rubia tinctorum antrakinon komponenseinek vizsgálata kromatográfias módszerekkel
P-II/10.	<i>Böszörményi Andrea, Szarka Szabolcs, Réthelyi Éva, Szőke Éva, Lemberkovics Éva</i> SE Farmakognózia Intézet	Mori Nigrae folium fitokémiai jellemzése
P-II/11.	<i>Szarka Szabolcs¹, Réthelyi Éva¹, Lemberkovics Éva¹, Kuzovkina Inna², Bálványos István¹, Szőke Éva¹</i> SE Farmakognózia Intézet, Institute of Plant Physiology, Russian Academy of Sciences, Moscow ²	GC and GC-MS studies on the essential oil of Tagetes patula L.
P-II/12.	<i>Gyenge Melinda, Kalász Huba, Laufer Rudolf, Kuca K., Tekes Kornélia</i> ¹ SE Gyógyszerhatástani Intézet, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest, ² Department of Toxicology, Faculty of Military Health Sciences, Cseh Köztársaság	Kolineszteráz reaktivátor központi idegrendszeri penetrációjának bizonyítása HPLC-EC módszer kidolgozásával
P-II/14.	<i>Kovács Kristóf, Stampf György, Ludányi Krisztina, Budai Marianna, Klebovich Imre, Antal István</i> SE Gyógyszerészeti Intézet	Mikonazol tartalmú gyógyszerforma fejlesztése
P-II/15.	<i>Kállai Nikolett, Balogh Emese, Dredán Judit, Lengyel Miléna, Klebovich Imre, Antal István</i> SE Gyógyszerészeti Intézet	Neutrális pelletmagok vizsgálata bevont multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszer előállítására
P-II/16.	<i>Fenyvesi Zsófia, Zelkó Romána, Marton Sylvia, Klebovich Imre</i> SE Gyógyszerészeti Intézet	Teofillin kristályszerkezetének változása különböző módon előállított három komponensű gélrendszerben
P-II/17.	<i>Daruházi Ágnes, Szarka Szabolcs, Réthelyi Éva, Szőke Éva, Lemberkovics Éva</i> SE Farmakognózia Intézet	Ononidis spinosae radix fitokémiai jellemzése

Új célok az agyi ischaemia gyógyszeres kezelésében

New targets for drug therapy in brain ischemia

Nagy Zoltán
Bori Zoltán
Gál Anikó
Wappler Edina

ÖSSZEFOGLALÁS Az agyi keringés zavara következtében kialakuló infarctus centrális részén sejtnecrosis, míg az infarctus perifériáján, a penumbra területén, különböző szignál molekulák hatására programozott sejtpusztulás, apoptosis jön létre. Az apoptosis folyamata lassúbb és tartósabb, ami végül is az infarctus utólagos növekedéséhez vezet. Ez a programozott sejt öngyilkosság megállítható különböző antiapoptosis kezeléssel, melynek a terápiás ablaka hosszabb, mint más kezeléseké. Állatkísérletekben az adenovirus konstruktumba épített bcl-2, bcl-xl gén bevitellel csökkenteni lehet az apoptoticus sejtek számát az infarctus körül. Hasonlóan PC12 sejt kultúrában a posthypoxiás sejtpusztulás mérsékelhető gén bevitelével. A génkezeléshez hasonlóan, gyógyszerek vagy gyógyszerjelölt molekulák, amelyek az említett gének expresszióját fokozzák hasonló neuroprotektív hatásúak.

Szoros összefüggést találtunk az antiapoptosis hatás és különböző, az agyi plasticitásban feltehetően szerepet játszó proteinek (GAP43, nesztin, szinapszin) expressziója között. Feltételezzük, hogy a kapcsolatot a két mechanizmus között az NFκB transzkripció faktor képezi. Ezek az új eredmények új terápiás célokat határozhatnak meg a stroke kezelésében.

KULCSSZAVAK ischaemia/hypoxia, apoptosis, anti-apoptosis, plasticitás

SUMMARY Compromised circulation in the brain produces cell necrosis in the infarct-core, whereas in the peripheral (penumbra) zone different signals can initiate, programmed cell death, apoptosis. Apoptosis- after the ischemic insult is an ongoing process resulting in the increase of infarct volume by time. This programmed cell suicide can be stopped by different anti-apoptosis strategies with a longer therapeutic window. Bcl-2, bcl-xl anti-apoptosis genes delivery into the brain by an adenovirus construct can reduce numbers of apoptotic cells in the penumbra. Similarly, with the gene therapy the, cell loss could be reduced in PC12 culture after transient hypoxia. Different drugs, or drug-candidates, which upregulate these genes have similar neuroprotectiv effect.

A close relationships have been documented furthermore between the anti-apoptosis mechanisms and the up-regulation of plasticity proteins (GAP43, nestin, synapsin). We proposed that NFκB transcription factor is a link between the two mechanisms. These novel findings could target new goals in the stroke therapy.

KEY WORDS ischemia/hypoxia, apoptosis, anti-apoptosis, plasticity

Semmelweis Egyetem
Agyérbetegségek
Országos Központja,
Vascularis Neurológiai
Tanszéki Csoport

LEVELEZÉSI CÍM:
Prof. Dr. Nagy Zoltán
Országos Pszichiátriai és
Neurológiai Intézet
1021 Budapest,
Hűvösvölgyi-u 116
e-mail:
nagy@opni.hu

Bevezetés

Az agyi keringés zavara miatt kialakuló energia krízis a leggyakoribb oka a maradandó tüneteket okozó, az életminőséget rontó vagy halálhoz vezető agyi károsodásoknak (Nagy, 2006). Az ischaemiás stroke-ot követően az elzáródott ér ellátási területének centrumában percek, órák alatt necroticus jellegű sejtpusztulás alakul ki. A necroticus mag körül kialakuló héjszerű penumbra zónában az apoptosis jellegű neuronpusztulás lassab-

ban jön létre (Nagy és mtsa, 2001; Nagy és Simon, 2004).

A neuronkárosodás különböző formáit az elmúlt évtized kutatásai molekuláris szintig feltárták. A neuronpusztulás két alapvető mechanizmusa, a necrosis és az apoptosis kialakulása időben is és térben is jól elkülöníthető. A károsodás „magjában” a korai neuronpusztulás formája a necrosis, míg a necroticus mag körül az átmeneti zónában, a penumbra-ban az apoptosis, a programozott sejtpusztulás mutatható ki. Az apoptosis

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Köszönemet fejezem ki volt és jelenlegi munkatársaimnak, PhD hallgatóimnak, akik csatlakoztak ezekhez a vizsgálatokhoz és hozzájárultak az eredményekhez. Így köszönemet fejezem ki Simon Lászlónak, Koska Péternek, Dr Szilágyi Gézának.

folyamata lassúbb, az ischaemiás károsodást követően még napokig, sőt hetekig előfordul (Lipton, 1999; Sharp és mtsa, 2000; Graham és mtsa, 2001). Ezért az apoptosist folyamatának gátlására időben hosszabb beavatkozási lehetőség áll rendelkezésre. Ez új lehetőség a stroke kezelésében (Nagy és mtsa, 1998, 2002, Mehta és mtsa, 2006, Mitsios és mtsa, 2006, Ferref 2006).

Azok a molekulák, amelyek az antiapoptosis hatású protoonkogének expressziójának fokozását eredményezik a sejtben nem csak neuroprotektív hatásúak, de fokozzák azokat a reguláló fehérjéket (GAP43, synaptophysin), amelyek az agyi reparatív folyamatokat, plaszticitást, a neuronális kapcsolatok újrarendeződését, új hálózatok kialakulását szabályozzák (Cramer és mtsa, 2000; Nagy és mtsa, 2001).

Az elmúlt években olyan vizsgálatokat folytattunk, elsősorban PhD-hallgató munkatársaimmal, amelyekben új neuroprotektív molekulákat kerestünk. Feltártuk a neuroprotektív és a plaszticitás lehetséges összefüggését, végezetül az agyi reparatív folyamatok klinikai vizsgálatának lehetőségét igyekezzük kidolgozni. Ezen a területen elért eredményeinket foglaljuk össze jelen dolgozatunkban.

Apoptosis, az apoptosistgátlás lehetőségei agyi ischaemiás inzultust követően

A postmitotikus neuronok különböző mechanizmusok útján adaptálódnak a károsító tényezőkhöz. Oxidatív vagy genotoxikus stressz következtében kialakuló, nem reparálódó DNS-károsodás elindíthatja az apoptosist folyamatát. Az emlős neuronokban a TTAGGG DNA egységből álló telomer és az ehhez kapcsolódó proteinek olyan nukleoprotein komplexeket alkotnak, amelyek a DNA-törések reparációjában szerepet játszanak. A telomerek stabilizációját biztosító TRF1, TRF2 fontos tényező a károsodott DNS-re adott reparációs válaszban (Zhang és mtsa, 2007 in press).

Az apoptosist aktív sejttevékenység, pontos mechanizmusát a *C. elegans*, 1 mm hosszú féregben ismerték fel, amelynek minden egyedi sejtje, sőt az apoptotizáló sejtjei is jól ismertek. A programozott sejtpusztulást, beindító, reguláló és azt gátló gének a *C. elegans*-ban kerültek leírásra (egl-1, ced-9, ced-4, ced-3), és meglepő szerkezeti azonosságot mutatnak az emlősökben sőt az emberben leírt apoptosist szabályozó génekkel (bcl-2, bcl-x1, bax, bid stb.) (Reddien és mtsa, 2007).

Kóros körülmények között az apoptosist fokozódhat (pl. a neurodegeneratív kórállapotokban, stroke-ban), illetve kórosan csökkenhet (pl. vírusinfekciók, dagاناتok eseteiben).

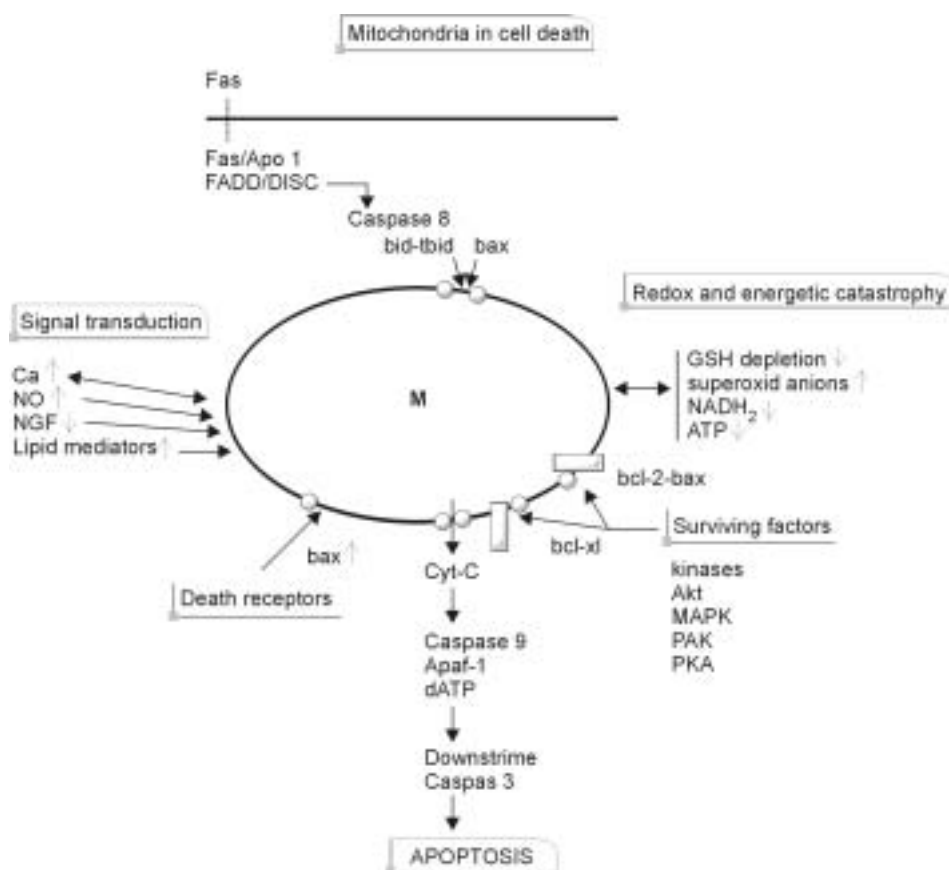
Fontos szerepe van a neuronkárosodások kialakulásában, esetenként a necroticus neuronpusztulásban az excitatoros neurontranszmitterek felszabadulásának, például a glutamátfelszabadulásnak. A glutamát az

AMPA-receptorokon keresztül fokozza a Na⁺-beáramlást a neuronba, ezzel sejtoedemát, sejtpusztulást idézve elő. A glutamátreceptorok stimulálásával az intracelularis Ca²⁺-felszaporodás vezethet a sejt halálához. Az NMDA-receptor-stimulációt követően a neuronális NOS-szint megemelkedik és NO-felszabadulást okoz, ami a szuperoxidgyökökkel, a felszabaduló neurotoxikus szabad gyökökkel ugyancsak a sejt pusztulását eredményezi. Az NO-indukált peroxi-nitrit a Ca²⁺-szint emelkedéséhez és sejthalálhoz vezet. Végül az NO toxicitásának további lehetséges mechanizmusa a poli-adenozindifoszfát-ribóz-polimeráz-1 (PARP-1) aktiváció, amely enzim aktivitása DNS-fragmentációt, ezzel apoptosist idézi elő. A PARP-aktivitás az energiarezervek kiürítésében is szerepet játszik (Mitsios és mtsa, 2006; Hossman 2006).

A *katecholaminok* ugyancsak jelentős szerepet játszanak az agyi ischaemiás károsodás kialakulásában. A károsodás propagációja az extracelularis katecholaminok mennyiségét koncentrációját megemeli, ami fokozza az oxidatív stressz hatást. Állatkísérletekben igazolták, hogy mikrodialízissel bevitt dopamin masszív agyszövetnecrosist okoz. A dopaminraktárak kiürítése az ischaemiás leasiót megelőzően (pl. a kísérleti állatokban a substantia nigra ablatiója révén) a striatum és környezetének neuronjaiban erős neuroprotektív hatással rendelkezik. A dopamin az ischaemiás inzultus hatására acetilálódik (DOPAC). A DOPAC hatására hidrogén-peroxidok mennyisége ugyancsak megemelkedik. Ez a mechanizmus szintén szerepet játszhat a leasiók kialakulásában (Weinberger és mtsa, 2006).

Az apoptosist beindító tényezők egy része extracelularis. Ezek között is kiemelkedő szerepet játszanak a citokinek, többek között a TNF α . A post-ischaemiás reperfüzió fázisában ezek a citokinek a dokkoló fehérjék keresztül cascade mechanizmusok beindításával kaspázaktivációt és DNA-töredezettséget okoznak, ezzel a sejt apoptotikus pusztulása következik be, mely az apoptosistestek eltakarításával végződik. A másik gyakori apoptosistforma a szabadgyök-felszabadulás, a mitokondriális pórusok megnyílása a citokróm-c kiáramlása a sejtbe, ami a kaspázok aktivációján keresztül végül neuronális apoptosist okoz. Ez utóbbi mechanizmusban a pro- és antiapoptosis fehérjék egymáshoz viszonyított arány, azaz a bcl-2, bcl-x1, illetve a bax, bid arány határozza meg a sejt sorsát. Ez utóbbi fehérjék túlsúlyba jutása mitokondriális pórusok kialakulását eredményezi (1. ábra) (Nagy és mtsa, 2001).

Az 1990-es évek közepén kezdődött az a kutatási irány, amelyben adenovírus konstruktumba vagy liposomába épített bcl-2, bcl-x1 gének bevitelével igyekeztek az ischaemiás agykárosodás modelljében az apoptosist mérséklésére, illetve az infarctus nagyságát csökkenteni (Cao és mtsa, 2002). Az adenovírus alapú vektorok jól használhatók olyan esetekben, amikor egy adott génterméknek a rövid távú expressziója a cél, mint például az ischaemiás állapotok kezelése, anti-



1. ábra

Az apoptosist akár külső szignálok, akár sejten belüli folyamatok, a sejt energia krízise, szabad gyök felszabadulás beindíthatja. A különböző cascade folyamatok, azok egyensúlyi állapota határozza meg a sejtorsót (Nagy és mtsa, 2001 módosítva)

apoptoticus gének időleges overexpresszálása. A terápiás gént tartalmazó adenovírus-vektorok a célsejtekben extrakromoszómális DNS-ként expresszálják a terápiás gént, tehát nem integrálódnak a genomba, így csak ideiglenes génbevitelre alkalmasak, ami ideális a postischaemiás károsodások kivédésére.

Vizsgálatok permanens MCA occlusió stroke modellel, bcl-2, bcl-xl adenovírus konstruktum bevitelével

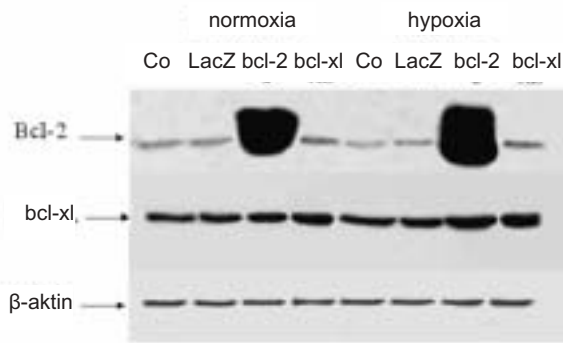
A génbevitellel sikerült az apoptoticus sejtek számát a penumbra régióban szignifikánsan csökkenteni, ugyanakkor az infarctus nagysága nem változott. Ugyanakkor fontos eredménye volt ennek a munkának, hogy az antiapoptosis hatás mellett a penumbra területén a GAP43 jelentősen megemelkedett, ahogy ezt az enzimhisztokémiai vizsgálatokkal kimutattuk. Ez a nem publikált észlelés felvetette annak a lehetőségét, hogy az apoptosist gátló génbevitel kapcsolatban van a reparatív folyamatok aktiválódásával is.

Ezt a lehetséges összefüggést megerősítette az antiapoptosis géneket aktiváló (-)deprenyl-kezeléssel nyert megfigyelés. Nemcsak az apoptoticus neuronok számának mérséklése volt elérhető a permanens MCA-occlusiót követően, de az infarctus nagysága is szignifikánsan csökkent. A GAP43 mRNS is szignifikánsan megemelkedett (Simon és mtsa, 2001; Nagy és mtsa, 2002).

Az antiapoptosis hatás további elemzését PC 12-sejteken végeztük. Új konfokális mikroszkópos detektálási módszert vezettünk be, kettős festéssel a hypoxiás inzultus hatására bekövetkező mitokondriális membránpotenciál-változást és a felszabaduló reaktív oxigéngyökök (ROS) aktivitásának mennyiségi elemzésével a különböző antiapoptosis hatás jól mérhetővé vált (Szilágyi és mtsa, 2006).

Bcl-2 és bcl-xl gén kezelés PC12 sejt kultúrában

A bcl-2 és bcl-xl vírus vektorral (100 PFU/sejt víruskoncentráció) kezelt PC12 sejteken normoxiás és



2. ábra

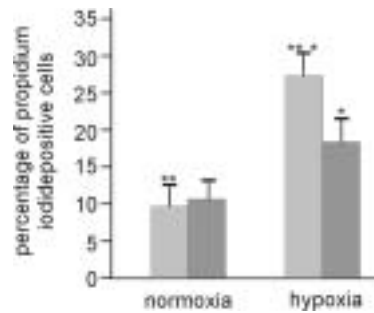
PC 12 sejtekből készült Western blot. Normál körülmények között tartott, vagy hypoxián átesett sejtekben bcl-2, vagy bcl-xl génbevitelt követően jelentősen megemelkedett génexpresszió igazolható. Bcl-2 bevitel esetében ez eléri akár a 12x értéket is.

hypoxiás körülmények között immuncitokémiával és Western blottal fehérjeexpresszió-emelkedést mutatunk ki. A bcl-2 fehérje mennyisége a bcl-2 gén transzfekeiót követően normoxiában 10-szeresére, míg 1 óras argongáz hypoxiát és 24 óra reoxigenizációt követően 12-szeresére emelkedett a normoxiás kontrollhoz képest. A bcl-xl gén bevitel mellett expresszáódott bcl-xl fehérje normoxiában, illetve hypoxiában 2-3-szorosa lett (2. ábra).

Az apoptoticus és necroticus sejtpopulációk arányát annexinV-propidium-jodid kettősfestéssel vizsgáltuk. A PC12 sejteken 1 óra hypoxiát és 24 óra reoxigenizációt követően az apoptoticus sejtek aránya emelkedett a normoxiás kontrollhoz képest, amelyet az adenovírus alapú bcl-2, illetve bcl-xl gén transzfekeió kivédte (Gál és mtsa, in press). A citoprotektív hatás időfüggő. A bcl-2-tartalmú vektor a hypoxiát követően már 4 óra reoxigenizáció után az apoptosist 50%-kal, míg 24 és 48 óra elteltével 80–90%-kal csökkenti a nem kezelt hypoxiás kontrollhoz képest. A hypoxia hatására szignifikánsan csökkent a tetrametil-rodamin-etilészter (TMRE) fluoreszcens szignál intenzitása a sejtekben, amely a mitokondrium membránpotenciál (MMP) csökkenését jelzi. A bcl-2-t és bcl-xl-t tartalmazó vírusvektorok az MMP hypoxiára történő csökkenését megakadályozzák.

(-)-Deprenyl neuroprotektív hatásának vizsgálata PC12 sejt kultúrában hypoxiás körülmények között

A (-)-deprenyl (fenil-izopropil-metil-propargilin, selegilin) relatíve szelektív és irreverzibilis gátlója a monoamin-oxidáz-B (MAO-B) enzimnek (Magyar és mtsa, 1977). Sikeresen alkalmazzák a Parkinson- és az Alzheimer-kór gyógyításában (Parkinson study group, 1989). Ismeretes az is, hogy a (-)-deprenyl direkt modu-

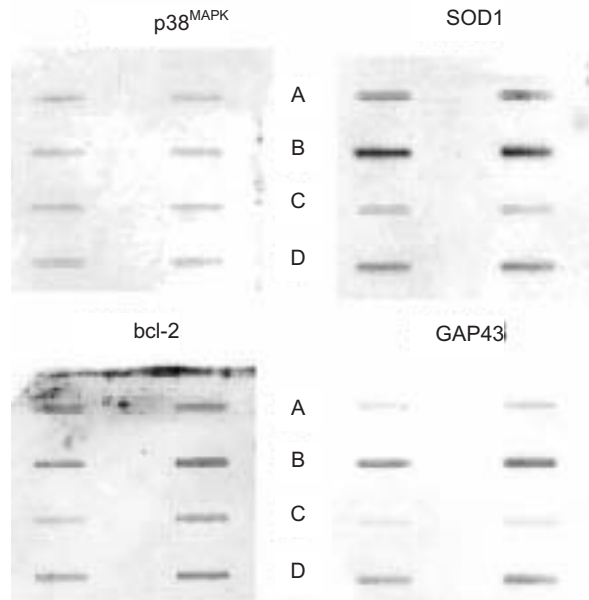


3. ábra

PC12 sejtek túlélését a (-)-deprenyl jelentősen javítja. A kezelt és kezeletlen sejtek pusztulása között a különbség szignifikáns.

lálja a mitokondriális transzmembrán potenciált és a reaktív oxigéngyökök termelődését (Thiffault és mtsa, 1997). Bár neuroprotektív hatásának pontos mechanizmusa nem ismert pontosan, annyi bizonyosnak látszik, hogy ez a hatás független a MAO-B gátlástól, és kapcsolatban van a bcl géncsaládra gyakorolt hatásával (Simon és mtsa, 2001, 2005; Tatton és mtsa, 2002; Magyar és mtsa, 2004).

A (-)-deprenyl antiapoptosis hatását hypoxiát követően elemeztük. A reoxigenizáció során a sejteket



4. ábra

PC12 sejtekből készült Western slot blot vizsgálat. A sejteket normál körülmények között tartva (A), (-)-deprenyl kezelést követően (B), átmeneti hyperoxiás (125 μM H₂O₂) károsítást követően (C), illetve hyperoxia és (-)-deprenyl kezelés után (D) vizsgáltuk. A (-)-deprenyl kezelés hatására mind a SOD1, bcl-2 mind pedig a GAP43 fehérje szignifikánsan megemelkedett.

(-)-deprenylrel kezeltük különböző koncentrációban, majd propidium-jodiddal vizsgáltuk a sejtek életképességét, a mitokondriális membránpotenciál változását és a ROS mennyiségét. A hypoxia hatására a propidium-jodid-pozitív elpusztult sejtek aránya 2-szeresére emelkedett a normoxiás kontrollhoz képest (3. ábra). A ROS mennyisége emelkedett. (-)-Deprenyl jelenlétében a a sejtpusztulás jelentősen csökkent a hypoxiás kontrollhoz képest, a mitokondrium működése javult és a ROS mennyisége szignifikánsan csökkent. A (-)-deprenyl hatása 10^{-8} – 10^{-12} mol/l koncentráció tartományban volt a leghatékonyabb. A (-)-deprenyl dózisfüggő módon megvédi a PC12-sejteket a hypoxia/reoxigenizáció káros hatásától, a normoxiában tapasztalható szintre csökkenti az elpusztult sejtek arányát, fenntartja a mitokondriális membránpotenciált és kivédi a reaktív oxigénradikálok mennyiségének emelkedését (Bori és mtsa, in press). A (-)-deprenyl emeli egyes antiapoptoticus fehérjék (bcl-2, SOD1) és a GAP43 expresszióját (4. ábra), míg a hypoxia hatására mind a három vizsgált fehérje expressziója csökkent a normoxiás kontrollhoz képest. Ha a PC12-sejteket a IB specifikus inhibitorával, a Bay 11-7082-vel kezeltük, az inhibitor eliminálta a (-)-deprenyl bcl-2, SOD1 és GAP43 fehérjék expressziójára gyakorolt hatását. Feltehetőleg tehát, hogy mind a két mechanizmusban, az apoptosizálásban, illetve a reparáció fokozódásában a kapcsolatot az NFκB/IκBβ képezi.

Oxigén- és glükózmegvonás hatására indukálódó változások a patkány hippocampus organotipikus tenyészetében.

A (-)-deprenyl hatásának vizsgálata

A patkányhippocampus-szeletek organotipikus „explant” tenyészetében ugyancsak megvizsgáltuk a (-)-deprenyl neuroprotektív hatását. A szelettenyészetben a neuron- és gliasejtek jelentős számban jelen vannak, amit MAP-2 és GFAP immunfestéssel karakterizálni lehet. Az organotipikus kultúra citoarchitektúráját fény- és elektromikroszkópos szinten jól jellemezhető. A patkányhippocampus szelettenyészetében kidolgozott ischaemiás agykárosodás in vitro modelljében [oxigén és glükóz együttes megvonásával (OGD)] propidium-jodid-felvétel alapján időben követhető a sejtpusztulás. A (-)-deprenyl-kezelés (10^{-9} M) szignifikánsan késleltette az OGD által indukált sejtpusztulást.

RT-PCR módszerrel mértük az apoptosizásban szereplő pro-apoptotikus bax gén és az antiapoptoticus bcl-2 és bcl-xl gének expresszióját. Kontroll szelettenyészeteken mind a három gén bazális expresszióját kimutattuk. Az OGD-kezelést követően 24 órával a bcl-2 gén expressziója közel 3-szorosára emelkedett a normoxiás kontrollhoz képest, ugyanakkor a bcl-xl expresszió nem változott. A bax gén expresszió szintén

növekedett az OGD hatására, de ez a változás nem érte el a szignifikancia szintjét. A (-)-deprenyl-kezelés a kontroll szelettenyészeteken nem szignifikánsan emelte a bcl-2 és a bax gének szintjét. Az OGD alatti (-)-deprenyl-kezelés nem okozott szignifikáns változást a vizsgált gének expressziójában (Bali és mtsa, in press)

A (-)-deprenyl és a (-)-BPAP összehasonlító vizsgálata PC12 sejteken

A (-)-1-(benzofurán-2-il)-2-propilaminopentánt [(-)-BPAP], mint „enhancer” molekula egyes neuronok aktivitását fokozza (Knoll és mtsa, 1999). Ennek a gyógyszerjelölt molekulának, illetve molekulacsoportnak feltételezhető volt neuroprotektív hatása (Weinreb és mtsa, 2005). A BPAP és a (-)-deprenyl egyaránt citoprotektív hatásúnak bizonyult. A hatás kettős volt, 10^{-14} – 10^{-15} mol/l és 10^{-4} – 10^{-5} mol/l koncentrációknál erős szignifikancia mutatkozott (Dénes és mtsa, 2006).

Talampanel neuroprotektív hatása egér tranziens fokális ischaemia modellben

A talampanel egy nem-kompetitív AMPA- antagonist, különböző stroke-modellekben neuroprotektívnek bizonyult (Erdő és mtsa, 2004). Egérben egyorás átmeneti arteria cerebri media occlusióval létrehozott fokális agyi ischaemiát követően 48 órás reperfüzió után a kialakuló infarctus nagyságát talampanel-kezeléssel mérsékelni lehetett. Az ischaemiás laesio hatására lokalizálódó TUNEL-pozitív sejtek száma csökkent a kezelésre, és szignifikánsan csökkent a kaszpáz-3-aktív sejtek száma is. A talampanel szignifikáns neuroprotektív és antiapoptoticus hatást mutatott az alkalmazott ischaemiás modellben (Dénes és mtsa, 2006).

Ösztrogén hatása a kísérletesen létrehozott agyi ischaemiás károsodásra

Az ovariumhormonoknak protektív hatása a különböző eredetű agykárosodásokra, neurodegeneratív folyamatokra, illetve kognitív teljesítményzavarra jól ismert (Hoffman és mtsa, 2006). Ezt a hatást sikerült igazolni a hippocampalis neuronok ischaemiás károsodása, illetve konvulzív állapotok esetén is. A pontos mechanizmus ma sem teljesen ismert, annyi azonban már bizonyított, hogy az ösztrogénreceptorok két ligandjának (α , β), valamint a szelektív ösztrogénreceptor-modulator (SERM) szintjén van a hatás (Hoffmann és mtsa, 2006). Az ösztrogén neuroprotektív hatása feltehetőleg három mechanizmus alapján jön létre:

1. az ösztrogén géntranszkripciót regulál miután az ER α vagy ER β kapcsolatba lép az ösztrogénreguláló gének promotor régiójával,
2. a másik feltételezett mechanizmus lehet, hogy az említett receptorok a sejtmembránban az ösztro-

génnel kapcsolatba kerülve második hírvívő rendszert aktiválják,

3. de azt is feltételezik végül, hogy az ösztrogénreceptoroktól függetlenül, mint szabadgyök-fogók játszanak szerepet.

Az ösztrogén mitokondriumokra gyakorolt hatása révén létrejövő neuroprotektív hatása ugyancsak dokumentált (Singh és mtsa, 2006).

A stroke-modellekben, valamint *in vitro* neuron tenyésztésben kimutatták az ösztrogén antiapoptoticus hatását. Patkányban, permanens arteria cerebri media lekötést követően az ösztradiol β -típusú receptorán keresztül növelte a bcl-2 expresszióját és csökkentette a neuronok apoptosist (Hoffman és mtsa, 2006). Az ösztrogének neuroprotektív hatása ugyanakkor még mindig nem teljesen tisztázott.

Funkcionális vizsgálatok nem voltak meggyőzőek és az ösztrogénkezelés hatása az agyi reparatív funkciókra ugyancsak tisztázatlan. Szíriai ugróegér hippocampusának CA1 régiójában a globális ischaemia hatására létrejövő apoptosist és necrosist TUNNEL-kaszpáz kettős festéssel vizsgáltuk. A hippocampus CA1, CA2 régióiban az ösztrogén hatására szignifikánsan csökkent az apoptoticus és necroticus sejtek száma. A különböző magatartásteresztékben az ischaemia hatására a memóriakárosodás szignifikáns volt. Ösztrogén- előkezelést követően vagy a károsodás után közvetlenül alkalmazva nemcsak a neuronok különböző jellegű pusztulást sikerült kivédeni, de a magatartásvizsgálatokban ugyancsak markáns javulás volt igazolható.

Nem fixált agyból – a hippocampus területéről nyert marker mRNS-szintet real-time PCR-rel határoztuk meg. A kiválasztott és vizsgált gének: bcl-xl, bax, GAP43, szinapszin-1, nesztin közül az ischaemiát követő 4. napon az agyi plaszticitásban szerepet játszó

szinapszin-1 és a nesztin mRNS-szintje szignifikánsan csökkent, a GAP43 génextpresszió szignifikánsan nőtt, míg az antiapoptoticus bcl-xl mRNS szintje nem változik. Az ösztrogénkezelt állatokban a bcl-xl, a GAP43 és a nesztin gének expressziója szignifikánsan emelkedett a nem kezelt állatokhoz viszonyítva (5. ábra).

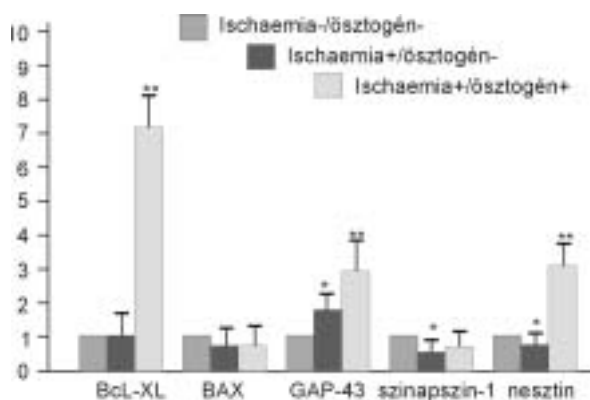
Postischaemiás reparatív folyamatok az agyban, GAP-43

A „growth associated protein 43” (GAP-43) egy membránhoz kötött foszfoprotein (Jacobson és mtsa, 1986), amely csak az idegrendszerben mutatható ki. Mennyisége az egyedfejlődés terminális fázisában a legmagasabb, de jelentősen megemelkedik különböző eredetű agyi károsodást követően (De la Monte és mtsa, 1989, Kalil és mtsa, 1986). A GAP43, mint az agyi plaszticitást reguláló fehérje az utóbbi időben az érdeklődés középpontjává vált, elsősorban az agyi reparatív folyamatok során mértek magas GAP43-szinteket (Lalli és mtsa, 2005). Saját vizsgálatunkban kimutattuk, hogy PC-12 sejt kultúrában adenovírus konstrukciónban bevitt bcl-2, illetve bcl-xl génekkel nemcsak ezeknek a fehérjéknek az expressziója emelkedett meg, de a GAP43 szint is (Simon és mtsa, 2005). Ezek az eredmények megfeleltek azoknak a korábbi megfigyeléseinknek, miszerint (-)deprenyl hatására nemcsak az antiapoptosis gének, bcl-2, bcl-xl szintje emelkedik meg a penumbra területén, hanem a GAP43. Hasonló összefüggést találtunk az ösztrogén hatására kialakuló antiapoptosis gének aktiválódása és a GAP43, szinapszin gén upreguláció között. A GAP43 plaszticitás protein expresszióját normoxiás körülmények között csak a bcl-2 gén tartalmú vírusvektor növelte meg a PC12 sejtekben, a kezeletlen kontrollhoz képest. A hypoxiát követően a Bcl-2, illetve a bcl-xl génbevitel hatására a GAP43 fehérje mennyisége 2-3-szorosára emelkedett a normoxiás kontrollhoz képest.

A (-)deprenyl ugyancsak fokozta az antiapoptoticus bcl-2, SOD1 proteinek és a GAP43 expresszióját az PC12 sejtekben. A (-)deprenyl ezt a hatását feltehetően az NF κ B/I κ B α transzkripciós úton keresztül fejti ki (Bori és mtsa, in press).

A két rendszer az apoptosist gátlása és a plaszticitás fokozódása az agykárosodásokat követően párhuzamosan aktiválódik, felmerül a kérdés, hogy van-e kapcsolat közöttük. Feltételeztük, hogy az NF κ B transzkripciós útvonal a közös ezekben a rendszerekben.

Összefoglalva, az akut stroke állapotok kezelésében az utánvizsgálatokkal is megerősített thrombolysis módszere mellett a neuroprotektív terápiás kísérletek nem váltották be a reményeket. Az okokat számos tanulmány igyekezett tisztázni. A excitátoros transzmitter toxicitás, az AMPA-, NMDA-receptorok túlaktiválódása, az ioncsatornák megnyílása, a Na⁺, Ca²⁺, vízbeáramlás a sejtekbe, a szabadgyök-felszabadulás, a sejt-



5. ábra

A bcl-xl, bax, GAP43, szinapszin-1 és nesztin gének expressziójának változása a nem kezelt (ischaemia-/ösztrogén-) mintához viszonyítva. Az adatok négy különböző mérés átlagát \pm szórást mutatnak. Az ösztrogénhatás szignifikáns.

necrosist aktiváló proteázok percek alatt súlyos agykárosodást okoznak, melynek alapja az agyszövet necrosis. A gyulladásos jelenségek, a citokin-adhezin rendszer aktiválódása, illetve a különböző apoptosist aktiváló kaskád folyamatok lassabban zajlanak, ezzel időt engedve a gyógyszeres intervencióra. Munkacsoportunk által vizsgált molekulák mind jelentős antiapoptosis hatással rendelkeznek. Felismerésünk, miszerint az antiapoptosis hatás egyben az agyi plaszticitás, a reparatív folyamatok erősítésével is járnak, további előnyét jelentik ezeknek a vizsgált molekuláknak, amelyek közül a (-)-deprenyl évtizedek óta ismert gyógyszer. A lehetséges új indikációs terület egyben egy új kutatási irányt is körvonalaz.

Irodalom

- Nagy Z. *Vascularis neurologia Bp, B+V Lap- és Könyvkiadó Kft, 2006.*
- Nagy Z, Berg M.J, Marks N. *Regulatory mechanisms in focal ischemic stroke In: Molecular pathomechanisms and new trends in drug research. An Introduction for Medicinal Chemists Pharmaceutical Scientists. Eds: Keri Gy, Tóth I. Publisher: Harwood Academic Publishers (The Netherlands) 2001.*
- Nagy Z, Simon L. *Neuroprotection in ischemic/hypoxic disorders: from the preclinical to the clinical testing. Adv Exp Med Biol. 2004; 541:39-54.*
- SH, Chen J. *Programmed cell death in cerebral ischemia. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2001; 21:99-109.*
- Lipton P. *Ischaemic cell death in brain neurons. Physiological Rev. 1999; 79:1431-1568.*
- Sharp FR, Lu A, Tang Y, Milhorn DE, 2000. *Multiple molecular penumbras after focal cerebral ischemia. J. Cereb. Blood Flow Metab. 20, 1011-1032.*
- Nagy Z, Simon L, Koska P, Bori Z, Hofer E, Castro MG. *Prospect for gene therapy in permanent MCA occlusion stroke model: Anti-apoptosis strategy and enhanced brain plasticity. In: Vascular Endothelium Pharmacologic and Genetic Manipulations Eds: Catravas JD, Callow AD, Byan New York, Plenum Press, 1998.*
- Nagy Z, Simon L, Bori Z. *Szabályozó mechanizmusok a fokális agyi ischaemia kialakulásában: a neuroprotektív kezelés új lehetőségei Ideggyógyászati Szemle, 2002; 55. évf. 3/4:73-85.*
- Mehta S.L, Manhas N, Raghubir R. *Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics Brain Res. Rev. 2006, doi:10.1016/j.brainresrev. 2006; 11:003.*
- Mitsios N, Gaffney J, Kumar P, Krupinski J, Kumar S, Slevin M. *Pathophysiology of acute ischaemic stroke: an analysis of common signalling mechanisms and identification of New Molecular Targets Pathobiology 2006; 73:159-175.*
- Ferrefl. *Apoptosis: Future targets for neuroprotective strategies Cerebrovascular Dis 2006; 21(suppl2):9-20.*
- Cramer C, Chopp M. *Recovery recapitulates ontogeny. Trends Neurosci. 2000; 23:265-271.*
- Nagy Z, Simon L, Koska P, Bori Z, Hofer E, Castro MG. *Prospect for gene therapy in permanent MCA occlusion stroke model: Anti-apoptosis strategy and enhanced brain plasticity. Vascular Endothelium Pharmacologic and Genetic Manipulations Eds: Catravas JD. , Callow AD, Byan US. NATO ASI Series 2001.*
- Zhang P, Dilley C, Mattson MP. *DNA damage responses in neural cells: focus on the telomere Neuroscience 2007 doi: 10.1016/j.neuroscience 2006.11.052/in press*
- Reddien PW, Andersen E.C, Huang MC, Horvitz H. R. *DPL-1 DP, LIN-35 Rb, and EFL-1 E2F act with the MCD-1 Zinc-finger protein to promote programmed cell death in C. elegans 2007.*
- Hossman K.A. *Pathophysiology and therapy of experimental stroke Cellul. Molec.Neurobiol. 2006; 26:1057-1083.*
- Weinberger J.M. *Evolving therapeutic approaches to treating acute ischemic stroke Journal of the Neurological Sciences 2006; 249:101-109*
- Cao Y.J, Shibata T, Rainov N.G. *Liposome-mediated transfer of the bcl-2 gene results in neuroprotection after in vivo transient focal cerebral ischemia in an animal model. Gene Ther. 2002; 9(6):415-419.*
- Simon L, Szilágyi G, Bori Z, Orbay P, Nagy Z. *(-)-d-Deprenyl attenuates apoptosis in experimental brain ischemia. Eur. J. Pharmacol. 2001; 430:235-241.*
- Nagy Z, Simon L, Nemes Z. *Apoptosis jelentősége az agyi ischaemiás szövetkárosodások kialakulásában. In: Apoptosis. szerk: Kopper L, Fésüs L. Medicina 2002.*
- Szilágyi G, Simon L, Koska P, Telek G, and Nagy Z: *Visualization of mitochondrial membrane potential and reactive oxygen species via double staining , 2006; 399 (3):206-209*
- Gal A, Szilágyi G, Wappler E, Safrany G, Nagy Z. *Bcl-2 or Bcl-XL gene therapy reduces apoptosis and increases plasticity protein GAP-43 in PC12 cells (in press)*
- Magyar K, Knoll J. *selective inhibition of the „B form” of monoamine oxidase. Pol. J. Pharmac. Pharmacy 1977; 29:233-242.*
- The Parkinson Study Group. *Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. New England Journal of Medicine 1989. 321, 1364-1371.*
- Thiffault C, Quirion R, Poirier J. *The effect of L-deprenyl, D-deprenyl and MDL72974 on mitochondrial respiration: a possible mechanism leading to an adaptive increase in superoxide dismutase activity. Brain Research. Molecular Brain Research 199749, 127-136.*
- Simon L, Szilágyi G, Bori Z, Tekek G, Magyar K, Nagy Z. *Low dose (-)-deprenyl is cytoprotective: It maintains mitochondrial membrane potential and eliminates oxygen radicals. Life Sci. 2005 78. 3.p.225-231*
- Simon I, Szilágyi G, Bori Z, Orbay P, Nagy Z. *A (-)deprenyl hatása kísérletes agyi ischaemiában. Agyérbetegségek, 2001; 7 (4):6-11.*
- Magyar K, Szende B. *(-)-Deprenyl, a selective MAO-B inhibitor with apoptotic and anti-apoptotic properties. Neurotoxicology, 2004; 25:233-242.*
- Tatton WG, Chalmers-Redman RM, Ju WJ, Mammen M, Carlile GW, Pong AW, Tatton NA. *Propargylamines induce anti-apoptotic new protein synthesis in serum- and nerve growth factor (NGF)-withdrawn, in NGF-differentiated PC-12 cells. J. Pharmac Exp.Therap. 2002; 301:753-764.*
- Bori Z, Koska P, Duda E, Kolev K, Dénes L, Nagy Z. *(-)-Deprenyl increases the expression of GAP-43, SOD1, and Bcl-2 proteins via NFkB pathway (in press)*
- Bali B, Nagy Z, Kovács. K.JU. *Oxygen-glucose deprivation-induced changes in organotypic cultures of the rat hippocampus Clinical Neuroscience 2007. (in press)*
- Knoll J, Yoneda F, Knoll B, Ohde H, Miklya I. *(-)-1-(Benzfuran-2-yl)-2-propylaminopentane, /(-)-BPAP/, a selective enhancer of the impulse propagation mediated releas of catecholamine and serotonin in the brain. Br.J.Pharmacol. 1999; 128 (8) 1723-1732.*
- Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, Chillag-Talmor O, Youdim MB. *Novel neuroprotective mechanism of action of rasagiline is associated with its propargyl moiety: interaction of Bcl-2 family members with PKC pathway. Ann.N.Y. Acad. Sci. 2005; 1053:348-355.*
- Dénes L, Szilágyi G, Gal A, Bori Z, Nagy Z. *Cytoprotective effect of two synthetic enhancer substances, (-)-BPAP and (-)-deprenyl, on human brain capillary endothelial cells and rat PC12 cells.Life Sci. 2006; 79 (11) 1034-1039.*
- Erdő F, Brzsenyi P, Andrási F. *The AMPA-antagonist talampanel is neuroprotective in rodent models of focal cerebral ischemia Brain Res. Bull. 2005; 66:43-49.*
- Denes L, Szilágyi G, Gal A, Nagy Z. *Talampanel a non-competitive AMPA-antagonist attenuates caspase-3 dependent*

- apoptosis in mouse brain after transient focal cerebral ischemia. Brain Res Bull. 2006 Jul 31; 70(3):260-262.*
37. Hoffman GE, Merchenthaler I, Zup S.L. Neuroprotection by ovarian hormones in animal models of Neurological Disease *Endocrine* 2006.
38. Singh M, Dykens JA, Simpkins JW. Novel mechanisms for estrogen-induced neuroprotection *Experimental Biology and Medicine* 2006; 514-521.
39. Jakobson RD, Virag I, Skene JH. A protein associated with axon growth GAP-43 is widely distributed and developmentally regulated in rat CNS. *J. Neurosci.* 1986; 6:1843-1855
40. De la Monte SM, Federoff HJ, Ng SC, Grabczyk E, Fishman MC. GAP-43 gene expression during development: persistence in a distinctive set of neurons in the mature central nervous system. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1989; 46:161-168.
41. Kalil K, Skene JH. Elevated synthesis of an axonally transported protein correlates with axon outgrowth in normal and injured pyramidal tracts. *J. Neurosci.* 1986, 6: 2563-2570.
42. Lalli G, Hall A. Ral GTP-ases regulate neurite branching through GAP-43 and the exocyst complex *J. Cell Biol.* 2005, 171:857-869.

Az emberi genom egy különleges régiója, a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) centrális része a 6-os kromoszóma rövid karján. Orvosi vonatkozások

A special region of the human genome, central part of the major histocompatibility complex (MHC) on the short arm of chromosome 6.

Clinical implications

ÖSSZEFOGLALÁS Közleménye első részében a szerző összefoglalja a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) három osztályának (I-es osztály, II-es osztály, III-as osztály) szerkezetével és funkciójával kapcsolatos legfontosabb ismereteket. Ismerteti az ősi, kiterjesztett haplotípus fogalmát, és részletesen foglalkozik a 8.1-nek nevezett haplotípus (AH8.1) speciális tulajdonságai-
val (a hordozókban kimutatható immunológiai rendellenességek, egyes autoimmun betegségek fokozott rizikója): ezután összefoglalja az általa vezetett munkacsoport hazai és nemzetközi kollaborációban nyert legfontosabb eredményeit. Kimutatták, hogy a AH8.1 hordozók veszélyeztetettsége arra, hogy rendszeres dohányossá váljanak, illetve arra, hogy bennük colorectalis carcinoma fejlődjön ki, sokkal nagyobb, mint a nem hordozóké. Ugyanakkor a AH8.1-hordozó cysticus fibrosisban szenvedő betegekben lényegesen később következik be a bakteriális kolonizáció, mint a többi betegben. Újjonnan kifejlesztett módszerükkel meghatározták a C4 komplement fehérjét kódoló két gén (C4A és C4B) kópiaszámát és azt találták, hogy az alacsony (0 vagy 1) C4B kópiaszámú egyének cardiovascularis morbiditása és mortalitása sokkal nagyobb, mint a nem-hordozóké.

KULCSSZAVAK MHC, kiterjesztett haplotípus, 8.1 ősi haplotípus, C4A, C4B

SUMMARY In the first part of this review article, author summarizes our current knowledge on the structure and function of three classes (class I, class II and class III) of the major histocompatibility complex. Conception of the extended, ancestral haplotype is introduced and special features (association with disorders of the immune function, linkage to several autoimmune diseases) of one of these ancestral haplotypes designated 8.1 (AH8.1) is highlighted. Then author summarizes recent findings of his working group. In the framework of extended domestic and international collaboration they demonstrated the increased risk of the AH8.1 carriers to become regular smokers as well as to develop colorectal cancer, while patients with cystic fibrosis who carried this haplotype were found to exhibit a markedly delayed colonization. Using their newly developed method authors determined copy number of the two genes (C4A and C4B) encoding fourth component of complement and found that carriers of low (0 or 1) C4B gene copies has a strongly increased risk for cardiovascular diseases morbidity and mortality.

KEY WORDS MHC, extended haplotype, 8.1 ancestral haplotype, C4A, C4B

Füst György

Semmelweis Egyetem III.
Sz. Belgyógyászati Klinika,
Budapest

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Füst György
Semmelweis Egyetem III.
Sz. Belgyógyászati Klinika
1125 Budapest,
Kútvölgyi út 4.
e-mail:
fustge@kut.sote.hu

Bevezetés

A humán genom projekt sikere hatalmas fejlődést eredményezett a genom egészével foglalkozó tudományágban, a genomikában, sőt megindított számos, ezzel kapcsolatos, a genomikára „épülő” tudományágot. Ilyenek pl. a gének által kódolt fehérjék tudománya, a proteomika, vagy a fehérjék által irányított anyagcsere-folyamatok tudománya, a metabolonika, a gének által kódolt emberi és állati tulajdonságokat leíró fenomika vagy e tudományágak tudománya, a szervezet működését hálózatban tekintő rendszerek biológiája (Systems biology).

Mindezek – az úttörő fejlődésük kezdeti fázisában is ígéretes – tudományágak mellett (talán egy rövid megtorpanás után) rohamos fejlődést mutat a hagyományos genetika is, sőt a genetika és a genomika közötti határvonal is elmosódóban van. A klasszikus genetikuskok is igénybe veszik a genomika fegyvertárát [az ún. nagy áteresztőképességű (high throughput) módszereket, a teljes genom szűrését] a populációgenetikából, az egyes gének és betegségek közötti kapcsolat vizsgálatából empirikusan megállapított összefüggések ellenőrzésére. Másrészt az sem tagadható, hogy a genomikai vizsgálatok során gyakran jutnak a kutatók olyan mennyiségű adathalmazhoz, melynek biológiai értel-

mezése komoly nehézségbe ütközik, ha nem hívhatják segítségül a hagyományos genetikai vizsgálatok során született hipotéziseket.

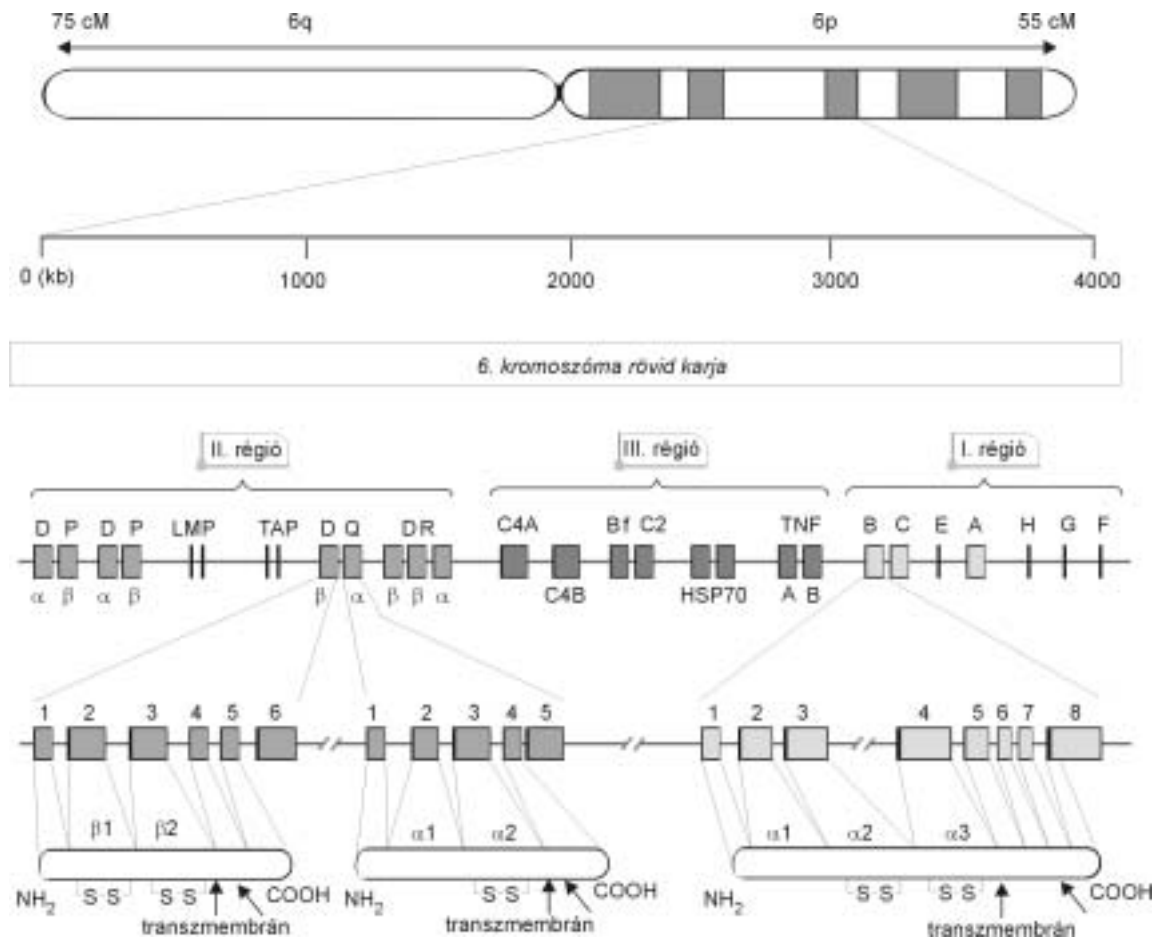
Jelen összefoglaló elsősorban klasszikus genetikai módszerekkel nyert eredményeket mutat be, az ember genomja egy kicsi, de funkcionálisan annál érdekesebb részével az ún. MHC régióval kapcsolatban. Az MHC régió, mint ezt neve is mutatja (major histocompatibility complex, azaz fő hisztokompatibilitási komplex) ismerete a transzplantációra vezethető vissza. Néhány korán megismert monogénes megbetegedéstől eltekintve, az MHC régióban kódolt géneket és az általuk kódolt fehérjék genetikai variánsait ismertük meg először. A poligénes betegségek és egyes MHC génvariánsok (allélek) kapcsolata is már évtizedekkel ezelőtt fel-táráásra került.

Az MHC régió felépítése

Az MHC régió a 6-os kromoszóma rövid karján, a 6p.22-es génterületen található (1. ábra).

A régió három (egyes vizsgálók szerint négy) szubrégióra vagy osztályra (class) tagolódik. Ezek közül a transzplantációs gyakorlatban az I-es osztályú (class I) és a II-es osztályú (class II) gének alléljeinek meghatározásának van jelentősége. Mivel emberben e régiót HLA-nak (humán leukocita antigén) nevezik, a klinikai gyakorlatban, de az emberi vizsgálatok esetén az elméletben is I-es osztályú, illetve II-es osztályú HLA génekről, illetve allélekről is beszélhetünk. A HLA I és HLA II szubrégiók között helyezkedik el a HLA III-as régió, amelyről később lesz szó.

A HLA I-es és II-es osztály génjeit a géntermékek felépítése, a gének expressziója és meghatározásuk módszerei is megkülönböztetik egymástól. A kromoszóma centrumához legközelebb fekvő (centromer) II-es osztály génjeit három nagy csoportra oszthatjuk, a centromertől a széli telomer felé haladva DP, DM, DQ és DR régióról beszélünk. E gének termékei két fehérjeláncból (az α - és a β -láncból) épülnek fel, tehát heterodimerek. Mindkettőt más gének kódolják, és ezeknek a géneknek számos változata, allélje létezik. A betegség asszociációk meghatározásához elsősorban az



1. ábra

Az emberi MHC szerkezete

1. táblázat

Ósi, kiterjesztett haplotípusok Magyarországon. Családvizsgálat 52 szülő 104 kromoszómája vizsgálatai alapján

HAPLO-TÍPUS	HLA-DQ-B	HLA-DR-B	RAGE-429	C4A	C4B	Bf	HSP70-2	LTA 252	HLA-B	HLA-A
7.1 (n=3)	6	15	T	1	1	S	A	G	7	3 (11)
8.1 (A) (n=2)	2	3	C	0	1	S	G	G	8	1
8.1 (B) (n=3)	2	3	C	0	1	F (S)	G	A	8	1
8.1 (C) (n=1)	2	3	T	0	1	S	A	G	8	1
8.1 (D) (n=2)	2	3	C	0	1	S	G	A	8	3
8.1 (E) (n=1)	2	3	C	0	1	S	G	G	8	24
13.1 (n=1)	2	7	C	1	1	S	G	A	13	3
14.1 (n=1)	5	1	T	1	1	F	G	G	14	33
18.3 (n=3)	7 (3)	11	T	1	1	S	A (G)	G	18	2 (25)
35.n (n=3)	5	16	T	1	1	S	A	A (G)	35	31 (11)
44.3 (n=3)	2	7	T	1	1	S	A	A	44	29
44.3 (B) (n=2)	2	7	T	1	1 (2)	S	G	G	44	2 (23)
51.n (n=2)	6	13	T	1 (2)	0	F	A (G)	G	51	24(2)

DQ és DR géneket veszik figyelembe. A II-es osztályú gének fiziológiás körülmények között az immunrendszer ún. antigénprezentáló sejtjein (dendritikus sejtek, B-sejtek, macrophagok) expresszálódnak, és esszenciális szerepük van az immunológiai folyamatokban. Az antigénprezentáló sejtek a antigéneket felveszik magukba, kisebb részekre, fragmentumokra hasítják, majd bonyolult folyamatok eredményeképpen az antigénfragmentumok kikerülnek az antigénprezentáló sejtek felszínére, ahol a II-es osztályú gének termékei által képzett zsebben találhatók. Az immunrendszer CD4+ T-sejtjein található antigénreceptor a T-sejtek és az antigénprezentáló sejtek kapcsolódása során keletkező, ún. immunszinapszison belül felismeri azt az antigénfragmentumot, amelynek specificitása megfelelő, és aktiválódik. Ma már arra is mód van, hogy megvizsgáljuk: a különböző II-es osztályú alléleket expresszáló sejtek „zsebeiben” milyen antigénfragmentumok találhatóak. Így még az eddigieknél is pontosabb képet kaphatunk arra vonatkozóan, hogy milyen antigének prezentálásában mely II-es osztályú allélek a leghatékonyabbak.

A transzplantációs gyakorlatban ma már a II-es osztályú antigének meghatározását szinte kizárólag genotipizálással végzik. Minél kisebb számú az eltérés az allélekben a szervadó és a recipiens között, annál nagyobb az esély arra, hogy a beültetett szervet a recipiens szervezet ne vesse ki magából. Bizonyos számú eltérés esetén a transzplantációt el sem végzik, mert a kimenetel biztos kudarc lenne. Az MHC II-es régióban a fenti gének mellett található más funkciójú gének is, ezekről most nem írunk.

A HLA I-es osztályú gének termékeit, a II-es osztállyal ellentétben, lényegében minden sejt expresszálja. Ha e sejtek antigént vesznek fel, akkor ezeknek is megtörténik a feldolgozása, fragmentálódása, és végző fokon az antigénfragmentumok az I-es osztályú gének termékei által képzett zsebekben jelennek meg. Az így feldolgozott antigének általában a sejtet megfertőző mikroorganizmusokból, vírusokból vagy más intracelluláris parazitákból származnak. Az antigénfeldolgozás részletei a II-es és I-es osztályú antigének esetében jelentősen különböznek egymástól. Az I-es osztályú géntermékei által prezentált antigénfragmentumokat a

CD8+ T-sejtek specifikus antigénreceptorai ismerik fel, és a felismerés egy olyan folyamatot indít meg, amelynek végeredménye a fertőzött sejtek elpusztítása révén az infekció megszűnése lehet.

Az I-es típusú MHC gének termékeinek felépítése különbözik a II-es osztályúakétól. Csak az egyik láncuk, az α -lánc variabilis, míg a β -lánc minden géntermék esetében azonos, a β 2- mikroglobulin. Az α -láncok azonban igen polimorfak, és ezeket hat különböző I-es osztályú gén (HLA-A, -B, -C, -E, -G és -F) kódolja. Ezen kívül a régióban található még más hasonló funkciójú, valamint az II-es osztályba tartozó gének is, illetve igen sok, teljesen más funkciójú vagy még nem pontosan ismert funkciójú gén is. A transzplantáció sikere szempontjából az I-es osztályú gének alléljeinek egyezése is előfeltétel. Ezeket korábban kizárólag szerológiai módszerekkel határozták meg, de ma már itt is egyre inkább tért hódít a genotipizálás.

Az MHC régió centrális részén kódolt, a gyulladási folyamattal kapcsolatos gének

Az MHC középső, III-as osztályú MHC géneket tartalmazó régiója nem tartalmaz a transzplantáció szempontjából lényeges géneket, ezért ezeknek a géneknek a meghatározása nem is része a szervátültetés előtti kötelező vizsgálatnak. Ennek ellenére ez a régió igen lényeges funkciójú géneket foglal magában (1, 2),

és a betegségasszociációs vizsgálatoknak ez a régió is célpontja, sőt, újabban e vizsgálatok jelentős része az MHC centrális régiója génjeire koncentrálódik.

Az MHC III-as osztályban igen sokféle funkciójú géneket találhatunk. Ezek közül talán a legérdekesebbek azok, amelyek a gyulladás mediátorok képződésében, illetve magában a gyulladásos folyamatban szerepet játszó termékeket kódolnak (2. táblázat). Mivel a gyulladás esszenciális részét képezi az immunválasznak, a kutatók többsége egyetért abban, hogy nem véletlen e gének az MHC régióban való elhelyezkedése (2). E gének egyik nagy csoportja a vérplazma egyik legfontosabb enzimmrendszerének, az ún. komplementrendszer egyes fehérjeit kódolja. A komplementrendszer esszenciális jelentőségű a bakteriális fertőzések elleni védekezésben, az immunkomplexek szövetkárosító hatásának kiküszöbölésében és a fiziológiás („hasznos”) és a patológiás gyulladásos folyamatokban. Három komplement fehérje gént találunk ebben a régióban: a C2, a B faktor (Bf) génjeit és C4 proteint kódoló C4A és C4B géneket. Az utóbbi gének a centrális MHC egy speciális területén, az ún. RCCX modulban található, erről a modulról később részletesen írunk.

Ugyanebben a régióban találjuk az ún. TNF-clustert (géncsoportot) is. Két citokint, az alfa tumor necrosis faktort (TNF α) és a limfotoxin- α -t (LTA) kódolnak ezek a gének. Mindkét gén terméke esszenciális szerepet játszik az inflammációban. Igen sok vizsgálat foglalkozott azzal, hogy e gének promoterei hogyan befolyásolják a citokintermelő képességet. A legtöbb ilyen vizsgálat a TNF α -val és a promoter régió mikroszatellita génjeivel, illetve a 308-as helyen található TNF α -308 G>A (TNF1/2) egyszeri nukleotidcsere polimorfizmusával (single nucleotid polymorphism, SNP) volt kapcsolatos.

A komplement gének és a TNF cluster között van kódolva a 70 kD hő sokk-fehérje (hsp70) három génje, melyek a fehérje expresszióját szabályozzák. A három gén közül a hsp70-2 génnel és ennek is az ún. -1267 A>G SNP-jével végezték a legtöbb vizsgálatot. Maga a hsp70 és az ellene csaknem minden egészséges egyénben létrejövő immunválasz is szerepet játszhat a gyulladás szabályozásában.

Az MHC II-es osztály génjei és a komplement gének között található a RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) génje. E receptor ligandjai a gyulladásos folyamat során, különösen diabetesben jelentős mértékben felszaporodnak, és ligand-receptor kölcsönhatás gyulladásos citokinek termelődését válthatja ki. Két promoter SNP, a -429 T>C és a -374 T>A közreműködése elengedhetetlen a gén expressziójához.

A fentiekén kívül még igen sok, a gyulladás, illetve az immunválasz szempontjából fontos gént találhatunk a centrális MHC régióban (2. táblázat), ezek részletes tárgyalására azonban most nem tudok kitérni.

2. táblázat

Az MHC III as régióban kódolt, a gyulladási folyamattal kapcsolt egyes fontosabb gének

TNF CSALÁD	
TNF	Citokinaktivitás
LTA	Citokinaktivitás
LTB	Citokinaktivitás
B144/LST1	A dendritikus sejtek morfogenezise
1C7	NK-sejt aktiváló antigén
G1/AIF1	Gyulladásos marker
SKI2W	A killer toxint termelő RNS-vírusok elleni rezisztencia
BAT 1	Az RNS helicase-ra jellemző helicase motívum
HSP70	A túlzott gyulladás elleni védekezés
MIC/PERB11	
MIC-A	Az NK-sejtek aktivációja
MIC-B	Az NK-sejtek aktivációja
ATP6G	Az aktivált neurofilek apoptoizisát gátolhatja

Az ún. ősi kiterjesztett haplotípusok az MHC régióban, teljes haplotípusok és fragmentumok

Közismert és ma már tankönyvi adat, hogy a HLA vizsgálat során feltárt egyes génvariánsok, tehát egyes HLA gének alléljai hajlamosítanak bizonyos betegségekre. A legtöbb, korábban megismert összefüggés az autoimmun betegségekre vonatkozott, a legerősebb összefüggést a Bechterew-kór és a HLA B27 között észlelték.

Minden, a HLA allélek és a betegségek közötti kapcsolat megértését azonban megnehezíti az tény, hogy az MHC régióban belül egyes allélek igen erősen kapcsolnak, tehát együtt öröklődnek. Például amikor családvizsgálat segítségével megállapítjuk, hogy egy vizsgált egyén a régió génei közül melyeket örökölte az apjától és melyeket az anyjától, akkor ezeket az alléleket csaknem mindig együtt vagy az apai vagy az anyai eredetű (ritkán mindkét) kromoszómán találjuk meg. Az együtt öröklődő alléleket nevezzük haplotípusnak.

Az MHC régióra az a jellemző, hogy az ilyen haplotípusok gyakoriak, és sokszor az egész régióra kiterjednek. Az emberi genomban a haplotípusok hossza általában 5 és 200 kilobázis (kb) között van, míg az MHC régióban nem ritkák a 3000 kb hosszú haplotípusok sem (3). Az együtt öröklődés annyira jellemző (és valószínűleg az egyes egyed túlélése szempontjából annyira kedvező), hogy ezek a haplotípusok „befagynak”, azaz az ember kialakulása során bekövetkezett keletkezésük óta megmaradtak. Ezért ezeket az MHC haplotípusokat ősi, befagyott, kiterjesztett (ancestral, frozen, extended haplotype) nevezzük (4, 5). Ha azokat a haplotípusokat definiáljuk így, amelyek elég gyakran (legalább ötszöri előfordulás a 2000 eddig vizsgált kromoszómából, tehát >0,25%) mutathatók ki, akkor az összes MHC-ban leírt haplotípus valamivel több, mint a fele tekinthető kiterjesztett haplotípusnak (3).

Mindezeket figyelembe véve, könnyen érthető, hogy az egyes HLA allélekkel asszociálódó betegségek esetében nem lehet kizárni, hogy az ok-okozati kapcsolat (ha egyáltalán ez létezik) nem is azzal a génvariánsal áll fenn, amelynek esetében ezt felfedezték, hanem egy másik, ezzel egy haplotípusban együtt öröklődő, esetleg az eredetétől távolabb elhelyezkedő génvariánsal.

A betegség asszociációk túlnyomó többsége esetében a betegséggel kapcsoltnak látszó allél egy ilyen kiterjesztett haplotípus tagja, „marker allélje” (3). Az is lehet, hogy nem az egész haplotípus, hanem csak ennek egyes fragmentumai esetében áll fenn a betegséggel való kapcsolat (5) (Kiszél P et al, Immunological Investigations in press) (Erre saját vizsgálataink kapcsán mutatunk majd be példákat.) Ezt a dilemmát csak akkor lehetne feloldani, ha akár csak egyetlen betegség esetében is sikerült volna feltárni a patomechanizmust, tehát azt, hogy a haplotípus valamelyik összetevője milyen úton hajlamosít az adott betegségekre. Természe-

sen minden kutató erre törekszik, és számos ígéretes vizsgálat van folyamatban.

A kiterjesztett haplotípusok közül a betegség asszociációk szempontjából elsősorban azok az érdekesek, amelyek gyakran fordulnak elő. A határt általában >1%-nál szokták megadni. Alper és mtsai (3) 2000 kromoszóma vizsgálatokor 15 ilyen haplotípust találtak. Ha a ritkábban (0,25–0,1%-ban) előfordulókat is figyelembe vesszük, akkor kb. 30-ra tehető ezeknek a haplotípusoknak a száma. Mások azonban, pl. egy 2000-ben 50 francia eredetű családban végzett vizsgálat során, sokkal ritkábban tudtak kiterjesztett haplotípusokat kimutatni (6). Az MHC régió haplotípusait, az egyes allélek közötti kapcsoltság erősségét az utóbbi néhány évben számos, a legmodernebb genomikai módszerek felhasználásával végzett munka elemezte (7-11). E vizsgálatok lehetővé tették a kiterjesztett haplotípusok pontosabb karakterizálását. Az eredmények alkalmazása a betegségasszociációs vizsgálatokban már a közeljövőben várható.

Ezeket a kiterjesztett haplotípusokat általában aszerint jelölik, hogy milyen HLA-B allélt tartalmaznak, és ezen belül alcsoportokat különböztetnek meg, pl. 7.1 (a HLA-B7 allélt tartalmazó haplotípus először leírt, és általában a leggyakoribb altípusa).

Pozsonyi Évával és Rajczy Katalinnal (OGYK, Immunogenetikai Osztály) együtt a közelmúltban elindítottunk egy vizsgálatot, melynek egyik célja a hazai kiterjesztett haplotípusok gyakoriságának meghatározása. A cél 50 család, tehát 100 szülő és így 200 kromoszóma, 200 kiterjesztett HLA-haplotípus meghatározása. Eddig ennek a felét, 26 családot sikerült analizálni (104 kromoszóma). A eredményeket az 1. táblázat mutatja. A táblázaton az irodalomból már ismert haplotípusok esetében a tizedespont után szám szerepel, a még ne ismerteknél pedig n.

Az irodalmi adatoknak megfelelően a 8.1 kiterjesztett haplotípus (egymástól csak kismértékben eltérő) variánsai fordulnak elő a magyar populációban a leggyakrabban 9/104 (8,6%) esetben találtuk meg ezt a haplotípust. Európai populációban 8-10% között található a 8.1 haplotípus gyakorisága. Alper és mtsai (3) 2000 kaukázusi eredetű egyén kromoszómájában szintén 8,6%-os gyakorisággal tudták a 8.1-es kiterjesztett haplotípust kimutatni. Ezen kívül a 44.3 és a 7.1 kiterjesztett haplotípusokat találtuk még meg aránylag nagy gyakorisággal (1. táblázat).

A 8.1 haplotípus marker alléljai, az e haplotípust hordozók immunválaszának sajátosságai, fokozott hajlamuk egyes autoimmun betegségekre

Mint láttuk, a kaukázusi rasszba tartozók között a 8.1 jelzésű ősi (ancestral) kiterjesztett haplotípus a többinél gyakrabban, csaknem a teljes népesség 10%-ában fordul elő. A továbbiakban megnevezésére a nemzetköz-

3. táblázat	
Az immunrendszer működésének legjellegzetesebb rendellenességei a 8.1 ősi kiterjesztett haplotípus hordozóiban	
FOLYAMAT	A VÁLTOZÁS IRÁNYA
Autoantitest-képződés	↑
Immunkomplexek szintje a vérplazmában	↑
Specifikus antivirális (EBV, HBV, influenza) immunválasz	↓
Aktivált T-sejtek a vérben	↑
Lymphocyták abszolút száma	↓
A T-lymphocyták in vitro aktiválhatósága, az citokin profil eltolódása a humorális immunválaszt növelő citokinek képződésének irányába	↓
T-sejt-válasz a mitogénekre	↓
A lymphocyták apoptosisa	↑
Macrophagfunkció	↓
NK-sejtek aktivitása	↓
Neutrophil chemotaxis	↓

(↑ erősebb, ↓ gyengébb)

zileg gyakran alkalmazott rövidítést (AH8.1) használjuk. Bár a kutatók metodikai érdeklődésének különbségei miatt az alábbi felsorolás kissé változhat, de a AH8.1 marker alléljei centromertől telomerikus irányba haladva a következők. HLA-DQ2, HLA-DR3, RAGE-429C, C4A*Q0, C4B1, BfS, HSP70-1267G, TNF -308A, LTA 252G, HLA-B8, HLA-C4, HLA-A1.

4. táblázat	
A 8.1 ősi kiterjesztett haplotípussal kapcsolt legfontosabb autoimmun betegségek és olyan betegségek, melyekben az immunológiai folyamatok jelentős szerepet játszanak (29)	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Szisztémás lupus erythematosus ▶ Autoimmun hepatitis ▶ Basedow-Graves-kór ▶ Dermatitis herpetiformis ▶ Dermatomyositis ▶ HCV-vel kapcsolatos cryoglobulinaemia ▶ Idiopathiás membranósus nephropathia ▶ IgA-deficiencia ▶ Krónikus idiopathiás thrombocytopeniás purpura ▶ Myasthenia gravis ▶ Polymyositis ▶ Primer biliaris cirrhosis ▶ Primer sclerizáló cholangitis ▶ Sjögren-szindróma 	

Igen lényeges megfigyelés, hogy bár vannak kisebb eltérések elsősorban a HLA-A allélben, ez a haplotípus igen konzervatív. Vizsgálataink szerint ha egy haplotípusban 4 (de akár csak 3) AH8.1 marker allélt találunk, akkor igen nagy valószínűséggel ez a haplotípus hordozza a többi AH8.1 marker allélt is. Ez nemcsak akkor igaz, ha a HLA I-es és II-es osztályú gének alléljeiből igyekszünk prediktálni a III-as osztályú gének alléljeit, de fordítva is. Nagyobb fegyvertárt bevetve legújában Aly és mtsai (12) ugyanerre a következtetésre jutottak: 31 AH8.1 haplotípust genotipizáltak egy 656 SNP-ből álló panel segítségével és egy olyan 2.9 Mb hosszúságú régiót (ez kb. azonos az egész MHC régió hosszával) találtak, amely lényegében azonos volt mind a 31 haplotípusban.

Az AH8.1 abban is sajátos haplotípus, hogy ennek a hordozóiban találtak a legtöbb immunológiai rendellenességet (3. táblázat), és ez a haplotípus kapcsolt a legtöbb autoimmun betegséghez (4. táblázat).

A 3. táblázatból látható, hogy azok a immunfolyamatok fokozottak az AH8.1 hordozókban, amelyek az autoimmununitás jellemzői (autoantitestek, immunkomplexek megemelkedett szintje, aktivált T-sejtek a vérben), míg az immunrendszer alapműködése inkább gyengébb, mint a nem hordozókban. Általában jellemző a AH8.1 hordozóira, hogy lymphocytáik a megfelelő stimulusok után is csak kisebb mértékben képzik az un. 1-es típusú, (IL2, IFN-gamma, IL-12), a celluláris immunválasz elősegítő citokineket, viszont a TNF α képződése fokozott.

Mint a 4. táblázaton látható, a AH8.1 számos autoimmun betegséggel mutat kapcsoltságot, amelyek között aránylag gyakori és igen súlyos kórképek is megtalálhatók.

Saját vizsgálatok

Kutatócsoportunknak – amely a Semmelweis Egyetem III. Belklinikájának Kutató-laboratóriumában több, mint 10 éve működik – egyik kiemelt (több elnyert OTKA, ETT és Szentágothai János Tudásközpont pályázat által is támogatott) témája az AH8.1, illetve a C4A/C4B gének kópiaszáma (erről a továbbiakban lesz szó) asszociációjának vizsgálata egyes kóros folyamatokkal és betegségekkel. A munkacsoport állandó tagjai jelen közlemény íróján kívül korábbi munkatársam, Kramer Judit, jelenlegi munkatársaim Prohászka Zoltán, Blaskó Bernadett és Varga Lilian és Kovács Margit. A vizsgálatokban részt vettek a laboratóriumban tiziseiket elkészítő PhD-hallgatók, név szerint Vataj Ágnes, Laki Judit, Kiszél Petra, Bíró Adrienn, a III. Belklinikai klinikus munkatársai, Páncél Pál, Hosszúfalusi Nóra, Kocsis Judit, Tóth Éva Katalin, Kádár Katalin, Várkonyi Judit, Romics László, Karádi István, az OGYK-ból Rajczy Katalin és Pozsonyi Éva, a Semmelweis Egyetem Pathobiokémiai Intézetéből Sasvári Mária és munkatársai, továbbá számos kollaboráló kutató

és klinikus, akiknek neve az idézett közleményekben megtalálható. A munkacsoport állandó tagja C Yung Yu a columbusi (ohio) gyermekkórház Kutatóintézetéből, és Gudmundur J Arason, a reykjavíki Landspítali Egyetemi Kórházból.

Az elmúlt évek során közel 10 közleményt publikáltunk erről a két témáról, először röviden összefoglaljuk a 8.1AH-val kapcsolatos legérdekesebb eredményeinket, majd részletesebben írunk a C4A/C4B gén kópiaszám és cardiovascularis betegségek morbiditása és mortalitása közötti, elsőként munkacsoportunk által feltárt összefüggésekről.

Vizsgálataink egyes tulajdonságok és kóros folyamatok kapcsoltságáról a teljes 8.1 haplotípussal vagy ennek egyes fragmentumaival

E vizsgálatokat az 5. táblázatban foglaltuk össze. Tulajdonságokat, mint pl. a rendszeres dohányzásra való rászakas valószínűsége, kóros folyamatokat, mint pl. a szénhidrát-anyagcserének a magas a hemoglobin_{A1c}-szintben megnyilvánuló zavara, illetve különböző betegségek iránt hajlamot vizsgáltunk. Érdekes módon és a legújabb irodalmi megfontolásokkal összhangban azt találtuk, hogy egyes esetekben a teljes AH8.1 szükséges ahhoz, hogy a vizsgált összefüggés kimutatható legyen, máskor viszont csak egy génszakasznak kell megegyeznie az AH8.1-gyel. Tehát mind a dohányzás, mind a colorectalis carcinoma esetében a marker allélek egymagukban csak kisebb kapcsoltságot mutattak, vagy egyáltalán nem mutattak kapcsoltságot, míg a teljes haplotípus hordozása esetében erős kapcsoltságot találtunk. Ezzel ellentétben, a magas hemoglobin_{A1c}-csúcskoncentráció igen erős asszociációt mutatott mind a RAGE -429C, mind a HLA-DQ2 allélekkel, mind pedig a két allél által alkotott haplotípussal, viszont az AH8.1 más marker alléljeivel nem találtunk kapcsoltságot. Azok az összefüggések, amelyek csak egy AH8.1 marker allél vonatkozásában érvényesek, egyértelműen kizárják az AH8.1 szerepét. Itt vagy maga a géntermék játszik közvetlen szerepet a folyamatban, vagy arról van szó, hogy az adott allél egy másik haplotípus részeként fejt ki a hatását.

Röviden írni szeretnék még a dohányzással kapcsolatos eredményünkről, amely nagy nemzetközi érdeklődést keltett és kollaborációs vizsgálatok is indultak ezzel kapcsolatban, amelyek azonban még nem fejeződtek be. Két kérdés merül fel a megfigyeléssel kapcsolatban. Miért áll fenn kapcsolat éppen az AH8.1-gyel, és miért éppen nőkben? Magyarozatunk (13), melyet kísérletes pszichológusok által publikált eredmények támasztanak alá, a következő. Az MHC régióhoz igen közel van kódolva a szaglási receptorok egy csoportja. Feltételezzük, hogy a 8.1AH olyan szaglási receptorhoz vagy receptorokhoz van kapcsolva, amelyek a dohányfüst a dohányzók által kellemesnek érzett alkotórészeit érzékelik. Ugyanakkor azt is kimutatták,

5. táblázat

KAPCSOLT GÉN-SZAKASZ	TULAJDONSÁG, KÓROS FOLYAMAT VAGY BETEGSÉG	PUBLIKÁCIÓ
Teljes AH8.1	Fokozott kockázat a rendszeres dohányzásra elsősorban nőkben	13
Teljes AH8.1	Fokozott hajlam a colorectalis carcinomára	Tóth ÉK et al, közlésre elküldve
Teljes AH8.1	A kolonizáció jelentős mértékű késletése cysticus fibrosisban	30
RAGE -429C-HLA-DQ2 haplotípus	Magas hemoglobinA1C csúcskoncentráció 1-es típusú diabetesben	31
TNF -308A allél	A lacunaris stroke kifejlődésének csökkent kockázata	32
TNF -308A allél	Myeloma multiplex rizikó csökkenése	Kádár K et al, közlésre eküldve

hogy a nőkben ezek a szaglási ingerek sokkal nagyobb szerepet játszanak a cigarettára való rágyújtásra való készletésében, mint a férfiakban.

Egy sajátos, ún. kópia szám polimorfizmus a centrális MHC régió belül, a C4A/C4B géncsalád

A komplementrendszer a vérplazmában található fehérjékből áll, amelyek egymást meghatározott sorrendben, általában enzimatis reakciók (fehérjehasítás) révén aktiválják. A komplementrendszer veleszületett vagy szerzett zavarai elsősorban a szervezet bakteriális fertőzések elleni védekezőképességét rontják le. A vérplazmában 20 különböző a komplementrendszerhez tartozó fehérjét különböztetünk meg. Ezek egyike a C4, a komplementrendszer negyedik komponense. A C4 speciális tulajdonsága, hogy két gén kódolja, amelyeket C4A-nak és C4B-nek nevezünk, a két gén által kódolt C4 fehérje legtöbb tulajdonságában azonos, de lényeges különbségek is vannak köztük, bár csak 4 aminosavban különböznek egymástól.

Mint már erről szó volt, a C4A és a C4B gének a centrális MHC régióban található, ún. RCCX modulban vannak kódolva. Azért nevezzük az emberi genomnak ezt a rövid szakaszát modulnak, mert a szakasz különböző számban (leggyakrabban 2, nemritkán 1 vagy 3, igen ritkán 4) fordulhat elő, és a modulok (akárhány példányban is vannak jelen) a C4 géneken kívül még három egyéb és egészen különböző funkciójú fehérjét kódoló gént is tartalmaznak.

A moduláris szerkezetnek megfelelően a C4 gének száma és a C4A és C4B gének száma változhat. Ha monomoduláris a szerkezet, akkor egyetlen C4 gén van jelen, amely C4A vagy C4B lehet. Bimoduláris RCCX két C4 génnel jár, leggyakoribb, hogy ezek egyike C4A, a másik C4B, de lehet mindkettő C4A vagy C4B is. Végül, a trimoduláris RCCX-ben két C4A és egy

C4B, vagy két C4B és egy C4A gén lehet található (három egyforma gént eddig még nem találtak) (14, 15).

A C4B kópia szám összefüggése a cardiovascularis betegségek morbiditásával és mortalitásával

E cikkben azokat a másfél évtizedes kutatómunka folyamán nyert eredményeinket szeretnénk bemutatni, amelyek erre a kérdésre kínálnak választ. Megtaláltunk egy olyan a C4 kópiaszám-variáns, amelynek hordozói az egészséges 60 évesnél idősebb populációban háromszor ritkábban fordulnak elő, mint a 45 éves aluli felnőtt kontrollokban, tehát e génavariáns hordozóinak lényegesen kisebb az esélye arra, hogy egészségesen éljék túl középkorú éveiket, mint a nem hordozóknak (16). A továbbiakban ezeket a vizsgálatokat és az eredmények lehetséges magyarázatait írjuk le. Munkacsoportunk megfigyelései az ún. C4BQ0 génavariánsra vonatkoznak. Ez a variáns mai tudásunk szerint azt jelenti, hogy az illető egyén genomjában több C4A, mint C4B gén van jelen, illetve még pontosabban a genomban nem található C4 gén vagy csak egy kópiája van jelen. Számoljuk ki most együtt, hogyan jöhet ez létre, nem felejtve el, hogy a géneink párban fordulnak elő, melyek egyikét anyánktól, a másikat viszont apánktól örököltük (6. táblázat). Mivel ezek egymástól függetlenek, az RCCX modulok száma a két DNS-szálon nagyon különböző lehet. Elméletileg, 22 féle variáció fordulhat elő. Ezek közül 9 féle variáció felel meg a C4BQ0 génavariánsnak (több C4A, mint C4B gén), amelyek közül 6 félélet meg is találtunk az általunk vizsgált minták között. A 9 változat közül 7 van olyan, amelynek az esetében a CB gének száma a genomban 0 vagy 1. Mivel a génszám-meghatározás nagyon bonyolult, és a megbízható módszert (17) csak 2000-ben dolgozták ki, a kutatók többsége még ma is az ún. fenotipizálást használja. Ekkor a vizsgálandó enzimekkel előkezelt plazmamintát elektromos térben megfuttatjuk, és előhívjuk C4 ellenes antitesttel. Csíkokat látunk két (C4A és C4B) régióban, és szemmel vagy géppel összehasonlítjuk a két régióban elhelyezkedő csíkok vastagságát. Ha nincs a C4 régióban csík, de a C4A régióban van, akkor ez a homozigóta C4BQ0-nak (az apai és anyai eredetű kromoszómaszálon is csak C4A gén van jelen) felel meg. Ha viszont mindkét régióban látunk csíkot, de a C4A régióban található vastagabb, mint a C4B régióban lévő, akkor heterozigóta C4BQ0-ról beszélünk. Így végeztük mi is e cikkben szereplő vizsgálatok első részét. Tudjuk azonban, hogy éppen a C4BQ0 esetében a fenotipizálás nagyon megbízható: 77 olyan minta esetében, amelyet a fenotipizálás alapján C4BQ0-nak minősítettünk, a párhuzamosan végzett genotipizálás során 2 kivétellel mindegyikben azt találtuk, hogy a C4A gének száma nagyobb, mint a C4B géneké. (Arason és mtsai, Clin.exp Immunol, 2007, közlésre elfogadva.)

6. táblázat

A C4A és C4B gének lehetséges száma az emberi genomon belül

MODUL SZÁM APAI/ ANYAI VAGY ANYAI/ APAI	C4A GÉN-SZÁM	C4B GÉN-SZÁM	C4A GÉNSZÁM/ C4B GÉNSZÁM ARÁNY		
			C4A=C4B (egyen-súly)	C4A<C4B (C4AQ0)	C4B<C4A (C4BQ0)
1/1	1	1	■	□	□
1/1	2	0	□	□	■
1/1	0	2	□	■	□
1/2	3	0	□	□	■
1/2	0	3	□	■	□
1/2	2	1	□	□	■
1/2	1	2	□	+	□
1/3	3	1	□	□	■
1/3	1	3	□	■	□
1/3	2	2	■	□	□
2/2	4	0	□	□	■
2/2	0	4	□	■	□
2/2	3	1	□	□	■
2/2	1	3	□	■	□
2/2	2	2	■	□	□
2/3	4	1	□	□	■
2/3	1	4	□	■	□
2/3	3	2	□	□	■
2/3	2	3	□	■	□
3/3	4	2	□	□	■
3/3	2	4	□	+	□
3/3	3	3	■	□	□

■ igen, □ nem

A C4B*Q0 allél hordozói sokkal kisebb gyakorisággal találhatók meg az egészséges öregek, mint az egészséges fiatalok között, a C4B*Q0 genotípus hordozóinak cardiovascularis morbiditása és mortalitása lényegesen nagyobb, mint a nem hordozóké

Munkacsoportunk, amely ekkor még csak hazai kutatókból és klinikusokból állt, másfél évtizede vezette be a C4 fenotipizálási eljárást. Előzetes eredményeinket 1989-ben a végleges, 252 fiatal (18-45 éves) és közel 500 idős (>60 éves) egyénben kapott eredményeket 1991-ben közöltük (16) mindkettőt nemzetközi folyóiratban. Azóta elvégeztük a 45-60 év közötti egészséges egyének C4 fenotipizálását is. Lényeges életkori különbséget csak a C4B génben és ennek is csak a C4BQ0 variánsának az esetében találtunk. E génvariáns gyakorisága a fiatal csoportban mért 16%-ról az egészséges 60 éven felüliekben 5,4%-ra csökkent le. A középkorúakban köztes értéket találtunk. A fiatal korcsoportban talált 16%-os gyakoriság megfelel azoknak az értékeknek, amelyet más a kaukázusi népcsoportba tartozó populációkban mértek. (Egészséges idős egyénekben addig még senki sem határozta meg a C4 génvariánsok gyakoriságát.) Hangsúlyozni kell, hogy a vizsgálatban szereplő idős egyének is egészségesek voltak, kiválasztásuk a szigorú Senieur Protocol szerint történt. Ennek a protokollnak a követelményeit csak a valóban egészséges idősök tudják teljesíteni.

Még érdekesebb eredményeket kaptunk akkor, amikor a férfiakat és nőket külön-külön értékeltük. A férfiak esetében igen nagyfokú volt a C4BQ0 variáns gyakoriságának életkori csökkenése: a 45 éven aluliakban talált 17,6%-ról 3,4%-ra, tehát egyötödére csökkent le a C4BQ0 variáns hordozóinak arányszáma, míg a nők esetében sokkal kisebb volt a különbség.

Azt a tényt, hogy a C4BQ0 génvariáns hordozóinak az arányszáma drámaian lecsökkent az egészséges idős emberek csoportjában, csak úgy lehet magyarázni, hogy a hordozók fokozatosan kiszelektálódnak az egészséges népességből. Ez vagy azért következik be, mert meg sem élnek 60. születésnapjukat, vagy ha életben vannak is, már nem egészségesek, nem elégitik ki a Senieur Protocol szigorú kritériumait, és így nem kerülhetnek be az egészséges idősök csoportjába. A szelektáló tényező tehát egy vagy több betegség lehet. Olyan betegség vagy betegségek, amelyek jelentős mértékben felelőssé tehetőek a középkorú egyének korai halálzásáért, amelyek gyakrabban fordulnak elő férfiakban, mint nőkben és amelynek túlélői sem tekinthetők tovább egészségesnek. Legjobban a középkorúak halálzásában igen jelentős szerepet játszó myocardialis infarctus felel meg a hármaskövetelménynek, mivel férfiakban gyakoribb, mint nőkben, és egy olyan egyént, akinek már volt myocardialis infarctusa (bár teljes életet élhet) nem tekintjük már többé a fenti szigorú kritériumok szerint egészségesnek.

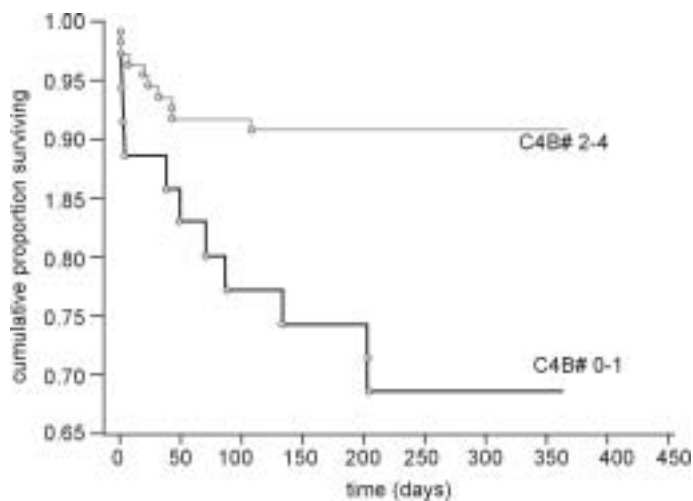
Tehát feltételezésünk szerint a C4BQ0 génvariáns hordozóinak sokkal nagyobb az esélye arra, hogy myocardialis infarctust kapjanak, mint a nem hordozóknak. Ha ez a feltételezés igaz, akkor azonos korú és nemű egészséges egyének és myocardialis infarctusban szenvedő betegek összehasonlításakor nagyobb százalékban kell találnunk C4BQ0 génvariáns hordozókat a betegek, mint a kontrollok között. A következő, 1994-ben a British Medical Journal folyóiratban közölt vizsgálatunkban (19) ezt a feltételezést ellenőriztük.

Összehasonlítottuk a C4BQ0 génvariáns hordozóinak gyakoriságát hatvanhárom 61-80 éves férfi betegben, akik myocardialis infarctus miatt kórházi kezelésre vettek fel, és akiknél a kórházban azt a diagnózist meg is erősítették. Kontrollként 133 azonos korú (61-80 éves) egészséges férfi szolgált. A betegek közül 24 (38%), míg az egészséges kontrollok közül csak 10 (8%) bizonyult C4BQ0 hordozónak. A különbség igen erősen szignifikáns ($p < 0,0001$) volt.

Ezután megvizsgáltuk, hogy a C4BQ0 hordozás befolyásolja-e a betegek rövid távú (a kórházi bent fekvés alatt bekövetkező) halálozását. Drámai különbségeket észleltünk az egyes csoportok között. 6 beteg örökölte mindkét szülőjétől a C4BQ0 génvariánst, közülük 3 meghalt. 8 beteg (21%) halt meg azon 38 beteg közül, akik a génvariáns 1 kópiáját hordozták, míg a C4BQ0-t nem hordozó 137 beteg közül csak 17 (12%) exitált. A különbség ismét szignifikáns ($p = 0,025$) volt. Ezek az eredmények tehát azt mutatták, hogy a C4BQ0 génvariánst hordozó egyének nemcsak hajlamosabbak arra, hogy myocardialis infarctust kapjanak, de ha megbetegednek, rövid távú halálozásuk is lényegesen nagyobb, mint a nem hordozóké.

Egy másik, 2000-ben közölt vizsgálatunk során, amelyet Harcos Péterrel (Szt. Imre Kórház, Neurológiai Osztály) közösen végeztünk, összehasonlítottuk a C4BQ0 génvariáns gyakoriságát 191 fő 60 évnél idősebb stroke-os betegben és 470 fő 60 éven felüli egészséges kontroll egyénben (20). A betegek 11,3%-a, míg a kontrolloknak csak az 5,4%-a hordozta a C4BQ0 génvariánst, a különbség a két csoport közötti különbség extrém módon ($p = 0,0003$) szignifikáns volt.

1994-ben állapotunk meg egy izlandi kollégával, Gudmundur Johann Arasonnal. abban, hogy megvizsgáljuk: az addig publikált eredmények vajon csak Magyarországon érvényesek-e vagy egy másik, nálunk lényegesen gazdagabb országban, Izlandon is, amelynek lakói lényegesen tovább élnek, mint a magyarok. Ezt az elhatározást hosszú szervezőmunka, majd a közös vizsgálatok kiértékelése követte, amelyek újabb korszerű módszerekkel végzett vizsgálatokkal folytatódtak. Ezek ma is tartanak. Eddig két publikált eredmény született a vizsgálatokból (21) (Arason et al Clin exp Immunol in press). Az elsőben az egészséges izlandi populáció különböző korcsoportjaiban végzett komplex genetikai vizsgálatokról számoltunk be. Az eredmények arra mutattak, hogy a magyar populációhoz ha-



2. ábra

A genomjukban 0 vagy csak 1 C4B gént hordozók rövid távú túlélése AMI után lényegesen rosszabb, mint magasabb (2-3) C4B gén kópia számú betegeké. (Blaskó és mtsai, közlésre elküldve) Cox regressziós analízis, $p=0.0015$

sonlóan, Izlandon is jelentősen csökken az egészséges idősök között a C4BQ0 génvariáns hordozóinak az arányszáma. 87/365 (23,8%) 17-54 éves, de csak 3/55 (5,5%) 55-74 éves egészséges izlandi hordozta ezt a génvariánst. Az izlandi populációban azonban nem tudtuk reprodukálni azt a hazai megfigyelést, hogy a C4BQ0 hordozók életkorral párhuzamos kiszelektálódása lényegesen nagyobb mértékű a férfiak, mint a nők között.

A további, izlandi és magyar betegekből és kontroll egyénekben végzett vizsgálatok (Arason és mtsai, Clin. exp Immunol, 2007, közlésre elfogadva) is teljes mértékben megerősítették, de ki is egészítették az először a magyar populációban talált eredményeket. Az izlandi 55 évnél idősebb koszorúérbetegekben is többszöröse volt a C4BQ0 génvariáns hordozóinak a gyakorisága a hasonló korú egészséges emberekben talátnál. Azonban ez a különbség csak azoknak a betegeknek az esetében volt kimutatható, akik a vizsgálat idején is még dohányoztak, illetve 3 évnél kevesebb ideje szoktak le a dohányzástól.

Ezután 143 myocardialis infarctusban megbetegedett izlandi beteg sorsát követtük. Ezt vizsgálatot már a munkacsoportunk által újonnan kidolgozott, real time PCR-en alapuló módszerrel (22) végeztük; azokat tekintettük C4BQ0 hordozóknak, akiknek a genomjában 0 vagy 1 C4B gén volt jelen (2. ábra). Azt találtuk, hogy a C4BQ0 génvariáns hordozóinak az esélye arra, hogy az infarctus kezdete utáni egy éven belül meghaljanak, lényegesen nagyobb, mint a nem hordozóké. Ez az összefüggés azonban a dohányzástól független volt.

A kapott összefüggések lehetséges magyarázataira irányuló vizsgálataink

Így tehát két erőteljesen különböző életszínvonalú országban, két teljesen más eredetű kaukázusi populációban is egybehangzó eredményeket kaptunk, amelyek szerint a C4BQ0 génvariáns hordozása jelentősen

csökkenti annak az esélyét, hogy valaki megélje, ill. egészségesen élje meg idős korát. A nagy és minden további kutatás szempontjából döntő jelentőségű kérdés az, hogy hogyan lehet ezt megmagyarázni.

Három, egymást ki nem záró hipotézis vehető fel magyarázatként.

1. Több vizsgálat is alátámasztja, hogy a C4BQ0 génvariáns hordozóiban nem működik olyan jól a komplementrendszer, mint azokban, akik ugyanannyi C4A, mint C4B gént hordoznak. Ezeket a vizsgálatokat azonban nem mindig sikerült megerősíteni és az észlelt különbségek inkább kismértékűek voltak. Teljes szérummal végzett funkcionális vizsgálatokban sokszor nem is voltak ezek a különbségek kimutathatók (13, 23). A másik probléma az, hogy csaknem minden adat, amely a komplement rendszer és a myocardialis infarctus vagy a stroke közötti kapcsolatra vonatkozik, arra mutat, hogy a komplement aktiválódása elősegíti, és nem gátolja ezeknek a betegségeknek a keletkezését és súlyosbodását.
2. Elvileg az is elképzelhető, hogy a C4BQ0 az AH8.1-hez tartozó C4A*Q0-hez hasonlóan egy kiterjesztett haplotípus része. Ha a C4BQ0 egy ilyen ősi kiterjesztett haplotípus része, akkor lehetséges, hogy nem is maga a génvariáns, hanem egy vele együtt öröklődő, esetleg tőle távol lévő gén allélje lenne az észlelt jelenségekért felelős. A már említett családvizsgálat keretében ezt a lehetőséget is megvizsgáltuk. A 7. táblázat A része a C4A*Q0 hordozók (0 C4A gén a haplotípusban), a B része pedig a C4BQ0 hordozók (0 C4B gén a haplotípusban) kiterjesztett haplotípusait mutatja. Mint látható, a C4A*Q0 genotípus csaknem mindig az AH8.1 marker alléljeivel öröklődik együtt. Ezzel ellentétben a C4BQ0 hordozók között egyetlen egy ismétlődő haplotípus sem található. Tehát a C4BQ0-t tartalmazó haplotípusok egyikének sem olyan nagy a

gyakorisága, hogy ez a C4BQ0 hordozók nagy részét érintő összefüggéseket magyarázhatná.

3. Végül van még egy magyarázat, amely a legvalószínűbbnek látszik, noha a többi, eddig felsorolt magyarázat sem vehető el teljesen. Az RCCX modulon belül a C4B-vel szomszédos gén, a CYP21 a 21-hidroxiáz enzimet kódolja. Feltételezhető, hogy azokban az egyénekben, akik a C4BQ0 genotípust hordozzák (tehát csak az egyik kromoszómájukon vagy egyikén sincs C4B gén jelen), a CYP21 génben aránylag sok mutáció fordul elő. Ha legalább két ilyen mutációt örököl valaki a szüleitől, az súlyos, sokszor az életet veszélyeztető betegséggel (congenitalis adrenalis hypoplasia, vagyis a mellékvese veleszületett alulműködése) jár együtt. Az biz-

tos, hogy az egyetlen mutáció hordozása, azaz az ún. heterozigóta állapot nem jár együtt az enzimműködés olyan durva zavarával, melynek már betegség kialakulása lehet a következménye. Azonban több adat arra mutat, hogy ez az állapot kisebb mértékű, esetleg csak az élet kritikus szakaszaiban manifesztálódó enzim aktivitási zavarokat idézhet elő (24, 25). Ismert ugyanis, hogy a 21-hidroxiáz enzim a szteroid-anyagcsere kulcsenzimje. Ha nem működik megfelelően, akkor a kritikus egészségi állapotokban lévő betegekben nem következik be az egyes szteroid mellékvese kéreg hormonok szintjének emelkedésében is megnyilvánuló adaptív válasz, amely ennek a kritikus helyzetnek a megoldásához szükséges. Ha az adaptációs válasz nem zaj-

7. táblázat

A családvizsgálatban talált haplotípusok összefüggése a C4A*Q0 (0 C4A gén) és a C4B*Q0 (0 C4B gén) genotípussal. Az azonos alleleket azonos színek jelölik

HAPLO-TÍPUS	HLA-A	HLA-B	HLA-C	RAGE-429 (C>T)	HSP70-2-1 267 8A>g)	LTA-257 (G>A)	HLA-DQ	HLA-DR
A								
1a	24	8	7	T	G	A	2	3
2c	1	8	7	C	A	A	2	3
3b	26	39	4				5	16
5c	2	49	7	C	A	G	7	11
6c	24	7		C	G	A	5	7
9b	1	8	7	T	G	A	2	3
16b	1	8	7	C	G	G	5	16
16c	3	8	7	T	G	G	2	3
18d	1	8	7	T	G	A	2	3
22b	1	8		T	G	G	2	3
23b	1	8		T	G	G	2	3
23d	3	8	7	T	G	G	2	3
25b	29	44	2	C	G	A	2	3
25d	1	8		T	A	G	2	3
B								
3d	26	39	4				5	16
5b	24	51	6	C	A	A	7	13
6c	31	44		C	A	A	6	16
7a	31	27	2	C	A	A	4	8
8a	25	18		C	G	A	5	1
14c	31	51		C	A	G	5	1
15a	2	35	4	C	A	G	5	1
17a	2	35		C	G	A	7	1
19c	11	44		C	G	A	6	13
26b	24	55	3	C	A	A	5	16
26c	32	25	2	C	A	A	7	12

lik le megfelelő mértékben, akkor annak az esélye, hogy a beteg meghal, sokszorosára nő (26). A gyengébb 21-hidroxiáz működés pedig jelentős mértékben megnöveli a cardiovascularis morbiditás egyik jól ismert rizikófaktorának, a magas IL6-szintnek a kialakulását is .

4. A fenti gondolatmenetben egy láncszem hiányzik. Semmilyen adattal nem rendelkezünk arról, hogy a C4B*Q0 genotípus hordozóiban gyakoribbak-e a 21-hidroxiáz enzim zavarai, mint a nem hordozókban. E hiányzó láncszemnek a pótlásán dolgozunk ma is. Gyapay Gáborral (Genescope, Paris) együttműködésben közel 100 egészséges egyén CYP21 génjét szekvenáltuk meg. A vizsgált egyének egyharmadában a C4A, másik egyharmadában pedig a C4B gének száma volt a magasabb, a többiben pedig azonos kópiaszámban fordult elő a kétféle C4 gén,. Az eredmények feldolgozása még folyamatban van, az előzetes eredmények azonban biztatóak.

Irodalom

1. Kumanovics A, Takada T, Lindahl KF: Genomic organization of the mammalian MHC. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:629-657.
2. Gruen JR, Weissman SM: Human MHC class III and IV genes and disease associations. *Front Biosci* 2001; 6:D960-972.
3. Alper CA, Larsen CE, Dubey DP, Awdeh ZL, Fici DA, Yunis EJ: The haplotype structure of the human major histocompatibility complex. *Hum Immunol* 2006; 67:73-84.
4. Dawkins R, Leelayuwat C, Gaudieri S et al: Genomics of the major histocompatibility complex: haplotypes, duplication, retroviruses and disease. *Immunol Rev* 1999; 167:275-304.
5. Yunis EJ, Larsen CE, Fernandez-Vina M et al: Inheritable variable sizes of DNA stretches in the human MHC: conserved extended haplotypes and their fragments or blocks. *Tissue Antigens* 2003; 62:1-20.
6. Sanchez-Mazas A, Djoulah S, Busson M et al: A linkage disequilibrium map of the MHC region based on the analysis of 14 loci haplotypes in 50 French families. *Eur J Hum Genet* 2000; 8:33-41.
7. Ahmad T, Neville M, Marshall SE et al: Haplotype-specific linkage disequilibrium patterns define the genetic topography of the human MHC. *Hum Mol Genet* 2003; 12:647-656.
8. Walsh EC, Mather KA, Schaffner SF et al: An integrated haplotype map of the human major histocompatibility complex. *Am J Hum Genet* 2003; 73:580-590.
9. Miretti MM, Walsh EC, Ke X et al: A high-resolution linkage-disequilibrium map of the human major histocompatibility complex and first generation of tag single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2005; 76:634-646.
10. Dorak MT, Shao W, Machulla HK et al: Conserved extended haplotypes of the major histocompatibility complex: further characterization. *Genes Immun* 2006; 7:450-467.
11. de Bakker PI, McVean G, Sabeti PC et al: A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. *Nat Genet* 2006; 38:1166-1172.
12. Aly TA, Eller E, Ide A et al: Multi-SNP analysis of MHC region: remarkable conservation of HLA-A1-B8-DR3 haplotype. *Diabetes* 2006; 55:1265-1269.
13. Fust G, Arason GJ, Kramer J et al: Genetic basis of tobacco smoking: strong association of a specific major histocompatibility complex haplotype on chromosome 6 with smoking behavior. *Int Immunol* 2004; 16:1507-1514.
14. Yu CY: Molecular genetics of the human MHC complement gene cluster. *Exp.Clin.Immunogenet.* 1998; 15:213-230.
15. Yu CY, Chung EK, Yang Y et al: Dancing with complement C4 and the RP-C4-CYP21-TNX (RCCX) modules of the major histocompatibility complex. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2003; 75:217-292.
16. Kramer J, Fulop T, Rajczyk K, Nguyen AT, Fust G: A marked drop in the incidence of the null allele of the B gene of the fourth component of complement (C4B*Q0) in elderly subjects: C4B*Q0 as a probable negative selection factor for survival. *Hum Genet* 1991; 86:595-598.
17. Blanchong CA, Zhou B, Rupert KL et al: Deficiencies of human complement component C4A and C4B and heterozygosity in length variants of RP-C4-CYP21-TNX (RCCX) modules in caucasians. The load of RCCX genetic diversity on major histocompatibility complex-associated disease. *J Exp Med* 2000; 191:2183-2196.
18. Kramer J, Gyodi E, Fust G: Usefulness of densitometry in typing of human complement component C4. *Immunogenetics* 1989; 29:121-123.
19. Kramer J, Rajczyk K, Hegyi L et al: C4B*Q0 allotype as a risk factor for myocardial infarction. *BMJ* 1994; 309:313-314.
20. Kramer J, Harcos P, Prohaszka Z et al: Frequencies of certain complement protein alleles and serum levels of anti-heat-shock protein antibodies in cerebrovascular diseases. *Stroke* 2000; 31:2648-2652
21. Arason GJ, Bodvarsson S, Sigurdarson ST et al: An age-associated decrease in the frequency of C4B*Q0 indicates that null alleles of complement may affect health or survival. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1010:496-499.
22. Szilagyi A, Blasko B, Szilassy D, Fust G, Sasvari-Szekely M, Ronai Z: Real-time PCR quantification of human complement C4A and C4B genes. *BMC Genet* 2006; 7:1
23. Varga L, Alper CA, Zam Z, Fust G: Decreased inhibition of immune precipitation by sera with the C2 B allotype. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 59:65-71.
24. Ligtenberg JJ, Zijlstra JG: The relative adrenal insufficiency syndrome revisited: which patients will benefit from low-dose steroids? *Curr Opin.Crit Care* 2004; 10:456-460.
25. Admoni O, Israel S, Lavi I, Gur M, Tenenbaum-Rakover Y: Hyperandrogenism in carriers of CYP21 mutations: the role of genotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:645-651.
26. Fantidis P, Perez DP, Fernandez-Ortiz A et al: Morning cortisol production in coronary heart disease patients. *Eur. J. Clin. Invest* 2002; 32:304-308.
27. Lowe GD, Rumley A, et al: Interleukin-6, fibrin D-dimer, and coagulation factors VII and XIIa in prediction of coronary heart disease. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2004; 24:1529-1534.
28. Price P, Witt C, Allcock R et al: The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol. Rev.* 1999; 167:257-274.
29. Candore G, Lio D, Colonna RG, Caruso C: Pathogenesis of autoimmune diseases associated with 8.1 ancestral haplotype: effect of multiple gene interactions. *Autoimmun. Rev.* 2002; 1:29-35.
30. Laki J, Laki I, Nemeth K et al: The 8.1 ancestral MHC haplotype is associated with delayed onset of colonization in cystic fibrosis. *Int Immunol* 2006; 18:1585-1590.
31. Laki J, Kiszal P, Vatay A et al: The HLA 8.1 ancestral haplotype is strongly linked to the C allele of -429T>C promoter polymorphism of receptor of the advanced glycation endproduct (RAGE) gene. Haplotype-independent association of the -429C allele with high hemoglobin(A1C) levels in diabetic patients. *Mol Immunol* 2007; 44:648-655.
32. Harcos P, Laki J, Kiszal P et al: Decreased frequency of the TNF2 allele of TNF-alpha -308 promoter polymorphism is associated with lacunar infarction. *Cytokine* 2006; 33:100-105.

Új eredmények a prolaktin- elválasztás fiziológiás szabályozásában és a homeosztázist érintő egyes állapotok szempontjából patkányokban

New aspects of the physiological regulation of prolactin secretion in certain homeostatic states in rats

ÖSSZEFOGLALÁS A prolaktin (PRL) az agyalapi mirigy elülső lebenyének mammotrop sejtjei által termelt és kiválasztott polipeptid hormon. Emlősökben a laktációban játszott szerepén túl a prolaktin részt vesz számos egyéb folyamatban, mely során az egyik legjelentősebb szerepet játssza az élő szervezet homeosztázisának fenntartásában. A PRL-elválasztás fő fiziológiai szabályozója a mediobasalis hypothalamusban termelődő dopamin (DA), de az utóbbi évek kutatásai során több, a PRL-elválasztást serkentő és gátló anyagot is kimutattak. Ezen anyagok jelentős része a hypothalamicus paraventricularis és arcuatus magban termelődik. A PRL-szekréció leghatásosabb fiziológiás stimulusa a kölykök által kifejtett szopási inger. Az ennek közvetítésében részt vevő agyi struktúrákról napjainkig csak kevés adat állt rendelkezésre. Ez az áttekintés magában foglalja a hypothalamus DAerg és L-DOPAerg neuronjait, azok szerepét a PRL-elválasztás szabályozásában, továbbá a PRL-elválasztást gátló és serkentő főbb faktorok hatásmechanizmusainak összefoglalását patkányban, valamint a közti-hátsó lebenyből izolált új DA metabolit, az R-salsolinol, lehetséges szerepét a tónusos DA ürítés szabályozásában. A cikkben közölt eredmények humán vonatkozásainak tanulmányozásához további kísérletekre van szükség.

KULCSSZAVAK prolaktin, szopási stimulus, dopamin, stressz, salsolinol

SUMMARY Prolactin (PRL) is a polypeptide hormone that is synthesised in and secreted from the mammotropes of the anterior pituitary gland. In mammals PRL not only subserves multiple roles during lactation but it also plays an essential role in the general homeostasis of the organism. The mediobasalis hypothalamic dopaminergic system is the main physiological regulator of PRL secretion, however in the last few years several prolactin releasing and inhibiting factors have been postulated. Significant part of these factors is synthesised in the hypothalamic paraventricular and arcuate nuclei. Suckling stimulus of pups is the most effective physiological stimulus of PRL secretion. The information on the brain structures involved in this reflex is fairly limited. This review discusses the role of the hypothalamic dopaminergic and L-DOPAergic neurons in the control of PRL; the mechanism of action of the main PRL releasing and inhibiting factors in rats; and the possible role of R-salsolinol, recently isolated dopamine (DA) metabolite from the neuro-intermediate lobe of the pituitary gland, in the regulation of tonic the DA release. Our presented data and mechanisms are based on animal experiments.

KEY WORDS prolactin, suckling stimulus, dopamine, stress, salsolinol

**Bodnár Ibolya
Oláh Márk
Losonczi Veronika**

Semmelweis Egyetem –
MTA
Neuromorfológiai és
Neuroendokrinológiai
Kutatócsoport,
Humánmorfológiai és
Fejlődésbiológia Intézet

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Bodnár Ibolya
Semmelweis Egyetem
Humánmorfológiai és Fej-
lődésbiológiai Intézet
1094, Budapest,
Túzóltó u. 58.
e-mail:
bodnar@ana2.sote.hu

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A szerzők köszönettel tartoznak a Neuroendokrin Kutatócsoport szakmai vezetőjének Dr. Halász Béla Professzor Úrnak, a Sejt-és Molekuláris Neuroendokrin Laboratórium munkatársainak: Dr. Nagy M. György Professzor Úrnak, Dr. Bánky Bulcsúnénak, illetve Salamon Antalné, Mészáros Mária és Balázs Istvánné asszisztenseknek szakmai tanácsaikért és a kísérleti munkában nyújtott gyakorlati segítségükért.

A prolaktin szintézise és elválasztása

Az agyalapi mirigy elülső lebenyében lévő laktotrop sejtek morfológiája és funkcionális heterogenitása

A prolaktint (PRL) termelő elülső lebenyi sejteket eredetileg fénymikroszkópos vizsgálatok során, hagyományos festési technikák segítségével írták le. A laktotropon vagy mammotropok, a vizsgált állatok nemétől és fiziológiás állapotától függően, az elülső lebenyi sejtek

20–50%-át alkotják. Későbbi vizsgálatokban, fajspecifikus PRL antitesteket használva, az immuncitokémia módszerével egyértelműen azonosították a laktotrop sejteket egérben, patkányban és emberben. Fejlődésük a laktotrop sejtek a Pit-1 függő hypophysealis sejtvonalból származtathatók, a somatotrop és thyrotrop sejtekhez hasonlóan (1).

A PRL-t termelő sejtek morfológiája és az elülső lebenyben belüli eloszlását legrészletesebben patkányokban írták le. A PRL-sejtek megtalálhatók az elülső lebeny teljes tömegében, de főként annak lateroventralis részén helyezkednek el. Ez a terület a közti-hátsó lebennyel határos. A sejtek alakja heterogén, lehet szögletes, ovális vagy kerek. A laktotrop sejtek a szekréciós granulomok nagyságában és hormontartalmában, illetve a bennük található immunreaktív PRL és PRL-mRNS mennyiségében is különbözhetnek egymástól (1).

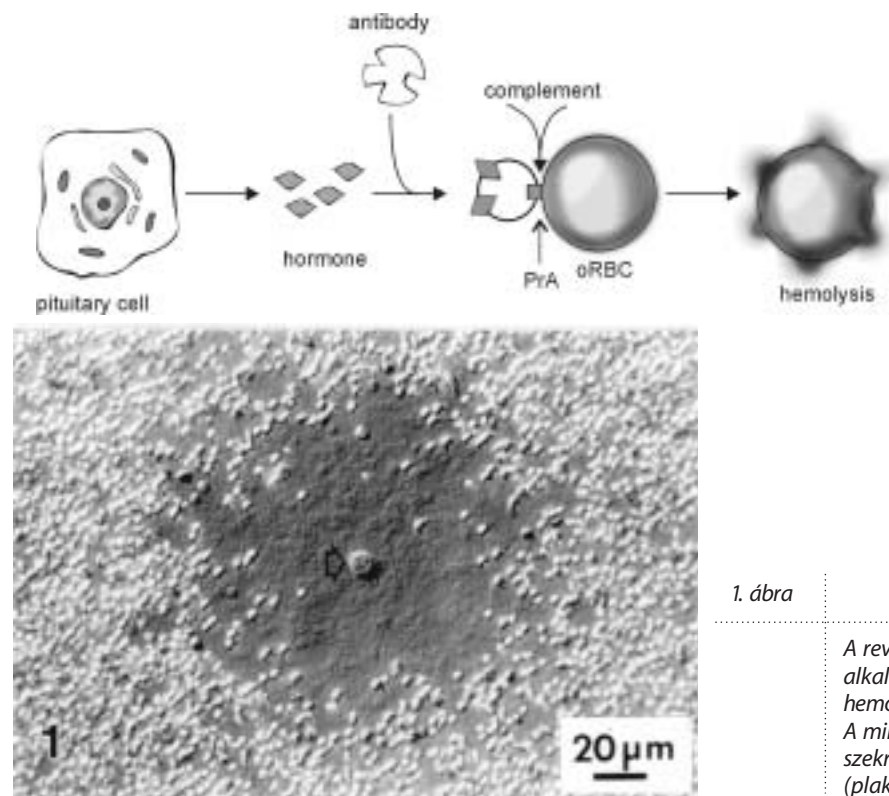
A morfológiai heterogenitás mellett a laktotrop sejtek funkcionális heterogenitást is mutatnak. A reverz (fordított) hemolitikus plak assay módszerének (1. ábra) kifejlesztése lehetővé tette a laktotrop sejtek funkcionális sokféleségének pontosabb leírását. A PRL nagyrészt az agyalapi mirigy meghatározott sejtípusában, a laktotropokban termelődik. Egy része azonban olyan átmeneti sejtpopulációból, az ún. szomatomammotropokból is származhat, amelyik mind PRL-t mind növekedési hormont képes termelni (2). Ezek a bifunkcionális sejtek az újszülött patkányok agyalapi mirigyében túlsúlyban vannak és ösztrogén hatására képesek

laktotrop fenotípusú sejtekké differenciálódni (3). A mammotrop sejtek száma a terhesség végén és a korai laktáció idején jelentősen nő.

A laktotropok funkcionális heterogenitása a sejtek szekréciós válaszkészségében mutatkozik meg leginkább. Az elülső lebeny ún. külső zónájában elhelyezkedő sejtek fokozott válaszkészséget mutatnak a thyrotroph releasing hormon (TRH) iránt, míg a közti lebeny szomszédságában elhelyezkedő, ún. belső zóna sejtjei TRH hatására alig fokozzák hormonleadásukat. A DA-ra érzékeny laktotrop sejtek viszont jóval nagyobb arányban találhatóak a belső zónában (4). A két zóna sejtjei a szopási inger hatására megváltoztatják számos hypothalamicus faktorról válaszkészségüket. Ebből az is következik, hogy feltehetőleg különbözőképpen vesznek részt a szopási ingerre bekövetkező PRL-válaszban is. A laktotrop sejteknek ez a funkcionális sokfélesége, az előbbieken leírtakon kívül még a PRL gén transzkripciójának és a PRL-eltávolítás más paramétereinek különbözőségében is megmutatkozik.

Prolaktinszintézis az agyalapi mirigyen kívül

PRL-immunreaktivitás a központi idegrendszer számos területén kimutatható, így a nagyagyban (agykéreg, hippocampus, amygdala, septum területein), az agytörzsben, a kisagyban, a gerincvelőben, illetve a circumventricularis szervek területén. Patkányban a hypothalamuson belül a dorsomedialis, a ventromedialis, supraopticus és paraventricularis magokban is



1. ábra

A reverz hemolitikus plak assay-ben alkalmazott antitest által kiváltott hemolízis módszerének magyarázata. A mikroszkópos felvételen egy PRL-t szekretáló sejt körüli hemolitikus zóna (plakk) látható.

megtalálható a PRL (1). Az utóbbi idők vizsgálataiban kimutatták, hogy a hypothalamicus és hypophysealis PRL elsődleges kémiai szerkezete megegyezik (5). A központi idegrendszerben termelődő PRL hatásának pontos mechanizmusa napjainkban azonban még nem ismert.

A patkányplacentában is termelődik számos prolaktinszerű molekula, amelyek szerkezeti hasonlóságot mutatnak a hypophysealis PRL-nal. Ezek az ún. placentalis laktogének vagy prolaktinszerű fehérjék. A deciduasejteken is termelődik PRL, amely patkányban szerkezetileg egy kissé különbözik a hypophysisben termelődő hormontól. Ez utóbbinak elválasztása érthető módon független a hypothalamicus PRL serkentő, illetve gátló faktoroktól. Fiziológiás jelentősége ma még nem ismert (1).

Az immunrendszerben a lymphocyták, illetve a csecsemőmirigy, valamint a lép immunkompetens sejtjei is képesek a hypophysealis PRL-hoz hasonló szerkezetű PRL szintézisére, melynek funkciója napjainkban is igen intenzív kutatás tárgya (1).

Prolaktin és laktáció

A PRL az emlőmirigy növekedésében és fejlődésében, a tejtermelés megindításában és fenntartásában alapvető fontosságú hormon. PRL, illetve PRL-receptor génhiányos egerekben az emlőmirigy fejlődése abnormális, az állatok tejtermelésre nem képesek (6). A terhesség alatti hypophysiseltávolítás után a tejtermelés nem indul meg. Ugyanakkor a PRL-t tartalmazó elülső lebenyi kivonat átlérhes nyulakban laktációt indukál. A tejtermelés során a PRL serkenti egyes aminosavak felvételét; a tejfehérjék (kazein és α -laktalbumin), a tejcukor és a tejben lévő zsírsavak termelését, valamint a glükóz felvételét.

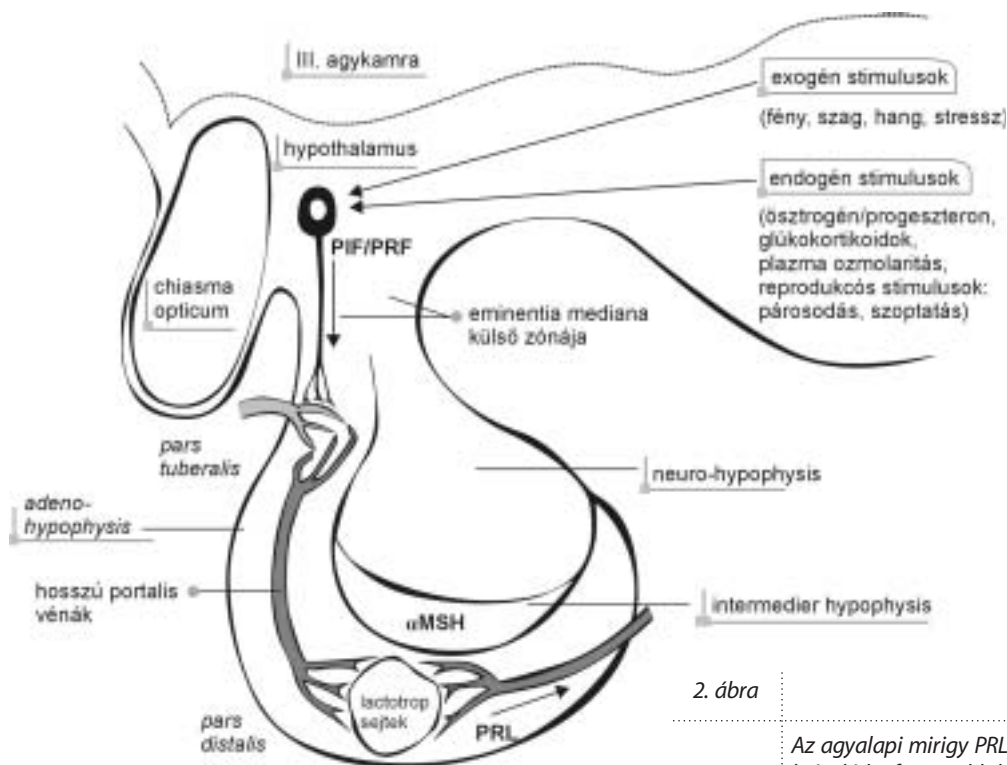
Emlősökben a kölykök által kifejtett szopási inger a PRL-elválasztás legfontosabb és leghatásosabb fiziológiai ingere. Ha a laktáló anyákat elválasztjuk kölykeiktől, a PRL-szekréció azonnali és csaknem teljes mértékű gátlását figyelhetjük meg. A plazma-PRL-szint az egész elválasztási (szeparációs) periódus alatt igen alacsony szinten marad (7). Ha az elválasztás végén a kölyköket visszahelyezzük az anyákhoz („szoptatási” modell), akkor egy azonnali PRL-ürítés indul meg, melynek hatására az anyaállatban a vér PRL-szintje már néhány perc múlva jelentősen emelkedni kezd, majd 10-15 percen belül elérve egy maximális értéket, az intenzív szopási inger ideje alatt emelkedett szinten marad. A szoptatás befejezése után a plazma-PRL-szint a laktáló állatra jellemző bazális értékre csökken (8). E neuroendokrin reflexválasznak minden szempontból egyik kritikus mozzanata az elválasztási periódus hossza. Ha az anyákat túl hosszú időre választjuk el a kölykeiktől, amely patkány esetében kb. 16 óra, a fenntartott reflex mechanizmusok a szopási stimulusra

érzékletlenné válnak (9). A szopás által kiváltott PRL-válasz ezen kívül még a szopási stimulus intenzitásától és a laktációs perióduson belüli időponttól is függ. A hypophysisből felszabaduló PRL mennyisége arányos a szopási stimulus erősségével, amely a kölykök létszámának függvénye (10).

A szopási ingerre létrejött elektromos jel az emlőbimbó, illetve a környező bőr mechanoreceptoraitól a gerincvelőbe, onnan az agytörzsön keresztül a hypothalamusba jut. *Tindal és munkatársainak* vizsgálatai rámutattak, hogy a szopási inger neurális üzenetét közvetítő felszálló idegi útvonal a középagyból egy meglehetősen diffúz területen lép be a hátulsó hypothalamus területére, amely a tractus spinothalamicus mellett valószínűleg magába foglalja a fasciculus longitudinalis dorsalist is (11). Munkacsoportunk közelmúltban befejezett vizsgálatai kimutatták, hogy e pálya kétoldali megszakítása a hypothalamus hátsó szintjében felfüggeszti a szopási ingert követő plazma-PRL-szint emelkedést. A féloldali hátsó metszés (deafferentáció) viszont csak csökkenti a PRL-választ. Ez egyértelműen arra utal, hogy a hátsó hypothalamus szintjében a féloldali felszálló idegpályák épsége nem elégséges a szopási stimulus által kiváltott ingerületi jelnek a hypothalamusba történő közvetítéséhez (12). A hypothalamusban az ingerület humorális válasszá alakul át, melynek során megváltozik bizonyos hypothalamicus neuronok, neuroncsoportok által termelt, a PRL-elválasztást gátló (prolactin inhibiting factor, PIF), illetve serkentő faktorok (prolactin releasing factor, PRF) elválasztása. Ennek eredményeként a hypophysisből a PRL ürítése fokozódik.

A hypophysealis prolaktin elválasztásának szabályozása

A PRL szekrécióját a külső és belső környezet változásai folyamatosan befolyásolják, szabályozzák. A PRL-szekréciót kiváltó fiziológiai ingerek közül a legfontosabbak és a legtöbbet tanulmányozottak a szopási inger, a stressz és a megemelkedett ovariális szteroidszint (főleg az ösztrogén) okozta PRL-elválasztás fokozódás (2. ábra). Ezen ingerek hatásában (nagyság, időtartam) számos különbség van, és jelentősen eltérnek a szervezet homeosztázisában játszott szerepük, illetve jelentőségük tekintetében is. Mai ismereteink szerint, ennek megfelelően a szabályozó mechanizmusok is több ponton különböznek. Azonban közös bennük az, hogy e stimulusok nagy része a hypothalamuson keresztül fejt ki hatását, ahol PRF-ek és PIF-ek felszabadulását befolyásolják. Emlősökben a hypophysis PRL szekréciójának hypothalamicus szabályozása dominánsan gátló jellegű. Ugyanakkor a hypothalamus részt vesz a PRL-elválasztás serkentésének szabályozásában is, amely a gátló hatások kikapcsolásával és/vagy a beérkező stimuláló hatások felerősítésével érhető el.



2. ábra

Az agyalapi mirigy PRL-elválasztását befolyásoló legfontosabb külső és belső környezeti hatások

A prolaktinrelválasztást gátló faktorok

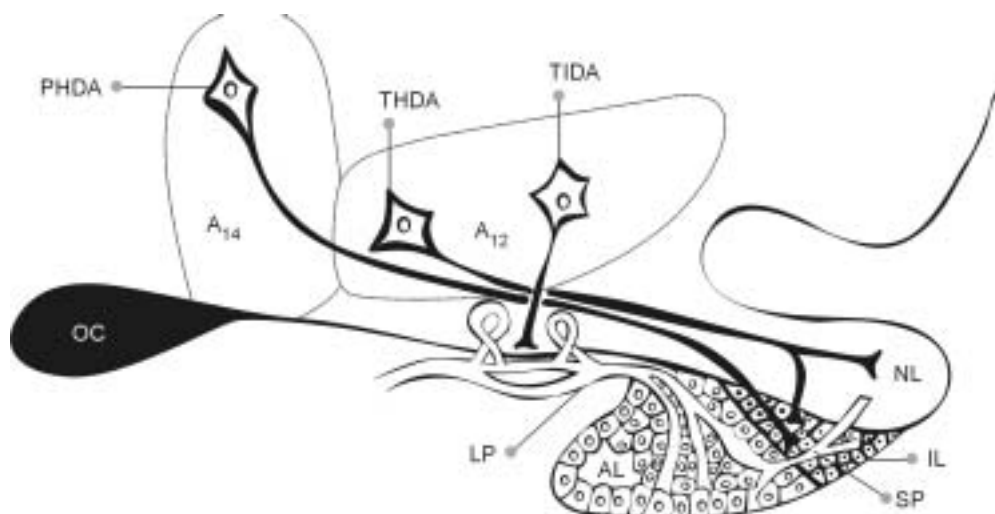
A ma általánosan elfogadott nézet szerint a laktotrop sejtek spontán és magas szekréciónal aktivitással rendelkeznek, így a PRL-elválasztás hypothalamicus tónusos gátló hatása elengedhetetlen feltétele az ún. bazális PRL-ürítésnek. Ezt a megállapítást több megfigyelés is alátámasztja. A hypophysis és a mediobazális hypothalamus közötti kapcsolat sebészi megszüntetése után (nyélátvágással vagy az eminentia mediana sértésével) a plazma-PRL-koncentráció folyamatosan növekedve egy hét után maximális szintet ér el (13). A PRL-szekréciónal magas szintre áll be akkor is, ha a hypophysis elülső lebenyét olyan helyre transzplantáljuk, ahol nincs érrendszeri, illetve idegi összeköttetés a hypothalamusszal (pl. vesetok alá). In vitro sejt kultúrában is igen magas az agyalapi mirigy sejtjeinek PRL elválasztása (14).

A **dopaminnak** a PRL-termelésre és elválasztásra kifejtett gátló hatását bizonyítja, hogy a catecholamin-metabolizmust befolyásoló szerek a PRL-szekréciónal is jelentősen megváltoztatják. Továbbá fontos tény, hogy a DA magas koncentrációban van jelen az eminentia medianában és a hosszú portalis erekben is (15, 16). A DA-receptorcsalád D_2 -alosztályába tartozó receptorok megtalálhatóak az agyalapi mirigy sejtjeinek felszínén (17).

A hypophysis működését befolyásoló DAerg neuronok a hypothalamicus nucleus periventricularis (A14

catecholaminerg sejtcsoport) és a nucleus arcuatus (A12 catecholaminerg sejtcsoport) területén helyezkednek el. Ez a két neuronális sejtcsoport három, egymástól mind morfológiailag mind funkcionálisan elkülönülő rendszerre osztható. A periventriculohypophysealis DAerg (PHDA) neuronok a hypothalamus elülső, periventricularis részében helyezkednek el és az agyalapi mirigy közti lebenyében végződnek. Ezek a neuronok a közti lebenyben termelődő α -melanocytastimuláló hormon (α MSH) szabályozásában vesznek részt (18). A második csoportba tartozó neuronok a nucleus arcuatus rostralis részében találhatóak, és mind a közti mind a hátsó lebenybe vetülnek. Ezek az idegsejtek alkotják az ún. ozmoszenzitív tuberohypophysealis DAerg rendszert (THDA) (19). A tuberoinfundibularis DAerg (TIDA) rendszert alkotó neuronok a nucleus arcuatus középső és hátsó részében helyezkednek el, és az eminentia mediana külső zónájába végződnek. Innen a DA, bekerülve a hosszú portalis erekbe, eléri az agyalapi mirigy sejtjeit. Az e sejtek által termelt DA a PRL általánosan elfogadott hypothalamicus szabályozója (15). A 3. ábrán láthatók a különböző elhelyezkedésű és lefutású DAerg neuronok fent említett csoportjai.

A DA bioszintézisben a szintézis „sebességét” meghatározó lépés az L-DOPA (L-3,4-dihidroxifenilalanin) képződése a neuronok által felvett tirozinból. Ezt a lépést a tirozin-hidroxiláz (TH) enzim katalizálja. A keletkezett L-DOPA-t ezután az aromás-aminosav-dekar-



3. ábra

A hypophysis működését befolyásoló hypothalamicus DAerg neuronok elhelyezkedése. LP: hosszú portális erek, SP: rövid portális erek, NL: hátsó lebeny, IL: közti lebeny

boxiláz (AADC) enzim alakítja át DA-vá. A DA és az L-DOPA immunreaktivitás eltérő eloszlást mutat, amelynek alapján feltételezhető egy olyan neuronális rendszer megléte, amely csak TH-t tartalmaz, de AADC-t nem. Ezek a neuronok így DA helyett csak L-DOPA termelésére képesek (20). Az immunhisztokémiai vizsgálatok egyértelműen megmutatták mindkét enzim és a DA jelenlétét is a PHDA, THDA és a TIDA neuronokban, de ez utóbbinak csupán egyik, dorsomedialis részében. A DA transzporter mRNS-t is csak ezen neuronokban mutatták ki (21). Ezek az idegsejtek tehát végtermékként DA-t termelnek. Ugyanakkor a TIDA neuronrendszer ventrolateralis részében csak TH immunreaktivitás találtak, DA és AADC immunpozitivitást nem. Az itt elhelyezkedő TH immunpozitív sejtek tehát csak L-DOPA szintézisére képesek. Ezen megfigyelések alapján feltételezhető, hogy az L-DOPA, mint „transzmitter” végtermék, az eminentia medianaba ürül és a hosszú portális erekbe kerül, vagy más idegsejtek felveszik, és további enzimatis folyamatok szubsztrátjaként akár DA-vá (22) vagy más anyaggá alakul. Saját vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a nyugalmi, illetve a TH gátlásának következményeként kialakult fokozott PRL-ürítés szabályozásában az L-DOPAerg neuronok nem, vagy csak kis mértékben vesznek részt (23). Ugyanakkor a TIDA-rendszer DAerg neuronjai szerepet játszanak a magas PRL-szint kialakításában. Laktálóokban csökken a TIDA neuronális aktivitás és a TH mRNS mennyisége, a hypophysisben a DA koncentráció, az eminentia medianában a DA-turnoverre. A TH mRNS mennyisége 24 órás elválasztás után visszaáll a ciklusos nőstény diösztruszában mérhető szintre. Szopási stimulus hatására a nucleus arcuatusban szintén csökken a TH mRNS mennyiség (24, 25).

A PRL képes az ún. feedback mechanizmussal saját elválasztását befolyásolni a hypothalamus szintjén. A plazma PRL-szintjének emelkedése serkenti a hypothalamusban a DA-szintézist, így a portális erekben megemelkedik a DA koncentráció (26). PRL-receptorokat mutattak ki a TIDA, PHDA és a THDA neuronok felszínén, amely a feedback mechanizmus anatómiai alapját bizonyítja. A PRL mindhárom DAerg rendszerre serkentő hatást fejt ki. A laktáció középső szakaszában azonban nem működik a visszaható mechanizmus, a TIDA neuronok érzéketlenné válnak a megemelkedett mennyiségű PRL-ra. Ez a jelenség hosszú idejű elválasztás után megszűnik és a korai laktációban sem tapasztalható (27).

A hypophysis közti-hátsó lebenyének műtéti eltávolítása, illetve nyélnyomórítás után az elülső lebeny vérellátása és így a TIDA rendszerből érkező DA mennyisége nem változik. Ennek ellenére a plazma-PRL-szint 3-4 szeresére emelkedik mind hím, mind ciklusos és laktáló nőstény patkányokban, valamint ezzel párhuzamosan lecsökken a hypophysis elülső lebenyének DA-tartalma. Ezek és még számos kísérleti eredmény a PHDA és a THDA rendszernek a PRL- elválasztás szabályozásában betöltött funkcionális jelentőségére utal (28, 29). Dehidráció esetén a bazális PRL-szint lecsökken és a szopás által kiváltott PRL-ürítés gátoltá válik. D₂-receptor-antagonistával előkezelt állatokban a PRL-elválasztásnak a dehidrációkor bekövetkező gátlása nem figyelhető meg (30). Mivel a THDA-rendszer ozmoszenzitiv, a dehidráció képes szelektíven aktiválni ezt a rendszert. Az innen (és a PHDA-rendszerből) származó DA a hypophysis közti-hátsó lebenyben ürül, ahonnan a rövid portális erekkel keresztül az elülső lebeny belső zónájába jutva hatással lehet a PRL-elválasztásra.

A PHDA neuronok általánosságban elfogadott szerepe, hogy a hypophysis közti lebenyében végződve gátolják az α MSH-szekréciót. Az elmúlt néhány év adatai viszont arra utalnak, hogy ez a rendszer részt vesz a PRL-elválasztás szabályozásában is. Ennek alapján szopási stimulus esetén hasonló változásokat várnánk a plazma PRL- és α MSH-szintek változásában. Egyértelműen bizonyított azonban, hogy szopás hatására nem történik változás a plazma α MSH-koncentrációjában (31). Nem valószínű tehát, hogy szopás hatására a PHDA neuronok aktivitása lecsökkenne. Ennek ellenére laktáló nőstényekben a közti-hátsó lebeny DA-tartalma alacsonyabb, a vérplazma α MSH-szintje pedig magasabb, mint ciklusos nőstényekben, ami alapján feltételezhető, hogy a PHDA neuronok valamilyen módon részt vesznek a laktáció alatti PRL-elválasztás szabályozásában (32).

Bár teljes mértékben bizonyított, hogy a DA a PRL-elválasztás fő gátlószere, azonban a hypothalamicus DA és a hypophysealis PRL-szekréció közötti kapcsolat nem mindig ellentétes. Így például míg hímekben a portális erekben 5-7-szer alacsonyabb a DA koncentráció, mint nőstényekben, a PRL-szintekben nem tapasztalható ekkora különbség (15). Ugyanígy laktáció során sem találtak teljesen ellentétes változásokat az eminentia mediana, illetve a portális erek DA tartalma és a plazma PRL-koncentrációja között. A fentiekben kívül egyéb adatok is arra utalnak, hogy a DA önmagában nem elegendő a PRL-elválasztás teljes gátlásához, ami alapján valószínűsíthető egyéb PIF-ok létezése is.

Az egyik lehetséges PIF a γ -amino-vajsav (GABA), amely GABA-receptorokon keresztül, közvetlen a laktotrop sejteken hatva gátolja a PRL-elválasztást. A GABA a mediobasalis hypothalamusban elhelyezkedő GABAerg neuronokból, az eminentia mediana külső zónájában a hosszú portális erekbe ürül, és így eljut az hypophysis elülső lebeny sejtjeihez.

Korai farmakológiai vizsgálatok szerint a központi **noradrenerg rendszer** tónusos gátló hatást fejt ki a bazális és ösztrogén indukált PRL-elválasztásra, valószínűleg α_1 -adrenerg receptorokon keresztül. Másrészt viszont a pro-ösztrosz delutánján megjelenő PRL-csúcs, illetve a stressz indukálta PRL-elválasztás gátolt a centrális noradrenerg pályák mechanikai vagy kémiai roncsolása után. Laktáló állatokban a centrális noradrenalin-bioszintézis gátlásakor nem változik a szopásra adott PRL válasz, így e folyamat szabályozásában a noradrenalin feltételezhetőleg nem játszik szerepet.

Az endothelsejtek által termelt vasoaktív peptidok közül az **endotelin-1** és az **endotelin-3** is képes *in vitro* a PRL-szekréció dóziszfüggő gátlására, amely hatás a D_2 receptor aktiválása mellett is fennmarad. Mindkét peptid nagy mennyiségben megtalálható a hypophysis mindhárom lebenyében. Szintjük jelentősen magasabb, mint az agy egyéb területein. Lehetséges, hogy az endotelinek a PRL-elválasztás szabályozásában parakrin és/vagy autokrin módon vesznek részt (1).

A prolaktinelválasztást serkentő faktorok

Bár a rendelkezésre álló adatok alapján általánosan elfogadott nézet, hogy a PRL-elválasztás főképp a DA gátló hatása alatt áll, ezzel párhuzamosan számos kutatás folyik a PRL-elválasztást serkentő anyagok iránt. A PRF-ok közreműködésének feltételezése előtt, a PRL-szekréció emelkedésének legegyszerűbb magyarázata az volt, hogy a különböző stimulusok felfüggesztik a hypothalamus tónusos gátló hatását és így a hypophysis képes spontánul nagy mennyiségű PRL ürítésére (14). Ezt az elképzelést megerősítette, hogy a TH gátlásával, amikor a portális vérbe a DA-szekréció teljesen gátolt, megemelkedik a PRL-elválasztás. Ennek mértéke hasonló a szopási inger, illetve stressz esetén tapasztalt-hoz (16). *In vitro* kísérletben a DA infúzió felfüggesztése gyors PRL-szekréció-növekedést eredményez. Az emlőideg elektromos ingerlése azonban csak egy néhány percig tartó DA-ürítés-csökkenést okoz, amit azután gyors pulzusokban történő DA-elválasztás követ a szopátás egész időtartama alatt. A szopási inger után a többszörös plazma PRL-koncentráció-emelkedés mellett a portális vér DA-tartalma csak kismértékben csökken (8, 14). A fenti megfigyelések arra utalnak, hogy a DA-szekréció csökkenése önmagában nem elégséges a szopásra adott PRL-válasz létrejöttéhez. A jelenlegi eredmények alapján úgy tűnik, hogy ellentétben a többi adenohipophysealis hormonnal, nincs egy kitüntetett fő PRL-serkentő hormon, hanem számos anyag rendelkezik PRL-leadást fokozó hatással.

A **thyreotrop releasing hormont** (TRH) eredetileg a hypophysis elülső lebeny sejtjeiben termelődő, thyroid serkentő hormon elválasztását serkentő hypophysiotrop faktorként írták le. A TRH-t termelő neuronok a nucleus paraventricularis kissejtes részében helyezkednek el és az eminentia medianában végződnek, ahol a TRH a hosszú portális erekbe ürül. A TRH képes a PRL-elválasztás dóziszfüggő serkentésére *in vitro* és *in vivo* is (33). *In vivo* azonban csak bizonyos körülmények között, nőstényekben és ösztrogénnel kezelt hím állatokban serkenti a PRL-szekréciót, hímekben és laktáló nőstényekben nem (34). Ezen adatok arra utalnak, hogy a TRH szerepet játszhat a laktáció alatti PRL-elválasztásban is, de nem mint az egyedüli endogén PRF.

PRF-aktivitással rendelkezik a **vasoaktív intestina-lis peptid** (VIP) is, amelynek a jelenléte a nucleus paraventricularisban és az eminentia medianában is bizonyított. A peptid megtalálható a portális vérben, a PRL-elválasztást serkenti *in vivo* és *in vitro* körülmények között is a laktotrop sejteken található VIP receptorokon keresztül (1).

Az egy évtizede marha hypothalamusból azonosított és izolált **hypophysealis adenilát-ciklázt aktiváló polipeptid** (PACAP) is a VIP család tagja. Két biológailag aktív formája van, a 27 aminosavból álló PACAP-27, illetve a C-terminálisnál hosszabb

PACAP-38. Mindkét peptid nagymértékű ciklikus AMP (cAMP) felhalmozódást okoz tenyésztett elülső lebenyi sejtekben, feltehetően a nagy affinitású receptorokon keresztül hatva. A PACAP-38 immunreaktív sejtek legnagyobb mennyiségben a hypothalamusban találhatóak meg; intakt hím patkányokban, a hypothalamicus arcuatus, paraventricularis és supraopticus magban. PACAP-38-at tartalmazó idegrostok és terminálisok figyelhetőek meg az eminentia mediana belső zónájában és a hypophysis hátsó lebenyében, amelyek eloszlása nagy mértékű hasonlóságot mutat az oxitocin immunreaktivitással. Ugyanakkor az eminentia mediana külső zónájában valamint a hypophysis elülső és közti lebenyében csak gyenge immunpozitivitást találtak (35). Ennek ellenére a portális vérben a PACAP koncentrációja meghaladja a szisztémás kerin-gésben mért értéket. Mindhárom típusú PACAP receptor expresszálódik az elülső lebeny szekretáló sejtjei-ben, legnagyobb mennyiségben a nagy affinitású PACAP receptor I. Szisztémás PACAP-38 injekció szignifikánsan és dózisfüggően emeli a plazma PRL- és növekedési hormon szinteket hím és elválasztott laktáló nőstényekben is, viszont folyamatosan szoptató anyákban nincs hatása a plazma PRL koncentrációjára (36, 37). Hímekben a PACAP a hypothalamus léziója után is serkenti mindkét hormon elválasztását, ami közvetlen hypophysealis hatásmechanizmust sugall (38). Ugyanakkor saját és mások korábbi vizsgálati eredményei azt mutatták, hogy *in vitro* körülmények között a PACAP-38 dózisfüggően gátolja a hypophysisből a PRL leadást, míg a növekedési hormon elválasztást serkenti (37, 38). Ennek alapján feltételezhető, hogy a PACAP nem közvetlenül a laktotrop sejteken hat, hanem indirekt úton, egy másik hypophysissejten keresztül, ún. parakrin módon, egy ma még nem ismert parakrin mediátor anyag közvetítésével vagy a hypothalamuson keresztül fejt ki hatását. Ezt a feltevést részben alátámasztják újabb megfigyeléseink. Hypophysisirtott hím állatokban a vesetok alá ültetett, és így a hypothalamicus kapcsolataitól megfosztott, de intrahypophysealis kapcsolataiban intakt, elülső lebeny a DA-gátlás hiányában, alapállapotban fokozott mértékben ürít PRL-t és változatlan mértékben növekedési hormont. Az intravénás PACAP-38 kezelés után a hypophysistranszplantált állatokban, az intakt állatokban tapasztaltakhoz hasonló mértékű növekedési hormon koncentráció emelkedés figyelhető meg. A transzplantált állatokban a plazma PRL-szint viszont nem emelkedik tovább. Ezek alapján megállapítható, hogy a PACAP PRL-elválasztást fokozó hatásában, az elülső lebenyen belül működő parakrin kommunikációnak valószínűleg nincs szerepe (Bodnár és mtsai – előkészületben).

Számos irodalmi adat utal arra, hogy a **serotonin** képes az elülső lebenyi PRL-elválasztást serkenten, továbbá arra, hogy a szerotoninerg idegelemek részt vesznek a szopási inger hatására létrejövő PRL-válasz

kialakításában. Az intracerebroventricularisan, illetve szisztémásan beadott szerotonin (5-HT) vagy szerotoninprekurzor (5-HTP) hatására a plazma PRL-koncentrációja megemelkedik (39). A szerotoninszintézis gátlásakor a szopási stimulus utáni PRL-elválasztás csökken, amely bizonyos és meglehetősen speciális „sorrendben” alkalmazott szerotoninprekurzor (5-HTP) beadásával visszaállítható. Kimutatták továbbá azt is, hogy a szopási inger hatására bekövetkező plazma-PRL-emelkedéssel párhuzamosan, a hypothalamicus szerotoninkoncentrációban egy hasonlóan gyors csökkenést lehet mérni. Mások és saját korábbi eredményeink egyértelműen arra utalnak, hogy a hypothalamicus paraventricularis mag igen jelentős szerepet játszik a PRL-elválasztás, különösképpen a különböző ingerekre bekövetkező elülső lebenyi PRL-elválasztás szabályozásában. A mediális előagyi kötegen keresztül a hypothalamusba érkező, és főleg a paraventricularis mag periventricularis és medialis kissejtes részében végződő szerotoninerg rostok három különböző, a középagyban elhelyezkedő, szerotoninerg sejtcsoportból érkeznek (dorsalis és medialis raphe magokból, illetve lemniscus medialisból). Ciklusos nőstényben a szerotonin felhalmozódás napszakos ingadozást mutat a nucleus paraventricularisban, a délutáni PRL-csúccsal egy időben mérhető a legnagyobb szerotoninkoncentráció (40). Mindezek alapján feltételezhető, hogy a szerotonin, illetve az 5-HTP által kiváltott PRL-elválasztás fokozódásában a nucleus paraventricularist érintő szerotoninerg pályarendszer szerepet játszhat. Ezt a feltevést saját vizsgálataink is megerősítik, melyekben a paraventricularis magban található szerotoninerg idegvégződések roncsolása után a szopási ingerre adott PRL-válasz elmaradását figyeltük meg (12). A szopási stimulus közvetítésében valószínűleg a dorsalis raphe magból érkező szerotoninerg rostok vesznek részt, mivel korábbi kísérleti eredmények egyértelműen arra utalnak, hogy a három sejtcsoport közül csak az ide adott szerotoninerg struktúrákat károsító neurotoxin mikroinjekció után figyelhető meg a szopási ingerre adott PRL-válasz nagymértékű csökkenése (41).

Érdeemes megemlíteni, hogy a **dopamin** is képes a PRL-szekréció növelésére, nagyon alacsony, pikomoláris koncentrációban, *in vitro* sejt kultúrában alkalmazva. Az állatok *in vivo* fiziológiás állapota meghatározhatja a laktotrop sejtek *in vitro* válaszkészségét a DA iránt. Így például egy rövid szopási ingert követően laktálókból kivett illetve ösztrogén és progeszteronkezelt, ovariectomizált nőstény állatokból származó sejteken a DA alacsony koncentrációban serkentőleg hat. Az elválasztott állatokból származó sejteknél a DA-nak viszont csak a gátló hatása érvényesül (1).

A központi idegrendszeren belül megtalálható serkentő aminosavak is szerepet játszanak a PRL-elválasztás szabályozásában. Ezek közül a nucleus arcuatus neuronjai felé szinte kizárólag a glutamát közvetíti a gyors serkentő impulzusokat. A nucleus paraventricu-

larisban is gazdag glutamáterg rostvégződés található. A glutamáterg receptorok megtalálhatóak a nucleus paraventricularis neuronjain (42), sőt az elülső lebeny laktotrop sejtjein is kimutatták mindhárom ionotrop és a II. típusú metabotrop glutamáterg receptor jelenlétét (43). A glutamát a központi idegrendszeren belül a PRL-szekréciónak serkentő illetve gátló faktorok elválasztását befolyásolva hathat a PRL-ürítésre. Irodalmi adatok szerint laktálóokban centrálisan adott glutamáterg receptor agonisták serkentik a PRL-elválasztást, míg receptor antagonisták kombinált adásával a szopásra adott PRL-válasz gátolható (44). Ismert az is, hogy nőstény állatokban a láb bőrének elektromos ingerlése, illetve a restraint (az állat „beszorítása”) stresszt követő PRL-ürítés NMDA glutamáterg receptor-antagonistával gátolható (45). Saját vizsgálatainkban kimutattuk, hogy a paraventricularis magba adott kétoldali nem-NMDA glutamáterg receptor-antagonista gátolja mind a szopás mind a formalin stressz által kiváltott PRL-szekréciónak (46, 47). Feltételezhetjük tehát, hogy a paraventricularis mag glutamáterg innervációja fontos szerepet játszik a formalin stressz által kiváltott PRL-ürítés kialakításában. A paraventricularis magban végződő glutamáterg rostok nagy része telencephalicus, illetve diencephalicus eredetű, kisebb része a magban található interneuronokból ered. Mivel az agytörzsi glutamáterg magokból kiinduló és a nucleus paraventricularisban végződő rostot eddig még nem mutattak ki, így valószínű, hogy a stressz válasz közvetítésében a paraventricularis magban elhelyezkedő glutamáterg interneuronok vesznek részt. Ha visszatérünk azon megfigyelésünkhöz, miszerint a paraventricularis mag szerotoninerg innervációja szerepet játszik a stressz és szopás indukálta PRL-elválasztásban, akkor feltételezhető, hogy ezen glutamáterg interneuronokon található szerotoninerg terminálisok részt vesznek a PRL-válasz kialakításában.

Intrahypophysealis szabályozás

A PRL-elválasztást a hypophysisben működő, helyi szabályozó mechanizmusok is befolyásolják a sejtek közötti autokrin és parakrin kölcsönhatások révén. A laktotrop sejteket feltehetőleg négy különböző sejtcsoportból felszabaduló parakrin jelek szabályozzák, melyek a laktotrop, gonadotrop, kortikotrop és FSH-sejtek.

A VIP a hypothalamus mellett a laktotrop sejtekben is termelődik. VIP antiszérum *in vitro* körülmények között csökkenti a bazális PRL-szekréciónak, amely alapján autokrin és parakrin mechanizmus is elképzelhető. A reverz hemolitikus plak assay módszert használva, ahol a parakrin kommunikáció a sejtek közötti nagy távolság miatt kizárható, a VIP antiszérum, illetve VIP antagonisták is csökkentették a spontán PRL-szekréciónak, így a VIP stimuláló autokrin hatásmechanizmusa bizonyított (48).

A laktotrop sejtek **galanint** is szintetizálnak, melynek receptora is megtalálható az elülső lebeny sejtjein. A reverz hemolitikus plak assay és az *in situ* hibridizáció együttes alkalmazásával kimutatták, hogy a galanint tartalmazó laktotropok több PRL-t ürítenek, melyből autokrin szabályozás valószínűsíthető. A laktotropok **endotelint** is szekretálnak, amely biológiai jelentőséggel is bír, mivel képes a PRL-elválasztás gátlására, valószínűleg autokrin módon. A **prolaktin** receptorok megtalálhatóak a laktotrop sejteken is. Több megfigyelés szerint a PRL képes a saját szekréciónak autokrin vagy parakrin mechanizmussal gátolni. A **gonadotrop hormont serkentő hormon** *in vitro* serkenti a PRL-elválasztást a laktotrop sejtekből, de csak gonadotrop sejtek jelenlétében, amely valamilyen, az utóbbi sejtekből felszabaduló parakrin jelátvivőre utal (1).

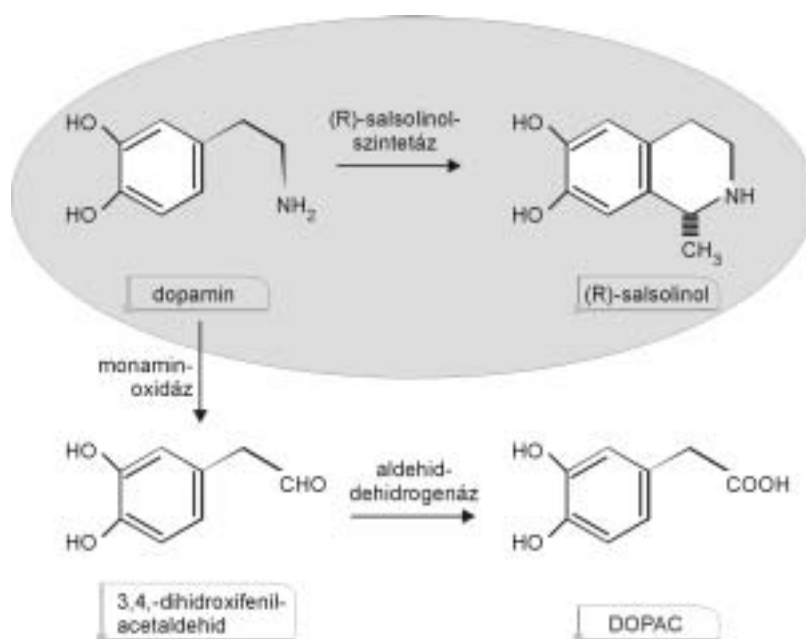
A **kortikotropok** által termelt acetilkolin gátolja a PRL-elválasztást muszkarinerg receptorokon keresztül, de csak glukokortikoidok jelenlétében. Ennek a kölcsönhatásnak így feltehetően stresszben van jelentősége, amikor hosszú ideig magas a plazmában a glukokortikoid koncentráció (49).

A hypophysis közti-hátsó lebenyének szerepe a PRL-elválasztás szabályozásában

Jelentős mennyiségű kutatási eredmény támasztja alá, hogy a hypophysis közti és hátsó lebenye részt vesz laktotrop sejtek szabályozásában. Az itt termelődő anyagok a rövid portális ereken keresztül érhetik el az elülső lebeny sejtjeit, és részt vehetnek a PRL-elválasztás szabályozásában. Ezen vegyületek közé tartozik az α MSH, oxitocin, vazopresszin, DA és még számos egyéb, egyelőre kevésbé karakterizált faktor.

A közti lebeny melanotrop sejtjei által termelt α MSH szerepet játszik a laktotrop sejtek funkciójának szabályozásában. A közti lebenyből a rövid portális ereken keresztül eljuthat az elülső lebeny sejtjeihez, ahol receptoraihoz kötődik. Ezek legnagyobb számban a laktotropokon találhatóak. Valószínűleg azonban az α MSH nem rendelkezik direkt PRL-serkentő hatással, hanem a „responsiveness” faktorok közé tartozik. *In vitro* csökkenti a laktotrop sejtek válaszkészségét a nagy dózisban adott DA gátló hatása iránt, illetve növeli a választ TRH-ra, angotenzin-I-re és a serkentő hatású, alacsony dózisban adott DA-ra. Szopási inger hatására nem változik sem a plazma, sem a hypophysis elülső lebenyének α MSH-koncentrációja (1). Ez utóbbi megfigyelés alapján nem valószínű, hogy az α MSH részt vesz a szopási stimulust követő PRL-szekréciónak.

A közti-hátsó lebenyi kivonat PRL-serkentő hatásáért esetleg a hypothalamicus **oxitocin** is felelős lehet. A hypothalamicus paraventricularis és a supraopticus mag magnocelluláris neuronjai által termelt oxitocin axontranszport révén a hypophysis hátsó lebenyébe kerül, ahol rövid ideig raktározódik. Az eminentia medianán keresztülhaladó axonok, szinaptikus buttonok



4. ábra

A DA salsolinol szintézisével kiegészített metabolizációs lehetőségei

kialakítása révén, kapcsolatba kerülnek a kapillaris hurkokkal, sőt az oxitocin a hosszú portalis erekbe is ürülhet. Az oxitocin koncentrációja a portalis vérben 10-15-ször magasabb, mint a szisztémás keringésben, a nagy affinitású oxitocin receptorok pedig megtalálhatóak az elülső lebenyben (50). Az oxitocin a hátsó lebenyből a rövid portalis erekben keresztül is elérheti az elülső lebeny sejtjeit. A szopásra adott PRL-válaszban betöltött hypophysealis szerepét vizsgálva, munkacsoportunk megállapította, hogy a szopási stimulus után nagymértékben megnőtt a közti lebenyben az oxitocinkoncentráció, viszont az elülső lebenyben nem változott a kiinduláskor is nagyon alacsony oxitocinszint (51). Az oxitocin fiziológiás szerepe a közti lebenyben még nem ismert, oxitocin receptor itt nem található. A nagy dózisban adott oxitocin fokozza a PRL-szekrúciót hím és ovariectomizált nőstény állatokban, de laktáló patkányokban csökkenti a szopásra adott PRL-választ (52). Ugyanakkor specifikus oxitocin antagonistá beadásakor, mely gátolja a szopás által indukált tejbelövellést, nem változik a szopási inger követő PRL-emelkedés (54). Úgy tűnik tehát, hogy bizonyos fiziológiás állapotokban PRF szerep tulajdonítható az oxitocinnak, de valószínűleg nem vesz részt a szopásra adott PRL-válaszban.

A hypophysis közti-hátsó lebenyének műtéti eltávolítása, illetve denervációja megemeli a bazális PRL-szintet nőstény és laktáló patkányban egyaránt (55). Mivel a THDA és PHDA neuronok a közti-hátsó lebenyben végződnek, ezért kézenfekvőnek tűnt az innen felszabaduló DA, valamint az oxitocin és vazopresszin hiányával magyarázni a fenti észleletet. Későbbi kísérletek azonban kimutatták, hogy a szopási stimulus által kiváltott PRL-szekrúció ebben a modellben gátolt, az oxitocin és a vazopresszin egyidejű pótlása esetén is. A közti-hátsó lebeny perklórsavas kivonata mind *in vivo*

mind *in vitro* serkentette a PRL-leadását, amely hatását viszont elveszítette egy héttel a hypophysisnyél átmetése után, amikor is megszűnik a közti-hátsó lebeny és a hypothalamus közötti neurális kapcsolat (56). Specifikus oxitocinreceptor-antagonista kezelés nem befolyásolta a közti-hátsó lebenyi kivonat PRF aktivitását. Mindezekből arra következtettek, hogy a közti-hátsó lebeny tartalmaz valamilyen hypothalamicus PRF-et, amely nem az oxitocin.

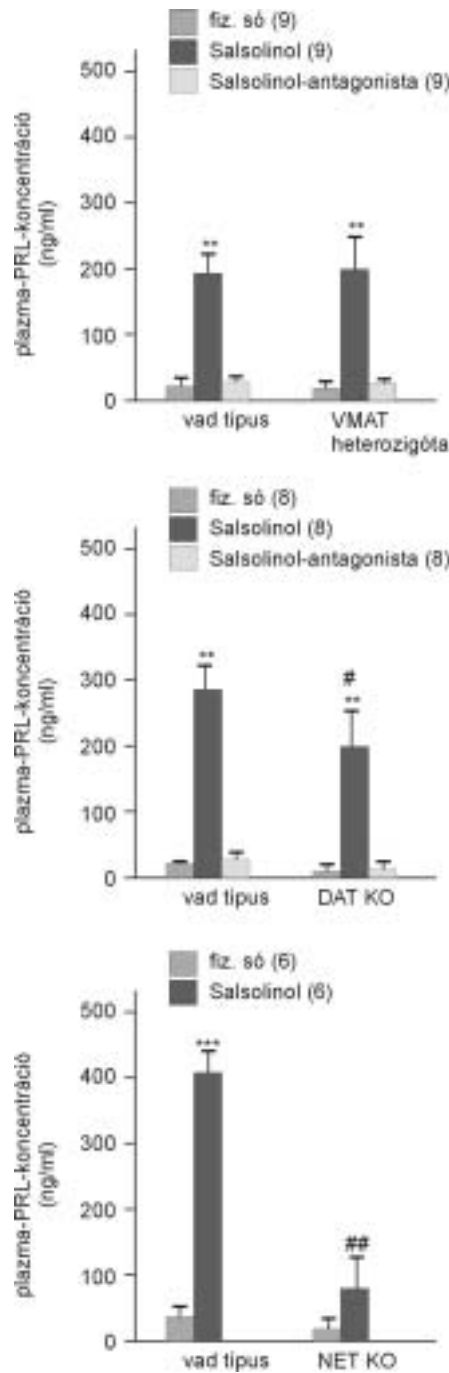
Munkacsoportunk a közelmúltban hím, intakt és ovariectomizált nőstény állatokból származó közti-hátsó lebenyből és eminentia medianából egy új, PRF-ként viselkedő anyagot izolált, az **(R)-salsolinolt** (1,2,3,4-tetrahydrozokinolin). A S-salsolinol enantiomer számos növényben megtalálható, így táplálékként bekerülhet az állati szervezetbe, míg az R-salsolinol enzimátikus úton, állatok és az ember központi idegrendszerében is szintetizálódik, DA-ból és piruváttól. A striatum és a hypothalamus DAerg sejtjei tartalmaznak egy ún. „salsolinol-szintáz”, amely képes szelektíven salsolinolt szintetizálni (4. ábra) (57). A közti-hátsó lebeny denervációja után, a TH immunreaktivitás eltűnésével párhuzamosan nagymértékben lecsökkent a salsolinol mennyisége a közti-hátsó lebenyi kivonatban, feltételezhető tehát, hogy a salsolinol a hypothalamicus DAerg neuronokban szintetizálódik, majd a közti-hátsó lebenybe jut. A legnagyobb koncentrációban laktáló állatokból származó közti-hátsó lebenyben detektálták az elválasztási periódus előtt. Elválasztás után szintje nagymértékben csökken, majd szopás hatására szignifikánsan nő, párhuzamosan a plazma-PRL-szintben megfigyelhető változásokkal. Szisztémás salsolinol kezelés gyors, szelektív és dóziszfüggő módon serkenti a PRL-elválasztást mind a hím, mind a laktáló állatokban, míg a többi elülső lebenyi hormon ürítésére nincs hatással. Egy általunk szintetizált szelektív sal-

solinol antagonista használatával azt is megmutattuk, hogy a salsolinol részt vesz az immobilizáció és a formalin stressz által kiváltott PRL-elválasztás létrejöttében is (58). A salsolinol *in vitro* is serkenti a PRL-szekréción, de az *in vivo* hatásnál kisebb mértékben. Receptor kötési vizsgálataink kimutatták, hogy specifikus kötőhellyel rendelkezik az elülső-, illetve a közti-hátsó lebenyben is, ugyanakkor a salsolinol leszorító képességének hiánya a H³-spiperonnal azt jelzi, hogy a salsolinol nem az elülső lebeny D₂ receptorain hat (59). Az összes többi vizsgált DA receptor (D₁-D₅) agonistáinak/antagonistáinak egyike sem volt képes a jelzett salsolinolt kötőhelyéről leszorítani, kivéve magát a DA-t. Mindezekből arra következtetünk, hogy a salsolinol a neuronnak egy olyan részéhez kapcsolódik, mely a DA-t szintén felismeri, és jelzőmolekulaként használja. Mivel a salsolinol a vér-agy gáton nem jut át, így hypophysealis vagy egyéb vér-agy gáton kívüli hatóhely feltételezhető. A salsolinol az eddigi kutatások alapján hathat a DAerg terminálisokon, mivel az itt fiziológiai körülmények között megtalálható és szekretálható DA mennyiségének jelentős csökkentésével a salsolinol PRL-elválasztást serkentő hatása gátlódik (60). Vizsgálataink legérdekesebb, és legváratlanabb felismerése, hogy a DA-bioszintézis egy enzimének (AADC) számos inhibitora (pl. carbidopa, benserazide, alfa-methyl-DOPA) vagy szubsztrája (pl. L-DOPA) leszorítja helyéről a H³-salsolinolt. Ezek alapján levonhatnánk azt a következtetést is, hogy a salsolinol lehetséges kötőhelye ez az enzim. Azon kísérletek eredménye, amikor a carbidopat és salsolinolt önmagukban, vagy együtt injektáltak állatoknak, és a plazma-PRL-szint változásait mérték, tisztán mutatott egy pozitív kooperatív kölcsönhatást a salsolinol és az AADC-gátló között.

A kötőhelyre vonatkozó tanulmányaink *in vivo* jelentőségét a következő farmakológiai bizonyítékok is alátámasztják. A vezikuláris monoamin transzportert (VMAT) gátló rezerpin teljes mértékben kivédi a salsolinol PRL-felzabardító hatását. Azt tudjuk, hogy a rezerpin jelentősen csökkenti a hosszú portalis erekbe ürülő DA mennyiségét. A csökkent DA-szint kompenzatorikus AADC-aktivitás növekedéshez vezethet (pozitív feedback mechanizmuson keresztül). A rezerpin beadása előtt alkalmazott monoamin-oxidáz gátlás (az állatok pargylinnel való előkezelése) normalizálja a salsolinol indukálta PRL-választ. Mindezek alapján világosan látszik az intraterminális DA jelenléte fontossága a salsolinol hatás létrejöttében, aminek alapján joggal feltételezzük, hogy a hatás lehetséges célpontjai a DAerg terminálisokban zajló folyamatok, és az itt található monoamin-transzporterek szerepet játszhatnak a salsolinol hatásmechanizmusában.

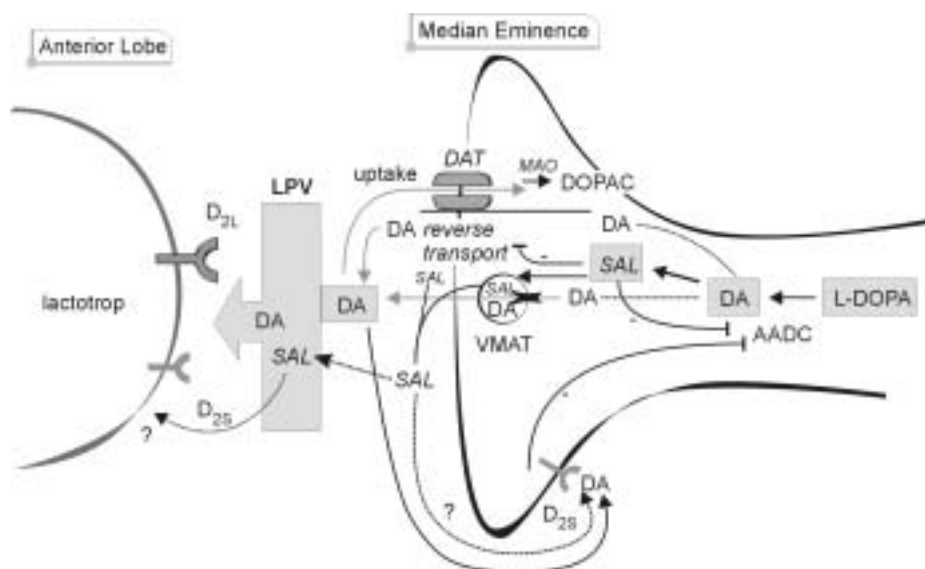
A már korábban említett DA-transzporter (DAT) 12-transzmembrán domainnel rendelkezik, és a nátrium-klorid-függő transzporterek egy nagyobb családjához tartozik. Immuncitokémiaiilag a DAT kimutatható

az eminentia medianában, a hypophysisnyélben és a nucleus arcuatus dorsomedialis részében. A DAT akut farmakológiai gátlása (pl. kokainnal) megakadályozza a DA felvételét a neuronokba, jelentősen emelve az elérhető DA mennyiségét a hypophysis elülső lebenyében történő transzport számára, így csökkenti a PRL-szek-



5. ábra

A salsolinol prolaktin elválasztásra gyakorolt hatása monoamin-transzporter géndeficiens egértörzsekben



6. ábra

A salsolinol lehetséges támadáspontjai és hatásmechanizmusa (AADC: aromás aminosav-dekarboxiláz, DA: dopamin, DAT: dopamin-transzporter, SAL: salsolinol, LPV: hosszú portális vénák, MAO: monoamin-oxidáz)

reációját. Ezenkívül módosítja a hypothalamicus DAerg neuronok mindhárom populációjának működését. A tartós DAT gátlás csökkenti a PRL-gén-, de növeli a TH-gén expresszióját (61). A tartós kokainhasználat okozta PRL-transzkripció-csökkenés számos PRL által mediált fiziológiai folyamat, mint az immunfunkció, az ozmoreguláció, a stresszválasz, a szaporodás megváltozásához és a szoptató anyák tejelválasztás-depressziójához vezethet. Ezen adatok új bepillantást adnak az elhúzódozó kokain használat potenciális problémájába. Elmondható tehát, hogy a DAT-nek fiziológias jelentősége van a PRL-elválasztás szabályozásában. Jól mutatja az uptake mechanizmus jelentőségét az a kísérleti megfigyelés, hogy a dopamin transzporter-knockout (DAT-KO) egerekben a hypophysis elülső lebenye hyperplasiás, valamint csökken a PRL mRNS és hypophysealis PRL-koncentráció, jelezve a DAT rendszer kiemelkedő szerepét a hypophysealis PRL-szekréció fejlődésében (1). Saját kísérleteinkben a salsolinol PRL-serkentő hatását a DAT-KO törzsön kívül még két monoamin-transzporter (vezikuláris monoamin-transzporter és norepinefrin-transzporter) génhiányos egértörzsben is megvizsgálva azt tapasztaltuk, hogy salsolinol hatás létrejöttéhez a DAT és a norepinefrin-transzporter jelenléte és működése elengedhetetlen (5. ábra).

A fentiekben leírtak alapján a következő hipotézis állítható fel (6. ábra): a PRL-elválasztás „tónusos” DAerg szabályozásáért a DAerg neuronok (mind az eminencia mediana-ban, mind a hypophysis közti-hát-só lebenyében végződő) terminálisainak szintjén zajló „nem-vezikuláris” DA-ürítés felelős. Ennek a „nem-

vezikuláris, illetve tónusos” DA-ürítésnek a fenntartása egy szigorúan szabályozott intraterminális felügyelet alatt áll. E felügyelet általunk feltételezett „végrehajtója” a „reverz transzport”-ot szabályozó, feltételezhetőleg a DAerg terminálisokban szintetizálódó salsolinol. A salsolinol a szekréciós granulomokba bekerülve a DA-val együtt exocitózissal a hosszú portális erekbe ürülhet, ahol pre- (D_{2S}), illetve poszt-szinaptikus (D_{2L}) DAerg receptorokon hathat. Ezzel párhuzamosan az újonnan szintetizált DA az ún. reverz transzporttal is folyamatosan ürül a DAT-en keresztül. Ez a folyamat endogén faktorokkal (pl. salsolinol) a preterminális szintjén közvetlenül befolyásolható. A salsolinol harmadik lehetséges támadáspontja, ahol a DA-ürítést a DA szintézisének gátlásával befolyásolhatja, az AADC gátlása.

A fentiekben részletezett kísérletes eredményekből a következő szakmai-gyakorlati haszon remélhető:

1. A hypothalamo-hypophysealis rendszer DAerg szabályozás eddig nem ismert különleges jellegének, nevezetesen a tónusos és folyamatos DA-ürítés mechanizmusának megértése. Ebből következhet a DAerg terminálisok működésében létrejövő változásoknak a PRL-felszabadulás gyors, átmeneti és reverzibilis szabályozásában betöltött szerepének megismerése.
2. A hypophysis működésének szabályozásában döntő jelentőségű TIDA rendszer a nem szinaptikus DAerg jelátvitel modelljének is tekinthető. Az agy egyes régióiban, így a striatumban, hasonló jelentősége van a nem szinaptikus kapcsolatoknak.

3. Jelentős, új gyógyszer-támadáspont felismeréséhez vezethet a fent említett kapcsolat befolyásolása (u. i. az eddig ismert DAT gátlószerek sok esetben hatás-talanok). Elképzelhető, hogy az amfetamin káros hatásainak jó ellenszerére bukkanunk.

Irodalom

- Freeman ME, Kanyicska B, Léránt A, Nagy GM. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiological Reviews* 2000; 80:1523-1631.
- Frawley LS, Boockfor FR, Hoeffler JP. Identification by plaque assays of a pituitary cell type that secretes both growth hormone and prolactin. *Endocrinology* 1985; 116:734-737.
- Hoeffler JP, Boockfor FR, Frawley LS. Ontogeny of prolactin cells in neonatal rats: initial prolactin secretors also release growth hormone. *Endocrinology* 1985; 117:187-195.
- Boockfor FR, Frawley LS. Functional variations among prolactin cells from different pituitary regions. *Endocrinology* 1987; 120:874-879.
- Wilson DM, Emanuele NV, Jurgens JK, Kelley MR. Prolactin message in brain and pituitary of adult male rats is identical: PCR cloning and sequencing of hypothalamic prolactin cDNA from intact and hypophysectomized adult male rats. *Endocrinology* 1992; 131:2488-2490.
- Ormandy CJ, Camus A, Barra J, Damotte JD, Lucas B, Buteau H, et al. Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse. *Genes Dev.* 1997; 11:167-178.
- Nagy GM, Halász B. Time course of the litter removal-induced depletion in plasma prolactin levels of lactating rats. *Neuroendocrinology* 1983; 37:459-462.
- Neill JD, Nagy GM. 1994. Prolactin secretion and its control. In: E. Knobil and J. D. Neill, eds. *The physiology of reproduction*, New York: Raven Press, 1994; 1833-1860.
- Grosvenor CE, Mena F, Schaeffgen DA. Effect of nonsuckling interval and duration of suckling on the suckling-induced fall in pituitary prolactin in the rat. *Endocrinology* 1967; 81:449-453.
- Mena F, Grosvenor CE. Effect of number of pups upon suckling-induced fall in pituitary prolactin concentration and milk ejection in the rat. *Endocrinology* 1968; 82:623-626.
- Tindal JS, Knaggs GS. Pathways in the forebrain of the rat concerned with the release of prolactin. *Brain Res* 1977; 119:211-221.
- Bodnar I, Banky Z, Toth BE, Nagy GM, Halasz B. Brain structures mediating the suckling stimulus-induced release of prolactin. *J Neuroendocrinol.* 2002; 14:384-96.
- Kanematsu S, Sawyer CH. Elevation of plasma prolactin after hypophysial stalk section in the rat. *Endocrinology* 1973; 93:238-241.
- Neill JD, Frawley LS, Plotsky PM, Peck JD, Leong D. Hypothalamic regulation of prolactin secretion. In: M. Moita, M. Zanisi, and F. Piva, eds. *Pituitary hormones and Related Peptides*, New York: Academic Press, 1982; 223-241.
- Ben-Jonathan N. Dopamine: a prolactin-inhibiting hormone. *Endocr. Rev.* 1985; 6:564-589.
- Gibbs DM, Neill JD. Dopamine levels in hypophysial stalk blood in the rat are sufficient to inhibit prolactin secretion in vivo. *Endocrinology* 1978; 102:1895-1900.
- Meador-Woodruff JH, Mansour A, Bunzow JR, Van Tol HHM, Watson Jr SJ, Civelli O. Distribution of D₂ dopamine receptor mRNA in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989; 86:7625-7628.
- Goudreau JL, Falls WM, Lookingland KJ, Moore KE. Periventricular-hypophysial dopaminergic neurons innervate the intermediate but not the neural lobe of the rat pituitary gland. *Neuroendocrinology* 1995; 62:147-154.
- Alper RH, Demarest KT, Moore KE. Dehydration selectively increases dopamine synthesis in tuberohypophyseal dopaminergic neurons. *Neuroendocrinology* 1980; 31:112-115.
- Misu Y, Goshima Y, Ueda H, Okamura H. Neurobiology of L-DOPAergic systems. *Prog. Neurobiol.* 1996; 49:415-454.
- Meister B, Elde R. Dopamine transporter mRNA in neurons of the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1993; 58:388-395.
- Ugrumov M, Melnikova V, Ershov P, Balan I, Calas A. Tyrosine hydroxylase- and/or aromatic L-amino acid decarboxylase-expressing neurons in the rat arcuate nucleus: ontogenesis and functional significance. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 533-548.
- Bodnar I, Gooz P, Okamura H, Toth BE, Vecsernyes M, Halasz B et al. Effect of neonatal treatment with monosodium glutamate on dopaminergic and L-DOPAergic neurons of the medial basal hypothalamus and on prolactin and MSH secretion of rats. *Brain Res. Bull.* 2001; 55:767-774.
- Selmanoff M, Wise PM. Decreased dopamine turnover in the median eminence in response to suckling in the lactating rat. *Brain Res.* 1981; 212:101-115.
- Wang HJ, Hoffman GE, Smith MS. Suppressed tyrosine hydroxylase gene expression in the tuberoinfundibular dopaminergic system during lactation. *Endocrinology* 1993; 133:1657-1663.
- Gudelsky AG, Porter JC. Release of dopamine from tuberoinfundibular neurons into pituitary stalk blood after prolactin or haloperidol administration. *Endocrinology* 1980; 106:526-529.
- Arbogast LA, Voogt JL. The responsiveness of tuberoinfundibular dopaminergic neurons to prolactin feedback is diminished between early lactation and midlactation in the rat. *Endocrinology* 1996; 137:47-54.
- DeMaria JE, Zelena D, Vecsernyes M, Nagy GM, Freeman ME. The effect of neurointermediate lobe denervation on hypothalamic neuroendocrine dopaminergic neurons. *Brain Res.* 1998; 806:89-94.
- Peters LL, Hoefler MT, Ben-Jonathan N. The posterior pituitary: regulation of anterior pituitary prolactin secretion. *Science* 1981; 213:659-661.
- Nagy GM, Arendt A, Banky Z, Halasz B. Dehydration attenuates plasma prolactin response to suckling through a dopaminergic mechanism. *Endocrinology* 1992; 130:819-824.
- Khorram O, Bedran Decastro JC, McCann SM. Influence of suckling on the hypothalamic and pituitary secretion of immunoreactive α -melanocyte stimulating hormone. *Brain Res* 1986; 398:361-366.
- Vecsernyes M, Krempels K, Toth BE, Julesz J, Makara GB, Nagy GM. Effect of posterior pituitary denervation (PPD) on prolactin (PRL) and α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) secretion of lactating rats. *Brain Res. Bull.* 1997; 43:313-319.
- Tashjian AHJ, Barowsky NJ, Jensen DK. Thyrotropin releasing hormone: direct evidence for stimulation of prolactin production by pituitary cells in culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1971; 43:516-523.
- Riskind PN, Millard WJ, Martin JB. Evidence that thyrotropin-releasing hormone is not a major prolactin-releasing factor during suckling in the rat. *Endocrinology* 1984; 115:312-316.
- Kimura S, Ohshige Y, Lin L, Okumura T, Yanaihara C, Yanaihara N, et al. Localization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the hypothalamus-pituitary system in rats: light and electron microscopic immunocytochemical studies. *J Neuroendocrinol* 1994; 6:503-507.
- Arbogast LA, Voogt JL. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) increases prolactin release and tuberoinfundibular dopaminergic neuronal activity. *Brain Res.* 1994; 655:17-24.
- Nagy GM, Vigh S, Arimura A. PACAP induces prolactin and growth hormone release in lactating rats separated from their pups. *Endocrine Journal* 1993; 1:169-173.
- Jarry H, Leonhardt S, Schmidt WE, Creutzfeldt W, Wuttke W. Contrasting effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) on in vivo and in vitro prolactin and growth hormone release in male rats. *Life Sci.* 1992; 51: 823-830.

39. Willoughby JO, Menadue M, Jervois P. Function of serotonin in physiologic secretion of growth hormone and prolactin: action of 5,7-dihydroxytryptamine, fenfluramine and p-chlorophenylalanine. *Brain Res.* 1982; 249:291-299.
40. Arey BJ, Freeman ME. Activity of vasoactive intestinal peptide and serotonin in the paraventricular nucleus reflects the periodicity of the endogenous stimulatory rhythm regulating prolactin secretion. *Endocrinology* 1992; 131:736-42.
41. Barofsky AL, Taylor J, Massari VJ. Dorsal raphe-hypothalamic projections provide the stimulatory serotonergic input to suckling-induced prolactin release. *Endocrinology* 1983; 113:1894-1903.
42. van den Pol AN, Hermans-Borgmeyer I, Hofer M, Ghosh P, Heinemann S. Ionotropic glutamate-receptor gene expression in hypothalamus: localization of AMPA, kainate, and NMDA receptor RNA with in situ hybridization. *J Comp Neurol.* 1994; 343:428-44.
43. Petralia RS, Wenthold RJ. Types of excitatory amino acid receptors and their localization in the nervous system and hypothalamus. In: WD Brann and BV Mahesh eds. *Excitatory amino acids: their role in neuroendocrine function*, Boca Raton, CRC Press, 1996; 56-101.
44. Zelena D, Makara GB, Nagy GM. Effect of glutamate receptor antagonists on suckling-induced prolactin release in rats. *Endocrine.* 2003; 21:147-52.
45. Zelena D, Makara GB, Jezova D. Simultaneous blockade of two glutamate receptor subtypes (NMDA and AMPA) results in stressor-specific inhibition of prolactin and corticotropin release. *Neuroendocrinology.* 1999; 69:316-23.
46. Bodnar I, Banky Z, Nagy GM, Halasz B. Non-NMDA glutamate receptor antagonist injected into the hypothalamic paraventricular nucleus blocks the suckling stimulus-induced release of prolactin. *Brain Res Bull.* 2005; 65:163-8.
47. Bodnar I, Banky Z, Halasz B. Non-NMDA glutamate receptor antagonist injected into the hypothalamic paraventricular nucleus inhibits the prolactin response to formalin stress of male rats. *Neurochem Res.* 2006. Epub ahead of print
48. Nagy G, Mulchahey JJ, Neill JD. Autocrine Control of Prolactin Secretion by Vasoactive Intestinal Peptide. *Endocrinology* 1988; 122:364-366.
49. Nagy GM, Gooz P, Horvath KM, Toth BE. Regulation of prolactin secretion, In: Knobil E, Neill JD. eds. *Encyclopedia of Reproduction*, Academic Press, San Diego, California, 1999; 60-66.
50. Gibbs DM. High concentrations of oxytocin in hypophysial portal plasma. *Endocrinology* 1984; 114:1216-1218.
51. Vecsernyes M, Nagy G, Meszaros L, Bodnar I, Ahmed KW, Toth B, et al. Suckling-induced change in oxytocin but not in alpha-MSH concentrations of the median eminence, the neural-, intermediate- and anterior lobes of the pituitary gland. *Endocr. Res.* 2000; 26:333-345.
52. Yamamuro Y, Sensui N. Exogenous oxytocin attenuates suckling-induced prolactin release but not maternal or infant behavior in lactating rats. *Physiol. Behav.* 1998; 63:939-943.
53. Samson WK, Lumpkin MD, McCann SM. Evidence for a physiological role for oxytocin in the control of prolactin. *Endocrinology* 1986; 119:554-561.
54. Johnston CA, Negro-Vilar A. Role of oxytocin on prolactin secretion during proestrus and in different physiological or pharmacological paradigms. *Endocrinology* 1988; 122:341-350.
55. Ben-Jonathan N, Peters LL. Posterior pituitary lobectomy: differential elevation of plasma prolactin and luteinizing hormone in estrous and lactating rats. *Endocrinology* 1982; 110:1861-1865.
56. Hyde JF, Ben-Jonathan N. The posterior pituitary contains a potent prolactin-releasing factor: in vivo studies. *Endocrinology* 1989; 125:736-741.
57. Dostert P, Benedetti MS, Bellotti V, Allievi C, Dordain G. Biosynthesis of salsolinol, a tetrahydroisoquinoline alkaloid, in healthy subjects. *J Neural Transm. Gen. Sect.* 1990; 81:215-223.
58. Bodnar I, Mravec B, Kubovcakova L, Toth EB, Fulop F, Fekete MI, et al. Stress- as well as suckling-induced prolactin release is blocked by a structural analogue of the putative hypophysiotrophic prolactin-releasing factor, salsolinol. *J Neuroendocrinol.* 2004; 16:208-13.
59. Toth BE, Homicsko K, Radnai B, Maruyama W, DeMaria JE, Vecsernyes M, et al. Salsolinol is a putative endogenous neuro-intermediate lobe prolactin-releasing factor. *J. Neuroendocrinol.* 2001; 13:1042-1050.
60. Toth B, Bodnar I, Homicsko KG, Fulop F, Fekete MIK, Nagy GM. Physiological role of salsolinol: its hypophysiotrophic function in the regulation of pituitary prolactin secretion. *Neurotoxicol Teratol.* 2002; 24:655-66.
61. DeMaria JE, Nagy GM, Lerant AA, Fekete MIK, Levenson CW, Freeman ME. Dopamin transporters participate in the physiological regulation of prolactin. *Endocrinology* 2000; 141: 366-374.

Keressünk idézetet! A modern orvosi könyvtár idézet kereső adatbázisainak használata*

Let's search citation! Citation search databases of the modern medical library

ÖSSZEFOGLALÁS Az idézettségi források hasznos eszközök az orvos- és élettudomány területén is. Az idézet kereső adatbázisok felhasználása két nagy területre terjed ki, az irodalomkutatásban illetve az egyéni karrier építésében szolgálhat segítségül. A jelen publikációban bemutatásra kerülő adatbázisok, Web of Science, Scopus, Google Scholar; BioMed Central, Ovid (MEDLINE), EBSCO (Academic Search Premier) értéknövelt szolgáltatása az idézettségre keresés, amelyet egy példán keresztül adatbázisonként végigvezetnek a szerzők. Az eredmények összevetése alapján a Web of Science és Scopus adatbázis adja a legtöbb és legpontosabb találatokat, amelyekben a független idézetek keresésére is lehetőség van. Bizonyos területekre specializálódott adatbázis adhat egy-két olyan plusz találatot, amelyet a nagy, átfogó idézet kereső forrásokban nem talál. Idézettség ellenőrzését folytató tudományos intézetekben bármelyik adatbázisból nyerhetünk hivatkozásokra vonatkozó adatokat, de figyelni kell azok pontosságára.

KULCSSZAVAK orvos- és élettudomány, idézettség, adatbázisok

SUMMARY Citation sources are very useful tools for the area of biomedical sciences. Citation search databases can help in the literature research and to build a carrier. In this study the presented databases are the Web of Science, Scopus, Google Scholar; BioMed Central, Ovid (MEDLINE), EBSCO (Academic Search Premier). Value-added service of these sources is the citation search, which is shown through a concrete example. On the basis of the results' comparison the Web of Science and Scopus databases have the greatest and the most exact hits. In these two sources the self-citations can be excluded. For some subject areas specialized databases may offer plus hits over the more comprehensive sources. In the citation checking scholarly institutes citations can be taken from any databases, but the correct data is very important.

KEY WORDS biomedical science, citations, databases

Berhidi Anna¹
Szluka Péter¹
Ládi László²
Vasas Livia¹

¹Semmelweis Egyetem,
Központi Könyvtár
²OSZK Könyvtári Intézet

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Vasas Livia
Semmelweis Egyetem
Központi Könyvtár
1085, Budapest,
Üllői út 26.
e-mail:
lvasas@lib.sote.hu

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

A&HCI	=	Arts & Humanities Citation Index
AMED	=	Allied and Complementary Medicine
ASP	=	Academic Search Premier
BMC	=	BioMed Central
EISZ	=	Elektronikus Információs szolgáltatás
EMBASE	=	az Excerpta Medica referáló, indexelő folyóirat online változata
GS	=	Google Scholar
ISI	=	Institute for Scientific Information
MEDLINE	=	az Index Medicus referáló, indexelő folyóirat online változata
SCI	=	Science Citation Index
SSCI	=	Social Sciences Citation Index
SE KK	=	Semmelweis Egyetem Központi Könyvtár
WoK	=	Web of Knowledge
WoS	=	Web of Science

FOGALMAK JEGYZÉKE

Idézet:	Az idézettségre kereső adatbázisokban történt keresésnél adott közleményre való hivatkozások száma.
Függő idézet:	Minden olyan idézet, ahol az idéző, ill. idézett publikáció szerzői közül bármelyik egyezik.
Független idézet:	Minden olyan idézet, ahol az idéző, ill. idézett publikáció szerzői közül egyik sem egyezik.
Önidézet:	Olyan idézet, ahol az adott szerző közleményeinek idézettségére keresve az idéző cikkek szerzői között szerepel az adott szerző neve.
Hivatkozás:	Egy közlemény bibliográfiájának egyes tételei.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS a dolgozat a következő támogatás segítségével valósult meg: ETT T-09-139/2003.

* A vizsgált adatbázisokat folyamatosan frissítik, újítják. Valószínűsíthető, hogy jelen közlemény megjelenésekor olyan újabb szolgáltatások is elérhetővé váltak az adatbázisokban, melyekre ez a publikáció már nem tér ki.

Bevezetés

Bár ismertek a jelen tanulmányban bemutatott források, mégis időszerűnek tartjuk hasznossági szempontok szerinti bemutatásukat. Cikkünk célja az, hogy képet adjunk az idézettségi keresési munkáról. A hivatkozások összegyűjtését több adatbázis is segíti. Jól ismert a legnagyobb forrás, a Thomson ISI által működtetett Web of Science (WoS), az Elsevier Kiadó Scopus adatbázisa, amely néhány éve jelent meg, azonban a Google Scholar (GS) is használható erre a célra. A BioMed Central (BMC), az Ovid és az EBSCO adatbázisok kisebb találati halmazokkal ugyan, de szintén segítik a keresési munkát. Fontos megemlíteni, hogy a bemutatásra kerülő adatbázisok a hagyományos irodalomkutatást szolgálják, nemcsak idézettség keresésre alkalmas források, de mi csak ez utóbbi szempont szerint vizsgáljuk őket.

Az idézet kereső adatbázisok felhasználása elsősorban két nagy területre terjed ki. Egyrészt az irodalomkutatásban nyújt hasznos támogatást, másrészt az egyéni karrier építésében szolgálhat segítségül. Egy publikáló orvosnak ugyanis fontos ismerni a kutatási területén korábban megjelent közleményeket, hogy azok milyen eredményeket ismertettek. Egy korai cikkből elindulva a hivatkozásokat alapul véve az adott téma fejlődési vonalát lehet kibontani, amelynek ismerete új ötleteket adhat a kutatónak témájának kifejtéséhez, a kutatás irányának megszabásához.

Tudományos intézetekben alapvető feladat a publikáló kutatók, orvosok munkáinak hivatkozásainak összeállítása és ellenőrzése. Publikációs listát, idézettségi jegyzéket általában kinevezéssel kapcsolatos pályázatokhoz kell mellékelni. Az idézettségi jegyzék összeállításához pontos bibliográfiai adatokra van szükségünk (teljes cím, összes szerző, megjelenési adatok). Az irodalomjegyzékkel kiküszöbölhető, hogy összekeverjük a homonim nevű szerzőket. A pályázatokhoz benyújtott idézettségi jegyzékben a független idézeteket külön kell jelölni.

Eszközök

Mivel vizsgálatunk tárgya az idézettségi források áttekintése, eszközként a különböző adatbázisokat használtuk. Az adatbázisokban, a cikkek indexelésekor azok bibliográfiája is feldolgozásra kerül. Ennek jelentősége két, jól használható szolgáltatásként nyilvánul meg a felhasználók számára. Egyrészt a cikkek a bibliográfia részben ugrópontokká alakíthatók: azok a hivatkozott cikkek, amelyek szintén szerepelnek az adatbázisban, egy kattintással elérhetők a hivatkozó cikkből; másrészt az adatbázison belüli hivatkozások feltérképezhetők. Fontos megemlíteni azonban, hogy ezek a hivatkozások nem teljesek, hiszen csak az adott adatbázisban indexelt cikkeket találják meg, kivéve a WoS esetében, amelyről szólunk a későbbiekben az adott adatbázisnál.

A vizsgált források közül a WoS, a Scopus, a BMC, az Ovid és az EBSCO adatbázisok a Semmelweis Egyetem Központi Könyvtára (SE KK) honlapjáról is elérhetők (1). A WoS, amelyet az Oktatási Minisztérium az Elektronikus Információs Szolgáltatás (EISZ) keretében bocsát a felsőoktatási intézmények, kutatóintézetek rendelkezésére (2), három indexet foglal magában: SCI-Expanded, SSCI és A&HCI. Az Ovid és EBSCO adatbázis-gyűjtemények; vizsgálatunk során az Ovid adatbázisok közül a MEDLINE adatbázist választottuk ki, mivel a legtöbb idézetet itt találni az Ovid-on belül, az EBSCO adatbázisok közül pedig az Academic Search Premier-en (ASP) mutatjuk be az idézet keresést, mert ez használható az orvostudomány területén is. A GS adatbázis térítésmentesen bárki számára hozzáférhető az Interneten (3).

Módszerek

Az idézettségi források használatának bemutatása előtt néhány mondatban jellemezzük az adatbázisokat. Mindegyik adatbázisban az alábbi cikk idézettségére kerestünk rá és adatbázisonként vezettük végig a keresést (az idézetekre keresés ideje 2006 májusa és júniusa):

Szabo A, Perou CM, Karaca M, Perreard L, Quackenbush JF, Bernard PS. Statistical modeling for selecting housekeeper genes. GENOME BIOLOGY 5 (8): Art. No. R59 2004

Az adatbázisok használatának bemutatása után még külön kitérünk a független idézetek keresési lehetőségeire.

Idézetkeresés az adatbázisokban

Web of Science

A WoS egy nagy adatbázis-gyűjteménynek, a Web of Knowledge-nak (WoK) a része, amely folyamatosan bővíti szolgáltatásainak körét. A WoK egy integrált, web-alapú platform az ISI-től (4), amely ingyenes és fizetős adatbázisokat szolgáltat több millió felhasználónak a világon. Pontos, naprakész, gyors információkat ad a tudományok különböző területeiről. Adatbázisainak egyike a WoS, amely egy multidiszciplináris bibliográfiai adatbázis, és hosszú ideig egyedülálló szolgáltatása volt az idézettségre keresés. Több lépcsőn keresztül vezetett az út a WoS mostani formájához. A citációs indexek megjelenése *Eugene Garfield* nevéhez fűződik, aki az elméleti alapokat 1955-ben fektette le a Science folyóirat hasábjain (5). *Garfield* a szakterületek minden egyes művét igyekezett kézbe venni és összeírni a lapalji vagy szövegvégi hivatkozásokat, ami alapján a további szakirodalmat is megtalálta, s amelyekből újabb hivatkozásokat lehetett összegyűjteni. Ez volt az ún. hólabda módszer (6). Az 1964-ben megjelent Science Citation Index (SCI) alapján kiderült, hogy

CITED AUTHOR: Enter the name of the cited author (see [cited author index](#)).
Example: O'BRIAN C* OR OBRIAN C*
Szabo A*

CITED WORK: Enter the abbreviated journal/book title in which the work appeared, a patent number, or another work (see [cited work index](#) or view the [Thomson ISI list of journal abbreviations](#)).
Example: J Comput Appl Math*

CITED YEAR(S): Enter year, or range of years, the cited work was published.
Examples: 1943 or 1943-1945

SEARCH CLEAR

idézett szerzőre keresés mezője

idézett folyóirat-, könyvcímre, szabadalom számára keresés mezője

idézett évre keresés mezője

1. ábra

Idézett szerzőre keresés a WoS-ban – a számítógép képernyőjének részlete

melyik szerző kire hivatkozik, s ezzel az irodalomkutatást is nagyban segítette, s segíti mind a mai napig a WoS-ba beépülve. További indexek jelentek meg: 1972-ben a Social Science Citation Index (SSCI), míg 1978-ban az Arts and Humanities Citation Index (A&HCI), amelyeket napjainkban szintén a WoS szolgáltat. A kezdeti papír formátumú elődököt a mágnesszalagos ill. a nyomtatott forma követte; utóbbiakat a CD-ROM-os változat váltotta fel; s végül az 1990-es évek végén megjelent a webes változat (13). Az azóta eltelt években rengeteg változás történt, az adatbázist folyamatosan tökéletesítik. Különösen az utóbbi 1-1,5 évben igyekeznek szolgáltatásaikat bővíteni, a keresési lehetőségeket finomítani a WoK fejlesztéseinek köszönhetően. Az vitathatatlan, hogy a WoS a legrégebb, megbízható és idézet keresésre is alkalmas adatbázis hatalmas feldolgozott anyaggal a háttérben. Hetente több mint 500 000 új hivatkozás kerül be az adatbázisba (7). Teljes körűen feldolgozott hivatkozási indexről van szó (8), azaz nemcsak az adatbázisban feldolgozott cikkek, hanem azok hivatkozásainak idézettségére is lehet keresni. A WoS közel 9000 folyóiratot indexel (7), legnagyobb számban amerikai folyóiratokat. A magyar orvos- és élettudományi lapok közül kevés kerül referálásra: Acta Alimentaria, Acta Biologica Hungarica, Acta Veterinaria Hungarica, Magyar Állatorvosok Lapja és Pathology Oncology Research. Ezek közül magyar nyelvű a Magyar Állatorvosok Lapja, a többi angol nyelvű, magyar kiadású folyóirat. A magyar folyóiratok WoS-ban való jelenlétét is vizsgálja egy korábban megjelent publikáció (9). A Thomson ISI oldalán letölthető pdf formátumban az egyes adatbázisok folyóiratlistája, köztük a WoS SCI-Expanded 2005-ben indexelt folyóiratai (10).

Kiemelt szolgáltatásai közé tartozik, hogy az általános keresésnél (General Search) munkahelyre is kereshetünk, pl. a Semmelweis Egyetem égisze alatt megjelent publikációkra, ezáltal közvetve az intézmények idézettségére is rákereshetünk.

Használat

A „Cited Reference Search”-re kattintva kereshetünk az idézett szerzőre, az idézett folyóiraatra és az idézett évre. Az idézett szerzőnél segít a „cited author index” ugrópont, ahol listát kapunk a tárgyalt szerző összes előforduló névváltozatáról. Itt a rövidítéseket, elírásokat is megtaláljuk. Ugyanígy az idézett folyóirat v. munka esetében a „Cited work” mezőnél a „cited work index” ugrópontot választva szintén egy listát kapunk a tárgyalt cím előforduló változatairól, rövidítéseiről, a nyilvánvaló elírásokról.

Ha rendelkezésünkre áll publikációs és idézettségi jegyzék, a WoS idézettségi keresésénél az idézett szerzőre érdemes keresni. Lássuk a példát!

Beírtuk a szerzőre kereső mezőbe a „Szabo A” nevet (1. ábra). (Ez egy homonim név, tehát a kapott találatok akár 5-10 szerzőt is magukban rejthetnek, a publikációs és idézettségi jegyzékkel azonban elkerülhetjük a nevek összekeverését.)

A kapott találati lista a folyóiratok abc rendjében jelenik meg (2. ábra). A lista „Szabo A”-tól nemcsak az első szerzős munkákat adja ki, hanem azokat a közleményeket is, ahol „Szabo A” nem első szerzőként vett részt. (Azonban meg kell jegyezni, hogy az idézett szerzőre való keresésnél az első szerzőt érdemes beírni a keresési mezőbe, mert nem biztos, hogy a 3. vagy 4. stb. helyen álló szerzőre kiadja a keresett publikációt, ill. annak idézettségét.)

A keresett közleményt 18-an idézik. Az idézeteket megnézhetjük a kis négyzet kijelölésével, majd a Finish Search gomb megnyomásával, amelyet a lista tetején vagy alján találunk, vagy a View Record ugrópont alatt, ha felkínálja az adatbázis ezt a lehetőséget. Mielőtt továbblépnénk az idézetekre, be lehet állítani az idéző dokumentumok nyelvét, ill. típusát is (lásd a nyilat a 2. ábrán). A dokumentumtípus a folyóiratban megjelenő közlemények típusára vonatkozik, ami lehet például eredeti cikk (article), levél (letter), előadáskivonat (meeting abstract), szemle (review).

View the articles that cite the selected references.
The completed search will be added to the search history.

Limit by language and document type)

CITED REFERENCE INDEX
References 301 -- 350

Go to Page: 1 of 33 60

or select specific references from the list.
When desired references have been selected from all pages, click FINISH SEARCH to complete your search.

select	Times Cited**	Cited Author	Cited Work [SHOW EXPANDED TITLES]	Year	Volume	Page	Article ID	View Record
<input type="checkbox"/>	6	...Szabo A	EXP NEPHROL	2001	9	133		View Record
<input type="checkbox"/>	3	...Szabo A	EXP PHYSIOL	2004	89	435		View Record
<input type="checkbox"/>	1	SZABO A	EZERJOFU ETNOBOTANIK	1976				
<input type="checkbox"/>	14	...Szabo A	FARADAY DISCUSS	2003	124	355		View Record
<input type="checkbox"/>	51	...Szabo A	FEMS MICROBIOL LETT	1995	131	219		View Record
<input type="checkbox"/>	3	SZABO A	FISH PHYSIOL BIOCHEM	1991	9	93		View Record
<input type="checkbox"/>	1	SZABO A	FMODERN QUANTUM CHEM	1982				
<input type="checkbox"/>	1	SZABO A	FREQUENCE SELECTIVE	1973				
<input type="checkbox"/>	2	SZABO A	FRESEN Z ANAL CHEM	1980	301	190		View Record
<input type="checkbox"/>	2	SZABO A	FRESENIUS Z ANAL CHE	1978	290	134		View Record
<input type="checkbox"/>	1	SZABO A	G SAND ECRITURE ROMA	1996		301		
<input type="checkbox"/>	1	SZABO A	G SOC AM ABSTR PROGR	1996	28	A287		
<input checked="" type="checkbox"/>	17	SZABO A	GENOME BIOL	2004	5		Art. No. R59	View Record
<input checked="" type="checkbox"/>	1	SZABO A	GENOME BIOL	2004	5			
<input type="checkbox"/>	1	...Szabo A	GEOPHYS RES LETT	2003	30		Art. No. 1763	View Record
<input type="checkbox"/>	3	...Szabo A	GEOPHYS RES LETT	2003	30		Art. No. 8014	View Record
<input type="checkbox"/>	2	...Szabo A	HETEROATOM CHEM	2003	14	29		View Record
<input type="checkbox"/>	2	SZABO A	HETEROATOM CHEM	2003	14	235		View Record
<input type="checkbox"/>	2	SZABO A	HIST MATH	1974	1	291		

* "Select All" adds the first 500 matches to your cited reference search, not all matches.
** Times Cited counts are for all databases and all years, not just for your current database and year limits.

References 301 -- 350

Go to Page: 1 of 33 60

Restrict search by languages and document types:

All languages: English Afrikaans
All document types: Article Art Exhibit Review

View the articles that cite the selected references.
The completed search will be added to the search history.

2. ábra

Idézett szerzőre kapott hivatkozási lista a WoS-ban – a számítógép képernyőjének részlete

Példánkból kiderül, hogy a WoS-ban gyakran hibásan vagy hiányosan szerepelnek az adatok. Ebben az esetben a 2. ábrán látható listán kétszer is fel van tüntetve a keresett cikk. A két adatsor közötti különbség, hogy a View Record-os változatnál a cikk azonosítószáma is szerepel és 17-en idézik. A másik esetben azért hiányzik a cikk-azonosítószám, mert az idéző szerző nem adta azt meg publikációjának irodalomjegyzékében, ezért ez az egy idézet külön sorba került.

Nézzük az idézetek listáját! (3. ábra)

Az első esetben a kis négyzet kijelölésével kaptuk meg az idézeteket, a második esetben a View Record-ra kattintottunk, megjelennek „Szabo A” cikkének bővebb bibliográfiai adatai, s a „Times Cited: 17” ugróponttól tovább lépve jönnek elő az idézetek.

Az idézetek megtekintésének e két módja néhány pontban eltér egymástól.

Az egyik eltérés, hogy az első eljárásnál eggyel több az idézetek száma. Ennek oka, hogy az első módszernél egyszerre több adatsort is kijelölhetünk. Ha a „View Record”-os változatnál (lásd 2. pont a 3. ábrán) tekint-

jük meg az idézeteket, kimarad az az egy idézet, amelynél az elírás szerepel az irodalomjegyzékben. További eltérés a megtekintési módok között, hogy az első módszernél a kapott találatokat különböző szempontok szerint csoportosítani lehet. A 3. ábrán rózsaszínnel jelölt „Sort by” pontnál beállíthatjuk, hogy a legutóbb bevitt adatok, az idézettség, a relevancia, első szerző, folyóiratcím vagy a publikálás éve alapján legyenek-e elrendezve.

Harmadik eltérés pedig, hogy a „View Record”-os változat megjeleníti annak a publikációnak az adatait, amelyet idéznek.

A kapott idézeti listát mindkét eljárásnál be lehet állítani aszerint, hogy 10, 25 v. 50 találatot adjon oldalanként (lásd a nyilat a 3. ábrán). Az idézeteknél az idéző cikk bibliográfiai adatai jelennek meg: a szerző, a cím, megjelenési adatok, továbbá az idéző cikk idézettségére is rá lehet keresni. Ha az idéző publikációnak több mint három szerzője van, a többi szerzőt az et al. kifejezés jelöli. Az összes szerző megismeréséhez ki kell bontani a találatot (rá kell kattintani a cikk címére).

Search Results -- Summary 1.

<< Return to Cited Reference Index

Cited Author=szabo a*

DocType=All document types; Language=all languages; Database=SCI-EXPANDED, SSCI, AHCI; Timespan=1975-2004

Search within results: Enter a topic SEARCH

Refine your results

Subject Categories | Source Titles | Document Types | Authors | Publication Years | Countries/Territories | Institutions | Languages | fewer choices

18 results found (Set #2)

Go to Page: 1 of 1

Records 1 -- 18 Show 25 per page

Use the checkboxes to select records for output. See the sidebar for options.

1. Ferreard L, Fan C, Quackenbush JF, et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. BREAST CANCER RESEARCH 9 (2): Art. No. R23 2006. Times Cited: 0

2. Ohl F, Jung M, Radonic A, et al. Identification and validation of suitable endogenous reference genes for gene expression studies of human bladder cancer. JOURNAL OF UROLOGY 175 (5): 1913-1920 MAY 2006. Times Cited: 0

3. Budhia S, Haring LF, McConnell I, et al. Quantitation of oxine cytokine mRNA by real-time RT-PCR

Sort by: Latest date, Times Cited, Relevance, First author, Source Title, Publication Year

Citing Articles--Summary 2.

Statistical modeling for selecting housekeeper genes. SZABO A, FEROU CM, FARACA M, et al. GENOME BIOLOGY 5 (8): Art. No. R59 2004

These documents in the database cite the above record:

Refine your results

Subject Categories | Source Titles | Document Types | Authors | Publication Years | Countries/Territories | Institutions | Languages | fewer choices

17 results found

Go to Page: 1 of 1

Records 1 -- 17 Show 25 per page

Use the checkboxes to select records for output. See the sidebar for options.

1. Ferreard L, Fan C, Quackenbush JF, et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. BREAST CANCER RESEARCH 9 (2): Art. No. R23 2006. Times Cited: 0

Output Records: Selected records on page, All records on page, Records to

3. ábra

A kapott idézetek listája a WoS-ban – két eljárás módszer szerint

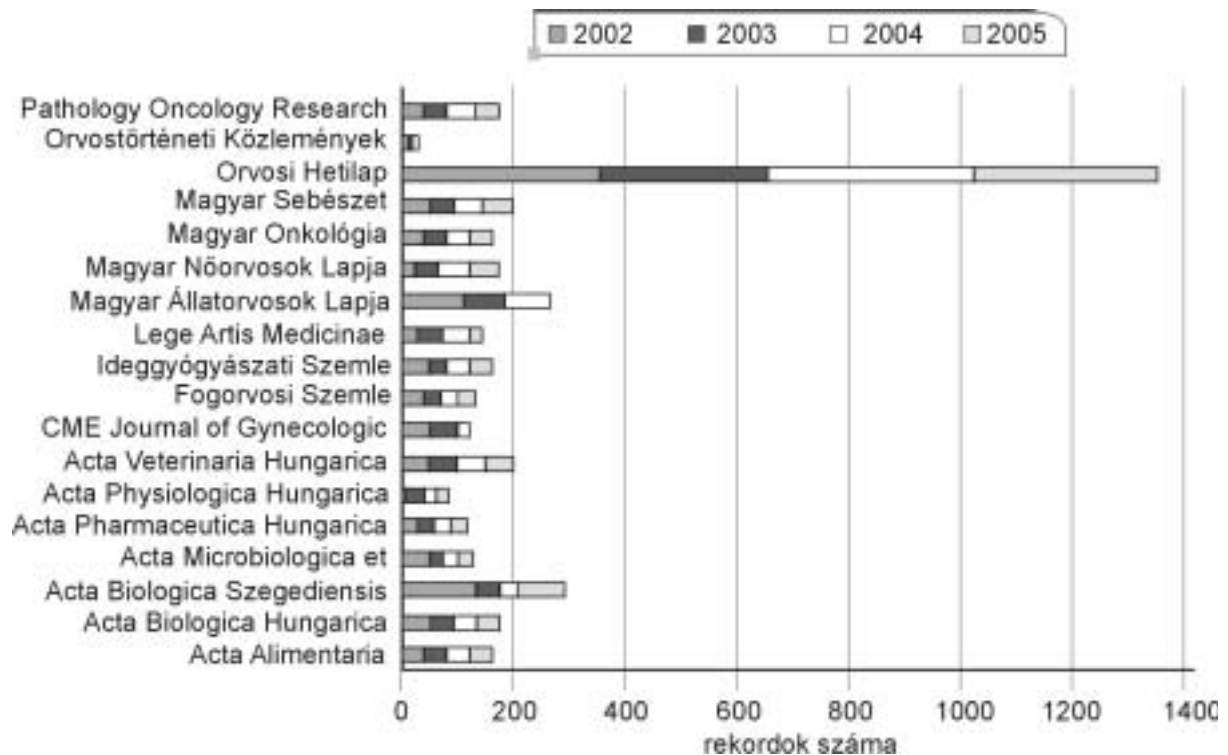
Publikációk idézettségének hitelesítésekor az összes szerzőt ki kell írni, így látható, hogy valóban független idézetekről van-e szó.

A WoS új szolgáltatásai közé tartozik, hogy különböző szempontok szerint finomítani lehet a keresési eredményeket közvetlenül a kapott találatok esetében a „Refine your results” pontnál (lásd 3. ábrán). Témakör, folyóirat/könyvcím, dokumentumtípus, szerzők, publikálás éve, ország, intézmény, nyelv szerint rendezhetjük az idézeteket. A szerzők szerinti szűkítésről még később szólunk a független idézetek kapcsán.

A WoS idézettségi keresésénél nemcsak folyóirat, hanem könyv, szabadalom idézettségére is rákereshetünk (mint az az 1. ábrán látható). A folyóirat-, illetve könyvcímeknél rövidítést kell alkalmazni. Ebben segít-

het a „cited work index” vagy az ISI folyóirat-rövidítések listája, amelyek ugrópontként szerepelnek a keresési mezőknél. A könyvet folyóiratként kezeli a WoS. A könyv címe rengeteg változatban szerepelhet, ezért mindenképp használjuk a „cited work index”-et, ha egy könyv hivatkozását szeretnénk megtalálni. Itt is jó, ha a könyv pontos bibliográfiai adataival rendelkezünk; ez gyorsítja a keresési munkát.

A SE KK online katalógusában (11) rákerestünk egy Crohn-betegséggel kapcsolatos könyvre (címe: Crohn's disease: treatment and pathogenesis), s ennek idézettségét néztük meg a WoS-ban. A keresésnél a „cited work” keresési mezőt töltöttük ki; a könyv címére kerestünk: *crohn* dis* treat**. A címet *-gal, a csonkolás jelével láttuk el, mivel több címváltozat is előfor-



4. ábra

A rekordszámot tekintve a magyar és vegyes kiadású orvos- és élettudományi folyóiratok a Scopus adatbázisban 2002 és 2005 között

dulhat. Erre maga a WoS is felhívja a figyelmet a Help szolgáltatásnál (12). A kapott találati lista nem tér el a publikációk idézettségi listájától. A különbség, hogy könyv esetében View Record-dal nem bontható tovább a találat, és a könyvről csak minimális adatot kapunk. Néhány találatnál csak az év szerepel, van, ahol az idézett oldalszám is. A kis négyzet kijelölésével és a Finish Search gomb megnyomásával kapjuk meg a könyv idézettségét, összesen 7 idézetet, hasonló formában, mint folyóirat esetében.

A szabadalmak idézettségére legpontosabban a szabadalom számával kereshetünk, szintén a „cited work” keresési mezőben. Az ország kódját nem kell megadni.

A WoS-ban a kijelölt találatok nyomtathatók, elküldhetők e-mailben vagy exportálhatók különféle formátumban.

A WoS folyamatosan frissíti, újítja adatbázisát. Új szolgáltatás a „Citation Alert” is, amely azt jelenti, hogy a WoS e-mail értesítést küld, ha a kijelölt cikk új idézetet kap. A szolgáltatás igénybevételéhez regisztrációra van szükség.

Scopus

A Scopus adatbázis hivatalos bemutatására 2004 novemberében került sor Londonban. A nagy múltú visszatekintő holland Elsevier Kiadó indította el a WoS

versenyársaként. Az adatbázis nevét egy kiváló navigációs ügyességgel megáldott, Madagaszkárból kapta (13). A Scopus multidiszciplináris bibliográfiai adatbázis, amely az Excerpta Medica referáló lap, illetve az azon alapuló EMBASE adatbázis rekordjait tartalmazza. A WoS-tól eltérően a Scopus nem teljes körűen feldolgozott hivatkozási index, ugyanis csak az itt feltárt cikkek egymásra hivatkozását lehet megtalálni (8). Viszont hatalmas anyagot dolgoz fel, tehát a hivatkozások száma is magas, a 2000 utáni évek publikációinak idézettségi halmaza vetekszik a WoS-szal. 245 millió hivatkozást tartalmaz 1996-ig visszamenőleg. A Scopus a frissebb idézeteket részesíti előnyben (14). Az adatbázis jóval több európai lapot indexel, mint a WoS. A magyar lapok közül csaknem 60 kerül referálásra, s ebből 2002 és 2005 között 18 orvos- és élettudományi folyóirat (15) (4. ábra).

A WoS-hoz hasonlóan a Scopus-ban is lehet közvetve munkahely idézettségére keresni, amennyiben a publikáció szerzője feltüntette intézményének nevét a cikkben.

Használat

Az Elsevier Kiadó által működtetett Scopus adatbázisban többféle módon – egyszerű, szerzőre vagy összetett keresést alkalmazva, a szükséges adatokat megadva – juthatunk el a keresett publikációhoz (5. ábra).

5. ábra

Egyszerű keresés szerző neve szerint a Scopus-ban – a számítógép képernyőjének részlete

Az egyik módszer szerint az egyszerű keresésbe beírjuk a szerző nevét (a kis- és a nagybetű nem számít, viszont a vezetéknev után vesszőt kell tenni, s utána a keresztnév kezdőbetűjét kell feltüntetni). A következő mezőben legördülő menü segítségével kiválasztjuk, ahol keresni szeretnénk, jelen esetben „Authors”, majd megnyomjuk a Search gombot. Ha a kis négyzetet, amelyre a nyíl mutat, kijelöljük, a homonim nevű szerzőket is kiválogatja az adatbázis. A túl nagy találati halmaz elkerülése végett szűkíthetünk például évre, dokumentumtípusra is.

A WoS-beli példánál maradva, „Szabo A” publikációjának idézettségét vizsgáljuk. Szerzőre (Szabo A) keresünk és szűkítünk a 2004-es évre (6. ábra).

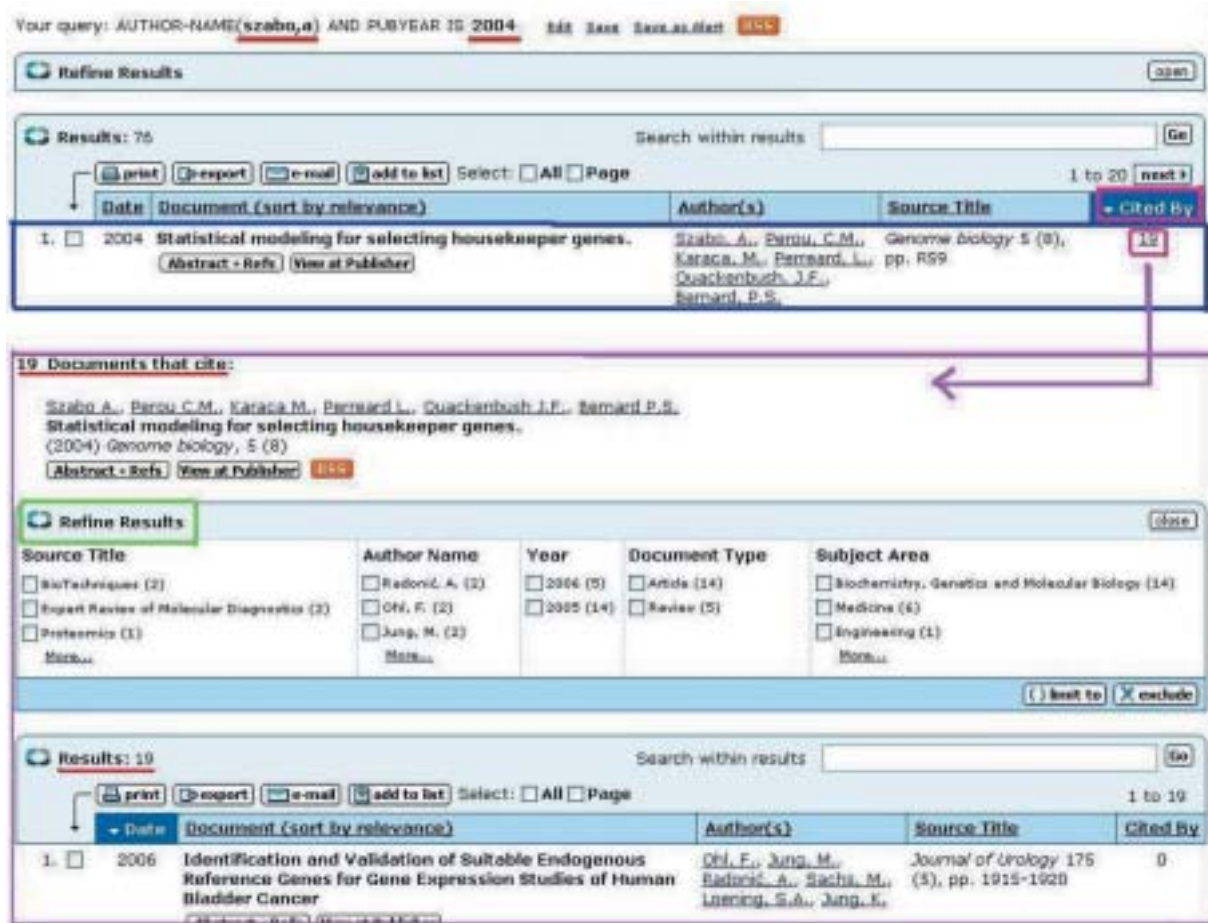
A megjelenő találati halmazt automatikusan év szerint rendezzi a Scopus, de rendezhetjük a találatokat a dokumentum címe, szerzője, folyóirat/könyv címe és a hivatkozások alapján is. A találati listán az utolsó oszlop mutatja az idézetek számát. A „Cited by” gombra kattintva a dokumentumok idézettségük csökkenő sorrendjében jelennek meg, míg egy újabb kattintásra emelkedő sorrendet kapunk. A találatok megjelenítése változtatható: 25, 50, 100 v. 200 rekordot lehet oldalanként beállítani. A kapott listából kiválasztjuk a publikációt és rákattintunk az utolsó oszlopban látható számra, megjelennek az idézetek.

A Scopusban 19 találatot kapunk, amely eredményt különböző szempontok szerint finomíthatjuk a „Refine Results” pontnál. A Scopus esetében folyóiratcím, szerzők neve, év, dokumentumtípus és témakör szerint szűkíthetjük a találatokat. A dokumentumtípusoknál ál-

talában a folyóiratban megjelent közlemények típusai közül választhatunk, mint például eredeti cikk (article), szemle (review), konferenciáról készült szemle (conference review), levél (letter). Nagyszámú találatnál könyv is előfordulhat, erről még szólunk a későbbiekben. Hasonlóan a WoS-hoz a kijelölt rekordok nyomtathatók, exportálhatók különféle formátumban vagy e-mailben elküldhetők.

Egy másik módszer szerint a kezdőoldalon a szerzőre keresés gombot választjuk ki (Author Search). Beírjuk, hogy „Szabo A”, de az előző formátumtól eltérően. Külön mezőbe kerül a vezetéknev, és külön mezőbe írjuk a keresztnévet vagy annak kezdőbetűit (7. ábra).

A kapott lista a Scopus egyik legújabb szolgáltatása szerint rendezzi a szerzőket, amellyel a homonim neveket is meg lehet különböztetni egymástól. Egy szerző neve többféle variációban fordulhat elő a Scopus-ban, ezért az adatbázis külön azonosítószámot ad a szerzőknek, így a különféle névváltozatok egy helyre kerülnek. A név mellett feltüntetik a szerző szakterületét és esetenként intézményi elérhetőségét. Azoknál, akik egynél több publikációval szerepelnek az adatbázisban, „details” ugrópont szerepel, amelyre rákattintva még több információhoz jutunk. Például további ugrópontok mutatnak adott szerző társszerzőire, publikációira, idézettségére. Előfordul, hogy egy szerző több azonosítószámmal szerepel, mert az adatbázis nem tudta beazonosítani, hogy ugyanarról a szerzőről van szó. Ennek oka, hogy rosszul hivatkoznak a szerzőre. Ilyen esetekben közvetlenül visszajelezhet a szerző, hogy ugyanarról a személyről van szó, és a találatok összeol-



6. ábra

Idézet keresés a Scopus-ban – a számítógép képernyőjének részletei

vaszthatók. A 7. ábrán látható szerzői listán a „details” ugrópontra kattintva a megjelenő oldal alján a „contact us” linkről egy űrlaphoz jut a szerző, ahol megírhatja észrevételét (ehhez regisztráció szükséges), vagy pedig szintén a 7. ábrán látható feedback opciónál jelezhet vissza a szerző (16).

Amennyiben a 7. ábrán látható listán egy szerzőt kijelölünk, majd a „show documents”-re kattintunk, megkapjuk az adott szerző publikációit. Más módszer szerint a dokumentumok számát jelölő kék ugrópontra kattintva kapjuk meg ugyanazt a listát. A lista az egyszerű keresésnél már megismert formában jelenik meg (év, publikáció címe, szerzők, folyóirat-adatok, idézetek száma).

Szintén új szolgáltatás a szerző vagy folyóirat idézettségének áttekintő térképe. A 7. ábrán is látható „citation tracker” gombra kattintunk, miután kijelöltük a szerzőt vagy szerzőket.

Megkapjuk a kiválasztott szerző publikációit (8. ábra); a legfrissebb cikk szerepel a lista élén. A sorrend azonban változtatható, a találatokat rendezhetjük a legkorábbi publikálási évtől kezdve, illetve a kapott idéze-

tek csökkenő vagy emelkedő számsorrendjében. Beállítható, hogy mely évekből származó idézetek legyenek láthatók. Fontos információ, hogy a Scopus csak 1996-tól kezdődő hivatkozásokat vesz be adatbázisába, így az idézetek áttekintő térképénél legkorábban 1996-ból találunk idézeteket. A cikk mellett évekre lebontva a kapott idézeteket találjuk, az utolsó oszlop az összidézeteket adja. Ha a publikáció címe fölé visszük a kurzort, további bibliográfiai adatokat kapunk a cikkről. A 8. ábrán látható nyíl a szerző önidézeteit kizáró gombra mutat. E gombra rákattintva csak az idézeteket kapjuk meg, amelyek között nem szerepel a szerző, tehát az önidézetek kiszűrhetők. Ez azonban nem felel meg a független idézeteknek, mivel a társ-szerzők neve még mindig ott szerepelhet az idézetek között. A független idézetek kiszűrésére más mód is kínálkozik a Scopus-ban, erről még szólunk a későbbiekben.

A folyóiratcikkek idézettségének hasonló felépítésű áttekintő térképéhez az adatbázis kezdőoldalán a Sources ikonra kattintva a keresett folyóiratot kiválasztva juthatunk el.

Select one or more authors and click **show documents** or **citation tracker**.

Author Results: 371

show documents citation tracker Select: All Page

Authors	Documents	Subject Areas	Affiliation
1. <input type="checkbox"/> Bartfay-Szabo, A. Bartfay-Szabo, A.	<input type="checkbox"/> 1	Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics	
2. <input type="checkbox"/> Csema-Szabo, A. Csema-Szabo, A.	<input type="checkbox"/> 1	Medicine	
3. <input type="checkbox"/> Hever-Szabo, Anna Hever-Szabo, A. Hevér-Szabó, Anna	<input type="checkbox"/> 5 Details	Biochemistry, Genetics and Molecular Biology; Medicine	Hungarian Academy of Sciences, Institutu Hungary

7. ábra

Szerzői lista a szerzőre keresésnél a Scopus-ban – a számítógép képernyőjének részlete

Citation Overview Citations received since 1996

Author: Szabo, Aniko

Sort documents: year descending Date Range: 2004 to >2005

Total	Citations				subtotal	Total
	<2004	2004	2005	2006		
19	0	14	5	0	19	19

1 Cited Document [view list](#)

1 2004 - [Statistical modeling for selecting...](#)

Display 25 Documents

*Statistical modeling for selecting housekeeper genes.
Szabo, A., Perou, C.M., Karaca, M., Perreard, L., Quaderbuth, J.F.,
Bemant, P.S.
(2004) Genome Biology, 5 (9) p. R59.*

8. ábra

Folyóiratcikkek idézettségi áttekintése – a számítógép képernyőjének részlete

Google Scholar 2004 - 2004 [Advanced Scholar Search](#)
[Scholar Preferences](#)
[Scholar Help](#)

Scholar Results 1 - 79 of 79 for author:"a szabo". (0.18 seconds)

[All articles](#) [Recent articles](#)

Theory of Laser Giant Pulsing by a Saturable Absorber
A Szabo, RA Stein - Journal of Applied Physics, 2004 - link.aip.org
Several experimental demonstrations of laser giant pulsing using a saturable absorber inside the laser cavity as a fast switch have recently been ...
Cited by 44 - [Web Search](#) - [Insert into RefWorks](#)

Effects of Saturable Absorber Lifetime on the Performance of Giant-Pulse Lasers - group of 2
LE Erickson, A Szabo - Journal of Applied Physics, 2004 - link.aip.org
An earlier paper on the theory of saturable absorber giant-pulse lasers is extended by considering the effects of a finite absorber lifetime t on the ...
Cited by 13 - [Web Search](#) - [Insert into RefWorks](#)

Statistical modeling for selecting housekeeper genes - group of 13
A Szabo, CM Perou, M Karaca, L Perreard, JF ... - Genome Biol, 2004 - pubmedcentral.nih.gov
There is a need for statistical methods to identify genes that have minimal variation in expression across a variety of experimental conditions. These ...
Cited by 19 - [Web Search](#) - [Insert into RefWorks](#) - [BI Direct](#)

9. ábra

„Szabo A” keresett cikkének kiválasztása – a számítógép képernyőjének részlete

1. Research article [Open Access](#) [Highly accessed](#)
 Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay
 Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, Mullins M, Gauthier NP, Nelson E, Mone M, Hansen H, Buys SS, Rasmussen E, Orrico AR, Dreher D, Walters R, Parker J, Hu Z, He X, Palazzo JP, Olapade GI, Szabo A, Perou CM, Bernard PS
 Breast Cancer Research 2006, 8:R23 (20 April 2006)
 [Abstract] [Full text] [PDF] [PubMed] [Related articles] [Cited on BioMed Central]

2. Research article [Open Access](#)
 A consicuous mouse model of gastric ileus using clinically relevant endpoints
 Firpi MA, Rollins MD, Szabo A, Gull JD, Jackson JD, Shan Y, Glasgow RE, Hulvihill SJ
 BMC Gastroenterology 2005, 5:15 (8 June 2005)
 [Abstract] [Full text] [PDF] [PubMed] [Related articles]

3. Method [Open Access](#)
 Statistical modeling for selecting housekeeper genes
 Szabo A, Perou CM, Karaca M, Perreard L, Quackenbush JF, Bernard PS
 Genome Biology 2004, 5:R59 (29 July 2004)
 [Abstract] [Full text] [PDF] [PubMed] [Related articles] [Cited on BioMed Central]

Statistical modeling for selecting housekeeper genes,
 Szabo A, Perou CM, Karaca M, Perreard L, Quackenbush JF, Bernard PS
 Genome Biol 2004, 5: R59
 [Full text] [PubMed] [Related articles] [Cited on BioMed Central]

Display printer friendly 20 per page [no abstract] [any time period] [by date]
 Send to [Help]

BioMed Central articles that cite the above article: **BMC-s lapok idézetei**

1. Research article [Open Access](#) [Highly accessed](#)
 Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay
 Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, Mullins M, Gauthier NP, Nelson E, Mone M, Hansen H, Buys SS, Rasmussen E, Orrico AR, Dreher D, Walters R, Parker J, Hu Z, He X, Palazzo JP, Olapade GI, Szabo A, Perou CM, Bernard PS
 Breast Cancer Research 2006, 8: R23
 (20 April 2006)
 [Abstract] [Full text] [PDF] [PubMed] [Related articles] [Cited on BioMed Central]

2. Methodology article [Open Access](#) [Highly accessed](#)
 A standard curve based method for relative real time PCR data processing
 Larionov A, Krause A, Miller W
 BMC Bioinformatics 2005, 6: 62
 (21 March 2005)
 [Abstract] [Full text] [PDF] [PubMed] [Related articles] [Cited on BioMed Central]

You can also [check ISI Web of Science](#) for additional citations (subscription required)

12. ábra

Idézet keresési lehetőség a BMC-ben – a számítógép képernyőjének részletei

Az összetett keresésről, azaz Advanced Search-ről csak annyit említünk, hogy itt logikai operátorok és kódok segítségével lehet keresni; ez a funkció az irodalomkeresést támogatja, amely témát most nem tárgyaljuk. A Scopus keresési lehetőségei közül ez a módszer a legkörülményesebb.

A Scopus kezdőoldalán a dokumentumtípusok közül nem választható ki a könyv, de amikor egy gyakori nevet választva találati listát kapunk, a szűkítési lehetőségeknél a könyv szerepel mint dokumentumtípus. Például rákerestünk „smith” névre, több mint 200 ezer találatot kaptunk. A Refine Result opciónál a dokumentumtípusoknál könyvre szűkítettünk, 111 rekord jelent meg, ahol a legtöbbet idézett könyvet 115-en idézik.

A WoS-hoz hasonlóan a Scopus szolgáltatásai között is szerepel a „citation alert”. Ennél az adatbázisnál is regisztrációt kérnek a szolgáltatás eléréséhez.

Google Scholar

A GS a Google béta változatú keresője, amelynek tesztelése 2004 novemberében indult útjára. Térítésmentesen elérhető idézettségi forrás, amiben lektorált folyóiratok, disszertációk, könyvek és egyéb tudományos irodalom idézeteire is kereshetünk (17).

Használat

A keresési lehetőségek szűk körben mozognak. Az egyszerű keresés helyett az „Advanced Search”-öt érdemes választani, ahol kombinálni lehet a keresési kéréseket. A bővített keresésnél a megfelelő keresési mezőbe beírjuk a „Szabo A” nevet. Ugyanarra a cikkre keressünk, mint a WoS és a Scopus esetében. 2004-es évre szűkítünk, megnyomjuk a „Search Scholar” gombot (9. ábra).

amely válogatott, szaklektorok által elbírált (peer-reviewed) cikkeket szolgáltat (19). A BMC kiadói vállalkozását hirdetési bevételekből és a cikkek feldolgozási költségéből fedezi, utóbbit a szerző vagy munkahelye fizeti. A tagintézmények éves tagsági díjat fizetnek (20). Ebben az adatbázisban elsősorban a BMC által kiadott folyóiratok egymásra hivatkozásait találhatjuk meg, illetve ha a keresett cikknek van idézettsége a WoS-ban vagy a GS-ben, akkor ugrópont mutat az említett adatbázisokra.

Használat

A BMC-nél érdemes a bővített keresést használni, ahol részletes adatokat adhatunk meg. A szerzők mezőjébe beírtuk „Szabo A”-t. Ezen név alatt három publikáció szerepel a BMC-ben, kiválasztjuk a keresett 2004-es cikket (12. ábra), a megjelölt rekordnál látható, hogy a publikácót más BMC-s lap idézi. Ha a „Cited on BioMed Central” ugrópontra kattintunk, két találatot kapunk.

A keresett publikációnak megtekinthető például az absztraktja, full textje, s ha ezekre a linkekre kattintunk, az absztrakton ill. a full texten kívül a képernyő baloldali részén található adatok között ugrópontokat is találunk, amelyek a BMC, GS, ill. WoS adatbázisok idézeteihez vezetnek.

Ovid

Az Ovid egy nemzetközi adatbázis-forgalmazó cég, amely 1988-tól biztosít közös felületet az általa forgalmazott adatbázisok kezelésére. Elsősorban orvostudományi adatbázisokra specializálódott (21). Számos adatbázist ölel fel. 1998-ban a céget felvásárolta a Wolters Kluwer nevű holland vállalat (22) (13. ábra). A 13. ábrán látható, mely adatbázisok férhetők hozzá az SE KK honlapján (1) keresztül. Ezek a források bibliográfiai adatbázisok, amelyek az Ovid értéknövelt szolgáltatásaival eljuttatják a felhasználót a teljes szövegű folyóirathoz.

Használat

Az Ovid adatbázisai közül az Egyesült Államok orvosi nemzeti könyvtárának (National Library of Medicine) adatbázisa, a MEDLINE a legelterjedtebb, ezért az idézettségre keresést – helyszűke miatt is – erre az adatbázisra korlátoztuk.

A bővített keresésnél beírtuk „Szabo A”-t a keresési mezőbe, aztán az Author gombra kattintottunk; kaptunk egy szerzői listát, ahonnan kijelöléssel és a „Perform search” gomb megnyomásával léptünk tovább. A kapott „Szabo A” publikációs listát 2004-es év-

The screenshot displays the Ovid search interface. The main window shows search results for 'Szabo A' in 2004. Two results are visible: one by Szabo A et al. (2004) and another by Vajda E et al. (2004). A secondary window titled 'Citing Articles' is open, showing a list of articles that cite the first result. The first citing article is 'Identification and Validation of Putative Biogenesis Reference Genes for Gene Expression Studies of Human Bladder Cancer' by Oh, Park, Jung, Han, Park, Rhee, Park, Lee, Kim, and Park (2006). Other citing articles include 'Signaling, CDH11, P130Cas, Chondro 11, Synovialin, Caspase 3: 3 Genes: a novel method for real-time PCR application for the analysis of the metastasis gene expressed in genotoxic toxicants' and 'Estrone-Metabolism, Cancer D., Est, Toxicol, Bio-Med, Biol, Cell, Vitah Differential Gene-Expression-Regulating Hormone (GHR) and GHR Receptor Receptor Mechanism: Add Expression Patterns in Different Tissues of the Female Rat across the Menstrual Cycle'.

14. ábra

Idézet keresés az Ovid (MEDLINE) adatbázisban – a számítógép képernyőjének részletei

re szűkítettük: ugyanazt a publikációt keressük, amire a WoS-ban és a Scopus-ban is rákerestünk (14. ábra).

A kapott listából kiválasztjuk a minket érdeklő cikket, és rákattintunk a Finding Citing Articles feliratra. A MEDLINE adatbázisban erre a publikációra négy idézetet kapunk.

EBSCO

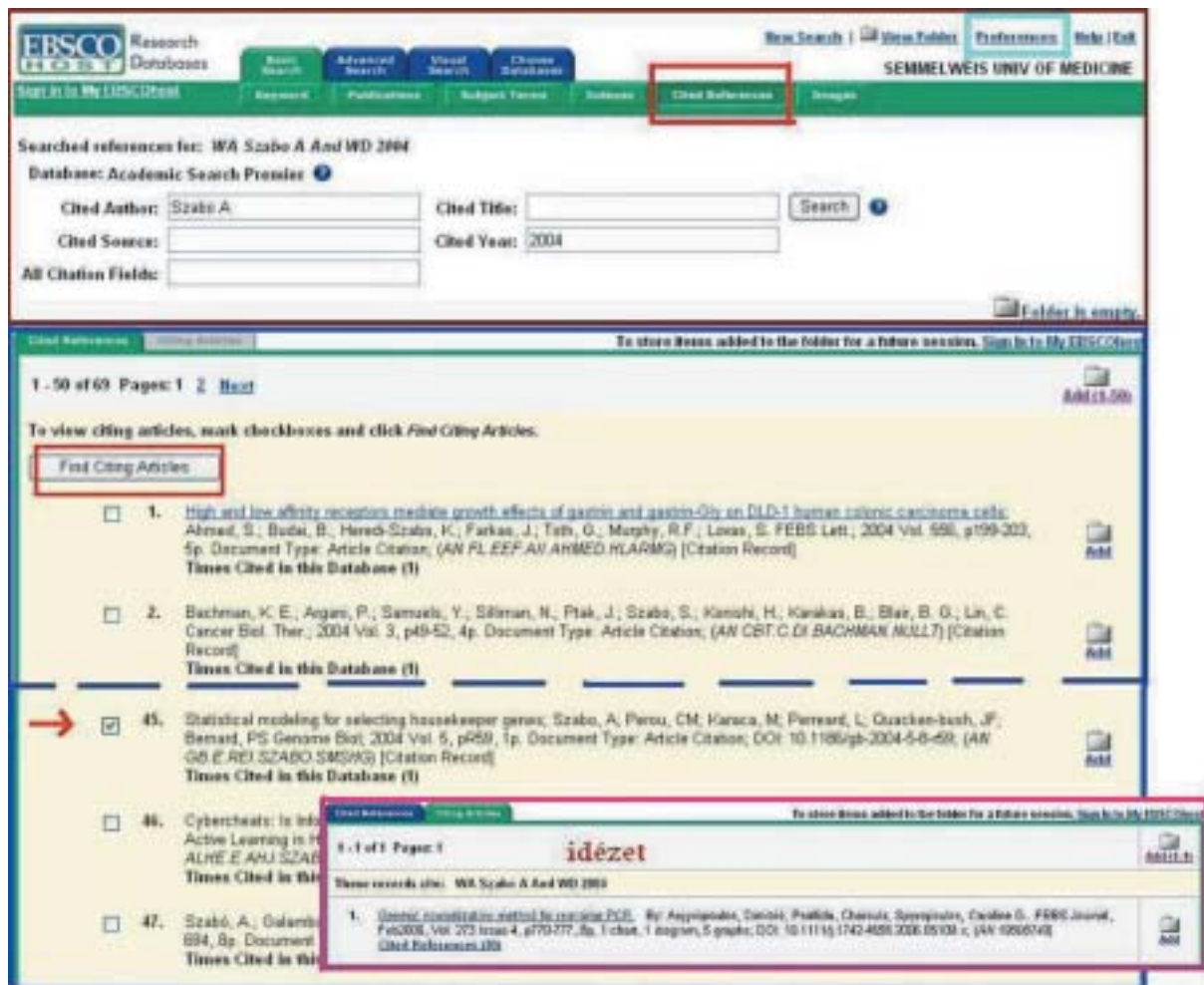
Az EBSCO céget 1958-ban alapította Elton B. Stephens (Elton B Stephens CO = EBSCO), amely az általa korábban létrehozott kereskedelmi társaságból jött létre. A Stephens család folyamatosan bővítette a vállalat szolgáltatásait, működését a világ egyre több országára terjesztette ki. Tevékenységi körébe tartozik a folyóirat, újság, CD-ROM adatbázisok előfizetési szolgáltatása, elektronikus folyóiratokhoz való hozzá-

férés biztosítása, online keresőrendszer szolgáltatás, amely különböző adatbázisokhoz nyújt elérést (23).

Ez utóbbi szolgáltatás, az EBSCOhost kapcsolódik cikkünkhöz. Az EBSCOhost adatbázisai közül az alábbiakban idézetségre is lehet keresni: Academic Search Premier; Business Source Premier; Library, Information Science & Technology Abstracts (LISTA). A három adatbázisból az Academic Search Premier (ASP) használható az orvostudomány területén irodalomkeresésre.

Használat

Miután kiválasztottuk az ASP adatbázist, az egyszerű keresésnél a Cited References gombra érdemes kattintani, ahol közvetlenül kereshetünk az idézett szerzőre, évre, folyóiraatra, cikk címére. Itt is „Szabo A” szerzői névre kerestünk rá a többi adatbázisban felhozott példa alapján (15. ábra).



15. ábra

Idézet keresés az EBSCO (ASP) adatbázisban – a számítógép képernyőjének részletei

Beírjuk az idézett szerző mezőbe „Szabo A”-t és az idézett évhez 2004-et. A kapott találati lista „Szabo A” publikációit tartalmazza. Kis négyzet szerepel azok előtt a cikkek előtt, amelynek van idézete az ASP-ben. Ha adott cikk idézettségére vagyunk kíváncsiak, a kis négyzet kijelölésével és a Find Citing Articles gomb megnyomásával eljutunk az idézetekhez. Érdekes az összes cikket átnézni, mert idézettségre keresésnél a kapott találati listában többször is előfordul ugyanaz a publikáció. Ennek oka, hogy az idéző cikk szerzője hibásan adja meg az adatokat publikációjának irodalomjegyzékében, s az EBSCO külön cikknek veszi, hisz az adatok nem egyeznek. A gyakori elírások között szerepel a nevek, címek elírása. Ha a keresett publikáció többször is megtalálható, az összes hozzá tartozó kis négyzetet jelöljük ki, mert így kapjuk meg az összes idézetet. Ha az idézetek találati halmazát ki szeretnénk nyomtatni, a találatok végén található kis mappához kell hozzáadni a kívánt idézetet, majd a közös gyűjtőmappára kattintva a találatok nemcsak nyomtathatóvá válnak, hanem e-mailben elküldhetők vagy elmenthetők különböző formátumban.

Visszatérve a publikációs listára, ha a cikk címe ugrópontként szerepel, a címre rákattintva részletes bibliográfiai adatokat kapunk a publikációról, s az idézeteket is elérhetjük innen.

Egyéb keresési módszereknél, például kulcsszavas vagy index szerinti keresésnél, a kapott bibliográfiai tételeknél a „Times cited in this database” ugrópont szerepel abban az esetben, ha az adott publikációnak van idézete az adatbázisban.

Az adatbázisban be lehet állítani a preferenciákat, azaz egy oldalon hány találatot adjon, illetve rövid vagy részletes bibliográfiai adatokat közöljön az adott cikkről.

Eredmények

Összes idézet

Az adatbázisok használatát az alábbi publikáción keresztül mutattuk be (16. ábra):

Szabo A, Perou CM, Karaca M, Perreard L, Quackenbush JF, Bernard PS. Statistical modeling for selecting housekeeper genes. Genome Biology 2004, 5:R59 (29 July 2004)

A hat vizsgált adatbázis találatismennyiségét (a keresés ideje 2006.05.26.) összevetve arra a következtetésre jutottunk, hogy a WoS, a Scopus és a GS adta a legtöbb találatot. A WoS 18 idézetet, a Scopus 19, a GS 11 találatot hozott. A 16. ábrán láthatjuk, hogy a Scopus adatbázisban két olyan idézetet találtunk, amelyek a többi adatbázisban nem jelentek meg. A találatok egyike egy svéd laptól ered, míg a másik idézet görög folyóirattól származik. Ez is mutatja, hogy a Scopus az európai lapok indexelésével, idézettségével tűnik ki a többi adatbázis közül. A WoS elsősorban az amerikai folyóiratokra helyezi a hangsúlyt. Bármilyen kicsi idézeti halmazt is ad a BMC, egy idézet – a WoS-on kívül – csak ebben az adatbázisban található meg.

További cikkek idézeteinek közös találati halmazát is megvizsgáltuk (a keresés ideje 2006.05.23.). Az egyik publikáció a Lancet hasábjain jelent meg 1998-ban.

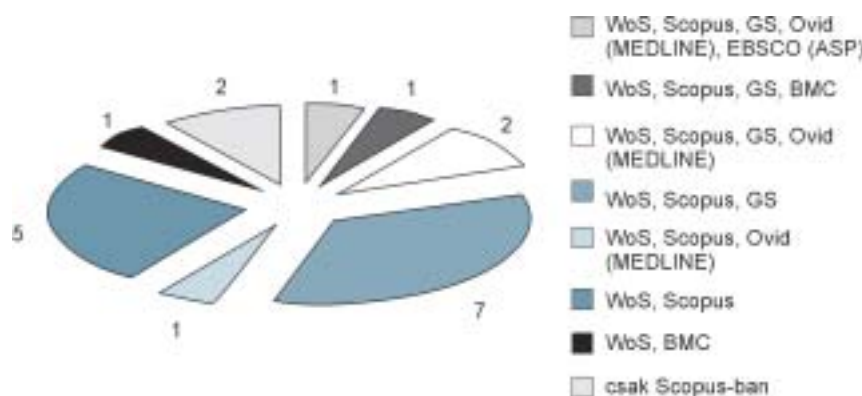
Neeman R., Keller N., Barzilai A., Korenman Z., Sela S. Prevalence of internalisation-associated gene, prtF1, among persisting group-A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. Lancet, 1998; 352 (9145), pp. 1974-1977

A 17. ábra mutatja, hogy adatbázisonként mennyi idézetet kaptunk erre az 1998-as cikkre. A WoS és a Scopus adatbázisokban önálló találatok is vannak, ami azt jelenti, hogy csak az adott adatbázisban található meg az idézet. A Scopus hozza a legtöbb találatot mind az összes, mind az önálló találatok esetében.

A 18. ábra a közös találati halmazokat jelöli. Egy olyan idézet van, amely öt adatbázisban megtalálható. A legnagyobb közös idézethalmaza a WoS és Scopus idézettségi forrásoknak van.

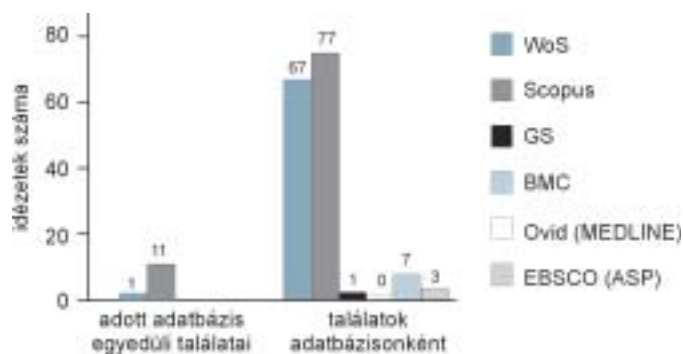
A másik publikáció, amelynek idézettségét vizsgáltuk egy német folyóiratban jelent meg 2001-ben.

Bodmann K.-F. Antimicrobial therapy of sepsis. Recommendations of a working group of the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy. (2001) Chemotherapie Journal, 10 (2), pp. 43-55.



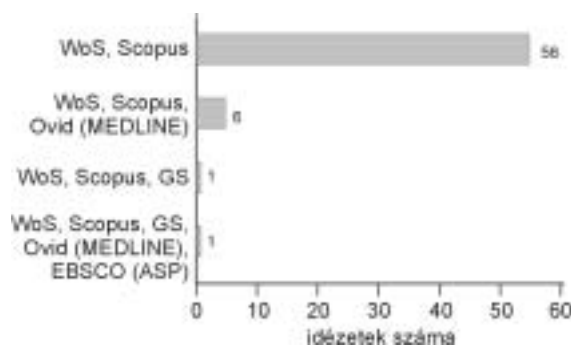
16. ábra

„Szabo A” cikkének idézettsége az adatbázisok találatainak összevetése után



17. ábra

„Neeman R” cikkének idézettsége a különböző adatbázisokban



18. ábra

„Neeman R” cikkének idézettsége az adatbázisok közös találatai alapján

A cikkre idézeteket a WoS, a Scopus és a GS adatbázisokban találtunk. Habár a WoS nem indexeli a lapot, az idézettségre rá lehet keresni, s a kapott találatok száma 10. A GS, miután kiszűrtük a duplikátumokat, 11 idézetet hoz. A Scopus azonban mindkét adatbázist felülmúlja 19 találatával. Az eredmények összevetése után a Scopus (5 db) és a GS (3 db) ad olyan idézeteket, amelyek csak az adott adatbázisban találhatóak meg. A legnagyobb közös találati halmaza a WoS-nak és a Scopus-nak van.

Független idézetek

A bevezetőben említettük a független idézetek fontosságát. A WoS és a Scopus adatbázisban körülményes módon, de lehetőség van a független idézetek kiszűrésére. (A keresés ideje 2006.06.16.) Egy példán keresztül bemutatjuk a független idézetekre keresést a két adatbázisban:

Szondy Z, Sarang Z, Molnar P, Nemeth T, Piacentini M, Mastroberardino PG, Falasca L, Aeschlimann D, Kovacs J, Kiss I, Szegezdi E, Lakos G, Rajnavolgyi E, Birckbichler PJ, Melino G, Fesus L. Transglutaminase 2(-/-) mice reveal a phagocytosis-associated crosstalk between macrophages and apoptotic cells. Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America 100 (13): 7812-7817 JUN 24 2003

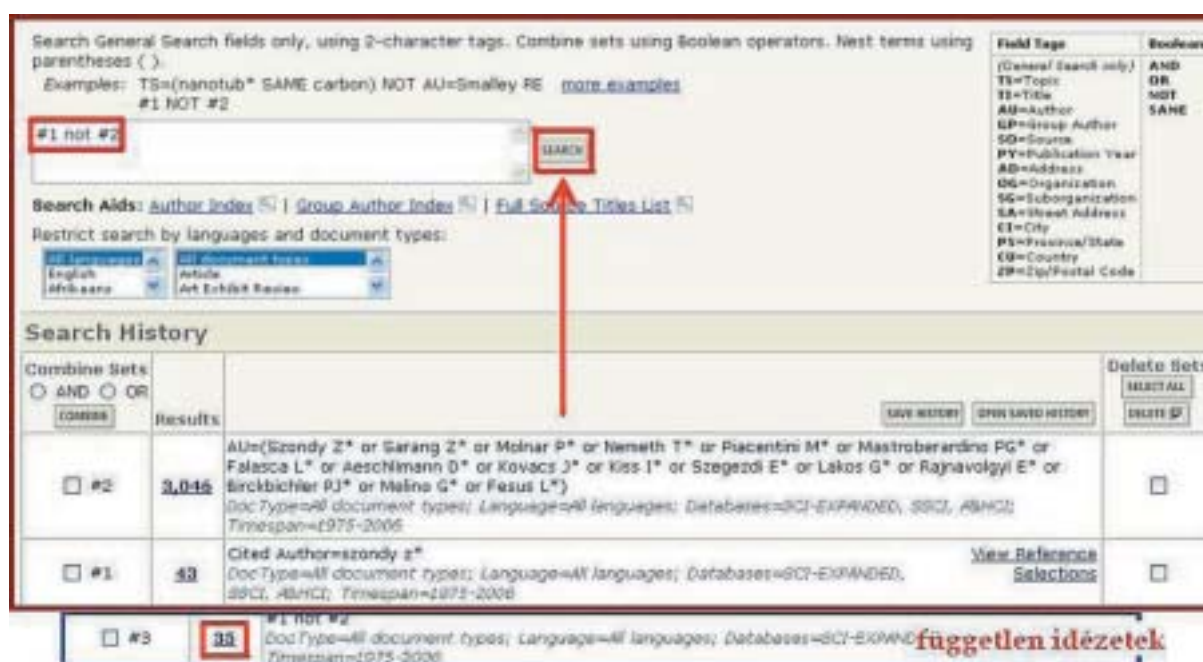
A WoS-ban első lépésben a Cited Reference Search segítségével kikeressük a cikket. A találati listánál látjuk, hogy 43 idézetet kaptunk, de meg kell jegyezni, hogy egy idézet elírással szerepel (hibás a kötetszám), ezért két kis négyzetet jelölünk ki, és Finish Search-csel továbblépünk. A második lépésben a General Search-öt választjuk, ahol a publikáció összes szerzőjére keressük rá. A pontos találati halmaz érdekében az ékezet nélküli vezetéknevet, a keresztnév kezdőbetűjét írjuk be, ami után tegyük *-ot; a nevek közé „or” szócska kerüljön. Itt is kapunk egy találati listát. Mindkét lépésnél várjuk meg, hogy az eredmények betöltődjenek!

Harmadik lépésben az „Advanced Search”-re kattintunk, ahol összetett keresést alkalmazhatunk az addigi keresési eredményeinkkel. A fenti két keresést kell kombinálnunk logikai operátor segítségével, hogy a független idézeteket megkaphassuk. A WoS idézetre keresési útját a 19. ábra mutatja. Az 1. tételnél szerepel az összes, vagyis 43 db idézet. A 2. tétel a cikk mindegyik szerzőjének összes publikációját adja. A következő lépésben az Advanced Search keresési mezőbe írjuk: #1 not #2, tehát az 1. tételből „vonjuk ki” a 2. tételnél szereplő szerzők mindegyikét, így eredményként a 3. tételt kapjuk, vagyis a független idézeteket (35 db).

Cikkünkben korábban említést tettünk a WoS legújabb szolgáltatásáról, a keresési eredmények finomításáról, ahol az egyik lehetőség az idézetek szerzői szerinti szűkítés. A „Szondy Z” cikket nézve a Cited Reference Search alapján összesen 43 idézetet kaptunk. Az idézetek megtekintésénél a „Refine your results” pontnál az Authors menüpontban minden szerzőt kibontva bejelöljük az összes olyan szerzőt, akik közreműködtek a fenti cikk létrehozásában. (Megjegyzés: csak 100 szerzőig bontható ki a lista!) Ezután az „Exclude Records” gombra kattintva ugyanazt a 35 független idézetet kapjuk eredményül a WoS-ban, mint a keresések kombinálásával.

A WoS-ban tehát kétféleképpen jeleníthetjük meg a független idézeteket.

A Scopus-ban az egyszerű keresésnél ugyanazon publikációra kerestünk rá, mint a WoS-beli példánál. A Scopus-ban kibontjuk a kapott cikk idézettségét (találatok száma 40), amelyek azonban még tartalmazzák a



19. ábra

Független idézetek kiszűrése keresések kombinálásával a WoS-ban – a számítógép képernyőjének részlete

1. táblázat

Függő és független idézetek: a WoS és Scopus adatbázisok eredményeinek összevetése

	Függő idézetek száma	Független idézetek száma
közös találatok	8	30
csak WoS-ban	0	5
csak Scopus-ban	0	2

függő idézeteket is. Az adott találati halmaz felett a szűkítési lehetőségeket találjuk. Független idézetek esetén a szerzői nevek egyezését kell kiküszöbölni, tehát az összes nevet bontsuk ki (Author Name). Ezután jelöljük ki az adott publikációhoz kapcsolódó minden egyes szerzőt, majd kattintsunk az „exclude” gombra. A kapott találati lista már csak a független idézeteket tartalmazza. A Scopus-ban 32 lett a független idézetek száma (20. ábra).

A két adatbázis eredményeit összevetettük egymással. A találati halmazok fedik egymást, de nem teljesen azonosak (1. táblázat).

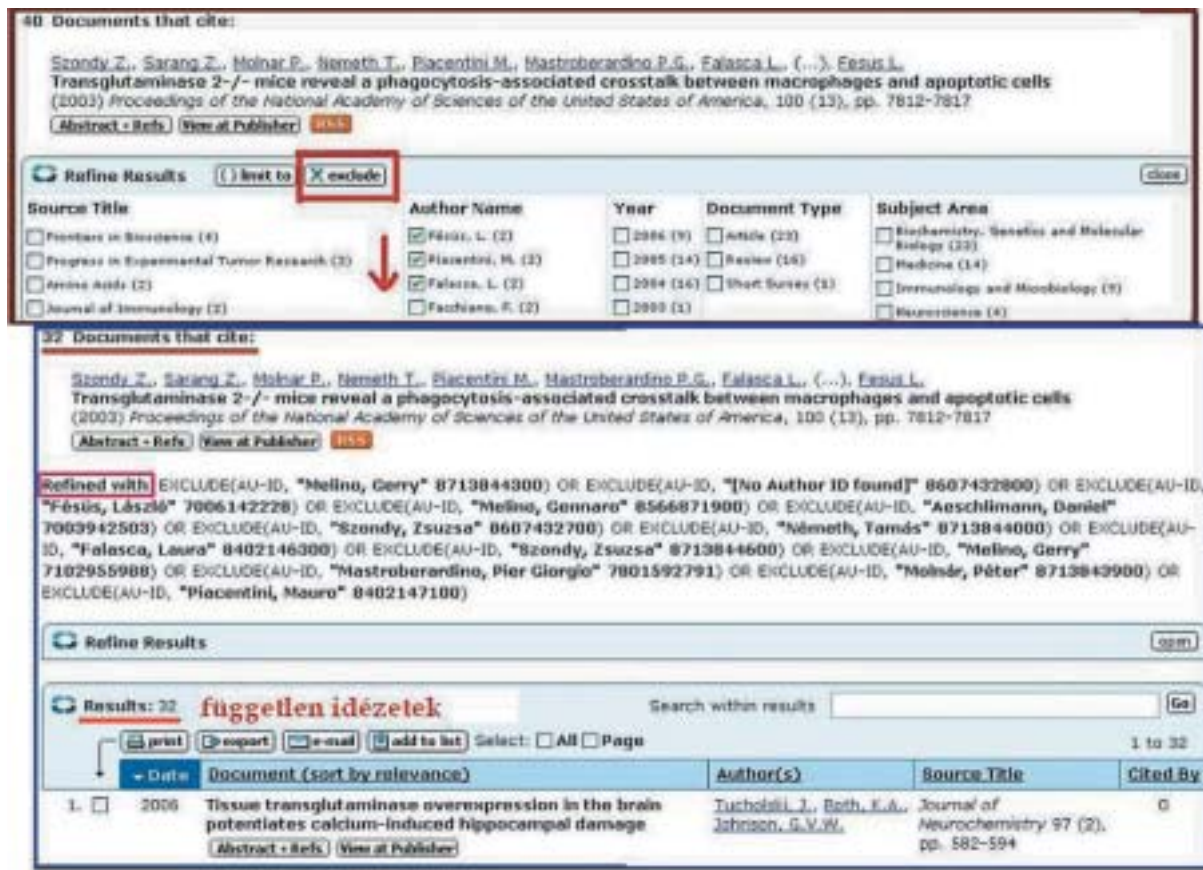
Megbeszélés

A bemutatott adatbázisok előnyeit és hátrányait összehasonlítva arra a következtetésre jutottunk, hogy a

WoS és Scopus adatbázis a két legnagyobb idézet kereső adatbázis. Hatalmas anyaggal dolgoznak, megbízhatók, hiszen adott szerző publikációjának hivatkozásait pontosan igyekeznek megadni. A WoS-ban kombinált keresés útján és szűkítéssel is, míg a Scopus-ban szűkítéssel lehet a független idézeteket kiszűrni. A WoS teljes körűen feldolgozott hivatkozási index, tehát a nem indexelt folyóiratok cikkeinek idézettségét is megtaláljuk az adatbázisban.

A pontos adatok ellenére gyakran fordulnak elő elírások a két adatbázisban. Az elírás abból ered, hogy az idéző szerző hibás referenciát ad meg, például eltérő rövidítéseket, rossz évfolyam/kötetszámot, téves oldalszámot jelöl meg cikkében. A WoS ezeket a téves vagy elírt adatokat viszi be az adatbázisba, ezért kereséskor erre is figyelni kell. A Scopus adatbázisban előforduló elírásokkal az eredményeknél bemutatott két cikk idézettségének keresésekor szembesültünk. A „Neeman R” cikknél az oldalszám szerepel pontatlanul egy idéző szerzőnél, a „Bodmann KF” publikációnál pedig a cikk címében történt elírás. Ezekre a téves adatokra a WoS segítségével derült fény.

A WoS legnagyobb előnye a Scopus-szal szemben, hogy a WoS-ban 1996 előtti cikk idézettségét is megtaláljuk. A Scopus viszont 1/5-del több új találatot ad a WoS-hoz képest a példaként keresett szerző esetében, ami annak köszönhető, hogy több európai, ázsiai, dél-amerikai folyóiratot indexel, mint a WoS. Főként európai lapokban publikáló szerzők esetében általában



20. ábra

Független idézetek keresése a Scopus-ban – a számítógép képernyőjének részletei

is igaz ez a megállapítás. A WoS adatbázis az észak-amerikai, ill. angol nyelvű lapokra helyezi a hangsúlyt.

A GS legnagyobb előnye a korlátlan hozzáférés: ingyenes adatbázis révén bárki, aki rendelkezik internet kapcsolattal, idézettséggel kapcsolatos információkhoz juthat. Pozitívumként elmondható még, hogy könyvek, monográfiák, disszertációk, tehát a folyóiratcikkek kívül sok más dokumentumtípus hivatkozásait is magában rejti az adatbázis. Éppen ezért egy-két plusz találatot ad a WoS-hoz és a Scopushoz képest, és segítségével kiküszöbölhetők a WoS-ban és a Scopus-ban előforduló elírások.

Számos negatívum említhető azonban a GS-sel kapcsolatban. Például nem jelöli meg forrásait, nem tudni, hogy kik teszik fel az adatokat. Nem szűri a duplikátumokat, s az adatbázisban nem könnyű két rekordról megállapítani, hogy azok egyezők-e. Mindenképp át kell nézni a találatokat, s a találatok kibontása, a helyes adatok rögzítése akár elektronikus, akár papír formátumban sok időt vesz igénybe. Hátrányaként említhető az is, hogy előfordul akár tízezres idézettségi találatthalmaz, s azt kibogozni hosszadalmas procedúra.

A Google a magyar közleményekre történt hivatkozások keresésére alkalmas eszköz.

A BMC abban egyedi, hogy a BMC-s folyóiratok idézeteit érdemes keresni, de nagyszámú találati halmoz nem jelenik meg ebben az adatbázisban.

Az Ovid és EBSCO adatbázisokban szintén lehet idézettségre keresni, de csak a bennük feltárt cikkek egymásra hivatkozásait lehet megtalálni. Ezek száma kevés, s az a néhány találat a WoS vagy a Scopus adatbázisban is fellelhető. Az idézet keresés nem a fő profilséma az Ovid-nak, sem az EBSCO-nak.

Érdemes megjegyezni, hogy bizonyos területekre specializálódott adatbázis adhat egy-két olyan plusz találatot, amelyet a nagy, átfogó idézet kereső adatbázisokban nem talál. Az Ovidnál részletesen nem tértünk ki, de ilyen adatbázis például az Allied and Complementary Medicine (AMED), amely az alternatív gyógyászat területén használható forrás.

Összegezve idézettség ellenőrzését folytató tudományos intézetekben bármelyik adatbázisból nyerhetünk hivatkozásokra vonatkozó adatokat, de figyelni kell azok pontosságára. Éppen ezért a WoS adatbázist

vegyük alapul, ahol a legtöbb és legbiztosabb adatok állnak rendelkezésre. A kapott találati halmazt a Scopus adatbázisból nyert találatokkal egészítsük ki. Ez a két adatbázis adja a legpontosabb és a legnagyobb találati halmazokat.

Irodalom

1. *Semmelweis Egyetem Központi Könyvtára honlapja: Adatbázisok, adattárak (online). Budapest (2006.05.12.) = http://www.lib.sote.hu/index.php?option=com_content&task=view&id=32&Itemid=51&lang=hu*
2. *Elektronikus Információsztálgáltatás honlapja (online). Budapest (2006.05.12.) = <http://www.eisz.hu>*
3. *Google Scholar adatbázis (online). Béta verzió (2006.05.03.) = <http://scholar.google.com/>*
4. *Hane, Paula J. "Eugene Garfield Turns 80" Interview. Information Today 2005; 22(9): 24. (online). (2006.05.25.) = <http://garfield.library.upenn.edu/papers/infoday102005.pdf>*
5. *Eugene Garfield: Citation Indexes for Science: A New Dimension in Documentation through Association of Ideas. Science 1955; 122(3159):108-111.*
6. *Polzovics Iván: Kísérlet indexművek szerkesztésének mechanikus megoldásaira. A Science Citation Index. TMT 1967;14(12):819-839.*
7. *Web of Science® Benefits (online). (2006.05.12.) = <http://scientific.thomson.com/webofknowledge/wosgenben.html>*
8. *Kmety Andrea: Információk a Scopusról. In Kempelen Farkas Hallgatói Információs Központ honlapja (online). Budapest (2006.05.08.) = <http://www.hik.hu/index.asp?r=1&c=558>*
9. *Vasas Livia dr., Hercsel Imréné dr: Magyar kiadású orvos- és élettudományi folyóiratok megjelenése nemzetközi adatbázisokban. Orv Hetil 2005; 147:73-81.*
10. *Source publication for :Web of Science® Science Citation Index Expanded™ 2005 (2006.04.20.) = http://scientific.thomson.com/ts/media/pdfs/sourcepub-journals/wos_scie_a5021_final.pdf*
11. *SE KK katalógusa (online). Budapest (2006.05.12.) = <http://ek62.elte.hu/webpac-bin/wgbroker.exe?new+-access+top.sote>*
12. *Elérhető a jogosult felhasználók számára az EISZ portálján (<http://www.eisz.hu>) keresztül a WoS adatbázis Help-jében; illetve bárki számára hozzáférhető a Thomson ISI honlapján (2006.04.20.) = http://scientific.thomson.com/media/scpdf/wos_workbook_7_6.pdf – 34. oldal*
13. *Bánhegyi Zsolt: Scopus. TMT 2005; 52:24-30.*
14. *Scopus Info (online). FAQs: Faq (2006.05.12.) = <http://www.info.scopus.com/faq/>*
15. *Scopus. List of titles (2006.05.08.) = http://www.info.scopus.com/docs/title_list.xls*
16. *Az információk elérhetők a Scopus adatbázis (http://www.scopus.com) Help-jében, a jogosult felhasználók számára.*
17. *Google Scholar adatbázis (online). Béta verzió. Help szolgáltatás (2006.06.16.) = <http://scholar.google.com/intl/en/scholar/about.html>*
18. *Google kezdőoldala (online). (2006.06.02.) = <http://www.google.co.hu/>*
19. *Viszocsekné Péteri Éva: A könyvtárközi kölcsönzés és dokumentumszolgáltatás trendjei az Egyesült Királyságban. (Eredeti: Prowse, SW: Current trends in interlending and document delivery in the UK). TMT 2001;48(8) (online). Budapest (2006.05.30.) = http://tmt.omikk.bme.hu/issue.html?issue_id=34*
20. *Roboz Péter: A BioMed Central támogatja a Budapest projektet. TMT 2002;49(8) (online). Budapest (2006.05.30.) = http://tmt.omikk.bme.hu/show_news.html?id=744&issue_id=43*
21. *Mi az az Ovid? Semmelweis Egyetem újság 2003; 12 (online). Budapest (2006.05.16.) = <http://www.ujsag.sote.hu/200312/2.htm#o>*
22. *Az Ovid honlapja (online). About Ovid. Company History. (2006.05.16.) = <http://www.ovid.com/site/about/history.jsp?top=42&mid=43>*
23. *Klein Ágnes: EBSCO-előfizetésektől egy online birodalomig. (Eredeti: Miller, K.: EBSCO subscriptions to online realm). TMT 1999; 46(5) (online). Budapest (2006.05.08.) = http://tmt.omikk.bme.hu/show_news.html?id=1832&issue_id=11*

Útmutatás szerzőinknek

Az ORVOSKÉPZÉS – több mint kilencven éves hagyományai szerint – a posztgraduális oktatás folyóirata, bár szolgálni kívánja a medikusképzést is. Elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak.

A szűkebben vett orvostudomány területéről alapvetően referáló jellegű közleményeket várunk, a lap a szerző eredeti kutatási-vizsgálati eredményeit csak mint az irodalom részét fogadja el. A lap sokszínűségének elősegítése céljából a közlemények többféle formában is beadhatók. Ezek:

- fiatal doktoraink (PhD) tudományos beszámolóit (nem tézisek vagy doktori értekezések!);
- klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával;
- „update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem egy szűkebb vagy tágabb szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása.

A kéziratokat az Orvostudományi Szervezet Szerkesztősége címére kérjük:

Krompholz Katalin
Simmelweis Egyetem
1085 Budapest, Üllői út 26.
Telefon: 459-1500/5234, 267-0674
e-mail: krompkati@rekhiv.sote.hu

A kéziratokat Word dokumentum formátumban (doc, illetve rtf kiterjesztésű), floppy-n, CD-n, esetleg e-mailen, valamint két nyomtatott példányban is kérjük.

Helyesírás: az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latinus írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stiláris javítás jogát. A mértékegységeket SI mértékrendszerben kérjük megadni.

A közlemény felépítése:

Címoldalon (sorrendben): cím, angol cím, a szerzők neve doktor nélkül, munkahely, levelezési cím, e-mail cím.

Összefoglalás: magyarul és angolul, külön-külön lapon. Angol nyelvű cím is szükséges! Az összefoglalók *terjedelme ne haladja meg a 150–150 szót!*

Kulcsszavak: a dolgozat témájához kapcsolódó maximum 5 kulcsszó, magyar és angol nyelven.

A közlemény szerkezete: referáló jellegéből adódóan altémákra osztható, amelyeket alcímek vezessenek be. Az irodal-

mi előzmények összefoglalása legyen tömör, a szerzők a témát a legújabb irodalmi ismeretek szintjén foglalják össze. A tárgyalási rész terjedelme lehetőleg ne haladja meg a 20 gépelt oldalt.

Irodalom: a hivatkozásokat (*maximum 50*) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

Hivatkozás cikkre: sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai), cikk címe, folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve), év; kötetszám:első-utolsó oldal. Példa:

1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis Int* 1990; 1:56-60.

Hivatkozás könyvfejezetre, sorrendben: a fejezet szerzői. A fejezet címe. In: szerkesztők (editors). A könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa:

2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296-316.*

Táblázatok: külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

Ábrák: külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképeket küldjenek be. Az ábrák hátoldalán puha ceruzával jelöljék a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányát. Az ábrák címeit és ábramagyarázatokat külön lapon kell feltüntetni. Digitális fényképeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük. Elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat, de feltétlen kérjük azokat nyomtatott formában is leadni. Semmi esetben nem kell az ábrákat a Word, PowerPoint dokumentumba beépíteni.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot kérjük megadni.

A kéziratokat kísérő levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a kiadóra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.