

**A HEPATITIS C VÍRUS SZEREPE AZ ONCOGENESISBEN,
KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A B-SEJTES LYMPHOMÁRA**

Ph.D. tézisek

DR. GASZTONYI BEÁTA

**Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
I. sz. Belgyógyászati Klinika**

**Programvezető: Prof. Dr. Mózsik Gyula egyetemi tanár
Prof. Dr. Pár Alajos egyetemi tanár**

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Pécs

2002.

BEVEZETÉS

A hepatocarcinogenesis kutatásának hazánkban különös jelentőséget az a tény adja, hogy mind az alkoholos eredetű cirrhosis, mind a hepatitis vírusok okozta májbetegség gyakori előfordulásával a hepatocelluláris rák magas prevalenciája is társul. A hepatocelluláris carcinoma (HCC) világszerte a rákos halálozás egyik fő oka.

Jelenleg 170 millióra becsülik a világon a hepatitis C vírus (HCV) fertőzöttek számát, és a terjedő intravenás kábítószer-élvezet miatt egyre több megbetegedéssel kell számolni. Ugyanakkor HCV infekció ellen vakcinával nem rendelkezünk.

A HCV fertőzés extrahepatikus manifesztációjának részletesebb megismerésével ma a HCV infekciót egyre inkább szisztémás megbetegedésnek tartjuk. A vírus közvetlen hatásának tanulmányozása az utóbbi időszakban különösen az érdeklődés előterébe került: egyrészt a HCV carcinogenesisben játszott szerepe, másrészt B-sejt proliferációt és lymphomát okozó sajátosságára jelentősen vizsgálmas kérdést.

Tudományos kihívás annak vizsgálata, hogy a HCC és a B-sejtes lymphoma kialakulásában milyen közös etiológiai tényezők illetve milyen közös és milyen eltérő mechanizmusok szerepelnek?

Értekezésem az előbbieken felvetett kérdések egyes részleteire kíván választ adni.

HÁTTÉR

Az onco genesis multifaktoriális folyamata, amelyben környezeti, genetikai és infekciós tényezők egyaránt jelentőséget kaphatnak. A humán daganatok kb. 15 %-ában feltételezzük specifikus vírusok kóroki szerepét (Ferri és mtsai., 1997), amelyek közül az Epstein-Barr vírus (EBV) jelentéke a Burkitt lymphomában, a Humán papilloma vírus az anogenitális carcinomában, vagy a hepatitis B vírus (HBV) és HCV a HCC-ben jól ismertek. A HCV egyaránt hepatotrop és lymphotrop ágens. A vírus hepatotrop sajátosságára utal, hogy HCV infekciót követően krónikus hepatitis, cirrhosis és HCC alakulhat ki. Újabbban a lymphotrop sajátossága, B-sejt proliferációt indukáló hatása is az érdeklődés előterébe került, a B-sejtes non-Hodgkin lymphoma (NHL) mellett gyakorlatban előforduló HCV pozitívitás alapján.

Hazai beteganyagban erre vonatkozó adatok azonban nem voltak korábban ismertek.

A HCV cytopathogen hatását nemcsak a hepatocytákra, hanem a nyálmirigyekre, a periferiás vértben lévő monocytákra és a lymphoid sejtekre is kifejteti, ez utóbbiak a vírus extrahepatikus rezervoárját képezik (Camps és mtsai., 1993). A HCV policeulláris hatása magyarázatul szolgálhat arra, hogy a HCV infekció szisztémás manifesztáció kialakulásához is vezet, valamint szerepe lehet az antivirális kezelést követő relapszusokban és a májtranszplantáció utáni reinfekcióban is. A HCV infekció korai szakaszában a lymphoid sejtek fertőződése jelentheti az extrahepatikus disszemináció patobiológiai útját. A HCV fertőzött lymphoid sejtek a szervezetben mobilis és kiterjedt vírus rezervoárt tartanak fenn, amelyek folyamatos reinfekcióra adnak lehetőséget a hepatocyták felé. A HCV aktiválja a B és T sejteket, módosítja az immunválaszt, sőt képes közvetlenül stimulálni a B-sejt expandícióját, amely a lymphoproliferáció egy indolens stádiumát (pl. kevert cryoglobulinemia) vagy definitív B-sejtes NHL kialakulását eredményezi.

A B-sejtes NHL többségében az immunoglobulin nehezlánc (IgH) génnek az ontogenézis korai stádiumában átrendeződnek, majd a sejtfejlészen tovább expresszálnak. Az IgH génátrendeződésének vizsgálatával a lymphoproliferatív betegségek klonalitása bizonyítható, ami a sejtproliferáció B-sejtes eredetének tisztázásában diagnosztikus segítséget jelent.

A HCV és a lymphomagenesis

Heimann már 1971-ben megfigyelte a gyakori társulást a májcirrhosis és a lymphoproliferatív betegségek között (Heimann, 1971), azonban a hepatitis vírusok lymphotrop szerepe csak az utóbbi években lett aktuális kérdés.

A vírus lymphoproliferációt és B-sejt lymphomát okozó hatása nehezen meghatározható, e téren a következők lehetőségek vetődnek fel:

1. A HCV, pozitív egyes szálló RNS vírus, replikációs ciklusában nincs DNS intermedier képződés; ennek következményeképpen a HCV szekvenciák a gazda genomba közvetlenül nem épülhetnek be. Az azonban nem zárható ki, hogy a HCV egy másik vírus (pl. EBV vagy humán herpes vírus 6) látens infekcióját reaktiválja és így fejti ki onco genetikus hatását (Ferri és mtsai., 1997). Rasul és mtsai. (1999) tanulmányában azonban a NHL-s betegek közül mindenki EBV negatív volt;

2. A HCV magas mutációs frekvenciát mutató vírusként lehetőséget teremt arra, hogy a vírus az immunsurveillancia elől rejtve maradjon. A HCV fertőzés krónikus antigén stimulánsként is okozhat lympho(cy)proliferációt, amely a malignus klón kialakulásához vezet (Ferri és mtsai., 1997);

3. A HCV infekció autoimmun mechanizmust is beindíthat például a gazdaszervezet és a vírus epitépiai közti ún. "molekuláris mimikri" révén. A HCV-pozitív egyénekben felfedezett anti-GOR antitest kereszt reakcióba lép a HCV core antigénnel és a gazdaszervezet nukleáris antigénjével (Lohr és mtsai., 1994). Mivel a GOR nukleáris antigén (amely a rákos sejtekben expresszálódik), elképzelhető, hogy a GOR gén egy magában is oncogen. A HCV szerepe a GOR gén expressziójában még további vizsgálata szorul (Ferri és mtsai., 1997);

4. A HCV receptora a CD 81 protein, amely számos sejt felszínén megtalálható, így a lymphoid sejteken is. A vírus direkt B-sejt aktiváló hatása ezen receptorális mechanizmuson keresztül is kialakulhat (Zighego és Brechot, 1999). A klinikai manifesztációk (lymphoproliferatív betegség vagy autoimmun kórképek, pl.: cryoglobulinemia, Sjögren szindróma, thyreoiditis) egyénként változhatnak mind a környezeti, mind a genetikai adottságok függvényében (Zighego és Brechot, 1999) akárcsak az, hogy a HCV fertőzés az adott egyében májcarcinoma kialakulásához vagy B-sejtes NHL-hoz vezet (Ferri és mtsai., 1997).

Az utóbbi években több közlemény jelent meg NHL-s betegek HCV infektációjáról. Bár egyes szerzők nem találtak kapcsolatot a HCV fertőzés és a B-sejtes lymphoma között (Ellenrieder és mtsai., 1998, King és mtsai., 1998, Collier és mtsai., 1999), vagy úgy gondolják, hogy a HCV fertőzés nem növeli a NHL kialakulásának valószínűségét (Flanley és mtsai., 1996), mások szignifikánsan nagyobb HCV prevalenciát észleltek B-sejtes NHL-ban (Ferri és mtsai., 1994, Porzato és mtsai., 1996, Silvestri és mtsai., 1996, Montella és mtsai., 2001, Kuniyoshi és mtsai., 2001). Olasz szerzők (Mazzaro és mtsai., 1996) a HCV fertőzöttséget szintén szignifikánsan magasabbnak találták NHL-ban (28%), mint az ugyanazon földrajzi területen élő átlag populációban (2,9%) vagy összehasonlítva más hematológiai betegségekben szenvedőkkel (3,1%).

Egyes szerzők (Luppi és mtsai., 1998) bizonyos szövettani típusban (follicularis, marginális zóna és diffúz nagy sejt lymphoma) gyakrabban észleltek HCV pozitívítást, és úgy találták, hogy a HCV okozta májbetegség nem befolyásolja lényegesen a lymphomás betegek túlélését. Mások HCV pozitívítást leggyakrabban a lymphoplasmocytoid lymphoma / immunocytoma subtypusban észlelték, de szintén úgy

véltek, hogy a HCV fertőzés az átlag túlélésre nincs hatással, bár az életminőség lényegesen rosszabb, mint a HCV negatív lymphomások esetén (Silvestri és mtsai., 1998). Silvestri és mtsai. (1997) nem a szövettani típusban vagy a klinikai megjelenésben láttak különbséget, hanem azt tapasztalták, hogy elsősorban a genotípus a meghatározó: a 2a, 2c genotípusok azok, amelyek a lymphoproliferatív és az autoimmun betegségek pathogenesisében szerepet játszhatnak.

A HCV és a cryoglobulinemia

A legjobban dokumentált extrahapatikus HCV manifesztáció a kevert típusú cryoglobulinemia (MC).

A HCV fertőzött betegekben a cryoglobulinemia gyakoribb megjelensége már több éve ismert (Mazzaro és mtsai., 1996), előfordulását Zighego és mtsai. 15% (1995), míg Caccoub és mtsai. 54% (1993) között adták meg. Mások anti-HCV pozitív betegekben 77%-nak észlelték a cryoglobulinemiát, amely szignifikánsan magasabb volt, mint az anti-HCV negatívokban talált 29% (Canavese és mtsai., 2000, Misiani és mtsai., 1992).

Pawlotsky és mtsai. (1995) vizsgálatai szerint a kevert cryoglobulinemiás betegek 98%-ában volt kimutatható anti-HCV vagy HCV-RNS pozitívítás, valamint a krónikus HCV fertőzött betegek 36%-ának volt kevert cryoglobulinemiája. Más szerzők az általuk vizsgált 82 MC-ben szenvedő betegekben 83%-osnak találták a C vírus fertőzöttséget, 54%-ukban 2-es HCV genotípus volt megfigyelhető. Ferri és mtsai. (1998) szintén magas arányban (91%-ban) találtak HCV infektációt kevert cryoglobulinemiás betegekben, míg mások (Zighego és mtsai., 1997) anti-HCV pozitívítást (88%) és HCV-RNS jelenlétét (73%) szintén szignifikánsan magasabb százalékban észlelték ezen populációban, egészséges kontrollhoz vagy autoimmun betegségekben szenvedőkhoz viszonyítva. Hazai beteganyagban Pár és mtsai. (1998) 33%-ban észleltek cryoglobulinemiát krónikus HCV fertőzöttek között.

Felvetődött az a kérdés, hogy a cryoglobulinemia a NHL előfázisának fogható-e fel (Amiel és mtsai., 2000, Galli és mtsai., 1996, Santini és mtsai., 1998)? Krónikus HCV pozitív cryoglobulinemiás betegek csoportját vizsgálata során 56%-ban abnormális csontvelő morfológiát találtak, 44%-a volt lymphomára gyanút kelő és 13%-ban definitív lymphomát igazoltak (Rasul és mtsai., 1999).

A HCV- α 1-globulinemia-B-sejt proliferáció és lymphoma közötti ok-okozati kapcsolatot a terápia szempontjából a következő megfontolások teszik fontossá:

1. Mazzaro és mtsai (1996) az alfa interferont (α -IFN) hatékonyságát igazolta kevert típusú cryoglobulinemiás betegek terápiájában. Az IFN hatásosságának mechanizmusa a körképben nem teljesen tisztázott, csak feltételezések állnak rendelkezésre. Az α -IFN jó antiproliferatív effektusú, amelynek következtében számos myelo- és lymphoproliferatív betegségben használatos (Chebat és mtsai, 1986). Petl és mtsai (1989) szerint a monoklonális lymphocytá-proliferáció következménye a kevert cryoglobulinemia, az α -IFN pedig a monoklonális immunoglobulint termelő lymphoid sejteket szupprimálja.

2. Másik mechanizmus szerint az IFN az immunoglobulin szintézist gátolja (Hartfast és mtsai, 1991), vagy a B-sejt differenciációra van hatással (Exley és mtsai, 1987). Az a lehetőség, hogy a kevert cryoglobulinemiával társult B-sejtes monoklonális proliferációt α -IFN terápiával mérsékelni tudjuk, csökkentheti a hematológiai malignitások kialakulásának veszélyét (Mazzaro és mtsai, 1996). A cryoglobulinemia hatásvás terápia lehetőségének tartják az α -IFN-t azáltal is, hogy képes regressziót okozni a lymphoproliferatív betegségeken. A terápiára adott válasz hiányát összefüggésbe hozzák az Ib genotípussal, a májcirrhosisal és a magas cryoglobulin szinttel, tehát a HCV genotípus és a cryoglobulin szint a terápiára adott válasz legfontosabb prediktív faktora (Mazzaro és mtsai, 1997).

A HCV és a nukleáris faktor kappa B

A nukleáris faktor kappa B (NF- κ B, kappa láncot expresszáló B sejtekben azonosított nukleáris faktor) transzkripció faktorát először olyan fehérvérsejt detektálták a B lymphocytákban, amely szekvenencia-specifikusan kötődik az immunoglobulin kappa könnyűláncgén szabályozó, enhancer részéhez. Később az NF- κ B-t és a kapcsolódó faktorokat gyakorlatilag minden sejtben megtalálták (Bours és mtsai, 1990, Ghosh és mtsai, 1990, Kieran és mtsai, 1990, Meyer és mtsai, 1991, Ruben és mtsai, 1991, Schmidt és mtsai, 1991, Sen és Baltimore, 1986) a Drosophilától az emberig.

Több mint 150-re tehető (Heike, 1999) azon stimuláns anyagok (faktorok) száma, amelyek az NF- κ B citoplazmából (inaktív állapot) sejtmagba (aktív állapot) történő

transzlokációját iniciálják. Gyulladásos mediátorok (pl. tumor nekrotikus faktor (TNF)- α és β , interleukin-1 α és β , leukotriének, reaktív oxigén gyökök), immunstimulusok (fibrohemagglutinin és lipopoliszacharid), citokinek, kemokinek, forból-észter és egyéb mitogének, számos vírus és baktérium indíthatja be a folyamatot. Eddigi ismereteink szerint ezek a stimulusok több, mint 150 cél-géne hatnak, olyanokra, amelyek a gyulladásválaszban, stresszben, regenerációban, apoptózisban valamint a sejtstruktúra és mikro környezetet regulációjában játszanak szerepet. Az NF- κ B egyaránt válaszol a gyulladásválasz szignálóira és aktiválja a gyulladásválasz mediátorok expresszióját. Alapvető az a tény is, hogy az NF- κ B fontos szerepet játszik a szervezet fertőzésválaszra adott válaszképzésében, s így a "humán immunválasz központi mediátorának" is nevezik (Heike, 1999).

A legutóbbi vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy az NF- κ B szerepet játszik az apoptózisban és a proliferációban. Az apoptózis vagy más néven "programozott sejthalál" funkciója a szervezet számára szükségletlen vagy károsodott sejtektől való megszabadulás. Az apoptózis általában hasznos a szervezetnek, hogy szerepet kap a vírusfertőzött vagy DNS-károsodott illetve a daganat-sejtek eliminálásában.

Korábban úgy tűnt, hogy az NF- κ B apoptózist okoz, a legújabb adatok azt mutatják, hogy néhány sejttípusban bizonyos körülmények között antapoptotikus hatással is bír (Sonenstein, 1997).

Mit jelenthetnek a fentiek a krónikus HCV fertőzés patogenezisé szempontjából?

Az apoptózis az elsődleges mechanizmus, amivel a HCV fertőzött hepatocyták eliminálódnak a szervezetből. A core proteinek antiapoptotikus hatásuk révén késleltetik az apoptózist, s ezáltal segítik a vírus továbbélését és terjedését (Tai és mtsai, 2000), más szóval egy időt, meg nem gyógyuló infekció perzisztálását. A HCV core proteinek azáltal lehet szerepe a vírusfertőzés perzisztálásában és az oncoogenesítésben, hogy aktiválja az NF- κ B-t és gátolja az apoptózist, s ezáltal a vírus képes "elszökni" a gazdaszervezet immunsurvivalencia elől (Tai és mtsai, 2000, Yen, 2000).

Amenyiben a core proteín valóban aktiválja az NF- κ B-t és meggátolja az apoptózist, úgy az említett hatások új támadáspontjai lehetnek az anti-HCV szerumnak (Yen, 2000).

CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink célja a HCV lymphoproliferatív hatásának tanulmányozása volt.

A következő kérdésekre kerestünk választ:

- van-e etiológiai szerepe a hepatitis vírusoknak (C és B vírusnak) a B-sejtes lymphoma kialakulásában?
- a cryoglobulinaemia közbülső lépésként szerepel-e a HCV lymphoproliferációt okozó folyamatokban?
- van-e szerepe a nukleáris faktor kappa B-nek a HCV infekcióban és a B-sejtes NHL-ben?
- a HCV pro- vagy antiapoptotikus hatással bír-e?

VIZSGÁLATAINK

BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatainkat 121 krónikus C hepatitiszes, 63 NHL-s, és 4 hepatocellularis carcinómában szenvedő (összesen 188) betegben végeztük (a beteganyag részletezése az alábbi fejezetekben történik):

1. A HCV infekció prevalenciájának vizsgálata NHL-s betegekben
2. Immunglobulin nehézlánc géntrendeződés vizsgálata krónikus C hepatitiszes és cryoglobulinaemiás betegekben
3. Az NF- κ B transzkripció faktor aktivitásának vizsgálata NHL-s betegekben és krónikus C hepatitiszesekben
4. Az NF- κ B transzkripció faktor kimutatása krónikus C hepatitiszes és HCC-s betegek májbiopsziás valamint NHL-s betegek nyirokcsomó biopsziás mintáiban immunhisztokémiai módszerrel
5. CD 19+ B-sejtek apoptózis vizsgálata krónikus C hepatitiszesekben
6. A HCV szerepe a hepatocellularis carcinómában és a lymphómában két esetben kapcsolatban

A kapott eredmények statisztikai elemzése χ^2 próba szerint történt.

1. A HCV INFEKCIÓ PREVALENCIÁJÁNAK VIZSGÁLATA NHL-S BETEGEKBEN

Cél:

A HCV infekció prevalenciájának vizsgálata B-sejtes NHL-ben szenvedő betegekben, egyidejűleg a HBV, Cytomegalo-vírus (CMV), és EBV vírusmarkerek, valamint a humorális immunválasz mutatóinak (kvantitatív immunglobulinok, cryoglobulinok, rheuma faktor) meghatározásával.

Betegek:

42 szövettanilag igazolt B-sejtes NHL-s beteget vizsgáltunk: 24 férfit és 18 nőt. A vizsgált betegek átlag életkora 54,14 (22-80 év közötti) volt. Hiddemann és mtsai. (1996) által leírt, a biológiai és klinikai tulajdonságokat is figyelembe vevő módosított REAL klasszifikáció szerint a betegeket 3 csoportba soroltuk: 16 az indolens (low risk), 25 az agresszív (intermediate risk) és 1 beteg a nagyon agresszív (high risk, Burkitt lymphoma) kórfolyamatban szenvedett.

Módszer:

A virológiai vizsgálatok részben "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) módszerrel (anti-HCV, HBsAg, EBV, CMV), részben HCV-RNS polimeráz láncreakcióval (PCR) történtek. Az anti-HCV meghatározása INNOTESTTM HCV-Ab IV (INNOGENETICS N.V., Belgium) elnevezésű, negyedik generációs "enzyme immunoassay" teszttel történt, mely magába foglalja a HCV 1a, 1b, 2 és 3a genotípusok antigénjeit. A HCV genom antigénjei közül a szerokonverzióban fontos szerepet játszó core, NS3, NS4 és NS5 antigéneket alkalmazza. A teszt specifikitása (európai donorkon) 99,8 %, szenzitivitása 94,7-100 %.

A rheuma faktort, a cryoglobulint és az immunglobulinokat standard szerológiai módszerrel határoztuk meg. A vizsgálatok az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Baranya Megyei Intézetének Virologiai osztályán, illetve a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Központi Klinikai Kémiai Intézetében történtek. HCV-RNS PCR meghatározását az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet Vírusrnukleinsav Laboratóriumában végezték.

Eredmények:

A 42 NHL-s beteg közül egy sem volt HBsAg pozitív, 6 beteg (14,3 %) volt anti-HCV pozitív és 10 betegnél (23,8 %) sikerült ELISA-val és / vagy PCR-al HCV infekció jeleit kimutatni. Vizsgálataink során a CLL-s betegeknel észleltük a legnagyobb C vírus előfordulást (40 %), ezt követte a follicularis és a DLCL (20-20 %) szövetségi kategória.

A HCV infekción kívül 26 betegnél egyéb vírusfertőzés lehetőségét is vizsgáltuk. Az aktuális Epstein-Barr vírus infekció (EBV-VCA IgM) 2/26 (7,7 %) esetben volt igazolható. Az EBV-EBNA IgG antitest pozitívitás alapján valamennyi vizsgált beteg EBV infekción esett át.

A lezajlott CMV fertőzésre utaló magas IgG titer 24/26 (92,3 %) esetben volt kimutatható. Rheuma faktor pozitívítást 5/18 (27,7 %) betegben észleltünk. Cryoglobulinszint meghatározás 15 esetben történt, 3 esetben (20 %) kaptunk pozitív reakciót, közülük két betegnél HCV pozitívítás is fennállott.

Eredményeink alátámasztották azt a feltételezést, hogy a HCV infekciónak etiológiái szerepe lehet a következményes lymphoproliferatívóban, amely végül B-sejtes NHL kialakulásához vezethet.

2. IMMUNGLOBULIN NEHÉZLÁNC GÉNÁJTRENDEZŐDÉS VIZSGÁLATA KRÓNIKUS C

HEPATITISZS ÉS CRYOGLOBULINAEMIÁS BETEGEKBEN

Háttér:

A B-sejtek fejlődése során az immunoglobulin nehéz- és könnyűlánc gének véletlenszerű átrendeződésén esnek át, felülettermékkük pedig sejtfelszíni immunoglobulinként expresszálódnak. Az immunoglobulin nehézlánc (I μ H) géntátrendeződésének vizsgálata alkalmas a B-sejtek klonalitásának bizonyítására B-sejtes malignus lymphomában. A nehézlánc gén három szakasz fiziója során alakul ki: a 14. kromoszóma q32-es szegmensén elhelyezkedő V μ variabilis régió 60-70 darab, a D diversity régió 20-30 darab és a J μ joining régió 6 darab gensekaszából egynék-egynék a véletlenszerű kombinációjából. A B-sejt differenciálódás korai fázisában jön létre a fizió réven az I μ H gén. Reaktív folyamat esetén az egyes B-sejtekben különböző módokon, míg lymphománál - mely egy sejtől származó klonális tumorsejték összessége - minden sejtneél ugyanúgy, a klónra specifikus V μ -D μ -J μ gensekvarianciával rendelkező I μ H

géntátrendeződés történik meg (Arnold és mtsai, 1983, László és mtsai, 1996, Manolcsy és mtsai, 2000). A különböző szakaszok kombinációja általában eltérő hosszúságú I μ H géneket eredményez. Amennyiben PCR reakció során kétféle (ún. "sense" és "antisense") primerrel az I μ H gensekaszait amplifikáljuk, a gélelektroforetikus képen klonális (lymphomás) folyamat esetén éles vonalat tapasztalunk (azonos hosszúságú DNS szakaszok - monoklonális folyamat), míg reaktív esetben elmosott rajzolatot, ún. "smear" kaptunk (különböző hosszúságú szakaszok - poliklonális folyamat). Mivel a PCR vizsgálat rendkívül érzékeny, igen korai stádiumban jelezheti a lymphoproliferatív betegséget (Fishleder és mtsai, 1987). Nemcsak szerológiai módszerekkel igazolt HCV pozitív betegeknek szénunának vizsgálata történt meg I μ H géntátrendeződésre, hanem cryoglobulinaemiás betegeinké is, feltételezve, hogy a cryoglobulinaemia közbülső lépésként szerepelhet a HCV B-sejt proliferatív és lymphomát okozó folyamatában, így korai stádiumban jelezheti a klonális átrendeződést.

Cél:

A cryoglobulinaemia előfordulásának meghatározása, és a lymphoproliferatív korai stádiumát jelző immunoglobulin nehézlánc géntátrendeződés tanulmányozása 65 gondozott HCV fertőzött betegünkben.

Betegek:

Összesen 65 krónikus C hepatitiszes beteget vizsgáltunk I μ H géntátrendeződésre (33 férfi- és 32 nőbetegét, átlagélekor: 48,55 \pm 12,42 év), közülük 12 cryoglobulinaemiában is szenvedett.

Módszer:

1. DNS izolálás

4,5 ml EDTA-s vénás vért leülepedni hagyunk, majd az így elvált plazmát EDTA-t, NH $_4$ Cl-t és KHCO $_3$ -t 1:1 arányban tartalmazó lizáló oldattal lizáltuk. 5 perc után fiziológiás sóoldatot adtunk hozzá, majd 12 000 rpm-mel 5 percig centrifugáltuk. A felülúszót leöntöttük, majd a sejtledeket 70 %-os alkohollal fixáltuk. Az alkohol elásvollítását követően és fiziológiás sóval történő mosás után az alábbi emésztő puffert adtuk hozzá. Az így kapott elegyet egy éjszakán át 56 °C-on 200 μ l emésztő puffertben emésztettük, mely az alábbi anyagokat tartalmazta: 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH: 8,3),

2,5 mM MgCl₂, 0,01 % zselatin, 0,45 % Nonidet P40, 0,45 % Tween 20, 0,01 % proteináz K. Az elegyet 10 perc 95 °C-os inkubálás után DNS oldalként használtuk.

II. Polimeráz láncreakció

A reakciót 25 µl térfogatban hajtottuk végre. A reakció elegy összetétele: 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH: 8,3), 1,5 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP volt, valamint tartalmazott (külön-külön) 20 pmol primert, 1,5 µl DNS oldatot és 1,25 U Taq polimerázt. A primernek szekvenciája a következő volt:

5' - CTG TCG ACA CGG CCG TGT ATT ACT G - 3'

5' - AAC TGC AGA GGA GAC GGT GAC C - 3'

A reakció paraméterei: 94 °C, 1'; 5x (94 °C, 30", 60 °C, 1' (ciklusonként -1 °C) 72 °C, 1'), 35x (94 °C, 30", 55 °C, 1'; 72 °C, 1'), 72 °C, 5' voltak.

A reakció termékét 2 %-os agaróz és 10 %-os akrilamidgelén elektroforézizáltuk, etidium bromiddal tetűnk láthatóvá. A reakciót pozitívnak tekintettük, ha éles sáv (band) volt a 100-150 bázispár tartományban, amelynek vastagsága kisebb 1 mm-nél, negatívnak, ha ugyanebben a tartományban kenetet észleltünk, nem értékelhetőnek, ha semmi jelet nem tapasztaltunk.

A statisztikai értékelést χ^2 próbával végeztük.

A HCV infekciót ELISA (anti-HCV) és / vagy PCR (HCV-RNS) módszerrel igazoltuk.

Eredmények:

A 65 vizsgált beteg anamnesisében alkoholfogyasztás 36,92 %-ban szerepelt, 17 beteg (26,15 %) véradó volt, transzfúzióban 46,15 %-uk részesült. Összesen 8 beteg (12,30 %) esetén volt kimutatható az IgH génátrendeződés, ebből 5 (62,50 %) szenvedett cryoglobulinaemiában, 54 esetben (83,07 %) negatív volt a vizsgálata. 2 esetben technikailag nem volt értékelhető. Az IgH-ra pozitív esetek között nem volt különbség a nemek között (4 férfi-, 4 nőbeteg).

Cryoglobulin meghatározás 12/65 (18,46 %) esetben adott pozitív eredményt, 5 esetben (41,66 %) volt igazolható IgH génátrendeződés is.

40 éves életkor alatt lényegesen kevesebb betegben észleltünk nehezlánc génátrendeződést (2 esetben), mint 40 év felett (6 esetben). Hasonló különbséget figyelhetünk meg a cryoglobulinaemia előfordulásában is, 40 év alatt mindössze 2 esetben, 40 év felett 10 esetben észleltünk cryoglobulinemiát.

χ^2 próbával elvégzett statisztikai értékelés során eredményeink azt mutatták, hogy cryoglobulinaemiás beteginkben nagy valószínűséggel ($p < 0,01$) az IgH génátrendeződés vizsgálata is pozitív volt.

HCV infekcióban szenvedő betegink 83,07 %-ában kórosan emelkedett GPT-1, 81,53 %-ában kórosan emelkedett GOT értéket kaptunk. HCV fertőzés talaján a májbiopsziás minta szövettani feldolgozása 56,92 %-ban aktív, 6,16 %-ban inaktív hepatitist igazolt, cirrhosist 7,69 %-ban észleltünk. Egy betegben cirrhosis talaján HCC alakult ki, és egy esetben észleltünk HCC-t cirrhosis szövettani jelei nélkül.

Cryoglobulinaemia klinikai manifesztációját mindössze három esetben észleltük, egyik esetben Henoch-Schönlein purpura (cryoglobulin érték: 600 µg/ml), másikkban cerebriális vasculitis (cryoglobulin érték: 250 µg/ml), illetve harmadik esetünkben alsó végtagi vasculitis (cryoglobulin érték: 98 µg/ml) képkében jelentkezett.

Eredményeink alapján úgy véljük, hogy a HCV fertőzött betegekben az IgH génátrendeződés vizsgálata korai stádiumban jelezheti a lymphoproliferatív betegséggel, másrészt a cryoglobulinaemia közbülső lépésként szerepelhet a HCV B-sejt proliferációt és lymphomát okozó folyamatában.

3. AZ NF- κ B TRANSKRIPCÍÓS FAKTOR AKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA NHL-S BETEGEKBEN ÉS KRÓNIKUS C HEPATITISEKBEN

Cél:

Az NF- κ B transzkripció faktor aktivitásának vizsgálata krónikus C hepatitisekben és B-sejtes NHL-s betegekben.

Betegek:

A betegeket négy fő csoportra osztottuk: az első csoportot a krónikus C hepatitiszes (10 fő), a másodikat a B-sejtes NHL-s (9 fő), a harmadikat a HCV pozitív B-sejtes NHL-s betegek (4 fő), a negyedik csoportot (kontroll csoport) egészséges, HCV negatív önkéntesek (10 fő) alkották.

Módszer:

I. Lymphocytia isolálás

A módszer első lépéseként a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Patológiai Intézetével kollaborálva sejtzölésít végeztünk az alábbiak szerint: 4,5 ml EDTA-s véna vért leülepedni hagyunk, az így elvált plazmát (maximum 4 ml mennyiségben) Ficoll Paque Research Grade (Amersham Pharmacia Biotech AB SE 751 84 Uppsala, Svédország) oldat 2 ml-re rétegezzük és 15 percig 1700 rpm fordulaton centrifugálunk. Így lymphocytia gyűrű keletkezett a Ficoll és a maradék fehérvérsejtek között (a vörsvértestek a Ficoll alján maradtak, a lymphocyták a Ficoll rétegen gyűrűben). A lymphocytia gyűrűt leszívunk és PBS foszfát pufferrel mosunk (PBS: 87,5 g nátrium klorid, 2 molekulasúly vizet tartalmazó 15,33 g dinátrium hidrogén foszfátot 1000 ml desztillált vízben feloldotunk, majd 10-szeresére hígítottuk), majd 5-6 percen át 1000-1200 rpm fordulaton centrifugálunk. A folyamat ismétését követően a lymphocytia állományt a centrifugáción alján maradt, amelyet felfogunk további vizsgálat céljából.

II. Electrophoretic mobility shift assay (EMSA) módszer

Xu és Cooper leírása (1995) alapján sejtnag kivonatot készítettünk. Valamennyi ezt követő lépést 0-4 °C-on jégén végezzük. A sejtledeket 2 alkalommal jéghideg foszfát pufferrel sóoldattal mosunk és reszuszpendálunk 10-szeres térfogatú pufferben, amely 10 mM-os HEPES-1 (pH: 7,9), 1,5 mM MgCl₂-1, 10 mM KCl-1 és 0,5 mM dithiothreitol (DTT) valamint proteáz inhibitorokat (Boehringer Mannheim) tartalmazott. A fenti oldatot 10 percig jégen állni hagyjuk. Erőteljes keverés (vortex) után 10 másodpercig centrifugálunk összegyűjtve így módon a sejtmagokat. A sejtmagokat reszuszpendálunk 2 térfogatnyi pufferben, amely 20 mM HEPES-1 (pH: 7,9), 25 %-os gliceroit, 420 mmol NaCl-1, 1,5 mM MgCl₂-1, 0,2 mM EDTA-1, 0,5 mM DTT-1 és proteáz inhibitor tartalmazott, majd 20 percig jégen állni hagyjuk. 10 másodpercnyi centrifugálás után a magfehérjékben gazdag felüliszot elkülönítettük és -80 °C-on tároltuk. A fehérje koncentrációt Bio-Rad Protein Assay-vel határoztuk meg. Az NF-κB enhancer 5' végének jelölésére γ-³²P ATP-1 és T4 polinukleotid kináz (Amersham Pharmacia Biotech, Inc.) használtunk 10 μg sejtmagfehérjét kevertünk össze 1 μg poly(dI-dC) szintetikus oligonukleotiddal, 100 ng nem specifikus egyes láncai oligonukleotiddal és 4 μl 5x Zif pufferrel, amely 10 mM HEPES-1 (pH: 7,5), 10 % gliceroit, 1 mM EDTA-1 és 100 mM NaCl-1 tartalmazott. Megfelelő mennyiségű desztillált vizet adagoltunk hozzá, hogy a

reakció elegy térfogatát 18 μl-re növeljük. Szobahőmérsékleten történő 15 perces inkubáció után a keveréket 2 μl, kb. 100 000 cpm γ-³²P-vel jelölt NF-κB specifikus oligonukleotiddal elegyítettük és újabb 30 percig szobahőmérsékleten inkubáltuk. A DNS fehérje komplexeket elektroforézisra 5 %-os nem denaturáló poliakrilamid gélen 1x TBE (Tris Base, borát, EDTA) puffer rendszerrel (pH: 8,3) használva 2,5 óráig 200 V feszültséggel. A gélt megszártítottuk és Cyclone Phosphor Imager rendszer segítségével analizáltuk.

Eredmények:

EMSA vizsgálat során valamennyi krónikus HCV infekcióban szenvedő, valamint 13 NHL-s közül 10 beteg (76,92 %) lymphocytájában az aktivált NF-κB kimutatható volt. Az utóbbiak közül egy esetben negatív, 2 esetben technikailag értékelhetetlen eredményt kaptunk. A kontroll csoportban aktivált transzkripciós faktor egyetlen egy esetben sem volt detekálható. A fentiek alapján feltételezhető, hogy az aktivált transzkripciós faktornak szerepe lehet a két betegség társulásában.

4. AZ NF-κB TRANZKRIPCIÓS FAKTOR KIMUTATÁSA KRÓNIKUS C HEPATITISÉS ÉS

HCC-S BETEGEK MÁJBÍOPSZIÁS VALAMINT NHL-S BETEGEK NYIROKCSOMÓ

BIOPSZIÁS MINTÁIBAN IMMUNISZTOKÉMIAI MÓDSZERREL

Cél:

Az NF-κB transzkripciós faktor kimutatása krónikus C hepatitis és HCC-ben szenvedő betegek májbíopsziás és B-sejtes NHL-ás betegek nyirokcsomó bíopsziás mintáiban.

Betegek:

Nyolc krónikus C hepatitis, 2 HCC-s (egy HCV pozitív és egy HCV negatív) illetve 2 NHL-s (egy HCV pozitív és egy negatív) beteget vizsgáltunk.

Módszer:

Az NF-κB transzkripciós faktor kimutatása immunhisztokémiai módszerrel történő, melynek lépései a következők voltak:

1. Deparaffinálás: 3x5' xyloolaj és 3x5' alkohollal,
2. Mossás deszillált vízben 2 alkalommal,
3. Mikroozás (antigén feltárás) 3x5' pH: 6-os citrát pufferben 600 W teljesítményen (Citrát puffer: pH: 6, 0,01 M, A oldal: 8 ml 0,1 M citromsav, B oldal: 42 ml 0,1 M Na-citrát, A+B= 50 ml + 450 ml deszillált víz,
4. 10' pH: 7,6-os Tris pufferben állni hagynak (Tris törzsoldat: 0,05 M, 10-szeres töménységű, 60,55 g Tris, 85,2 g NaCl, 500 ml deszillált víz + 35 ml koncentrált HCl, pH: 7,6, 1000 ml-re deszillált vízzel hígítva),
5. Endogén gátlás: 3%-os H₂O₂-ben 10',
6. Mossás 2x Tris pufferben,
7. Háttérgátlás: normál serummal 10', VECTOR PK 7200 KIT,
8. Primer antitest egy éjszakán át megfelelő hígításban, jelen esetben "Transcription Factor / NF-κB p50 (NF-κB1) nyúl antitest", Biogenesis Poole England 1:100 hígításban,
9. 3x mossás Tris pufferben,
10. Biotinilált antigez 40' VECTOR PK 7200 KIT,
11. 3x mossás Tris pufferben,
12. Avidin-biotin complex VECTOR PK 7200 KIT,
13. 3x mossás Tris pufferben, 1x pH: 5,2-es acétát pufferben (A oldal: 29 ml ecetsav, 500 ml deszillált víz, 10-szeres töménységre hígítva, B oldal: 13,61 g Na-acetát + H₂O, 1000 ml deszillált víz, 10-szeres töménységre hígítva, 21 ml A oldal + 79 ml B oldal + 900 ml deszillált víz),
14. Előhívás: AEC SUBSTRATE KIT HORSE RADISH PEROXIDASE (Vector Laboratories Inc., 30 Ingold Road, Burlingame, CA 94010 U.S.A.),
15. Mossás pH: 5,2-es acétát pufferben, deszillált vízben,
16. 3' magfestés hematoxilinnal,
17. Csapvízes mossás 3',
18. Glicerines-zselatinos fedés.

Eredmények:

Az immunhisztokémiai vizsgálattal jól elkülöníthető volt a citoplazmában lévő inaktív NF-κB illetve a sejtmagban lévő aktív forma.

A 8 HCV pozitív beteg májbiopsziás mintáján elvégzett NF-κB immunhisztokémiai vizsgálat során 6 esetben közepesen erős intenzitással észleltünk citoplazmatikus pozitívítást, egy esetben sejmagfestődést, amelyet enyhe citoplazmatikus reakció is kísért, egy esetben pedig intranukleáris reakció, mely csak a gyulladássos sejtekben volt látható (főként lymphocytákban) anélkül, hogy a hepatocyták citoplazmájába vagy sejmagja festődött volna. Egy esetben NF-κB-re negatív volt a vizsgálat.

A HCV pozitív HCC-s beteg májbiopsziás mintájában a sejmagban is számos NF-κB volt kimutatható, míg a HCV negatív HCC-s beteg mintájában csak kisszámú magpozitívítást észleltünk a nagyszámú citoplazma pozitívítás mellett.

Hasonlóképpen a HCV negatív malignus lymphomás beteg nyirokcsomó biopsziás mintájában mindössze kisszámú citoplazma pozitívítást detektáltunk magpozitívítás nélkül. A légyész plazmocytomás HCV pozitív beteg nyirokcsomó mintájában azonban erőteljes mag- és citoplazma pozitívítás is kimutatható volt.

5. CD 19+ B-SEJTEK APOPTOSIS VIZSGÁLATA KRÓNIKUS C. HEPATITISSEKÉBEN

Cél:

A HCV apoptosisra kifejezett hatásának tanulmányozása.

Betegek:

Hamminennyolc krónikus C hepatitiszes (23 férfi, 15 nő) és 6 NHL-s (2 férfi, 4 nő) beteget vizsgáltunk. A kontroll csoportot 22 egészséges egyén alkotta.

Módszer:

Periferiás véns véréből származó, CD 19+ B-sejtek apoptosiz vizsgálatahoz fluoresceinnel jelölt Annexin-V flow cytometriai módszert alkalmaztunk (Vermes és mtsai, 1995).

Az apoptosiz korai szakaszát a sejtfelszínen lejátszódó változások jellemzik. Ezek közé tartozik a foszfatidylserine (PS) molekulának a plazmamembrán belső oldalától a külső oldalra történő transzlokációja és ezáltal megjelenése a sejtfelszínen. Az Annexin-V egy Ca²⁺-dependens foszfolipidkötő fehérje, mely nagy affinitással kapcsolódik a PS-hez, így az Annexin-V alkalmazása a PS sejtfelszíni detektálására egy igen szenzitív módszer.

A PS sejteliszíne történő transzlokációja nemcsak apoptózis során zajlik le, hanem a sejtekben végbemenő nekrotikus folyamatokban is megfigyelhető. A kétfajta sejthalál között a különbség abban mutatkozik, hogy az apoptózis kezdeti szakaszában a sejtmembrán intakt, míg nekrotízis során már korán elveszti integritását. Így az apoptózis (Annexin-V) detektálásakor sejtmembrán festéket kell alkalmaznunk (propidium jodid) a membránintegritás kimutatására, lehetővé téve a nekrotikus sejtek apoptotikus sejtekké váló elkülönítését.

A heparinizált vér szobahőmérsékleten történő üleptése után a felülúszót Ficoll *Paque gradientre* (Pharmacia, Uppsala, Svédország) rétegeztük, 15 percig 1660 rpm-mel *centrifugáltuk*. A fícoll réteg felszínén kialakult, lymphocytákat tartalmazó gyűrűt pipettával óvatosan lesvitvük és Parker 199 (Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest) *újfolyadékkal* 10 percig 2000 rpm-mel centrifugálva mosjuk. Ezután a sejteket 2 ml *szobahőmérsékleten centrifugáltuk*, majd a sejtsszámot 1×10^6 /ml-re állítottuk be. 10^6 sejtet 2 ml *propidium joddal* 2000 rpm-mel centrifugálva mosjuk. Ezután 50 µl PBS-ben *szobahőmérsékleten* 30 percig FITC jelölt anti-CD 19 (Becton Dickinson) antitesttel $6 \mu\text{l}/10^6$ sejt *koncentrációban* 30 percig szobahőmérsékleten sötétben inkubáltuk azokat.

Az inkubáció után a lymphocytákat mosjuk, majd 1 ml Annexin-V jelölő pufferben ($10 \text{ mM HEPES} / \text{NaOH}$, pH: 7,4, 140 mM NaCl , $2,5 \text{ mM CaCl}_2$) reszuszpendáljuk, és ezt követően $100 \mu\text{l}$ -t (100 000 sejt) új csőbe tessük át. A sejteket 15 percig *szobahőmérsékleten*, sötétben inkubáltuk $10 \mu\text{l}$ biotinilált Annexin-V-vel. A sejteket mostuk, majd ismét $100 \mu\text{l}$ térfogatban jelöltük őket $10 \mu\text{l}$ Streptavidin-APC-vel és $10 \mu\text{l}$ propidium joddal (PI) szobahőmérsékleten, sötétben 15 percig. A sejtekhez $300 \mu\text{l}$ Annexin-V jelölő puffert adtunk és a mintákat flow cytométerrel analizáltuk. Az apoptotikus sejtek Annexin-V pozitívak, a nekrotikus sejtek Annexin-V és PI kettős pozitívak.

A statisztikai értékelést χ^2 próbával végeztük.

Eredmények:

A krónikus C hepatitises betegek közül 31/38 esetben (81,57 %) észleltünk csökkent B-sejt apoptotizist, az apoptotikus B-sejtek átlag százaléka HCV-s betegekben 3,87 \pm 0,43 %, a kontroll csoportban $6,06 \pm 0,59$ %-nak bizonyult ($p < 0,01$).

Csökkent apoptotizist figyelhettünk meg valamennyi (6/6) NHL-s betegben is, mely szignifikáns ($p < 0,01$) különbségnek bizonyult az egészségesekhez viszonyítva, ez utóbbi

csoportban mindössze 10/22 esetben (45,45 %) észleltünk kórosan alacsony mértékű apoptotizist.

Eredményeink azt sugallják, hogy a HCV antiapoptotikus hatású és a csökkent B-sejt apoptózis fontos mechanizmus lehet a HCV lymphoproliferatív okozó folyamatokban.

6. A HCV SZERREFE A HEPATOCELLULÁRIS CARCINOMÁBAN ÉS A LYMPHOMÁBAN KÉT ESETÜNK KARCÁNÁN

A korábban feldolgozott 42 betegünk közül érdemesnek tartottuk ismertetni esetük kétőnek az esetét, akiknél a B-sejtes NHL és a HCC ritka, szinkron előfordulását észleltük. Közös etiológiai faktorként a HCV infekcióra utalt a mjszövet in situ PCR vizsgálatának pozitív eredménye.

AZ ÉRTEKEZÉSBŐL LEVONHATÓ MEGÁLLAPÍTÁSOK ÉS AZOK GYAKORLATI JELENTŐSÉGEI

TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

Publikációk:

1. Eredményeink arra utalnak, hogy a hepatitis C vírusnak etiológiai szerepe van a lymphoproliferációban, amely később alapját képezheti a B-sejtes non-Hodgkin lymphoma kialakulásának;

2. Az irodalmi adatokkal egyezően, a cryoglobulinaemia közbülső lépésként szerepelhet a HCV B-sejt proliferációt és lymphomát okozó folyamatában;

3. Lymphoma kialakulására fokozottan veszélyeztetettek azok a HCV pozitív betegek, akiknél cryoglobulinaemia igazolható;

4. HCV pozitív betegekben az IgH géntrendeződs vizsgálata korai stádiumban jelezheti a lymphoproliferatív betegséget;

5. Indokoltnak tartjuk a B-sejtes non-Hodgkin lymphomás betegek szűrését HCV infekción illetve a HCV pozitív betegek szűrését cryoglobulinaemiára;

6. HCV pozitív B-sejtes non-Hodgkin lymphomában megfontolandó előfeltétel bizonyítani a HCV pozitív betegek szűrését cryoglobulinaemiára; + IFN-alfa 2b vagy PROMACE/MOPP és fenntartó terápiaként IFN-alfa 2b vagy CH/IFN-alfa 2b),

7. Krónikus C hepatitiszeselek, különösen a cryoglobulinaemiás betegek utánkövetését javasoljuk nemcsak HCC, hanem lymphoma irányában is;

8. Magas cryoglobulin szinttel járó vasculitis esetén méltóval az IFN terápia alkalmazása, amely nemcsak a cryoglobulin szaporulat visszaszorítására, hanem a következményes hematológiai malignitás kivédésére is alkalmas lehet;

9. Az EMSA egyszerű, a mindennapi használatban alkalmas vizsgálat az aktivált NF- κ B kimutatására. Ezzel a módszerrel mind a B-sejtes NHL-s, mind a krónikus HCV infekcióban szenvedő betegek lymphocytájában kimutatható volt az aktivált NF- κ B. Feltételezzük, hogy az aktivált transzkripció faktorának szerepe lehet a két betegség társulásában;

10. Krónikus C hepatitiszes betegekben a perifériás vér CD 19+ B-sejtek apoptózisának csökkenését igazoltuk, felvetve azt a lehetőséget, hogy a HCV antipoptotikus hatása.

Az NF- κ B aktiváció és a csökkent B-sejt apoptózis fontos mechanizmus lehet a HCV lymphoproliferációt okozó folyamatokban.

1. Gasztonyi B., Király A., Süő G., Vince A., Karádi O., Mózsik Gy.: A comparative study on the adenine nucleotide metabolism of acid-dependent and non-acid-dependent acute gastric mucosal injury in the rat. *Inflammopharmacology* (1996) 4: 351-360.

2. Gasztonyi B., Pár A., Molnár F. T., Cseke L., Horváth Ö. P., Battyányi I., Hegedüs G., Horváth L., Mózsik Gy.: Hepatocellular carcinoma és recidívának ismételt reszekciója tüdőmetasztázisok eltávolításával. *Orv. Hetil.* (1998) 139: 2025-2027.

3. Gasztonyi B., Pár A., Molnár F. T., Cseke L., Horváth Ö. P., Battyányi I., Hegedüs G., Horváth L., Mózsik Gy.: A case report of patient with recurrent hepatocellular carcinoma (HCC): successful multimodality treatment. *Eur. J. Int. Med.* (1998) 9: 127-129.

4. Pár A., Pál M., Horvány M., Pár G., Szekeres-Barthó J., Hegedüs G., Gasztonyi B., Mózsik Gy.: Role of viral and host factors in the pathogenesis of Hepatitis C virus infection and in the response to interferon treatment. *Period. Biol.* (1998) 100: 515-519.

5. Pár A., Telegdy L., Gógl A., Müller É., és a Hepatológiai Centrumok Munkacsoportjai: Abonyi M., Fehér J., Lengyel G., Schaff Zs., Szalay F., Dalmi L., Weisz Gy., Gasztonyi A., Nemesvárosy E., Pusztai M., Ibrányi E., Mihály I., Szabó Zs., Dan K., Rákosy K., Horváth G., Dávid K., Tolvaj Gy., Gervain J., Jármai K., Lonovics J., Nagy L., Gasztonyi Zs., Velőssy B., Schneider F., Ribiczey P., Sipos J., Rácz L., Péter L., Varga L., Csik L., Váczy Zs., Benyei M., Tusnádi A., Várkonyi T., Horvány M., Gasztonyi B., Hegedüs G., Pakodi F., Pár M.: Krónikus vírus hepatitiszes betegek szűréséről. *Magyarországon: 5 éves tapasztalatok. Multicentrikus tanulmány. Orv. Hetil.* (1998) 140: 1227-1233.

6. Battyányi I., Imre M., Gasztonyi B., Szekeres Gy., Horváth L., Pár A., Kálmán E.: Epehólyag adenomyomatosis. *Orv. Hetil.* (1999) 140: 1309-1311.

7. Pár A., Pál M., Horvány M., Szekeres-Barthó J., Kádás L., Hegedüs G., Gasztonyi B., Pár G., Mózsik Gy.: A hepatitis C vírus (HCV) infekció patogenezisének és az interferon terápiaára való válaszképességet befolyásoló virális és gazda tényezők vizsgálata. *Magyar Belorvosi Archivum.* (1999) 52: 9-14.

8. Battyányi I., Gasztornyai B., Hegedűs K., Ernényi Á., Horváth L., Pár A., Szekeres Gy.: Polycystás májbetegben véletlenszerűen felismert máj echinococcus cysták percutan drainage kezelése. *Orv. Hetil.* (1999) **140:** 2047-2050.
9. Battyányi I., Horváth L., Rostás T., Harmat Z., Ernényi Á., Gasztornyai B., Sárosi I.: A pulmonális angiográfia, mint a tüdőembólia diagnosztikájának "gold standard"-ja. *Medicina Thoracalis* (1999) **52:** 166-170.
10. Battyányi I., Harmat Z., Rostás T., Horváth L., Mahab N., Ernényi Á., Gasztornyai B., Schubert J.: Az alsó végtagi duplex szonográfia értéke a mélyvénás trombózis diagnosztikájában és a tüdőembólia kockázatának megítélésében. *Medicina Thoracalis* (1999) **52:** 161-165.
11. Battyányi I., Horváth L., Harmat Z., Rostás T., Hadjiev J., Sárosi I., Gasztornyai B., Schubert J.: A klinikai ismeretek és a képzhető diagnosztikában szerzett gyakorlati jelentősége a súlyos tüdőembóliák intervencióis radiológiai kezelésében. *Magyar Radiológia* (1999) **73:** 159-163.
12. Battyányi I., Rostás T., Harmat Z., Schubert J., Róth E., Horváth L., Gasztornyai B., Ernényi Á.: Hat modern véna cava filter in vitro tesztelése. *Magyar Radiológia* (2000) **74:** 67-75.
13. Battyányi I., Róth E., Harmat Z., Rostás T., Schubert J., Horváth L., Gasztornyai B., Ernényi Á.: Vena cava filterek alkalmazása, indikációk és kivitelezés. *Medicina Thoracalis* (2000) **53:** 63-67.
14. Battyányi I., Horváth L., Harmat Z., Rostás T., Schubert J., Gasztornyai B., Sárosi I.: A tüdőembólia invazív ellátása. *Medicina Thoracalis* (2000) **53:** 55-62.
15. Gasztornyai B., Pár A., Szomor Á., Battyányi I., Nagy Á., Kereskai L., Losonczy H., Mózsik Gy.: Hepatitis C vírus (HCV) infection associated with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Hungarian patients. *Brit. J. Haematol.* (2000) **110:** 497-498.
16. Gasztornyai B., Pár A., Szomor Á., Nagy Á., Kereskai L., Losonczy H., Pajor L., Horányi M., Mózsik Gy.: A hepatitis C vírus (HCV) infectio és B-sejtes non-Hodgkin lymphoma. *Orv. Hetil.* (2000) **141:** 2649-2651.
17. Gasztornyai B., Pár A., Szomor Á., Battyányi I., Nagy Á., Kereskai L., Losonczy H., Schaff Zs., Boriszlova P., Pakodi F., Pajor L., Mózsik Gy.: B-sejtes non-Hodgkin lymphoma és hepatocelluláris carcinoma együttes előfordulása. Esetismertetés. *Magyar Belorvosi Archivum* (2000) **53:** 343-346.

18. Gasztornyai B., Pár A., Battyányi I., Hegedűs G., Molnár F. T., Horváth L., Mózsik Gy.: Multimodality treatment resulting in long-term survival in hepatocellular carcinoma. *J. Physiology (Paris)* (2001) **95:** 413-416.
19. Pár A., Telegdy L., Dalmi L., Müller E., Hungarian Viral Hepatitis Treatment Study Group, Weisz Gy., Abonyi M., Bálint T., Fehér J., Lengyel G., Schaff Zs., Szalay F., Horányi M., Csepregi A., Nemesvánszky E., Pusztai M., Ibrányi E., Mihály I., Szabó Zs., Dán K., Rókusz L., Horváth G., David K., Tolvaj Gy., Gervain J., Gógl Á., Jánmay K., Lonovics J., Nagy I., Oszvár Zs., Velossi B., Schneider F., Rübiczey P., Sipos J., Rácz I., Pete I., Varga L., Csák L., Vácsi Zs., Bényei M., Tusnádi A., Vátkonyi T., Gasztornyai B., Hegedűs G., Mózsik Gy., Pakodi F., Pál M., Pár G.: Therapy for chronic hepatitis C. *J. Physiology (Paris)* (2001) **95:** 399-405.
20. Battyányi I., Rostás T., Horváth L., Gasztornyai B., Harmat Z., Tóth K.: Immunhiányos beteg, korszerű képzhető tüdődiagnosztika. *Medicina Thoracalis* (2001) **54:** 42-46.
21. Gasztornyai B., Pár A., Kereskai L., Pajor L., Kiss K., Szabertényi J., Mózsik Gy.: Hepatitis C vírus infekció és immunoglobulin nehezlanc genátrendezés. *Orv. Hetil.* (2002) **15:** 767-770.
22. Mózsik Gy., Figler M., Gasztornyai B., Karádi O., Losonczy H., Nagy Á., Nagy Zs., Pár A., Rumi Gy., Sütő G., Vincze Á.: A Leiden-mutáció prevalenciája a különböző gastrointestinalis kórfejekben. *Orv. Hetil.* (2002) **9:** 13-16.

Könyvfejezetek:

1. Gasztornyai B., Király Á., Sütő G., Vincze Á., Karádi O., Mózsik Gy.: A comparative study on the adenine nucleotide metabolism of acid-dependent and non-acid dependent acute gastric mucosal injury in the rat. In: Mózsik Gy., Nagy L., Pár A. and Rainsford K. D. (Eds). Cell injury and cytoprotection in the gastrointestinal tract, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London (1997) 107-116.
2. Gasztornyai B., Bódis B., Karádi O., Király Á., Sütő G., Vincze Á., Mózsik Gy.: What are the common characteristics and biochemical factors in the development of an acid-dependent and a nonacid-dependent gastric mucosal damage? In: Mózsik Gy., Nagy L. and Király Á. (Eds). Twenty five years of peptic ulcer research in Hungary. From basic science to clinical practice (1971-1995), Akadémiai Kiadó, Budapest (1997) 171-177.

Idezhető absztraktok:

1. Abdel-Salam O.M.E., Szolcsányi J., Gasztonyi B., Vincze Á., Mózsik Gy.: The effect of surgical, chemical vagotomy and afferent nerve stimulation on the H⁺ ion back diffusion and gastric mucosal damage caused by topical salicylate plus HCl in rats, Exp. Clin. Gastroenterol. (1993) 3: 245.
2. Gasztonyi B., Karádi O., Mózsik Gy.: A New Simple Experimental Method for Measuring the Changes of Gastrointestinal Motility in Rats. Z. Gastroenterol. (1995) 33: 287.
3. Mózsik Gy., Abdel-Salam O.M.E., Gasztonyi B., Karádi O., Király Á., Sütyő G., Vincze Á.: Cellular mechanism involved in gastroduodenal damage and protection: an approach of phosphorylation and/or dephosphorylation. Gastroprotection (1996) 1: 4.
4. Gasztonyi B., Király Á., Sütyő G., Vincze Á., Karádi O., Mózsik Gy.: Biochemical backgrounds of the acid-dependent and nonacid-dependent acute gastric mucosal damage in the rats. Dig. Dis. Sci. (1996) 41: 432.
5. Cseke L., Molnár F. T., Horváth Ö. P., Battyányi I., Pár A., Hegedűs G., Gasztonyi B., Mózsik Gy.: Repeated liver resections of recurrent hepatocellular cancer with removal of lung metastases. Z. Gastroenterol. (1997) 35: 372.
6. Gasztonyi B., Pár A., Cseke L., Molnár F. T., Horváth Ö. P., Battyányi I., Hegedűs G., Mózsik Gy., Hepatocellularis carcinoma sikeres sebészeti és kombinált kemoterapiás kezelése: a recidívák ismételt resectioja a tüdőmetasztázisok eltávolításával. Esetismertetés. Magyar Belorvosi Archivum (1998) 51: (Suppl. 1.) 31.
7. Pár A., Paál M., Horványi M., Szekeres-Barthó J., Pár G., Gasztonyi B., Mózsik Gy.: A krónikus hepatitis C vírus (HCV) infekciójának pathogenezise: a virológiai és immunológiai tényezők szerepének vizsgálata. Magyar Belorvosi Archivum (1998) 51: (Suppl. 1.) 289.
8. Pár A. és a Virushepatitis Kezelés Országos Munkacsoportja: Dalmi L., Weisz Gy., Abonyi M., Dán K., Dávid K., Fehér J., Ferencz A., Horváth G., Ibrányi E., Lengyel G., Horványi M., Nemesánszky E., Mihály I., Müller É., Rókusz L., Szalay F., Telegdy L., Tolvaj Gy., Gervain J., Gógl Á., Lonovics J., Nagy I., Ozsvár Zs., Schneider F., Ribiczey P., Rácz I., Pete I., Varga L., Váczai Zs., Csák L., Tusnádi A., Várkonyi T., Gasztonyi B., Pakodi F., Pár A.: Hazai tapasztalatok 1029 krónikus vírushepatitises beteg interferon-kezelésével. Magyar Belorvosi Archivum (1998) 51: (Suppl. 3.) 290.
9. Pár A., Paál M., Horványi M., Szekeres J., Sáfányi B., Hernádi E., Gasztonyi B., Mózsik Gy.: Virológiai, immunológiai és genetikai tényezők szerepe a krónikus hepatitis C vírus (HCV) fertőzés pathogenezisében és az interferon-terápiára való válaszbán. Magyar Belorvosi Archivum (1998) 51: (Suppl. 1.) 34.
10. Gasztonyi B., Pár A., Horváth Ö. P., Cseke L., Molnár F. T., Battyányi I., Hegedűs G., Pakodi F., Mózsik Gy.: Multimodality treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. A case report. Digestion (1998) 59: (Suppl. 3.) 59.
11. Pár A., Telegdy L., Gógl Á., Müller E., The Hungarian HCV Study Group, Dalmi L., Abonyi M., Dán K., Dávid K., Fehér J., Ibrányi E., Lengyel G., Horványi M., Nemesánszky E., Mihály I., Rókusz L., Szalay F., Telegdy L., Gervain J., Lonovics J., Ozsvár Zs., Schneider F., Ribiczey P., Rácz I., Pete I., Varga L., Váczai Zs., Csák L., Tusnádi A., Várkonyi T., Gasztonyi B., Pakodi F.: Five-year experiences on interferon treatment of 1029 patients with chronic viral hepatitis. Digestion (1998) 59: (Suppl. 3.) 312.
12. Pár A. and the Hungarian Viral Hepatitis Study Group: Dalmi L., Weisz Gy., Csepregi A., Dán K., Dávid K., Fehér J., Ibrányi E., Lengyel G., Horványi M., Horváth G., Nemesánszky E., Mihály I., Pusztai M., Rókusz L., Szalay F., Telegdy L., Tolvaj Gy., Gervain J., Gógl Á., Nagy I., Lonovics J., Ozsvár Zs., Schneider F., Ribiczey P., Rácz I., Pete I., Varga L., Váczai Zs., Csák L., Tusnádi A., Várkonyi T., Gasztonyi B., Pakodi F., Pár G.: Experiences on Interferon treatment of patients with chronic viral hepatitis in Hungary during a five year period. Dig Surg. (1999) 16: (Suppl. 1.) 40.
13. Pár A., Telegdy L., Gógl Á., Müller E. (coordinators) and the Hungarian Viral Hepatitis Study Group: Dalmi L., Weisz Gy., Abonyi M., Csepregi A., Dán K., Fehér J., Ibrányi E., Lengyel G., Horványi M., Horváth G., Nemesánszky E., Mihály I., Rókusz L., Schaff Zs., Szalay F., Telegdy L., Tolvaj Gy., Gervain J., Gógl Á., Lonovics J., Nagy I., Ozsvár Zs., Schneider F., Ribiczey P., Sipos J., Rácz I., Pete I., Varga L., Váczai Zs., Csák L., Tusnádi A., Várkonyi T., Gasztonyi B., Hegedűs G.: A Nationwide, multicentre study on chronic viral hepatitis: results of interferon alpha treatment in Hungary (1993-1997). Eur. J. Int. Med. (1999) 10: (Suppl. 1.) 5128.
14. Gasztonyi B., Pár A., Battyányi I., Antal I., Alizadeh H., Horváth L., Mózsik Gy.: Three cases with long-term survival in hepatocellular carcinoma. Case reports. Z. Gastroenterol. (1999) 37: 417.

15. Pakodi F., Al-Farhat Y., Gasztouyi B., Bódis B., Pár A., Mózsik Gy.: Managing of colorectal cancer: 4-year experiences. *Z. Gastroenterol.* (1999) 37: 437.
16. Hungarian Viral Hepatitis Study Group: Pár A., Telegdy L., Gógl A., Müller E. (coordinators) Weisz Gy., Abonyi M., Csepregi A., Dán K., Dávid K., Fehér J., Horányi E., Lengyel G., Horányi M., Horváth G., Nemesinszky E., Mihály I., Pusztai M., Rákusz L., Szalay F., Tolvaj Gy., Gervain I., Nagy I., Lonovics Gy., Osváth Zs., Schneider F., Rábczey P., Ráczi I., Pete I., Varga L., Váczai Zs., Sák L., Bényei M., Tusnádi A., Várkonyi T., Gasztouyi B., Pakodi F.: Five-year experiences on interferon treatment for chronic viral hepatitis B and C in Hungary. *Z. Gastroenterol.* (1999) 37: 439.
17. Gasztouyi B., Szomor Á., Nagy Á., Battyányi I., Kereskai L., Méhes G., Losonczy H., Mózsik Gy.: B sejes nagy malignitási non-Hodgkin lymphoma és hepatocellularis carcinoma együttes előfordulása. Esetismertetés. *Magyar Belorvosi Archivum* (1999) 52: (Suppl. 1.) 65.
18. Horváth L., Battyányi I., Rostás T., Hadjiev J., Györe Cs., Pár A., Gasztouyi B.: Selective arterial cytostatic infusion combined with chemoembolization in hepatic tumors. *Eur. J. Cancer.* (1999) 35: (Suppl. 1.) 4.
19. Gasztouyi B., Pár A., Szomor Á., Nagy Á., Kereskai L., Horányi M., Pakodi F., Losonczy H., Pajor L., Mózsik Gy.: Hepatitis C virus (HCV) infection associated with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Z. Gastroenterol.* (2000) 38: 405.
20. Gasztouyi B., Pár A., Battyányi I., Antal I., Alizadeh H., Pakodi F., Horváth L., Mózsik Gy.: Ritka esetek hosszú túlélése hepatocellularis carcinomban. *Magyar Belorvosi Archivum* (2000) 53: (Suppl. 1.) 67-68.
21. Battyányi I., Rostás T., Harmat Z., Gasztouyi B., Horváth L., Schubert J.: In vitro testing of six modern vena cava filters. *Eur. Radiol.* (2001) 11: (Suppl. 1.) 176.
22. Gasztouyi B., Pár A., Battyányi I., Hegedüs G., Horváth L., Mózsik Gy.: Multimodality treatment resulting long-term survival in hepatocellular carcinoma. *Case report. Dig. Dis. Sci.* (2001) 46: 683.
23. Mózsik Gy., Nagy Zs., Kardi O., Nagy Á., Pár A., Rumi Gy., Gasztouyi B.: Genetic and environmental sequences in the inflammatory diseases and polyposis of human gastrointestinal tract. *Gastroenterology* (2001) 120: (Suppl. 1.) 2285.
24. Gasztouyi B., Kiss K., Kereskai L., Pár A., Szomor Á., Szeberényi J., Pajor L., Losonczy H., Mózsik Gy.: NFkB a suggested key cellular factor between the hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Z. Gastroenterol.* (2001) 39: 390.
25. Kosztolányi Sz., Gasztouyi B., Vincze Á., Battyányi I., Hegedüs G., Pár A., Pakodi F., Mózsik Gy.: Association of congenital hepatic fibrosis, polycystic liver and polycystic kidneys in a 21-year-old female. A genetic case report. *Z. Gastroenterol.* (2001) 39: 401.
26. Nagy Á., Gasztouyi B., Nagy Zs., Losonczy H., Mózsik Gy.: Genetic risk factors in abdominal vein thrombosis. *Z. Gastroenterol.* (2001) 39: 409.
27. Papp E., Czopf L., Magyar É., Fehér Cs., Kovács L., Habon T., Késmárky G., Gasztouyi B., Tóth K., Mózsik Gy.: A kis molekulásútyd hepatitis kezelés biztonságosságra akut ischaemiás coronaria szindrómában. *Magyar Belorvosi Archivum* (2001) 54: (Suppl. 1.) 68.
28. Kosztolányi Sz., Gasztouyi B., Vincze Á., Battyányi I., Dávid M., Hegedüs G., Pár A., Mózsik Gy.: Congenitalis májfibrosis, polycystás máj és polycystás vesse együttes előfordulása egy 21 éves nőbetegünkben. *Magyar Belorvosi Archivum* (2001) 54: (Suppl. 1.) 80.
29. Gasztouyi B., Pár A., Kiss K., Kereskai L., Szomor Á., Szeberényi J., Pakodi F., Losonczy H., Mózsik Gy.: Hepatitis C virus és lymphomagenesis. *Magyar Belorvosi Archivum* (2001) 54: (Suppl. 1.) 82.
30. Gasztouyi B., Szomor Á., Schaff Zs., Pár A., Kereskai L., Kálmán E., Battyányi I., Pavlova, Pajor L., Hegedüs G., Losonczy H., Mózsik Gy.: Hepatocellular carcinoma associated with B-cell lymphoma in the liver of patients with chronic hepatitis C. *Cancer Detect. Prev.* (2002) 1: (Suppl.) 102.
31. Gasztouyi B., Pár A., Kiss K., Kereskai L., Szeberényi J., Pajor L., Hegedüs G., Mózsik Gy.: Mixed cryoglobulinaemia, immunoglobulin heavy chain (IgH) rearrangement and activation of nuclear factor kappa B (NF- κ B) in chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Cancer Detect. Prev.* (2002) 1: (Suppl.) 106.

Eltámasok:

1. Sütő G., Gasztouyi B., Kardi O., Király Á., Vincze Á., Mózsik Gy.: The characteristics of biphasic action of epinephrine in ethanol-treated rats. *Magyar Gastroenterológiai Társaság 34. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1992.*
2. Abdel-Salam O.M.E., Szolcsányi J., Gasztouyi B., Vincze Á., Mózsik Gy.: The effect of surgical, chemical vagotomy and afferent nerve stimulation on the H⁺ ion back diffusion and gastric mucosal damage caused by topical salicylate plus HCl in rats.

Fourth International Symposium on Experimental and Clinical Ulcer Disease, Stress, Basic and Clinical Research, Croatian Days of Selected Topics in Medical Science, Zagreb, Croatia, 1993.

3. Gasztornyí B., Karádi O., Mózsik Gy.: A new simple experimental method for measuring the changes of gastrointestinal motility in rats. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 37. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1995.

4. Gasztornyí B., Király Á., Süttő G., Vincze Á., Karádi O., Mózsik Gy.: Biochemical backgrounds of the acid-dependent and nonacid-dependent acute gastric mucosal damage in the rats. 4th International Symposium on Cell Injury and Protection in the Gastrointestinal Tract, Pécs, 1995.

5. Battyányi I., Hadjiev J., Gasztornyí B., Nemessanyi Z., Rostás T., Kömlyei J., Horváth L.: Distribution of domestic made 1131 Lipiodol in the liver for transarterial intrahepatic irradiation. Preliminary reports of animal study. Magyar Radiológusok Társasága XIX. Kongresszusa, Pécs, 1998.

6. Gasztornyí B., Pár A., Cseke L., Molnár F. T., Horváth Ö. P., Battyányi I., Hegedűs G., Mózsik Gy.: Hepatocellularis carcinoma sikeres sebészi és kombinált kemoterápiás kezelése: a recidívák ismételt resectioja a tüdőmetasztázisok elhárításával. Esetismertetés. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLV. Vándorgyűlése, Békéscsaba, 1998.

7. Horváth L., Battyányi I., Rostás T., Hadjiev J., Győre Cs., Pár A., Gasztornyí B.: Intravascular chemotherapy in hepatic tumors. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 41. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1999.

8. Hungarian Viral Hepatitis Study Group: Pár A., Telegdy L., Gógl Á., Müller E. (coordinators) Weisz Gy., Abonyi M., Csepregi A., Dán K., Dávid K., Fehér J., Irtányi E., Lengyel G., Horányi M., Horváth G., Nemesfarszky E., Mihályi I., Pusztai M., Rókus L., Szalay F., Tolvaj Gy., Gervain J., Nagy I., Lonovics J., Osváth Zs., Schneider F., Ribiczey P., Rácz I., Pete I., Varga L., Vácsi Zs., Csák L., Bényei M., Tusnádi A., Várkonyi T., Gasztornyí B., Pakodi F.: Five-year experiences on interferon treatment for chronic viral hepatitis B and C in Hungary, Magyar Gasztroenterológiai Társaság 41. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1999.

9. Gasztornyí B., Szomor Á., Nagy Á., Battyányi I., Kereskai L., Méhes G., Losonczy H., Mózsik Gy.: B sejtes nagy malignitású non-Hodgkin lymphoma és hepatocellularis carcinoma együttes előfordulása. Esetismertetés. Magyar Belgyógyász Társaság

Dunántúli Szekciójának XLVI. Vándorgyűlése, Alsópáhok, 1999. (Fiatalok Fórumán II. díjas előadás)

10. Battyányi I., Rostás T., Harmat Z., Hegedűs K., Horváth L., Gasztornyí B.: Infektált óriás hasi echinococcus cysta percutan kezelése. Magyar Cardiovascularis és Intervenciós Radiológiai Társaság I. Kongresszusa, Pécs, 1999.

11. Gasztornyí B., Battyányi I., Pár A., Molnár F. T., Horváth L., Horváth Ö. P.: Kombinált terápiás hosszú túléléssel hepatocellularis carcinoma esetén. Magyar Cardiovascularis és Intervenciós Radiológiai Társaság I. Kongresszusa, Pécs, 1999.

12. Horváth L., Battyányi I., Rostás T., Hadjiev J., Gasztornyí B.: Combined selective cytostatic infusion and chemoembolization in liver malignancies. Multidisciplinary Endovascular Therapy 2000 Congress, Rome 2000.

13. Gasztornyí B. (esetgazda): B-sejtes non-Hodgkin lymphoma és hepatocellularis carcinoma ritka, szinkron társulása. Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi Akadémia. Egészségudományi Szakosztály, Tanulmányok és Fóruma, Pécs, 2000.

14. Gasztornyí B., Pár A., Szomor Á., Nagy Á., Kereskai L., Horányi M., Pakodi F., Losonczy H., Pajor L., Mózsik Gy.: Hepatitis C virus (HCV) infection associated with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 42. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2000.

15. Battyányi I., Rostás T., Harmat Z., Gasztornyí B., Horváth L., Schubert J.: Testing of the efficiency of six vena cava filters in an in vitro model. IV. Pécsi Internationális Radiológiai Szimpózium és Továbbképző Tanfolyam, Pécs, 2000.

16. Gasztornyí B., Pár A., Szomor Á., Nagy Á., Kereskai L., Horányi M., Pakodi F., Losonczy H., Pajor L., Mózsik Gy.: Hepatitis C virus (HCV) infection associated with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. European Association for Gastroenterology and Endoscopy, East-West Bridging Meeting in Gastroenterology, Godolány, 2000.

17. Gasztornyí B., Pár A., Battyányi I., Hegedűs G., Horváth L., Mózsik Gy.: Multidisciplinary treatment resulting in long-term survival in hepatocellular carcinoma. Case reports. 10th International Conference on Ulcer Research and 5th International Symposium on Cell Injury and Protection in the Gastrointestinal Tract: from Basic Sciences to Clinical Perspectives. Budapest-Pécs, 2000.

18. Gasztornyí B., Pár A., Kiss K., Kereskai L., Szeberényi J., Pajor L., Szomor Á., Losonczy H., Mózsik Gy.: Krónikus hepatitis C vírus infekció és a lymphomagenesis. Fiatal Onkológusok Fóruma, Pécs, 2001.

19. Papp E., Czopf L., Magyar É., Fehér Cs., Kovács L., Habon T., Kémánky G., Gasztonyi B., Tóth K., Mózsik Gy.: Kis molekulásúvírű heparin kezelés biztonságossága akut ischaemiás coronaria syndromában. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLVIII. Vándorgyűlése, Kaposvár, 2001.
20. Kosztolányi Sz., Gasztonyi B., Vince Á., Battyányi I., Dávid M., Hegedűs G., Pár A., Mózsik Gy.: Congenitalis májfibrosis, polycystas máj és polycystas vese együttes előfordulása egy 21 éves nőtűgünkben. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLVIII. Vándorgyűlése, Kaposvár, 2001.
21. Gasztonyi B., Pár A., Kiss K., Kereskai L., Szomor Á., Szeberényi J., Pajor L., Schaff Zs., Losonczy H., Mózsik Gy.: Hepatitis C vírus és lymphomagenesis. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLVIII. Vándorgyűlése, Kaposvár, 2001. (Fiatalok Fórumán I. díjas előadás)
22. Gasztonyi B., Kiss K., Kereskai L., Pár A., Szomor Á., Szeberényi J., Pajor L., Losonczy H., Mózsik Gy.: NFkB a suggested key cellular factor between the hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphoma in patients. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 43. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2001.
23. Gasztonyi B., Pár A., Kiss K., Kereskai L., Szomor Á., Szeberényi J., Pajor L., Losonczy H., Mózsik Gy.: The role of hepatitis C virus in lymphomagenesis. 7th World Congress on Advances in Oncology and 5th International Symposium on Molecular Medicine, Kfta, 2002.

Poszterek:

1. Cseke L., Molnár F. T., Horváth Ö. P., Battyányi I., Pár A., Hegedűs G., Gasztonyi B., Mózsik Gy.: Repeated liver resections for recurrent hepatocellular cancer with removal of lung metastases, Magyar Gasztroenterológiai Társaság 39. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1997.
2. Pár A., Gasztonyi B., Molnár F. T., Cseke L., Horváth Ö. P., Battyányi I., Hegedűs G., Mózsik Gy.: Successful multimodality treatment of recurrent hepatocellular carcinoma, International Falk Workshop: Normal and malignant Liver Cell Growth, Halle, 1998.
3. Pár A., Paál M., Horányi M., Szekeres J., Sáfány B., Hernádi E., Gasztonyi B., Mózsik Gy.: Virologiai, immunológiai és genetikai tényezők szerepe a krónikus hepatitis C vírus (HCV) fertőzés patogenezisében és az interferon-terápiára való válaszbán. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLV. Vándorgyűlése, Bükkfüred, 1998.
4. Gasztonyi B., Pár A., Horváth Ö. P., Cseke L., Molnár F. T., Battyányi I., Hegedűs G., Pakodi F., Mózsik Gy.: Multimodality treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. A case report. World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998.
5. Pár A., Telegdy L., Gógl Á., Müller E., The Hungarian HCV Study Group, Dalini L., Abonyi M., Dan K., Dávid K., Fehér J., Ibrányi E., Lengyel G., Horányi M., Nemesvárszky E., Mihály I., Rókus L., Szalay F., Telegdy L., Gervain J., Lonovics J., Oszvári Zs., Schneider F., Róhiczy P., Rácz I., Péte I., Varga L., Váci Zs., Csák L., Tusnádi A., Várkonyi T., Gasztonyi B., Pakodi F.: Five-year experiences on interferon treatment of 1029 patients with chronic viral hepatitis. World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998.
6. Pár A., Paál M., Horányi M., Pár G., Gasztonyi B., Szekeres-Barthó J., Mózsik Gy.: Role of viral and host factors in the pathogenesis of hepatitis C virus (HCV) infection and in the response to interferon treatment. European Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Budapest, 1999.
7. Gasztonyi B., Pár A., Battyányi I., Antal I., Alizadeh H., Horváth L., Mózsik Gy.: Three cases with long-term survival in hepatocellular carcinoma. Case reports. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 41. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1999.
8. Pakodi F., Al-Farhat Y., Gasztonyi B., Bódis B., Pár A., Mózsik Gy.: Management of colorectal cancer: 4-year experiences. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 41. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1999.
9. Szomor Á., Gasztonyi B., Pár A., Battyányi I., Kereskai L., Szeberényi J., Pajor L., Mózsik Gy.: Synchronous occurrence of B-cell lymphoma and hepatocellular carcinoma. Case report. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 42. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2000.
10. Horváth L., Rostás T., Janaki H., Battyányi I., Gasztonyi B., Csomós L., Szeberényi J., Pajor L., Mózsik Gy.: Intraarterial combination therapy in hepatic tumors. High Care, Bochum, 2000.
11. Gasztonyi B., Pár A., Battyányi I., Antal I., Alizadeh H., Pakodi F., Horváth L., Mózsik Gy.: Hosszú túlélési hepatocellularis carcinómás esetekről. Az Európai Gasztroenterológiai Társaság Magyarországi Szekciójának 1999. évi konferenciáján. Budapest, 1999.
12. Gasztonyi B., Pár A., Battyányi I., Antal I., Alizadeh H., Pakodi F., Horváth L., Mózsik Gy.: Ritka esetek hosszú túlélése hepatocellularis carcinómában. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLVII. Vándorgyűlése, Esztergom, 2000.

13. Szomor Á., Gasztonyi B., Pár A., Battyányi I., Kereskai L., Schaff Zs., Losonczy H., Pajor L., Mózsik Gy.: Synchronous occurrence of B-cell non-Hodgkin's lymphoma of the liver and hepatocellular carcinoma. A case report. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 42. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2000.
14. Mózsik Gy., Nagy Zs., Karádi O., Nagy Á., Pár A., Rumi Gy., Gasztonyi B.: Genetic and environmental sequences in the inflammatory diseases and polyposis of human gastrointestinal tract. American Gastroenterological Association, Digestive Disease Week, Atlanta, 2001.
15. Kosztolányi Sz., Gasztonyi B., Vincze Á., Battyányi I., Hegedüs G., Pár A., Pakodi F., Mózsik Gy.: Association of congenital hepatic fibrosis, multicystic liver and polycystic kidney in a 21-year-old female. Case report. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 43. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2001.
16. Nagy Á., Gasztonyi B., Nagy Zs., Losonczy H., Mózsik Gy.: Genetic risk factors in abdominal vein thrombosis. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 43. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2001.
17. Gasztonyi B., Szomor Á., Schaff Zs., Pár A., Kereskai L., Kálmán E., Battyányi I., B. Pavlova, Pajor L., Hegedüs G., Losonczy H., Mózsik Gy.: Hepatocellular carcinoma associated with B-cell lymphoma in the liver of patients with chronic hepatitis C. Predictive oncology & intervention strategies - 6th International Symposium, Paris, 2002.
18. Gasztonyi B., Pár A., Kiss K., Kereskai L., Szeberényi J., Pajor L., Hegedüs G., Mózsik Gy.: Mixed cryoglobulinaemia, immunoglobulin heavy chain (IgH) rearrangement and activation of nuclear factor kappa B (NF- κ B) in chronic hepatitis C virus (HCV) infection. Predictive oncology & intervention strategies - 6th International Symposium, Paris, 2002.
19. Pár A., Szereday L., Gasztonyi B., Kiss K., Kereskai L., Szomor Á., Pár G., Szeberényi J., Pajor L., Szekeres-Bartho J., Hegedüs G., Mózsik Gy.: Decreased peripheral blood CD 19+ B-cell apoptosis, activation of nuclear factor kappa B (NF- κ B) and immunoglobulin heavy chain (IgH) rearrangement in hepatitis C virus (HCV) infection: mechanisms for lymphomagenesis? 37th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Madrid, 2002.
20. Gasztonyi B., Pár A., Kiss K., Kereskai L., Szeberényi J., Pajor L., Mózsik Gy., Hegedüs G.: Immunoglobulin heavy chain rearrangement, activation of nuclear factor kappa B and mixed cryoglobulinaemia in chronic hepatitis C virus infection. American Gastroenterological Association, Digestive Disease Week, San Francisco, 2002.