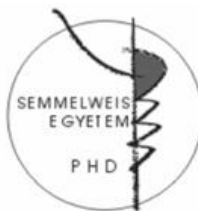


# **Gén-polimorfizmusok szerepe és jelentősége az atherosclerosis kialakulásában**

Doktori tézisek

**Dr. Szabó Gábor Viktor**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Acsády György D.Sc. egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Gyurkovics Endre Ph.D. főorvos

Dr. Karabélyos Csaba Ph.D. egyetemi vendégoktató

Szigorlati Bizottság elnöke:

Dr. Ondrejka Pál Ph.D. egyetemi tanár

Szigorlati Bizottság tagjai:

Dr. Jámbor Gyula Ph.D. főorvos

Dr. Járai Zoltán Ph.D. egyetemi docens

Budapest, 2011

## **Bevezetés**

Az atherosclerosis kialakulása multifaktoriális folyamat, amely során környezeti és genetikai tényezők kölcsönhatásaként alakul ki a kórkép. Klasszikus rizikófaktora a magas vérnyomás, a lipid- és a szénhidrát-anyagcsere zavar, dohányzás. A betegség kialakulását, az endothel sejtek funkcióját és a thrombusképzést a szabályozó enzimek genetikai variánsai (génpolimorfizmus) is befolyásolhatják. A kezdeti károsodást gyulladással kísért választ követi, generalizált folyamat indul be, melynek eredménye a szervezet kis- és nagy artériáiban atheroscleroticus felrakódás, az ér elzáródása. Ennek klinikai tüneteit észleljük, stroke, myocardialis infarctus, perifériás érelzáródás, dysbasia, gangrena formájában. Ezek tüneteinek kezelése mellett fontos az okok tisztázása, az anyagcsere és a gyulladással járó mechanizmusok, a genetikai háttér ismerete.

## **Célkitűzés**

Klinikai tanulmányunkban feladatunkként tűztük ki ismert szabályozási folyamatokban résztvevő három gén polimorfizmusának vizsgálatát, ezen belül az egyes betegségcsoportok patológiájában és a betegségcsoportok közötti összefüggésekben játszott szerepük feltárását.

Az endothelialis nitrogén oxid szintetáz (eNOS) által termelt nitrogén oxid (NO) atheroprotektív hatású. Előzetes vizsgálatok alapján bebizonyosodott, hogy az eNOS Glu298Asp polimorf változatai alacsony NO termeléssel társul, amely az endothel funkció károsodása

következtében vérnyomás-emelkedéshez, thrombus-képződéshez vezet és az erek tónusának változásával hozzájárul az atherosclerosis kialakulásához.

Vizsgálatainkban célul tűztük ki, hogy meghatározzuk az eNOS Glu298Asp (GT) polimorfizmus hatását az egészséges, a cukorbeteg és az atherosclerosisos nem cukorbeteg személyekben. Összefüggést kerestünk az akut myocardialis infarctus és a stroke, valamint az eNOS 298 Asp/Asp és eNOS 298 Glu/Asp génpolimorfizmusok között.

Régen ismert feltételezés, hogy a magas plazma homocystein-szint károsíthatja a kis artériák endothel sejtjeit, amely az atherosclerosis kialakulásának kezdeti lépéseit jelenti. A magas plazma homocystein szint és a folát metabolizmusában a methylenetetrahydrofolat reduktáz (MTHFR) C677T enzim játszik szerepet. Ennek TT genotípusa magasabb homocystein-szinttel társul, amely alapján feltételezik, hogy növeli az atherosclerosis kialakulásának kockázatát. Vizsgálatainkban ezért összefüggést kerestünk a diabeteses-atherosclerosisos, valamint az atherosclerosisos betegekben előforduló stroke, myocardialis infarctus és a TT/MTHFR polimorfizmus előfordulása között.

TNF- $\alpha$  fontos szerepet játszik az érrendszeri betegségek patofiziológiájában, a gyulladásos kaszkádra, a lipid metabolizmusra, az elhízásra és az inzulin rezisztenciára kifejtett hatásán keresztül. Mivel a TNF- $\alpha$  expresszió mértékét genetikai faktorok is nagymértékben befolyásolják, fontos annak ismerete, hogy az egyes betegek esetében milyen valószínűséggel alakul ki atherosclerosis. Ennek megállapítására alkalmas a TNF- $\alpha$  génpolimorfizmusok meghatározása. A gén promoter

régiója számos polimorfizmust tartalmaz, amely a TNF- $\alpha$  szint mértékét szabályozza.

Vizsgálataink ezért arra irányultak, hogy meghatározzuk a TNF- $\alpha$  308GA polimorfizmusát diabeteses, atherosclerosisos nem diabeteses betegekben és egészséges kontroll személyekben. Összefüggést kerestünk a TNF- $\alpha$  génpolimorfizmus előfordulása, valamint a diabeteshez és atherosclerosisishoz társuló myocardialis infarctus és stroke gyakoriság között.

A fentiek alapján a vizsgálat sorozat célkitűzései az alábbiak:

#### I. eNOS G298T polimorfizmus meghatározása

- a./ egészséges,
- b./ atherosclerosisos nem diabeteses,
- c./ atherosclerosisos és diabeteses betegcsoportokban.

#### II. MTHFR C677T polimorfizmus meghatározása

- a./ egészséges,
- b./ atherosclerosisos nem diabeteses,
- c./ atherosclerosisos és diabeteses betegcsoportokban.

#### III. TNF- $\alpha$ G308A polimorfizmus meghatározása

- a./ egészséges,
- b./ atherosclerosisos nem diabeteses,
- c./ atherosclerosisos és diabeteses betegcsoportokban.

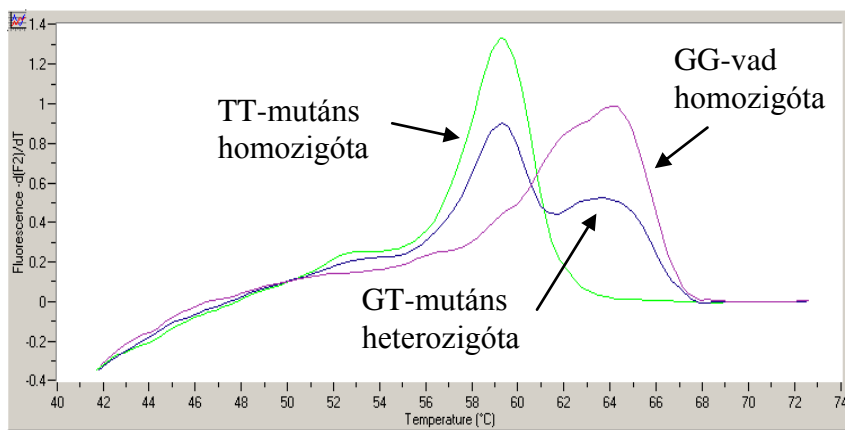
## Módszerek

A vizsgálat során összesen 992 személy adatait elemeztük. A Semmelweis Egyetem Érsebészeti Klinikáján 2003. novembere és 2005. júniusa között kezelt 348 atherosclerosisos nem-cukorbeteg és 260 diabeteses beteg adatait hasonlítottuk össze a 384 fő egészséges, az Országos Onkológiai Intézetben szűrésen átesett kontroll csoport adataival. Az Érsebészeti Klinikán minden beteg érszűkület miatt műtéten esett át, teljes belgyógyászati és sebészeti anamnesztikus adataik valamint laboreredményeik feldolgozásra kerültek. Vizsgáltuk a különböző polimorfizmusok esetén az infarctus és a stroke gyakoriságát az atherosclerosisos és a diabeteses csoportban, a kontroll csoporthoz viszonyítva.

Az összes, 608 beteget négy csoportba osztottuk: 1./ atheroscleroticus diabeteses infarctuson átesett betegek, 2./ atheroscleroticus diabeteses stroke-ot elszenvedett betegek, 3./ atheroscleroticus nem diabeteses infarctuson átesett betegek és 4./ atheroscleroticus nem diabeteses stroke-ot elszenvedett betegek. A vizsgált gének polimorfizmusai homo- és heterozigóta variánsának előfordulását elemeztük minden betegcsoportban, ezek gyakoriságát a kontroll, egészséges mintákhoz viszonyítva.

A minták genotípusát PCR-RFLP módszerrel, illetve LightCycler real-time PCR-on olvadáspont (melting curve) analízissel határoztuk meg. A kapott eredményeket statisztikai módszerekkel elemeztük, így kétmintás Student t próba, Odds ratio (esélyhányados) meghatározás, Fischer exact teszt, khi-négyzet próba,

átlag- és szórás-vizsgálat (SD), grafikus értékelés történt. Azon eltéréseket tekintettük szignifikánsnak, ahol a statisztikai eltérés során  $*p < 0,05$ , továbbá  $**p < 0,005$ ,  $***p < 0,001$ .



1 ábra: eNOS 298GT polimorfizmus meghatározása DNS olvadáspont alapján (melting curve analysis)

## Eredmények

A vizsgálat során a kitűzött célokat elértük, minden csoportban pozitív összefüggéseket mutattunk ki

Igazolódott, hogy az atherosclerosisos betegek közt az infarctuson átesettek lipidszintje (LDL) szignifikánsan magasabb a cardialisan nem érintett betegekhez képest (4,2 vs. 2,7 SD,  $p < 0,05$ ).

Az atherosclerosisos és diabeteses betegek közt az infarctus gyakoriságában nem volt eltérés (39% vs.

38,9%) de a stroke gyakorisága az utóbbi csoportban szignifikánsan magasabb volt (20% vs. 38%,  $p < 0,005$ )

#### 1./ eNOS vizsgálata

384 egészséges kontroll, 348 atherosclerosisos nem diabeteses, és 260 diabeteses személynél DNS melting curve alapján határoztuk meg a nitrogén oxid szintetáz polimorfizmust. Az 1. ábrán egy reprezentatív DNS melting curve analízist mutatunk be, amely alapján az eltérő genotípusok azonosíthatók. DNS melting curve alapján meghatározott eNOS genotípusok %-os megoszlását az 1. táblázatban tüntettük fel. A vad Glu/Glu GG : genotípus, -míg a mutáns genotípus Asp/Asp TT aminosav-, illetve DNS-szekvenciáknak felelt meg (1. ábra).

Vizsgáltuk a vad GG, a mutáns TT és a heterozigóta GT gyakoriságát különböző betegségek és betegségkombinációk esetében. Kimutattuk, hogy ha az egyed homozigóta az Asp 298 allélre (TT), akkor alacsonyabb NO szint jön létre, és ezáltal vélhetően sokkal fogékonyabb az endothelialis dysfuncionira, és így nagyobb az atherosclerosis kockázata is. Kimutattuk, hogy az eNOS 298 mutáns TT variáns esetén szignifikánsan gyakoribb a myocardialis infarctus a heterozigóta GT és normál GG allélokkal bíró egyedekhez képest. Méréseink szerint amíg a kontroll csoportban az eNOS 298 Asp/Asp TT mutáns variáns aránya 5,7%, addig a diabeteses csoportban az infarctusos beteg esetén 14,8% ( $p < 0,005$ ), a stroke-on átesettek körében 12,9%-ban fordul elő ( $p < 0,005$ ). A nem diabeteses, atheroscleroticus csoportban az infarctusos betegnél 16,9% ( $p < < 0,001$ ), a stroke-os

betegek közt 15,1%-ban jelentkeznek ( $p < 0,001$ ), mely mind szignifikáns különbség. Szignifikancia számolásnál a homozigóta TT és a homozigóta GG gyakoriságot hasonlítottuk össze.

Vizsgálati csoportok	eNOS298TT Homozigóta Mutáns %	eNOS298GT Heterozigóta Mutáns %	eNOS298GG Homozigóta Normál %
1. Kontroll (n=384)	<b>5,7</b> 22/384	<b>41,9</b> 161/384	<b>52,4</b> 201/384
2. Diabetes + MI (n=101)	<b>14,8**</b> 15/101	<b>44,6</b> 45/101	<b>40,6</b> 41/101
3. Diabetes + stroke (n=108)	<b>12,9*</b> 14/108	<b>43,5</b> 47/108	<b>43,6</b> 47/108
4. Atherosclerosis +MI (n=118)	<b>16,9***</b> 20/118	<b>49,2</b> 58/118	<b>33,9</b> 40/118
5. Atherosclerosis +Stroke (n=106)	<b>15,1***</b> 16/106	<b>48,1</b> 51/106	<b>36,8</b> 39/106

1. táblázat: Nitrát oxid szintetáz (eNOS) 298 Glu/Asp génpolimorfizmus százalékos megoszlása diabeteses-atherosclerosisos és atherosclerosisos nem diabeteses betegeken infarctus (MI) és stroke szempontjából. A mutáns eNOS 298TT variáns szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő az infarctusos betegek közt, mint a kontroll csoportban (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,005$ , \*\*\* $p < 0,001$ )



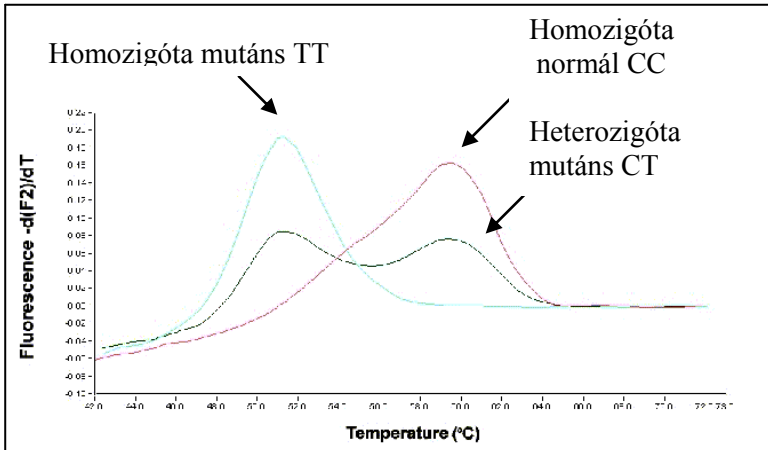
Az eset-kontroll analízis a relatív kockázat kimutatására ad információt. E szerint a homozigóta TT mutáns genotípus esetén a diabeteses-atherosclerosisos csoportban az infarctus esélye OR 3,34 (1,61-6,92), a stroke kockázat OR 2,72 (1,31-5,66), míg az atherosclerosisos csoportban az infarctus kockázat a legjelentősebb, OR 4,56 (2,29-9,08), de a stroke esélye is magas: OR 3,74 (1,823-7,71). A fentiek szerint a magasabb kockázat azon egyénekre korlátozódott, akik Asp298 variánsra homozigoták voltak (TT), náluk négyszeres a coronaria sclerosis kockázata azokhoz képest, akik Glu298 homozigótának bizonyultak (GG).

Ezen vizsgálatunk egyik legfontosabb eredménye, hogy szoros összefüggést talált a Glu298Asp eNOS polimorfizmus és az infarktus, stroke kockázata között (1. táblázat).

Megállapíthatjuk, hogy sikerült azonosítanunk egy polimorfizmust a NOS3 génen és a coronaria sclerosis kifejlődését illetően a Glu298Asp változás bizonyult az egyik fő kockázati tényezőnek. Ez a felismerés potenciálisan fontos, de további megerősítést igényel más beteg populációk beteg esetében is.

## 2./ MTHFR vizsgálata

Az MTHFR génpolimorfizmust DNS olvadáspont analízis alapján LightCycler segítségével 384 kontroll, 260 diabeteses, illetve 348 atherosclerosisos betegben határoztuk meg. Az MTHFR polimorfizmus vizsgálat reprezentatív példáját a 2. ábrán szemléltetjük.



2. ábra : MTHFR C677T polimorfizmus olvadáspont analízise (melting curve analysis)

Bebizonyosodott, hogy a mutáns MTHFR 677CT heterozigóta variáns esetén a betegek közt szignifikánsan magasabb az infarctus aránya. A mérések szerint amíg a kontroll csoportban 32%-ban fordult elő a mutáns MTHFR 677CT heterozigóta variáns, addig a diabeteses betegek csoportjában az infarctuson átesett betegeknél ez 53,5% ( $p < 0,001$ ), a stroke-ot szenvedett betegek közt 51,8% az aránya ( $p < 0,001$ ). A nem diabeteses, atheroscleroticus csoportban az infarctusos betegeknél 55,1%-ban jelentkezik ( $p < 0,001$ ), a stroke-os betegek közt 53,7%-ban fordult elő, amely szintén szignifikáns különbség ( $p < 0,001$ ).

Vizsgálati csoportok	MTHFR TT Homozigóta Mutáns %	MTHFR CT Heterozigóta Mutáns %	MTHFR CC Homozigóta Normál %
1. Kontroll (n=384)	<b>10,9</b> 42/384	<b>32</b> 123/384	<b>57,1</b> 219/384
2. Diabetes + MI (n=101)	<b>16,8*</b> 17/101	<b>53,5***</b> 54/11	<b>29,7</b> 30/101
3. Diabetes + Stroke (n=108)	<b>14,8**</b> 16/108	<b>51,8***</b> 56/108	<b>33,4</b> 36/108
4. Atherosclerosis +MI (n=118)	<b>21,2***</b> 25/118	<b>55,1***</b> 65/118	<b>23,7</b> 28/118
5. Atherosclerosis +Stroke (n=106)	<b>19,8***</b> 21/106	<b>53,7***</b> 57/106	<b>26,5</b> 28/106

2. táblázat: MTHFR C677T génpolimorfizmusok százalékos megoszlása diabeteses-atherosclerosisos és atherosclerosisos nem diabeteses betegeken infarctus (MI) és stroke szempontjából. A mutáns MTHFR 677CT heterozigóta variáns minden betegcsoportban, míg a MTHFR 677TT homozigóta variáns az atherosclerosisos csoportban szignifikánsan magas arányban fordult elő az infarctusos és stroke-os beteg közt a kontroll csoporthoz viszonyítva(\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,005$ , \*\*\* $p < 0,001$ )

A homozigóta TT változat a diabeteses-atherosclerosisos betegek csoportjában kisebb mértékben, de még szignifikáns, azaz az infarctusos betegek közt 16,8% ( $p < 0,05$ ), a stroke-os betegnél 14,8% ( $p < 0,005$ ).

Az atherosclerosisos nem diabeteses betegeknel viszont ismét kimagaslóan magas az előfordulási arány, így az infarctusos csoportban 21,2% ( $p < 0,001$ ), a stroke csoportnál 19,8% ( $p < 0,001$ ).

Amennyiben az összes beteg allél (TT+CT) jelenlétét vizsgáljuk a négy betegcsoportban a normál CC variánshoz képest, minden relációban a szignifikancia  $p < 0,001$ , kifejezett.

Jelen vizsgálatunk eredménye szerint a MTHFR C677T allélje a stroke genetikai rizikó faktora. Releváns különbséget adott a C677T allél, mint az infarctus kockázati tényezője (2. táblázat). Az eset-kontroll analízisnél azt találtuk, hogy a homozigóta TT mutáns allél esetén a diabeteses-atherosclerosisos csoportban az infarctus esélye OR 2,95 (1,51-5,79), a stroke kockázat OR 2,31 (1,18-4,52). Az atherosclerosisos nem diabeteses csoportban az infarctus kockázat a legjelentősebb: OR 4,65 (2,48-8,72), azonban a stroke esélye is meglehetősen magas: OR 3,91 (2,04-7,49). A heterozigóta CT változat esetében a diabeteses-atherosclerosisos csoportban az infarctus kockázat OR 3,21 (1,95-5,25), míg a stroke esélye OR 2,79 (1,72-4,43). CT allél jelenléte esetén az atherosclerosisos csoportban az infarctus esélye OR 4,13 (2,52-6,76), míg a stroke kockázat OR 3,62 (2,19-5,97).

Ezen vizsgálat esetszáma megfelelő annak a kiindulási hypothesisnek a megerősítésére, hogy a MTHFR genotípus befolyásolja a coronaria sclerosis kialakulását, azonban a genetikai és a környezeti faktorok közti összefüggések analizálására. további kiterjedt vizsgálatok szükségesek. Jelen következtetésünk szerint a

MTHFR C677T polimorfizmus és az infarctus, valamint a stroke gyakorisága közt szignifikáns összefüggés van.

### 3./ TNF- $\alpha$ vizsgálata

Vizsgálataink szerint a mutáns TNF- $\alpha$  AA variáns esetében szignifikánsan magasabb a cardiovascularis események kialakulásának valószínűsége, mint a kontroll csoportban (3. táblázat) Megállapítottuk, hogy az egészséges kontroll populációban a vad típusú TNF- $\alpha$  308 GG genotípus előfordulási gyakorisága 76,7%, a heterozigóta genotípus (308GA) gyakorisága 21,7%, míg a 308 AA mutáns genotípus 1,6%-ban fordul elő (3. táblázat). Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy azon diabeteses-atheroscleroticus betegekben, akiknél myocardialis infarctus előfordult (2. vizsgálati csoport), a 308 AA mutáns genotípus előfordulási gyakorisága a kontrollban lévő 1,6%-ról 9,2%-ra emelkedett ( $p < 0,05$ ). A 3. vizsgálati csoportban a TNF- $\alpha$  genotípus megoszlása a következő: a magas rizikót jelentő AA mutáns genotípus 7,7%-ban ( $p < 0,005$ ), míg az A allélt tartalmazó GA heterozigóta genotípus 30,7%-ban és a vad típusú GG genotípus 61,6%-ban fordult elő. Azoknál a betegeknél, ahol az A allél előfordul, a TNF- $\alpha$  szint megemelkedik, amely pedig növeli a cardiovascularis betegség progressziójának esélyét. A 4. és 5. vizsgálati csoportba az atherosclerosisos betegeket soroltuk: a 4. vizsgálati csoportban myocardialis infarctus, míg az 5. vizsgálati csoportban stroke társult az atherosclerosisishoz.

Megállapítottuk, hogy a magas rizikócsoportot jelentő AA genotípus nagyobb gyakorisággal fordul elő (10,7%) ( $p < 0,005$ ), mint a kontroll csoportban (1,6%). A heterozigóta GA genotípus gyakorisága is magasabb az

atherosclerosisos betegeknél (28%, 28,9%), összehasonlítva a kontroll populációval, amelyben a TNF- $\alpha$  heterozigóta genotípus csak 21,7%-ban mutatható ki.

Vizsgálati csoportok	TNF- $\alpha$ Homozigóta Mutáns 308 AA %	TNF- $\alpha$ Heterozigóta Mutáns 308 GA %	TNF- $\alpha$ Homozigóta Normál 308 GG %
<b>1.</b> Kontroll (n=18)	<b>1,6</b> 3/184	<b>21,7</b> 40/184	<b>76,7</b> 141/184
<b>2.</b> Diabetes + MI (n=65)	<b>9,2*</b> 6/65	<b>26,2</b> 17/65	<b>64,6</b> 42/65
<b>3.</b> Diabetes + Stroke (n=65)	<b>7,7**</b> 5/65	<b>30,7</b> 20/65	<b>61,6</b> 40/65
<b>4.</b> Atherosclerosis +MI (n=75)	<b>10,7**</b> 8/75	<b>28</b> 21/75	<b>61,3</b> 46/75
<b>5.</b> Atherosclerosis + Stroke (n=45)	<b>11,1*</b> 5/45	<b>28,9</b> 13/45	<b>60,0</b> 27/45

3. táblázat: TNF- $\alpha$  génpolimorfizmus megoszlása diabeteses-atherosclerosisos és atherosclerosisos nem diabeteses betegeken infarctus (MI) és stroke szempontjából (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,005$  vs.. kontroll)

Az eset-kontroll analízisnél azt találtuk, hogy a homozigóta TT mutáns genotípus esetén minden

betegség előfordulási esélye igen magas. A diabeteses-atherosclerosisos csoportban az infarctus esélye OR 6,71 (1,72-25,55), a stroke kockázat OR 5,87 (1,48-23,21). Az atherosclerosisos nem diabeteses csoportban az infarctus kockázat magas: OR 8,17 (2,24-29,55), de a stroke esélye a legjelentősebb: OR 8,71 (2,15-34,98).

## **Következtetések**

A kutatómunka az alábbi új megállapításokat eredményezte:

1./ Az eNOS Glu298Asp mutáns TT genotípus esetén szignifikánsan gyakoribb a myocardialis infarctus a heterozigóta GT és normál GG genotípusú egyénekhez képest (TT allél: kontroll csoport 5,7%, MI csoport 16,9%,  $p < < 0,001$ , OR: 4,56).

2./ A mutáns MTHFR 677 CT heterozigóta variáns esetén a betegek közt magasabb az infarctus aránya (CT genotípus: kontroll csoport 32%, MI csoport 55,1%,  $p < < 0,001$ , OR: 4,13), és a homozigóta TT genotípus esetén is szignifikáns a különbség (TT allél: kontroll csoport 10,9%, MI csoport 21,2%,  $p < < 0,001$ , OR: 4,65)

3./ A mutáns TNF- $\alpha$  AA genotípust hordozók közt szignifikánsan magasabb a cardiovascularis események kialakulásának valószínűsége (AA genotípus: kontroll csoport 1,6%, MI csoport 10,7%,  $p < 0,005$ , OR: 8,17).

A fenti megállapítások alapján hosszú távon megfontolandó a veszélyeztetett, családirag terhelte anamnézisű rizikócsopottok szűrése, mivel egy betegség, vagy arra való hajlam korai felfedezése esetén a megelőzés és gyógyítás sokkal jobb eredményekkel kecsegtet.

Nem lebecsülendő szempont, hogy az atherosclerosis gyulladásoo mechanizmusainak megismerése újabb terápiás célpontokat nyújt a farmakológusok számára. Ma már elérhető kezelési lehetőség a statinok alkalmazása, amelyek antiinflammatoricus, antithromboticus és plakkstabilizáló hatásúak. A gyulladásgátló terápia részét képezik a thrombocytá antiaggregatios szerek, így az acetylsalicylic sav és a clopidogrel alkalmazása. Bizonyos esetekben a magas plazma homocystein szint eredményesen csökkenthető folsav adásával. Sikeres vizsgálatok történtek egy pharmacophore modell generálásán alapuló hatóanyag-molekulá optimalizációs módszer létrehozására, amely során különböző patomechanizmusokhoz (tumor, gyulladás) rendelt validált célmolekulák ellen vezetőmolekulákat azonosítottak



## Saját publikációk jegyzéke

### I. A dolgozat témájában megjelent közlemények:

1. Szabó G.V., Kunstár A., Acsády Gy.: Methylentetrahydrofolate reductase and nitric oxid synthase polymorphysm in patients with atherosclerosis and diabetes. *Pathol. Oncol. Res.*, 2009: 15:631-637 IF: 1,260
2. Szabó G.V., Acsády Gy.: Tumornecrosis-factor- $\alpha$  308 GA Polymorphism in atherosclerotic patients. *Pathol. Oncol. Res.*, 2011: DOI:10.1007/s12253-011-9393-8 IF: 1,260
3. Hegyemegi-Barakonyi B., Erős D., Szántai-Kis Cs., Breza N., Bánhegyi P., Szabó G.V., Várkonyi E., Peták I., Órfi L., Kéri Gy.: Tyrosine kinase inhibitors - Small molecular weight compounds inhibiting EGFR. *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2009: 11(3):308-321 IF: 2,913

### II. A dolgozattól független közlemények:

1. Szabó G.V., Laczkó Á., Entz L.: Acut carotis műtétek angiomorphologiai indikációja. *Magyar Sebészet*, 2001: 54, (1), 7-10
2. Szabó G.V., Laczkó Á., Szeberin Z., Windisch M., Százados M., Kristóf V., Acsády Gy.: Anatomikus és extraanatomikus rekonstrukciók az artéria iliaca rendszer occlusiv betegségeiben. *Magyar Sebészet*, 2001: 54(6), 60-62

3. Acsády Gy., Laczkó Á., Szabó A., Szabó G.V., Szeberin Z., Gálfy I., Turbók E., Nemes A.: Az érsebészeti szövődmények kezelési lehetőségei. Magyar Sebészet, 2001: 54(6), 75-80
4. Laczkó Á., Szabó G.V., Szeberin Z., Nemes A., Bobek I., Kristóf V., Selmeci Z., Acsády Gy.: Érsebészeti és intervencionális radiológiai beavatkozások előkészítése trombolízis alkalmazásával. Magyar Sebészet, 2001: 54(6), 69-73
5. Szabó G.V., Laczkó Á., Acsády Gy., Nemes A.: Szekunder aorto-enteralis fistulák - 22 év anyaga és irodalmi áttekintés. Magyar Sebészet, 2002: 55(5), 295-300
6. Szabó G.V., Szeberin Z., Bíró G.: Jósló tünetek jelentősége a szekunder stroke prevenciójában. Háziiorvosi Továbbképző Szemle, 2006: 11(7), 678-682
7. Szeberin Z., Szabó A., Gósi G., Szabó G.V.: Kezelési határterületek heveny artériás kórképekben. Háziiorvosi. Továbbképző Szemle, 2006: 11, 688-694
8. Dzsinič Cs., Acsády Gy., Hüttl K., Bodor E., Szabó G.V., Szeberin Z., Windisch M.: New Opportunities in Treatment of Aortic Arch

- Aneurysms. *Int. J. Angiol.*, 2006: 15(4), 1061-1711
9. Dzsinič Cs., Hüttl K., Bodor E., Nemes A., Bíró G., Szabó G.V., Szeberin Z., Bodor G., Windisch M., Gálfy I., Széphelyi K.: Hybrid megoldások az aortaív sebészetben. *Magyar Sebészet*, 2007: 60(1), 494-500
  10. Szabó G.V., Szeberin Z., Bodor G., Kertai M., Bíró G., Dzsinič Cs.: Mortalitást befolyásoló peri- és postoperatív tényezők elemzése infrarenalis aorta aneurysmák esetén. *Érbetegségek*, 2007: 14(1)1, 4-6.
  11. Szeberin Z., Bíró G., Szabó G.V., Százados M., Nemes Balázs, Dzsinič Cs.: Aorto-bifemorális graft készítése vena femoralis superficialisból. *Érbetegségek*, 2007: 14(1)1, 7-11
  12. Dzsinič Cs., Acsády Gy., Hüttl K., Bodor E., Szeberin Z., Szabó G.V., Windisch M.: New Approaches for the Treatment of Aortic Arch Aneurysma. *Int. J. Angiol.*, 2007: 15, 151-157
  13. Szabó G.V., Szeberin Z., Bíró G., Laczkó Á., Dzsinič Cs., Acsády Gy.: Bilateralis carotis aneurysma - esetismertetés. *Magyar Sebészet*, 2007: 60(5), 252-256
  14. Szeberin Z., Firneisz G., Bíró G., Szabó G.V., Sótónyi P., Windisch M., Krepuska M., Sípos F., Mihály E., Acsády Gy.: B típusú aorta dissectio

sebészi kezelése kokaint használó beteg esetében.  
Orv. Hetil., 2009: 150(3), 129-131

### III. Könyvfejezet:

1. Acsády Gy., Szabó G.V.: A hasi aorta és a medencei verőerek occlusiv betegségei In: Acsády Gy., Nemes A.: Az érbetegségek klinikai és műtéttani atlasza, Medicina Könyvkiadó Budapest, 2005: 187-200

### IV. Idézhető abstractok:

1. Acsády Gy., Entz L., Szabó G.V, Laczkó Á.: Urgent gastrointestinal surgery following vascular surgery reconstructions. Brit. J. Surg., 1998: 85. (suppl 2), 156
2. Laczkó Á., Nemes B., Simonffy Á., Hüttl K., Bérczi V., Szabó G.V., Turbók E., Acsády Gy.: Streptolysissel szerzett tapasztalataink acut artériás és vénás occlusiok esetében. Érbetegségek, 1999: (suppl.1), 40
3. Entz L., Laczkó Á., Acsády Gy., Mezővári A., Szabó G.V., Fazekas L.: Mikor indokolt az acut carotis műtét? Érbetegségek, 1999: (suppl.1), 21
4. Szabó G.V., Laczkó Á., Entz L., Windisch M., Brázda E., Acsády Gy.: Carotis műtétek után

- kialakult acut neurologiai deficités betegek utánvizsgálata *Érbetegségek*, 1999: (suppl.2), 23
5. Szabó G.V., Laczkó Á., Szabó A., Acsády Gy.: Primer aorto-duodenalis fistulák. *Magyar Sebészet*, 2002: 55 (suppl), 170
  6. Szabó G.V., Dzsinič Cs.: Bilateralis carotis aneurysma- esetismertetés. *Érbetegségek*, 2004: (suppl.4), 13
  7. Szabó A, Laczkó Á, Szabó G.V., Nemes A., Acsády Gy.: Hasi aorta álaneurysmák. *Magyar Sebészet*, 2004: 57 (suppl), 179
  8. Szabó G.V, Szeberin Z.,Bíró G., Dzsinič Cs.: Rupturált primer hasi aorta aneurysma miatt az utóbbi öt évben operált eseteink. *Magyar Sebészet*, 2006: 59 (suppl.3), 299
  9. Szeberin Z., Bíró G., Szabó G.V, Sótonyi P., Becker D., Nemes B., Acsády Gy.: Angiographia és coronarographia után végzett acut érsebészeti beavatkozások körülményeinek elemzése. *Magyar Sebészet*, 2006: 59 (suppl), 301
  10. Szabó G.V., Bíró G., Szeberin Z., Acsády Gy.: Végtagmentés homograft erek felhasználásával. *Érbetegségek*, 2007: (suppl.2), 27
  11. Szeberin Z., Sült T.P., Szabó G.V., Bíró G., Dabous F., Bognár J., Acsády Gy: Tompa trauma

- okozta gyerekkori izolált artéria iliaca externa sérülés ellátása. *Érbetegségek*, 2007: (suppl.2), 35
12. Bíró G., Szeberin Z., Szabó G.V., Acsády Gy.: Homograft erek alkalmazása érsebészeti gennyedés megoldására. *Érbetegségek*, 2007: (suppl.2), 29
  13. Szabó G.V., Szeberin Z., Bíró G., Laczkó Á., Dzsínich Cs., Acsády Gy.: Bilateralis carotis aneurysma — esetismertetés. *Érbetegségek*, 2007: (suppl.2), 34
  14. Szeberin Z., Szabó G.V., Bíró G., Nemes A., Acsády Gy.: Limb salvage using homograft vessels. *Interact CardioVasc Thorac Surg.*, 2008: (suppl. 1) 7, 32
  15. Szeberin Z., Bíró G., Szabó G.V., Nemes A., Acsády Gy.: Humán arteria homografttal készített obturator bypass. *Magyar Sebészet*, 2008: 61(3), 190
  16. Bíró G., Szeberin Z., Szabó G.V., Nemes A., Acsády Gy.: Management of prosthetic graft infections with the use of homograft vessels. *Interact CardioVasc Thorac Surg.*, 2008: (suppl. 1)7, 54
  17. Szabó G.V., Daróczy J., Acsády Gy.: Autolog őssejtkezelés inoperábilis perifériás típusú

érszűkületes betegeken. Érbetegségek, 2009:  
(suppl.4), 22

18. Münch Z., Szeberin Z., Bíró G., Szabó G.V.,  
Acságy Gy.: Hosszútávú tapasztalatok silver  
grafttal. Érbetegségek, 2009: (suppl.4), 20

19. Bíró G., Szabó G.V., Fehérvári M., Münch Z.,  
Acságy Gy.: A szekunder aortoenteralis fistula  
sebészi kezelésének késői eredményei. Magyar  
Sebészet, 2010 : 63(4), 220