

# Szerkezeti változások patkánymájban egyedfejlődés, regeneráció és onkogenezis során

Doktori tézisek

**dr. Papp Veronika**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai tudományok, Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Paku Sándor, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók:

Dr. Nagy Nándor, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Rácz Bence, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Szalay Ferenc, egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Lengyel Gabriella Ph.D., egyetemi docens

Dr. Rókus László Ph.D., orvos ezredes

Budapest  
2013



## BEVEZETÉS

A máj rendkívül nagy regenerációs képességgel rendelkezik, mérete a szervezet igényeihez igazodik. Normális esetben a posztnatális időszakban csak az egyedfejlődés során megy végbe jelentős méretbeli növekedés. Azonban ha patkányok májának 2/3-át sebészi módszerrel eltávolítjuk (parciális hepatektómia), a meghagyott lebenyek kompenzatórikus hiperpláziája révén a máj tömege 7-9 nap alatt regenerálódik. Bár a hepatociták hosszú életűek és normális esetben ritkán osztódnak, mégis megőrzik proliferációs képességüket.

A máj növekedési folyamatainak vizsgálatakor annak klasszikus szöveti egységét, a lebenykét vettük alapul. Kísérleteinkben közvetlenül a felszín alatt levő lobulusok változásait vizsgáltuk. Méréseinkhez azt használtuk ki, hogy a tok alatti lebenyek tengelye általában merőleges a máj felszínére, és így az érrendszer láthatóvá tételét követően méretük a felszín felől meghatározható, illetve a máj szerkezetében azonos helyet foglalnak el, szemben a metszetekben megjelenő eltérő alakú és méretű lebenyekkel.

A fiziológias és regeneratív májnövekedést molekuláris szinten számos munkacsoport tanulmányozta már korábban. Az azonban, hogy a két növekedési folyamat alatt a máj szerkezetében milyen változások következnek be, pontosan nem ismert.

Kísérleteinkben 2 különböző növekedési modellt vizsgáltunk: 1. az egyedfejlődés során tapasztalt májnövekedést, 2. a sebészi vagy kémiai hepatektómiát követően mind a hepatociták, mind pedig a progenitor sejtek útján végbemenő regenerációt.

A májlebenykék változásának mindegyik modellben 3 lehetséges módja van:

1. új lebenykék képződnek,
2. a lebenykék mérete megnő,
3. a lobulusok számának növekedése együtt jár azok megnagyobbodásával is.

A lebenykék szerkezeti - és egyben funkcionális - egységek is, méretük, számuk az őket felépítő sejtek mennyiségétől, és nagyságától nagymértékben függ. Ezért kísérleteink során azt a tényt sem hagyhattuk figyelmen kívül, miszerint a lebenykék esetleges megnagyobbodása a májsejtek méretének illetve számának növekedéséből is adódhat.

Az egyedfejlődés alatt és az egyszerű 2/3-os parciális hepatektómiát (PH) követően a hepatociták osztódása felelős a máj megnagyobbodásáért, az őssejtek a Heringkanálisokban nem aktiválódnak. Azonban ha a májsejtek osztódásának gátlása mellett (acetilaminofluoren, AAF adagolása) alkalmazunk mitogén stimulust, megindul az őssejtekből származó progenitor sejtek proliferációja. A Heringkanálisok meghosszabbításaként ovális magvú sejtekből felépülő, lumennel rendelkező, kis epeutakra emlékeztető morfológiájú képletek nőnek a parenchimába. Sejtjeik mind hepatocita, mind pedig cholangiocita irányába képesek differenciálódni. A májsejt irányú differenciálódást követően a kis, bazofil sejtmaggal rendelkező hepatociták kezdetben csoportokba tömörülnek, így kialakulnak a regenerációs fókuszok.

Korábbi munkánk során többször tapasztaltuk, hogy amennyiben a patkányok a hepatektómia előtt karcinogén

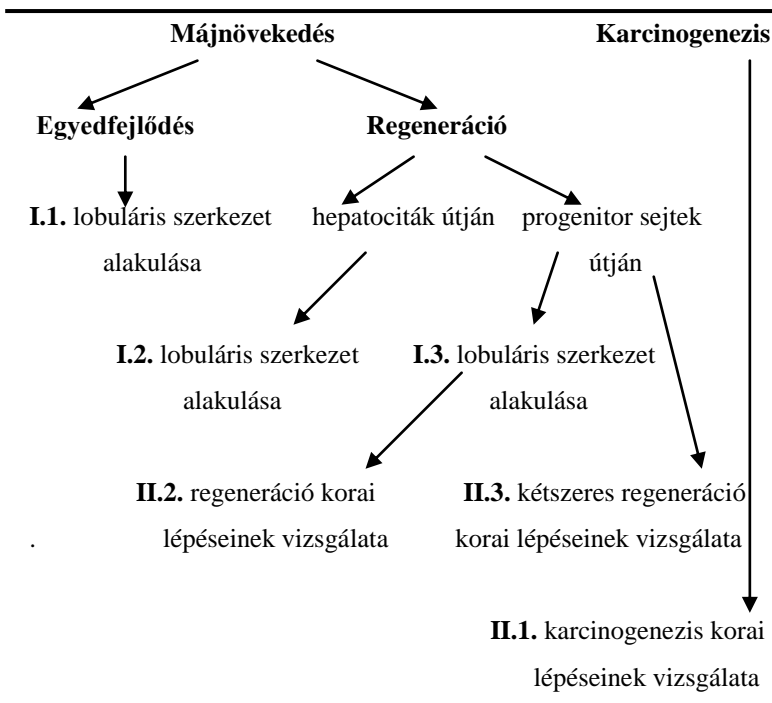
előkezelésben részesülnek, a regenerációs fókuszok korábban alakulnak ki és a folyamat gyorsabban lezajlik. A jelenséget a következő megfigyeléssel hoztuk összefüggésbe. A rég ismert Solt-Farber karcinogenezis modellt alkalmazva észrevettük, hogy a dietil-nitrozaminnal (DEN, karcinogén és mutagén potenciállal bír), történő indukciót követően, a periportális és pericentrális nekrozis regenerálódásával párhuzamosan kis epeutak jelennek meg a periportális régióban, amelyek tovább proliferálva nőnek a centrális véna irányába intralobulárisan.

Progenitor sejtes regenerációt követően - AAF/PH modellben - a lebenykés szerkezet helyreállása után is hasonló, kis epeutakra emlékeztető képletek maradtak vissza a parenchimában. Felvetettük a lehetőséget, miszerint ezzel a két módszerrel (1. karcinogén indukció, 2. lezajlott regeneráció) megnöveljük a progenitor sejtek állományát, hiszen a kis epeutak a Hering-csatornák folytatásaként vannak jelen. E magyarázat szerint az egyszer már regenerált máj másodszorra gyorsabban és több fókusszal kell, hogy regenerálódjon. Ennek a két modellnek – úgymint karcinogén indukció és kétszeres regeneráció – szerkezeti változásait vetettük össze az egyszeri, progenitor sejtek útján történő regeneráció első heteiben bekövetkező változásaival.

A kétszeres regeneráció során a sebészi parciális hepatektómia nem volt kivitelezhető, ezért mindhárom modellben az összehasonlíthatóság és a többszöri elvégezhetőség miatt kémiai hepatektómiát alkalmaztunk egyszeri nagy dózisú széntetraklorid (CCl<sub>4</sub>) orális adagolásával. Úgy gondoltuk, hogy az említett kis epeutak kialakulása és perzisztálása kapcsolatba hozható

az eltérő dinamikájú regenerációs történésekkel a DEN-indukciót és a lezajlott regenerációt követően, illetve az enélkül végbemenő regeneráció során. Kísérleteinkkel tehát azt a feltételezést igyekeztünk alátámasztani, miszerint kialakulhatnak és perzisztálhatnak inaktív ovális sejteket tartalmazó lumennel rendelkező képletek, amelyek egy esetleges regenerációs folyamatban „összejt pool”-ként funkcionálhatnak, felgyorsítva ezzel a regenerációt.

A máj növekedési folyamatait tehát az alábbi következő megközelítés alapján vizsgáltuk:



## CÉLKITÚZÉS

Munkánk során a következő kérdésekre kerestük a választ:

- 1. Hogyan módosul a lebenyék szerkezet az egyedfejlődés és a májsejtek, illetve a progenitor sejtek részvételével történő májregeneráció során? A kétféle regenerációs folyamat végén van-e eltérés a lebenyék számában, méretében, esetleg mindkettőben?**
- 2. Hogyan változik a májsejtek mérete az egyedfejlődés és a kétféle regeneráció során?**
- 3. A regeneráció és a hepatokarcinogenezis során képződő fókuszok eredetének, szerepének összehasonlítása.**

# MÓDSZEREK

## 1. Kísérleti állatok

Kísérleteinket az Intézet saját tenyészetéből származó hím Fischer 344 patkányokon végeztük el. Sebészi hepatektómia esetén minden mérési eredmény a jobb lateralis májlebenyből, míg kémiai nekrozist követően a mediális lebenyből származik.

## 2. Kísérleti módszerek

### 2.1. Állatkísérleti protokollok

Munkánk során a következő állatkísérleteket hajtottuk végre:

- 2/3-os tradicionális parciális hepatektómia
- a lebenykék méretének meghatározása a centrális vénák műgyantával történő feltöltésével
- a centrális és a portális rendszer együttes feltöltése – a lebenyt borító lebenykék abszolút számának és az egy centrális vénát körülvevő portális ágak számának meghatározása
- AAF/PH kísérlet
- kémiai hepatektómiával módosított Solt-Farber modell - DEN/AAF/CCl<sub>4</sub> kísérlet (M-S-F)
- kémiai hepatektómiával módosított AAF/PH kísérlet - AAF/CCl<sub>4</sub> kísérlet (REG-1)
- ismételt regeneráció - 2xAAF/CCl<sub>4</sub> kísérlet (REG-2)



## **2.2. Morfometriai vizsgálatok**

Az állatkísérletek után a következő méréseket végeztük el:

- a lebenykék területét, kerületét és az egységnyi területre eső lebenykék számát meghatároztuk a vena cava inferioron keresztül műgyantával feltöltött lebenyek felszínén
- a hepatociták méretét lemértük a pancitokeratin antitesttel jelölt pericentrális területeken
- a regenerációs fókuszok számát és méretét meghatároztuk a streptavidinnel jelölt, digitalizált metszeteken
- az Ov6-pozitív kis epeutak által elfoglalt terület százalékos arányát lemértük a konfokális mikroszkóppal készített felvételeken

**2.3. Immunfluoreszcens vizsgálatok** - a kis epeutak fenotipizálása különböző antitest-kombinációk alkalmazásával

**2.4. A lebenykék zonalitására vonatkozó vizsgálatok** - a centrális és midzonális hepatociták által expresszált citokróm P450 IIE1 enzim megjelölésével

## **3. Kísérleti rendszerek**

A fenti módszerek alkalmazásával a következő kísérleti rendszereket hoztuk létre:

### **3.1. A lebenykés szerkezet változásainak vizsgálata az egyedfejlődés, a hepatociták és a progenitor sejtek részvételével zajló regeneráció során**

Különböző testtömegű (20-250 g) állatokon, tradicionális 2/3-os parciális hepatektómiát követően és az AAF/PH kísérlet alkalmazása után 3 hónappal (PH utáni 84. napon) meghatároztuk:

- a felszín alatti lebenyekék területét, területét,
- a lebenyekék számát,
- a pericentrálisan elhelyezkedő hepatociták területét és területét.

Továbbá az utóbbi 2 kísérletben leszámoltuk az egy centrális vénát körülvevő portális ágakat, és a zonalitásra vonatkozó vizsgálatokat is végeztünk.

### **3.2. A hepatokarcinogenezis és a májregeneráció korai lépéseinek összehasonlítása**

A hepatokarcinogenezis modell (módosított Solt-Farber modell) és a progenitor sejtek útján történő regeneráció korai lépéseinek összehasonlítására 3 kísérleti csoportot alakítottunk ki:

1. Kémiai hepatektómiával módosított Solt-Farber modell, M S-F (DEN/AAF/CCl<sub>4</sub>)
2. Kémiai hepatektómiával módosított AAF/PH kísérlet, REG-1 (AAF/CCl<sub>4</sub>)
3. Ismételt regeneráció, REG-2 (2xAAF/CCl<sub>4</sub>)

Mindhárom modellben meghatároztuk a CCl<sub>4</sub>-szondáztatás után:

- a kis epeutak által elfoglalt terület nagyságát,
  - a regenerációs fókuszok számát és területét,
  - jellemeztük a duktuluszok immunfenotípusát
- 12 hónappal a kísérlet kezdetét követően daganatok kialakulását vizsgáltuk

Az 1. modellben ezeken kívül a DEN injektálását követően is lemértük a kis epeutak által elfoglalt terület nagyságát.

A 3. modellben a kétszer elvégzett AAF/ $\text{CCl}_4$  kezelés között az állatok 3 hónapig pihentek.

## **EREDMÉNYEK**

### **1. A máj lebenykés szerkezetének módosulása az egyedfejlődés és a májsejtek illetve a progenitor sejtek segítségével történő májregeneráció során**

Az egyedfejlődés során a lebenykék méretét különböző korú állatokban határoztuk meg. A 20 g-os állathoz viszonyítva testtömegük és a jobb laterális májlebeny tömege a vizsgált periódus alatt hozzávetőlegesen 12-szeresére nőtt. A lebenykék kerülete több mint 2,5-szeres, területe pedig több mint 5-szörös növekedést mutatott.

A felszín alatti lebenykék száma megközelítőleg 30 %-kal nőtt, a portális ágak száma pedig nem változott a két vizsgált időpontot (50g-os és 160g-os állat) egymáshoz viszonyítva. Ebben a periódusban a májsejtek mérete is nőtt, míg az egyedfejlődés általunk vizsgált későbbi szakaszában a májsejtek mérete nem változott.

**A PH-t követő, tehát a hepatociták részvételével zajló májregeneráció** alatt mind a lebenykék területe mind pedig a kerülete fokozatosan nőtt az első 7 napban, az ezt követő 3 hétben a növekedés már nem volt szignifikáns. A felszínt borító lebenykék száma a 160 g-os kontrolléhoz viszonyítva nem változott szignifikánsan, viszont a lobulust körülvevő portális ágak száma megnőtt. A májsejtek mérete nem változott.

**A progenitor sejtek révén történő regeneráció** jellemzését 3 hónappal az AAF/PH kísérlet után végeztük

el. A vizsgált laterális lebeny tömege a PH utáni 28. napon a kontrollhoz viszonyítva több mint 3-szorosára, az AAF/PH után közel 5-szörösére nőtt. A lebenyek és a májsejtek mérete a tömegnövekedéssel párhuzamosan kismértékben meghaladta a PH után tapasztalt mértéket. A felszín borító lebenyek száma nem változott, a lobulust körülvevő portális ágak száma pedig ugyanúgy emelkedett, mint a PH után.

A regeneráció alatt - mindkét esetben – a lebenyke szerkezete is megváltozott: a felszín alatt elhelyezkedő centrális vénák hosszabbá és elágazóbbá váltak, a citP450 enzim korábbi zonális eloszlása karéjzott jellegűvé vált.

## **2. A regeneráció és a hepatokarcinogenezis korai szövettani történéseinek vizsgálata**

A regeneráció és a hepatokarcinogenezis összehasonlító vizsgálata során meghatároztuk mindhárom kísérleti modellünkben a mitogén stimulus előtt jelen lévő és azt követően megjelenő Ov6-pozitív epeutak kiterjedését és fenotípusát, illetve a regenerációs fókuszok számát és méretét.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy mind a DEN kezelést követően, mind pedig a már egy AAF/CCl<sub>4</sub> cikluson átesett állatok (REG-2) májában jelentősen megnőtt az intralobuláris kis epeutak mennyisége. (Az előbbi esetben több mint 2-szeresére, az utóbbiban több mint 1,5-szeresére.) A REG-1 modellben a kémiai hepatektómia előtt a kontroll májjal megegyező arányú Ov6-pozitív duktuluszt találtunk.

A M S-F modellben a szén-tetraklorid kezelést követő 6. napon volt látható a legnagyobb mennyiségű ovális sejt, majd mennyiségük folyamatosan csökkent, a 14. napra elérte a kiindulási értéket.

A REG-2 modellben az ovális sejtek megjelenésének dinamikája hasonlított a M S-F modellben tapasztaltakhoz, de az ovális sejtek által elfoglalt terület a kezelést követően mindvégig nagyobb volt.

A REG-1 modellben az ovális sejtek alkotta képletek csak a 12. napon kezdtek jelentős mértékben szaporodni, a 14. napon pedig a proliferáció még tartott és tovább folytatódott.

A M S-F és a REG-2 modellekben a fókuszok először a kémiai hepatektómiát követő 4. napon, míg a REG-1 modellben csak a 10. napon jelentek meg. A fókuszok száma a M S-F modellben volt a legmagasabb. A kétszeres regeneráció során is hozzávetőlegesen kétszer annyi fókusz képződött a 14. napra, mint a REG-1 modellben.

A fókuszok átmérője a M S-F és a REG-2 modellben párhuzamosan nőtt, míg a REG-1 modellben láthatóan lassabban alakultak ki és a vizsgált periódus alatt kisebbek maradtak.

## **2.1. Citokeratin (Ov6) pozitív duktuluszok immunfenotípusának további jellemzése**

A DEN kezeléssel előidézett intraparenchimális duktuluszok sejtjei DLK-t (delta-like protein), AFP-t ( $\alpha$ -fötöproteín), CK7-et (citokeratin-7) nem expresszáltak. Kezdetben SMA ( $\alpha$ -simaizom-.aktin) és dezmin

pozitivitást mutató aktivált miofibroblasztok kísérték őket. A SMA pozitivitás fokozatosan eltűnt, 3 hónap elteltével már nem volt kimutatható. Dezmin pozitív sejtek mindig jelen voltak a kis epeutak körül.

Az AAF/CCl<sub>4</sub>-kezeléssel előidézett duktuluszok esetében – közvetlenül a 2. kémiai hepatektómia előtt - dezmin pozitív sejtek vették körül az AFP, DLK, CK7 negatív epitelsejteket, melyek azonban nem expresszáltak SMA-t. A kémiai hepatektómiát követően megjelenő intraparenchimális duktuluszok mindhárom modellben AFP, DLK pozitívak, CK7 negatívak voltak, az őket kísérő miofibroblasztok SMA és Des pozitívnak bizonyultak.

### **3. Tumorképződés a vizsgált modellekben**

A módosított Solt-Farber modellben 12 hónap elteltével az állatok nagy részében láttunk daganatképződést, míg a korai szövettani történéseket és a regeneráció folyamatát tekintve szinte megegyező REG-2 modellben csak 1 esetben jelent meg kóros sejtproliferáció. A REG-1 modellben a májak épek maradtak.

## **MEGBESZÉLÉS**

### **1. A máj lebenykés szerkezetének vizsgálata az egyedfejlődés során**

A máj születéskor meglevő tömege a felnőttkor eléréséig több mint tízszeresére növekszik egy összetett folyamat eredményeként. Új módszert fejlesztettünk ki a máj hierarchiájában azonos pozíciót elfoglaló lebenyek méretének és számának meghatározására, amely azon a megfigyelésen alapul, hogy a májtok alatti ún. felszíni lebenyek tengelyei párhuzamosan helyezkednek el. A lebenyek közepén futó centrális vénákon keresztül a szinuszoidokat feltöltve kirajzolódott a lebenyek határa. Vizsgálataink szerint az egyedfejlődés korai szakaszában a felszín alatti lebenyek száma nő, új lebenyek képződnek. Ezt követően azonban - bár a máj tömege még jelentősen nő -, a lebenyek száma már nem változik, méretük változása teszi lehetővé a máj további növekedését.

A pancytokeratin antitest a hepatocitákban jellegzetes membránfestést eredményez, ami különösen immunfluoreszcens technika alkalmazása során kirajzolja a sejthatárokat, lehetővé téve a sejtek méretének pontos meghatározását. Mérési eredményeink szerint az egyedfejlődés korai szakaszában a hepatociták mérete is növekszik a patkányok májában, később azonban már további gyarapodás nem tapasztalható.

### **2. A májlebenyek méretének és számának vizsgálata patkánymájban parciális hepatektómiát követően**

A jól tagolt patkánymáj egyes lebenyeinek sebészi eltávolítását (parciális hepatektómia) követően a máj



tömege a visszamaradt lebenyek növekedése révén áll helyre. A máj eredeti lebenykés szerkezete egyértelműen megtartott marad a regeneráció alatt is. Mivel a regeneráció során a megmaradt lebenyek tömege többszörösére nő, ennek együtt kell járnia új lebenyekék képződésével és/ vagy a lebenyekék méretének növekedésével. A parciális hepatektómiát követően három hónappal, amikor a máj tömege és szöveti szerkezete már helyreállt, a tanulmányozott lebeny felszínén a lobulusok méretének növekedése volt megfigyelhető, ugyanakkor számuk nem változott. Tehát a hagyományos, hepatociták részvételével zajló regeneráció során a máj tömege kizárólag a lebenyekék mértének növekedésével valósult meg. A sejtek szintjén azonban pont fordított a helyzet, a máj növekedése a májsejtek osztódása és nem megnagyobbodása révén zajlott le.

A regenerált lebenyekéket az ép májjal összehasonlítva azonban finom változások megfigyelhetőek voltak: a regenerált májakban a centrális vénák a felszín alatt elágazódó rajzolatot mutattak; megnőtt az egy centrális vénát körülvevő portális ágak száma; továbbá megváltozott a vizsgált (citokróm P450 IIE 1), zonálisan termelődő enzim megoszlása.

### **3. A regenerált máj jellemzése AAF/PH kísérletben**

Ha a hepatociták valamely oknál fogva nem képesek részt venni az elpusztult májtömeg pótlásában, aktivizálódnak a májban levő progenitor sejtek, és az ezt követő differenciálódási folyamat révén az eredeti szerkezet helyreáll. A jelenség vizsgálatára egyik legjobban elterjedt kísérleti rendszerben - az úgynevezett

AAF/PH modellben - a hepatektómiát követő napokban a májban összetett szöveti reakció zajlik le, mely során az intenzív ovális sejtes proliferáció miatt a lebenykés szerkezet elmosódottá válik.

28 nappal a kísérlet lezajlását követően a regenerált májban ugyanazokat a változásokat lehetett megfigyelni, mint a fent leírt, a hepatociták részvételével lezajló regeneráció után.

Finom különbség azonban mégis volt az eltérő módon regenerált májak között. Az AAF/PH kísérlet lezajlása után 28 nappal a megnagyobbodott lebenyek parenchímájában szűk lumenű duktuláris képletek voltak megfigyelhetőek. Elhelyezkedésük emlékeztetett a kísérlet korábbi fázisában nagy számban jelenlévő ovális sejtek alkotta kötegekre, de a sejtek morfológiája inkább megfelelt az ép májban előforduló kisebb epeutakénak. A jelenség oka az lehet, hogy nem minden ovális cső differenciálódik.

#### **4. Az intraparenchimális duktuláris képletek jellemzése**

A fent leírt duktuláris képleteket három hónappal az egyszeri DEN kezelést követően, illetve hasonló késői időpontban az AAF/CCL<sub>4</sub> modellben is megfigyeltük. Az ovális sejtektől eltérően a duktuluszok AFP és DLK negatívnak bizonyultak, és nem vették körül őket SMA pozitív aktivált ITO sejtek/miofibroblasztok sem, az epeúti hámsejtekhez hasonlóan viszont erős Ov-6 pozitivitást mutattak. Az őssejteknek otthont adó Hering-csatornák CK7 negativitásuk alapján különböztethetőek meg a többi epeúttól. A CK7-reakció itt is negatívnak bizonyult. Ez alapján fenotípusukban az

egyszeri DEN kezelést követően illetve az AAF/CCL<sub>4</sub> kísérlet után a regenerált májakban jelenlevő intraparenchimális duktuluszok megegyeznek az ép májban jelenlevő Hering-csatornákkal.

## **5 . A progenitor sejt-kompartment amplifikációjának hatása a májregenerációra**

A parenchimában nagyobb számban jelenlevő duktuláris képletek regenerációban betöltött szerepének vizsgálata érdekében a fent leírt két módszerrel (DEN-kezelés, ill. progenitor sejt mediálta regeneráció) előidéztek azokat, majd (a 2. esetben ismét) regenerációra készítettük a májat. A sebészi hepatektómiát egyszeri nagy dózisú, centrális nekrozist előidéző CCl<sub>4</sub> kezeléssel helyettesítettük. Ezt a két modellt aztán összehasonlítottuk azokkal az állatokkal, amelyeknél a kísérlet kezdetekor nem voltak jelen duktuluszok a parenchimában. Mindkét vizsgált paraméter, az ovális sejtes proliferáció és a fókuszok is korábban jelentek meg azokban az állatokban, amelyekben előzetes kezeléssel megnöveltük a duktuluszok számát. Tehát az őssejt kompartment kiterjesztésével, amplifikációjával felgyorsítható a májregeneráció patkányokban.

A 3 modell közül 12 hónapos túlélést követően csak a módosított Solt-Farber kísérletben volt számottevő tumorképződés megfigyelhető (90%). Tehát az őssejt kompartment amplifikálása nem jelent önmagában karcinogén kockázatot.

Tudomásunk szerint ez az első olyan in vivo kísérleti modell, melyben igazoltuk, hogy az őssejtek számának növelésével hatékonyabbá tehető a májregeneráció.

## **KÖVETKEZTETÉSEK**

- I. Az egyedfejlődés során a májlebenykék számának növekedése és megnagyobbodása is hozzájárul a máj tömegének növekedéséhez. Az egyedfejlődés korai szakaszában a hepatociták méretének növekedése ugyancsak elősegíti a lebenykék megnagyobbodását**
- II. A máj tömege a hepatociták és a progenitor sejtek részvételével megvalósuló regeneráció során is kizárólag a lebenykék méretének növekedésével áll helyre. Új lebenykék nem képződnek.**
- III. Nekrogén dózisu dietilnitrozamin-kezelés, valamint az AAF/CCl<sub>4</sub> kísérleti rendszerrel előidézett regeneráció során a májparenchimában duktuláris képletek jelennek meg, melyek sejtjei fenotípusukban és funkciójukban is megegyeznek a máj őssejtjeivel.**
- IV. A máj őssejt kompartmentjének amplifikációja felgyorsítja a regeneráció folyamatát.**

## **SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE**

### **1. Az értekezés témájában megjelent közlemények**

1. Papp V, Dezső K, László V, Nagy P, Paku S. (2009) Architectural changes during regenerative and ontogenic liver growth in the rat. *Liver Transpl.* 15(2):177-83.
2. László V, Dezső K, Baghy K, Papp V, Kovalszky I, Sáfrány G, Thorgeirsson SS, Nagy P, Paku S. (2008) Triiodothyronine accelerates differentiation of rat liver progenitor cells into hepatocytes. *Histochem Cell Biol.* 130(5):1005-14.
3. Dezső K, Papp V, Bugyik E, Hegyesi H, Sáfrány G, Bödör C, Nagy P, Paku S. (2012) Structural analysis of oval cell mediated liver regeneration in rats. *Hepatology* 56:1457-67.

### **2. Egyéb témában megjelent közlemények**

1. Dezső K, Paku S, Papp V, Turányi E, Nagy P. (2009) Architectural and immunohistochemical characterization of biliary ductules in normal human liver. *Stem Cells Dev.* 18(10):1417-22.
2. Dezső K, Bugyik E, Papp V, László V, Döme B, Tóvári J, Tímár J, Nagy P, Paku S. (2009) Development of arterial blood supply in experimental liver metastases. *Am J Pathol.* 175(2):835-43.

