

Bevezetés

Humán uterus myoma a női genitális tractus leggyakoribb daganata. A reprodukzív években fordul elő. Ez a megbetegedés a nők mintegy 25 %-t érinti, érdemes megemlíteni azt, hogy patológiai vizsgálatok tanúsága szerint, az előfordulás jóval magasabb, mintegy 77%-os. Annak ellenére, hogy a myoma benignus daganat, és igen ritkán malignizálódik igen sok reprodukciós és nőgyógyászati probléma okozója lehet, mint pl. infertilitás, abortus, kis medencei fájdalom, vérzési rendellenesség. Az USA-ban évente megközelítőleg 200,000 hysterectomia oka myoma.

A daganat gyakoriságának ellenére kevés információ áll rendelkezésünkre a myoma etiológiájáról. A tumor egy myometrium sejt klonális expanziója révén alakul ki, 30 éves kor körül megnagyobbodik és menopausa után, visszafejldik. A myoma életkorfüggése kétségtelenné teszi az ovarialis steroidok szerepét a tumor növekedésében. Az elmúlt évtizedben számos vizsgálat tárgyát képezte az ösztrogen (OE) és progeszteron (P) receptorok analízise a myomában a myometriumhoz viszonyítva, de ennek ellenére az ovarialis steroidok hatásmechanizmus még ma sem tisztázott. Bonyolítja a helyzetet az 1996-ban felfedezett új ösztrogén receptor (ER), az ER beta. Az ERbeta protein kisebb mint az ERalfa. Struktúrájukat összehasonlítva megállapítható, hogy a DNS kötés doménjeikben nagyfokú a hasonlóság, így a kötődésük ugyanazon "estrogen responsive elemekhez" biztosítottnak látszik, de ugyanakkor jelentős különbségek figyelhetők meg a transzaktiváló doménjeikben, ami pedig a beta receptor eltérő hatásait okozhatja.

Egyre több adat számol be arról, hogy az ösztrogén szint a tumorban magasabb, továbbá hogy a myoma növekedésében lokálisan képződő növekedési faktorok (EGF, IGF, opioid peptidek) is szerepet játszanak, bár hatásmechanizmusuk egyelőre még nem tisztázott.

Egy tumor növekedése a sejtproliferációt fokozó és a sejthalált indukáló tényezők arányától függ. A proliferáció fokozódása illetőleg a sejtpusztulás mértékének csökkenése egyaránt felelőssé tehető a daganat képződéséért ill. növekedésért. A sejtciklusok szabályozásában meghatározóak a ciklinek,

valamint a ciklin függo kinázok. A ciklin D1 sejtciklus G1 fázisában hat, szabályozza proliferáló sejtek G1 fázisból az S fázisba való juttatását. Az oestradiol és a ciklin D1 működése között igen szoros a kölcsönhatás, a ciklin D1 foszforilálhatja az ER receptort és eloidezheti annak ligandtól független transzkripció hatását, az OE pedig fokozza a ciklin D1 expressziót, aminek eredményeként az OE érzékeny sejtekben a két rendszer egy autostimulációs rendszert hozhat létre, ami meghatározó lehet a sejtépzódés ütemének szabályozásában.

A programozott sejthalál vagy apoptosís egy másik fontos fiziológiai folyamat úgy az egészséges szervekben, mint a daganatokban. A folyamat szabályozásában Bcl-2 proteín család domináns szerepet játszik. A Bcl-2 proteinek a mitokondrium membránhoz asszociáltak, multifunkcionálisak, a család tagjai között apoptosís gátló és serkento fehérjék egyaránt találhatók. A család különböző hatású tagjai homo és heterodimereket képezhetnek egymással, és ezen dimérek összetétele, pro- vagy antiapoptotikus dominanciája fogja megszabni hatásukat.

A sejtciklus és apoptosís szabályozásáról és annak változásairól és ezekben a folyamatokban az ovarialis steroid hormonok esetleges szerepéről humán myometriumban ill. myomában keveset tudunk

Célkituzéseink.

Vizsgálataink elsodleges célja az volt, hogy megismerjünk olyan sejt szintu eseményeket, amelyeken keresztül az ovarialis szteroidok kiválthatják a daganat növekedését, illetve azokat az eseményeket, amelyek szerepet játszanak a tumor regressziójában.

Ennek megfelelően 49 humán uterusból származó myomában és az ugyanazon uterusból származó myometrium mintákban párhuzamosan elemeztük a menstruációs ciklus különböző stádiumaiban, valamint a menopausa első évében

1. a myoma sejtek szaporodásának ütemét a myometrium sejtekhez hasonlítva

2. a myoma és myometrium sejtek OE érzékenységét, proliferációs képességüket
3. a kéttípusú ösztrogén receptor és progeszteron receptor expresszióját
4. az ösztrogén receptorok [H^3]ösztradiol kötődésének paramétereit
5. a sejtciklus G0/G1 fázisában szerepet játszó ciklin D1 szinteket, valamint
6. az apoptózist szabályzó antiapoptotikus Bcl2 és a proapoptotikus Bax proteinek expresszióját.

Módszerek

Szövetek

A vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Humán Etikai Bizottsága engedélyezte. A betegeket a vizsgálatokról tájékoztattuk és beleegyezésüket kértük és kaptuk azokhoz.

A vizsgálatokat hysterectomiás műtétekből származó 49 humán uterusból nyert myoma és myometrium szöveteken végeztük. A betegek életkora 38 és 56 év között volt, a műtét megelőzően 3 hónapig hormonális kezelésben nem részesültek. A hysterectomiás műtétek indikációjában rosszindulatú elváltozások nem szerepeltek. A vizsgált uterusok közül 34 menstruációs ciklussal rendelkező, míg 15 a menopausa korai szakaszában lévő olyan betegekből származott, akiknek az utolsó vérzése legalább 3, de kevesebb mint 12 hónappal korábban történt. A menopausa meglétét Se FSH meghatározásával igazoltuk, amit a műtét reggelén levett vérből határoztunk meg.

Az uterusokból a műtét után azonnal, steril körülmények biztosítása mellett, uterusonként egy-egy myomát disszekáltunk. A myomák száma uterusonként egy és öt között változott, átméjük 10-50 mm volt. A vizsgálatokhoz olyan myomát választottunk, amelynek átméje 35-40 mm volt és az uterus falában helyezkedett el. A myomákat az uterusból való eltávolításuk után a tokjukból kihámoztuk, majd a tok alatt közvetlenül elhelyezkedő szövetrészt használtuk fel a vizsgálatokhoz. Kontrollként ugyanazon uterusból származó ép myometrium

szövetet alkalmaztunk, ami 10 mm-nél távolabbra helyezkedett el a tumoros szövettol.

Csak azokat a tumorokat vontuk be a vizsgálatokba, amelyek nem mutattak degenerációra utaló jeleket és a szövettani diagnózis is megerosította a “myoma” klinikai diagnózisát. Ugyancsak patológiai diagnózis alapján soroltuk be a vizsgálati mintákat a menstruációs ciklus stádiumaiba. A vizsgálatokban a mutét reggelén levett vérbol az oestrogen és progeszteron szintek is meghatározásra kerültek, amelyeknek eredményeit ugyancsak figyelembe vettük a ciklus stádiumok beosztásánál.

A fentiek szerint nyert szövetmintákat a kísérleti céloknak megfelelően vagy azonnal folyékony nitrogénbe helyeztük, majd –80C-on tároltuk a feldolgozásokig, vagy a sejttenyésztó laboratóriumban szállítottuk a sejttenyésztések létrehozása céljából.

Kémiai anyagok

(2, 4, 6, 7 –H³)ösztradiolt (spec. aktivitás 3,4 TBq/mmol; MTA Budapest, Hungary) használtunk a vizsgált szövetek ösztradiol kötődésének meghatározására. A vizsgálatokban a következő antitesteket alkalmaztuk: monoklonális anti ER α (ER1D5), anti PR (PR10A9) az Immunotech-tol, nyúl poliklonális IgG anti ER α és anti ciklin D1 protein, valamint antihuman Bcl-2 és antihuman Bax polyclonalis antitest (Santa Cruz Biotechnology, CA, USA). A többi kémiai anyagot, ha nem jelöljük külön, a Sigmától (St. Louis, MO, USA) szereztük be.

Sejttenyésztési módszerek.

A hysterectomia mutétekbol származó humán myometrium szövetmintákat limitált kollagenáz emésztéssel diszpergáltuk, majd gazdagított Waymouth tápoldatban tenyésztettük 10% foetal bovine serum és 2.2 nM ösztradiol jelenlétében. A sejt-sűrűséget tripszines leválasztást követő sejtszámlálással határoztuk meg. Kísérleteinket a primér sejt-kultúrában végeztük. A minták kezelését az egy napos letapadási időt követően az egész tenyésztési periódus (7-10 nap) alatt alkalmaztuk a tápoldathoz adva. Kísérlet végén egyes esetekben a

sejtek milyenségét anti a aktin (simaizomsejtek) és anti type I. kollagén (fibroblastok) antitestek alkalmazásával immunhisztokémiai reakciók segítségével, avidin-biotin-peroxidáz módszerrel ellenőriztük.

Western blot meghatározások

A vizsgált fehérjék szintjét Western blot technikával analizáltuk. A meghatározásokhoz a szöveteket homogenizáltuk, a fehérjéket extraháltuk majd koncentrációjuk meghatározása után a mintákból 100 µg fehérjét elektroforetizáltunk 10% SDS-t tartalmazó gélen, majd blottoltuk a rutin technikák szabályait figyelembevéve. A membránokat blokkolást követően, az adott első antitesttel 1: 1000 hígításban inkubáltuk.

Az antigén specificitás ellenőrzésére, az első antitestet a megfelelő blokkoló peptidekkel (Santa Cruz) előinkubáltuk, majd ezzel is elvégeztük a meghatározást.

Az antigén-antitest reakciót tormaperoxidázzal konjugált antitestekkel hívtuk elő kemilumineszcenciás módszer (ECL, Amersham) segítségével. A kapott csíkok erősségét denzitometriával határoztuk meg. Az eredményeket az összehasonlítás biztosítása érdekében relatív egységekben adtuk meg. Féléve bizonyítottan menopausában lévő beteg uterusának myometriumból a fehérjéket extraháltuk az általunk alkalmazott módszer szerint. Ebből az u.n "standard" extraktumból 100 µg mennyiséget, minden kísérletben a vizsgált fehérjékkel együtt analizáltunk. A blottok denzitásának lemérése után, a "standardunk"-ban kapott denzitást 10-es értéknek tekintettük és ehhez viszonyítottuk a többi mintából nyert értékeket.

[H³] ösztadiol kötődés meghatározása

A mintákat 0.1 mg/ml bacitracint tartalmazó TRIS-EDTA pufferben (pH 7.4) homogenizáltuk (10mg/ml), majd 800 g vel centrifugáltuk 20 percen keresztül. A felülúszó leöntése után visszamaradó üledéket a homogenizálási térfogatra hígítva használtuk a kötődés meghatározására. [H³]-OE kötődés vizsgálatát az in vitro "OE-exchange" analízissel végeztük. 3-3 mintát (0.2 ml) 0,5-30 nM

[H³]OE és 1000-szeres DES jelenlétében ill. anélkül 30 °C-on 60 percig inkubáltunk.

A kötőhelyek solubilizációja (0.5 M/l NaSCN, 0 °C, 16 hr) után a nem kötött hormont dextrámmal fedett szénhez adszorbeáltuk. A rádióaktivitást Packard Tricarb 2100 TR folyadék scintillációs mérőműszerben mértük meg. A ligand-receptor kötődés paramétereit számítógépes programunkkal, iterációs nonlinearis regressziós analízissel határoztuk meg.

Statisztika

A kísérleteket legalább háromszor megismételtük. Az eredményeinket variancia analízissel (ANOVA) és az azt követő Student-Newman-Keul's multiple range test segítségével elemeztük. A myoma és kontrol myometriumból kapott értékek közti különbséget t test-el vizsgáltuk. Szignifikánsnak azokat a különbségeket fogadtuk el, ahol legalább $p < 0.05$.

Eredmények

Humán myometrium és myoma simaizomsejtek szaporodása

Vizsgálatainkban első lépésként összehasonlítottuk az egészséges myometriumból illetve a myoma szövetekből izolált sejtek szaporodását.

A myoma-sejtek szaporodása sokkal gyorsabb volt, mint az ugyanazon uterusból származó myometrium sejtekké. A különbség már a kezelés 9. napján megfigyelhető, a 17 napon a myoma sejtek száma mintegy háromszorosa a myometrium sejtek számának.

2,2 nM OE hatására myometrium primér sejtenyésztésben mintegy 40%-al fokozódott a sejtek száma, myomában pedig a tenyésztési idő végére a sejtek száma megkétszereződött.

Eredményeinket összefoglalva megállapítható, hogy a tumoros sejtek sejt szaporodásának üteme, hormon mentes környezetben is messze meghaladta az egészséges myometriumból nyert sejtek szaporodási ütemét. OE hatására a mindkét típusú simaizomsejt tenyésztésben a sejtek proliferációja fokozódik, de a

myoma sejtek OE érzékenysége, s ennek következtében a sejtek szaporodásának üteme szignifikánsan magasabb, mint a myometriumban.

Ösztradiol receptor proteinek expressziója.

Az OE hatása intracelluláris receptorokon keresztül valósul meg. Jelenlegi ismereteink szerint két típusú ER, a klasszikus alfa, valamint az új ER beta felelős a hormon hatásokért. Mindkét ER ligand aktivált transzkripciós faktor, de a molekulájukban meglévő eltérés ezen transzkripciós hatásokat is érinti, amelyek esetlegesen szerepet játszhatnak az OE érzékeny jó és rosszindulatú daganatok pathomechanizmusában.

Az ER alfa Western blot technikával mindkét szövetben, a myomában és az ugyanazon uterusból nyert, kontrollként alkalmazott egészséges myometrium szövetben is kimutatható. Az ER alfa receptor szintje szövet specificitást mutatott, minden vizsgált ciklus stádiumban, valamint menopausás uterusból származó myomában magasabb volt. A különbség a reproduktív ciklusban lévő betegek uterusából származó myomák esetében szignifikáns volt. Menstruációs ciklustól függő változások egyik szövetben sem voltak kimutathatók.

Az oestradiol beta receptor expressziója szintén megfigyelhető a vizsgált szövetekben, bár a Western bloton detektálható jele jelentősen gyengébb, mint az ER alfa-é. A receptor fehérje-szintek jelentősen különböztek az ER alfánál megfigyeltektől. A legszembetűnőbb különbség, hogy a menopausában lévő betegek uterusából származó myomákban az ER beta expressziója igen magas. A menstruációs ciklus alatt a proliferációs fázisában ugyancsak magasabb ER beta szint volt detektálható a myomákban, a többi esetben nem volt különbség sem a myoma-myometrium között, sem a különböző ciklus stádiumok között.

[H³]ösztradiol kötődése

Két típusú nuclearis [H³]oestradiol kötohely detektálható a myoma és myometrium szövetekben. Szaturációs analízis eredmények alapján az egyik kötohely, az ún. type I., nagy affinitással (K_d 1.44? 0.17mol/l) és kis kapacitással köti az OE-t, a szaturációs adatok Scatchard szerinti transzformációja lineáris görbét ad, a Hill koefficiens értéke ~1, kompetitív

kötődésre utal. A másik kötohely, az un. type II. pedig alacsonyabb affinitással (Kd 21? 4.1 mmol/l) és nagy kapacitással köti a hormont, Scatchard analízis egy felfelé konvex görbét ad, a Hill koefficiens pedig >1, pozitív kooperációra jellegzetes értéku.

A **nagy affinitású kötohelyek** száma a menstruációs ciklus fázisaiban nagyobb volt a myoma-szövetekben, menopausában pedig megegyezett a myometrium mintákban kapott értékkel. Változások figyelhetok meg a ciklus alatt, myometriumban legmagasabb a kötohelyek száma a proliferációs fázisban. Myomában szintén a proliferációs fázisban legmagasabb a kötohelyek száma, de magasabb volt azokban az uterusokból származó daganatos szövetekben is, amelyek a műtét napján a menstruáltak. A legalacsonyabb a kötohelyek száma a menopausás uterusban.

A **kis affinitású kötohelyek** száma mindkét szövetben a legmagasabb a proliferációs fázisban, további változások a myometriális szövetben nem mutathatók ki., A menopausában lévo uterusból származó myoma mintákban az alacsony affinitású kötohelyek száma kétszer magasabb, mint a kontroll myometrium szövetekben.

Progeszteron receptorok

A progeszteron receptor (PR) fehérjék az általunk alkalmazott antitesttel egy reakciós csíkot adtak, ~ 116 Kd nagyság rendben. PR protein szint a menstruációs ciklusban lévo uterusból származó myomákban szignifikánsan magasabb, mint a megfelelő myometrium mintákban. Mindkét szövetben a fehérje expressziója legmagasabb volt a szekréciós fázisban, és legalacsonyabb volt menopausás mintákban, ahol nem volt különbség a myometrium és myoma között.

Összehasonlítva az ER alfa és béta receptorok változásait, a progeszteron receptoréval, eredményeink arra mutatnak, hogy a myomákban kimutatható PR fehérjék változásai követik a myometriumban megfigyelhető ciklus függő változásokat, míg az ER fehérjék myoma szövetekben megfigyelhető változásai ciklus stádiumoktól függetlennek látszanak

Cyclin D1 expresszió jellegzetességek.

Cyclin D1 expresszió mindkét vizsgált szövetben megfigyelhető, a molekula 30-35 kDa nagyságrendben mutatható ki.

A menstruációs ciklus vizsgált stádiumainak mindegyikében cyclin D1 expresszió erosen fokozódott a myoma szövetekben. A fokozódás mértéke a menstruációs ciklus stádiumától függött, a legnagyobb különbség, mintegy 2.5-szörös a myometriumban viszonyítva a proliferációs fázisban és a legkisebb, mintegy 1.7-szeres, a szekréciós fázisban volt. Nem volt különbség a menopauzás betegek uterusából származó myometriumban és myomák között.

Bcl-2 proteinek expressziója

Vizsgálatainkban az antiapoptotikus Bcl-2 és a proapoptotikus Bax proteinek expresszióját elemeztük a myomákban a kontroll myometriumban összehasonlítva

Az antiapoptotikus Bcl-2 protein (26 kDa) a myoma szövetekben a menstruációs ciklus mindkét fázisában fokozódott, a legnagyobb mértékben a szekréciós fázisban, ahol az emelkedés mértéke közel 8-szorosan meghaladta a myometriumban kimutatható igen alacsony szintet. Ez a különbség a két típusú szövetben a proliferációs fázisban 4-szeres. Nem volt különbség kimutatható a myoma és myometriumban lévő betegek uterusában.

A proapoptotikus Bax protein expressziójának változásai, elentétesek voltak a Bcl-2 proteinekénél megfigyelt változásokkal. A Bax protein expresszió a menopausában lévő betegek uterusából származó myomában domináns, az expresszió mértéke mintegy 3-szorosa a myometriumban kapott értékeknek. A menstruációs ciklus stádiumai alatt, a myomák szövetekben kimutatható kisebb, nem szignifikáns emelkedéstől eltekintve, változás nem detektálható.

Eredmények megbeszélése, következtetések

Eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a vizsgált steroid receptorok, a cyclin D1, és az apoptózis szabályozó Bcl2 és Bax proteinek expressziója különbözik a myoma szövetekben a myometriális szövetekhez

viszonyítva, továbbá a myoma mintákban kapott vizsgálati eredmények jelentősen különböznek a myoma növekedési és regressziós szakában.

A disszertációban leírt eredmények és a vonatkozó irodalmi adatok alapján az alábbiakban szeretném összefoglalni azt a hormonális esemény-láncolatot, amely feltételezhetően résztvesz azokban a sejtszintű mechanizmusokban, amelyek szerepet játszhatnak, legalábbis részben, a myoma növekedésében és regressziójában.

A **menstruációs ciklus alatt**, a myoma növekedésének periódusában, a sejtszaporodás fokozódása és az apoptózis gátlása domináns.

Az ösztrogén aktiválja az ösztrogén receptor alfát, fokozza az érzékeny sejtek proliferációját, aktiválja a ciklin D1 szintézisét, ami a sejtciklus fokozása mellett aktiválja az ösztrogén receptor alfa transzkripciós hatását, a sejtek szaporodását, még a ciklus azon fázisaiban is, amikor a keringő vér ösztrogén szintje csökken.

Az aktivált ösztrogén receptor alfa fokozza a progeszteron receptorok számát, aminek eredményeként azok az ösztrogén receptorokkal együtt, kiemelten a szekréciós fázisban, fokozzák az antiapoptotikus Bcl-2 expressziót, és gátolják a proapoptotikus molekulák szintjét és hatását, és az apoptózis gátlás alá kerül.

Mindkét hormon, az ösztrogén és a progeszteron is, fokozza egyes mitogén hatású növekedési faktorok és receptorainak szintézisét, amelyek jelentősen hozzájárulnak a sejtszaporodás fokozódásához.

Menopauzában, a tumor regressziós stádiumában, a sejtproliferáció mértéke visszaesik, és az apoptózis fokozódik.

A vér ösztrogén szintje csökken, az ösztrogén receptor béta expresszió fokozódik és hatására az ER alfa transzkripciós hatása mind a klasszikus ösztrogén választ adó génszakaszokon, mind az AP-1 proteineken keresztül csökkenti a ciklin D1 és a progeszteron receptor expresszióját, aminek eredményeként az

antiapoptotikus Bcl-2 protein szint is csökken. A proapoptotikus Bax protein expressziója felszabadul a gátlás alól és ezeknek a változásoknak eredményeként a sejtproliferáció leáll, az apoptózis fokozódik és a tumor visszafejlődik.

Eredmények rövid összefoglalója

1. Myoma sejtek sejt szaporodásának üteme hormonmentes sejttenyésztésben meghaladta az egészséges myometriumból nyert sejtek szaporodási ütemét.
2. OE hatására mindkét típusú simaizomsejtek tenyésztésében a sejtek proliferációja fokozódik, de a myoma sejtek OE érzékenysége, s ennek következtében a sejtek szaporodásának üteme szignifikánsan magasabb, mint a myometriumban.
3. Ösztadiol receptor alfa expressziója és a [H^3]ösztadiol kötődése a nagy affinitású és kis kapacitású receptorokhoz a myoma szövetben fokozódott a menstruációs ciklus alatt, a menopauzában nem változott a kontroll myometriumhoz viszonyítva.
4. Kimutattuk, hogy az ösztadiol receptor béta, valamint a [H^3]ösztadiol kötődése az alacsonyabb affinitású és nagy kapacitású kötohelyekhez fokozódott a myomában a kontroll myometriumokhoz viszonyítva a menstruációs ciklus proliferációs fázisában, valamint a menopauzában lévő beteg uterusából származó myoma mintákban.
5. Ciklin D1 expresszió, hasonlóan az ER alfa változásaihoz, erőteljesen fokozódott a myomában a menstruációs ciklus vizsgált

fázisaiban és a menopauzában a myometriumban kimutatható alacsony értékre esett vissza.

6. Az antiapoptotikus Bcl-2 proteinek szintje a progeszteron receptorok expressziójával párhuzamosan fokozódott a myoma mintákban a menstruációs ciklus alatt, a legmagasabb értéket és a legnagyobb myometrium - myoma közti különbséget a ciklus szekréciós fázisában mutattuk ki. Menopauzában a PR és Bcl-2 fehérjék szintje a myomában a myometriumhoz hasonló, különbség a két vizsgált szövet között nem volt kimutatható.

7. A proapoptotikus Bax protein expressziója a menopauzás uterusból származó myomákban igen magas. A menstruációs ciklus alatt szignifikánsan nem különbözött a myometriumban mérhető értékektől.

A témához kapcsolódó tudományos közlemények

Dolgozatok:

Kovács KA, Figler M, Nemes J, Mózsik Gy
Effects of TRH on gastric acid secretion: A model for human study.
J.Physiol. (Paris) 91: 265-269 1997 **IF: 1.339**

Környei JL, Vértes Zs, Oszter A, Kovács K, Rao CV, Vértes M
Opioid peptides inhibit the action of estradiol on human myometrial cells in culture.
Mol. Hum. Reprod. 5: 565-572 1999 **IF: 3.643**

Krommer K, Gocze PM, Garamvölgyi Z, Kovács K, Szabó I
Roszindulatú granulosa-sejt daganatos betegek és gyógyulási eredményeik a Pécsi Noi Klinikán.
Orvosi Hetilap 140: 1583-1586 1999

Gocze P, Krommer K, Csermely T, Cziráky K, Garamvölgyi Z, Kovács K, Szabó I
Az ovuláció indukciós kezelés és a petefészek rosszindulatú daganatos megbetegedése.
Orvosi Hetilap 141: 71-75 2000

Oszter A, Törocsik B, Vértes Zs, Környei JL, Kovács KA, Vértes M

Regulation of activator protein-1-DNA binding activity by opioid peptides in estrogen sensitive cells of rat hypothalamus and uterus.

Eur.J.Pharmacol. 395: 103-106 2000 **IF: 2.236**

Vértes Zs, Sándor A, Kovács KA, Oszter A, Környei JL, Kovács S, Vértes M
Epidermal growth factor influenced by opioid peptides in immature rat uterus.

J. Endocrinol. Invest. 23: 502- 508 2000 **IF: 1.398**

Oszter A, Vértes Zs, Törocsik B, Környei JL, Kovács KA, Vértes M
Antoestrogenic effect of opioid peptides in rat uterus.

J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 74: 25-32 2000 **IF: 2.245**

Környei JL, Oszter A, Kovács KA, Vértes Zs, Komlósi KM, Gocze MP, Vértes M
Anti-mitogenic action of opioid peptides on epidermal growth factor-stimulated uterine cells.

Eur. J. Pharmacol. 414: 159-164 2001 **IF: 2.236**

Kovács KA, Oszter A, Gocze P, Környei JL, Szabó I
Comparative analysis of cyclin D1 and oestrogen receptors (alpha and beta) levels in human leiomyoma and adjacent myometrium.

Mol. Hum. Repr 7:1085-1091 2001 **IF: 3.643**

Kovács KA, Oszter A, Környei JL, Szabó I, Sümegi B
Differential expression of Bcl-2 and Bax proteins in human leiomyoma and myometrium.

Submitted 2002

Folyóiratban megjelent idézhető abstractok

Környei JL, Vértes Zs, Oszter A, Kovács KA, Vértes M
Progesterone receptor is involved in the inhibitory action of endogenous opioid peptides on epidermal growth factor stimulated proliferation of cultured rat uterine cells. 32nd Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, 1999 Aug, Pullman, Washington, USA

Biol. Reprod. 60: Suppl. 1. p. 202 1999 **IF: 3.414**

Környei JL, Kovács KA, Oszter A, Vértes Zs, Komlósi KM, Vértes M
Altered regulation of cell proliferation by opioid peptides in human uterine leiomyoma cells. Joint Meeting of the British and Hungarian Physiological Society, 2000, Budapest, Hungary

J. Physiol. 526: p:20-21 2000 **IF:4.455**

Eloadások:

Kovács KA, Figler M, Nemes J, Mózsik Gy
Effects of TRH on gastric acid secretion: A model for human study.
IInd Internat. Congress of the Worldwide Hungarian Medical Academy
(WHMA), Budapest 1994.

Kovács K, Gocze P, Schunk E, Bay Cs
Oesrogen kötohelyek változása humán uterusban az élet folyamán
Fiatal Szülész-Nőgyógyász Orvosok IV. Tudományos ülése, Győr 1997

Kovács KA, Környei J, Oszter A, Szabó I.
Az opioid peptidok gátolják az oestradiol indukált sejtproliferációt humán
myometrium sejtvonalakban.
Magyar Noorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése, Pécs 1998

Gocze P, Vereckei G, Drozgyik I, Bay Cs, Kovács KA, Zámbo K, Hegedus K,
Szabó I
A perzisztáló gestációs trophoblaszt tumorok rádióizotópos képi ábrázolása,
MA-CO és szelektív intraarteriális citosztatikus kezelése.
Magyar Noorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése, Pécs 1998

Környei JL, Vértés Zs, Oszter A, Kovács KA, Rao CV, Vértés M.
Inhibition of estradiol-induced cell proliferation by opioid peptides in human
myometrial cell lines.
IV. European Congress of Endocrinology, Sevilla, Abstr. P2-263 1998

Oszter A, Törcsik B, Kovács KA, Környei JL, Vértés Zs, Vértés M
Opioid peptidok antioestrogén hatása patkány uterusban.
Magyar Élettani Társaság LXIV. Vándorgyűlése, Budapest Eloatáskivonatok és
poszterösszefoglalók 113.o. 1999

Környei JL, Vértés Zs, Oszter A, Kovács KA, Vértés M
Az endogén opioid peptidok a progeszteron receptor bevonásával gátolják az
epidermális növekedési faktor által kiváltott sejtszaporodást patkány uterus
sejtkultúrákban.
Magyar Élettani Társaság LXIV. Vándorgyűlése Budapest, Eloatáskivonatok és
poszterösszefoglalók 81.o. 1999

Kovács KA, Környei JL, Oszter A, Vértés Zs, Kovács S, Vértés M
Hormonal factors in the regulation of myoma growth.
6th International Congress on Hormones and Cancer, Jerusalem, Israel, Abstract
book p.108. 1999

Kovács KA, Oszter A, Gocze P, Vértés M

Oestradiol receptorok (alpha és beta) human myometriumban és myomában a menstruációs ciklus alatt és menopausában.

Magyar Noorvos Társaság Déldunántuli Szekciójának Konferenciája, Siófok 2000

Környei JL, Kovács KA, Oszter A, Vértes Zs, Vértes M

Altered regulation of cell proliferation by opioid peptides in human uterine leiomyoma cells.

J. Physiol.(Lond.) 526: P19-20 2000

Kovács KA, Oszter A, Vértes Zs, Gocze P, Környei JL, Vértes M

Cyclin D1 and estradiol-receptors (alpha and beta) in human myometrium and leiomyoma.

11th International Congress of Endocrinology, Sydney, Australia, Abstract book P91 2000

Vértes Zs, Oszter A, Kovács KA, Környei JL, Kovács S, Vértes M

Involvement of EGF and EGF-R in the inhibitory action of opioid peptides on rat uterine DNA synthesis.

11th International Congress of Endocrinology, Sydney, Australia, Abstract book P92 2000

Kovács KA, Oszter A, Gocze PM, Környei JL, Kovács S, Szabó I

Sex steroid receptors, regulation of cell cycle and apoptosis in human leiomyoma and myometrium.

5th European Congress of Endocrinology, Turin, Olaszország, Abstract book P649 2001

Környei JL, Oszter A, Vértes Zs, Kovács KA, Komlósi KM, Gocze PM, Vértes M
Developmental changes of the inhibition of cell proliferation by opioid peptides in cultured rat uterine cells.

5th European Congress of Endocrinology, Turin, Olaszország, Abstract book P641 2001

Kovács KA, Krommer K

Elorehaladott petefészekrákos beteg eredményes kezelése.

Magyar Onkológus Társaság Nőgyógyászati Szekciója Továbbképző ülése, Budapest 2001

Köszönetnyilvánítás

Ez alkalommal is szeretnék köszönetet mondani azoknak, akik munkámat támogatták és lehetővé tették PhD értekezésem elkészítését.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Sümegi Baláznak, Program- és témavezetőmnek, aki befogadott klinikusként, bízott bennem, és segített disszertációm elkészítésében.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Szabó Istvánnak, a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika igazgatójának, aki támogatott PhD munkámban, lehetővé tette számomra külföldi és belföldi kongresszusokon való részvételemet, amelyek jelentősen elősegítették szakmai fejlődésemet.

Köszönettel tartozom az Élettani Intézet Izotóp laboratóriumában dolgozó munkatársaknak, elsősorban Dr. Vértes Zsuzsannának, Dr. Környei Józsefnek és Dr. Oszter Angélának, akik tanácsaikkal, módszertani ismereteikkel pótolhatatlan segítséget nyújtottak.

Végezetül szeretném megköszönni feleségemnek és szüleimnek a segítségüket.

Köszönetnyilvánítás

Ez alkalommal is szeretnék köszönetet mondani azoknak, akik munkámat támogatták és lehetővé tették PhD értekezésem elkészítését.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Sümegi Balázsnak, Program- és témavezetőmnek, aki befogadott klinikusként, bízott bennem, és segített disszertációm elkészítésében.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Szabó Istvánnak, a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika igazgatójának, aki támogatott PhD munkámban, lehetővé tette számomra külföldi és belföldi kongresszusokon való részvételemet, amelyek jelentősen elősegítették szakmai fejlődésemet.

Köszönettel tartozom az Élettani Intézet Izotóp laboratóriumában dolgozó munkatársaknak, elsősorban Dr. Vértes Zsuzsannának, Dr. Környei Józsefnek és Dr. Oszter Angélának, akik tanácsaikkal, módszertani ismereteikkel pótolhatatlan segítséget nyújtottak.

Végezetül szeretném megköszönni feleségemnek és szüleimnek a segítségüket.

