

# A szenzorineurális halláskárosodások gyógyszeres terápiájának kutatása

Doktori tézisek

**dr. Polony Gábor**

Semmelweis Egyetem  
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezetők: Dr. Vizi E. Szilveszter, egyetemi tanár, DSc., az MTA tagja  
Dr. Zelles Tibor, egyetemi docens, dr. med. habil.

Hivatalos bírálók: Dr. Szökő Éva, egyetemi tanár, DSc.,  
Dr. Rejtő Kálmán, egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tretter László, egyetemi tanár, DSc.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Tekes Kornélia, egyetemi tanár, DSc.

Dr. Helfferich Frigyes oszt. vez. főorvos,  
Ph.D.

Budapest  
2014



## Bevezetés

### *Általános megfontolások*

Mindennapjainkban a megfelelő tájékozódást, eligazodást több érzékszervünk segíti, melyek közül az egyik legfontosabb a hallás, ami egy rendkívül bonyolult mechanikai és elektrofiziológiai folyamatok sorozataként létrejövő érzékelés. Életünk során számtalan külső és belső behatás éri hallószervünket, amelyek a rendkívül finoman szabályozott rendszerben károsodásokhoz vezethetnek. Ezek a behatások az egyre hosszabb várható élettartam miatt összeadódnak, egyre hosszabb ideig hatnak ránk. Ezen folyamatok - úgymint pl. a zajterhelés, a fokozódó perfúziós zavarok, a különböző betegségek gyógyítására kifejlesztett gyógyszerek és kezelési eljárások hatásaként, ill. mellékhatásaként kialakuló kölcsönhatások, valamint több, közvetlenül a hallás szenzorineurális részét károsító kórokozó által kiváltott betegség - háttérben a legtöbb esetben hasonló patofiziológiai mechanizmusok találhatók. Ezen folyamatok alapvető részét képezi a különböző noxiák következtében kialakuló glutamát mediálta excitotoxicitás és a redox folyamatok egyensúlyának felborulása, ami reaktív szabad gyökök képződéséhez és ezeken keresztül súlyos sejtkárosodásokhoz vezethet. (Bondy and Lee 1993; Reynolds and Hastings 1995).

Az excitotoxicitás elleni endogén védekező mechanizmusok közül jelentős szerepet játszik a laterális olivocochleáris efferens köteg (LOC) neuronjaiból felszabaduló és az elsődleges hallóneuronok kóros túlaktiválódását gátló, ezáltal protektív hatást kifejtő dopamin (DA). Mind a DA felszabadulás fokozásán, mind a raktárakba történő visszavétel, valamint a DA lebomlásának gátlásán keresztül elősegíthetjük az excitotoxicitás káros hatásainak a kivédését.

Tekintettel arra, hogy igazoltan hatásos kezelési eljárással nem rendelkezünk az akután, ill. krónikusan kialakuló szenzorineurális halláskárosodások (SNHL) esetére, adódik a lehetőség, hogy az

excitotoxicitással szemben protektív hatással bíró DA anyagcseréjének kedvező befolyásolásával elősegítsük a halláskárosodások mérséklését, esetlegesen kivédését.

### *Rasagilin*

A rasagilin a klinikai gyakorlatban a Parkinson betegség kezelésére alkalmazott, szelektív MAO-B gátló gyógyszer. A DA lebomlásának megakadályozásával emeli a DA szintet, ám ezen túl direkt neuroprotektív tulajdonságokkal is rendelkezik. Védelmet nyújt a glutamát indukálta excitotoxicitással szemben, gátolja a neurondegenerációt és véd az apoptotikus folyamatokkal szemben is számos mechanizmuson keresztül.

### *Az LOC-ból felszabaduló DA protektív szerepe*

A belsőfület károsító behatások egy jelentős része a belső szőrsejtekből (IHC) nagy mennyiségű glutamát (Glu) felszabadulását idézi elő, ami a primer hallóideg neuronjainak excitotoxikus károsodását okozza. Az LOC efferensek, az elsődleges hallóneuronok perifériás terminálisain képzett axodendritikus szinapszisokon keresztül az elsődleges hallóneuron - nucleus cochlearis - oliva superior lateralis - cochlea short loop feed-back kör effektor részét alkotják és a DA felszabadításán keresztül gátolják a hallóneuronok túlaktiválódását, azaz védelmet nyújtanak azok excitotoxikus károsodásával szemben. A DA gátolja a Glu posztszinaptikus hatását és védi az IHC-afferens hallóneuron szinapszist.

### *Aminoglikozid antibiotikumok ototoxikus mellékhatásai*

Az aminoglikozid antibiotikumok számos, Gram negatív aerob baktériumok által okozott fertőzés esetén nélkülözhetetlen gyógyszerek. Ezen hatóanyagcsoport tagjai különböző mértékben belsőfül károsodást idézhetnek elő, amik rendszerint

irreverzibilisek, kétoldaliak és eleinte a magasabb frekvenciákon fejtik ki károsító hatásukat. Az aminoglikozidok okozta sejtkárosodás folyamatában mind az apoptózis, mind a nekrozis szerepet játszik. A patomechanizmusban a normál redox állapot zavarainak, fokozott ROS képződésnek és a hallóideg neuronok excitotoxikus károsodásának a sarkalatos szerepét is számos tanulmány igazolta (Basile et al., 1996; Sha and Schacht, 1999; Duan et al., 2000; Poirrier et al., 2010; Huth et al., 2011).

### *Állatkísérleti modell aminoglikozid okozta halláskárosodás vizsgálatára*

Egerekben hosszabb ideig nem sikerült érdemben kísérleteket végezni, mivel úgy tűnt, a felnőtt állatok rezisztensek az aminoglikozidok ototoxikus mellékhatásaira. A Wu és munkatársai által kialakított állatmodell lehetővé tette a megfelelő vizsgálatok elvégzését (Wu et al., 2001). Agytörzsi kiváltott potenciál vizsgálatok (BERA) segítségével végzett mérések alapján az állatoknál fellépő halláskárosodás a magasabb frekvenciáknál kezdődik, majd progrediál a mélyebb hangok felé. Az egerekben így kiváltott halláskárosodás nagymértékben hasonlít az emberekben is megfigyelt folyamatokhoz, így a modell alkalmas otoprotektív hatóanyagok tesztelésére is. A különböző szenzorineurális halláskárosodások patológiai hátterében megfigyelt nagymértékű hasonlóság felveti, hogy az aminoglikozid modellben otoprotekciót mutató anyagok más szenzorineurális halláskárosodás formákban is hatásosak lehetnek.

### **Célkitűzések**

A különböző eredetű szenzorineurális halláskárosodások kezelésére mindezidáig sikertelen gyógyszerfejlesztés egyik fontos oka a patomechanizmus és a lehetséges gyógyszer-célpontok alapos ismeretének hiánya. Másik fontos ok, nagy valószínűséggel, a sokkomponensű, komplex, hálózatszerű patomechanizmus,

amelynek folyamata nem tartóztatható fel a hálózat egy pontjának gátlásával.

Célunk olyan farmakológiai megközelítés, ill. gyógyszermolekula keresése volt, amely több támadásponton hatva hatékonyan mérsékli a szenzorineurális halláskárosodást. Vizsgálni kívántuk a különböző SNHL-ek hátterében egyaránt legfontosabb okként számon tartott excitotoxicitás / oxidatív stressz / kóros ROS szint emelkedés gátlásának otoprotektív hatékonyságát, ill. az endogén védekező mechanizmus (LOC-DA) modulálásának ezirányú kihasználhatóságát.

Ennek érdekében kívántuk megvizsgálni a DA neurotranszmissziót fokozó, ill. antioxidáns és neuroprotektív tulajdonsággal egyaránt rendelkező rasagilin SNHL elleni védő hatását, valamint elemezni a LOC efferensekből történő protektív DA felszabadulás rasagilinnel történő fokozásának lehetőségét és mechanizmusát.

### **Kísérletes munkám fő célkitűzései a következők voltak:**

1.) Egy olyan, egereken alkalmazható objektív audiometriás módszer és aminoglikozid antibiotikum kiváltotta hallásvesztés egérmodelljének magyarországi beállítása, melynek segítségével rutinszerűen végezhető, feltételezhetően otoprotektív hatással rendelkező molekulák szenzorineurális halláskárosodás elleni védő hatásának vizsgálata.

2.) Annak meghatározása, hogy a rasagilin befolyásolja-e az ép hallást, ill. rendelkezik-e, és ha igen milyen dózisban és frekvenciákon, otoprotektív hatással a SNHL-ek egy aminoglikozid antibiotikum által kiváltott formájában.

3.) A LOC efferensekből felszabaduló DA mérésének beállítása egér preparátumon. Az irodalomban ezt megelőzően csak tengerimalac cochleában mértek DA felszabadulást.

4.) Annak in vitro vizsgálata, hogy az otoprotektív hatást mutató rasagilin fokozza-e a LOC efferensek DA felszabadítását egér cochleájában, és ha igen, milyen dózis-hatás összefüggéssel, ill. mi a feszültségfüggő nátrium- és kalciumcsatornák (VGSC, ill VGCC) és a DA visszavétel szerepe az élettani és a rasagilin okozta cochleáris DA felszabadulásban.

## **Módszerek**

*A rasagilin hatás mérése aminoglikozid antibiotikum által kiváltott ototoxicitás modellben in vivo.*

Az egértörzs és az aminoglikozid típusának és koncentrációjának kiválasztása az irodalomban fellelhető adatokból indult ki (Wu et al., 2001). Saját előkísérleteink, mind az egértörzset, mind az aminoglikozid antibiotikum típusát és dózisát illetően, megerősítették, hogy a legegységelműbben és legmegbízhatóbban kiváltható aminoglikozid indukálta hallásvesztés, ami alkalmas az otoprotektív hatás vizsgálatára, BALB/c egereken, 800 mg/kg subcutan (s.c.) dózisban adagolt kanamycinnel érhető el.

Első lépésként egy kísérletsorozatot végeztünk el, amivel a kanamycin és a rasagilin hatás dinamikáját vizsgáltuk.

Az egereket a következő négy kísérleti csoport egyikébe osztottuk:

1. kontroll csoport (fiziológias sóoldat),
2. Kanamycin 800 mg/kg,
3. Rasagilin 3 mg/kg,
4. Kanamycin 800 mg/kg + rasagiline 3 mg/kg.

A hallásküszőb meghatározását mindkét fülben BERA vizsgálattal végeztük. Minden állatnál meghatároztuk a hallásküszőböt a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt az első héten (kiinduló hallásküszőb), 2 héttel a gyógyszeres kezelést követően, majd ezt követően hetente az 5. hét végéig (összesen 5 vizsgálat).

A küszöbváltozást az aktuális küszöbérték és az adott állatnál, a kezelések megkezdése előtt mért hallásküszöb értékének (kiinduló hallásküszöb) különbsége adja meg.

Az első kísérletsorozat eredményeinek időfüggése alapján egy második, 3 hétig tartó kísérletsorozatot indítottunk, aminek során 2 további rasagilin dózist vizsgáltunk meg:

1. Kontroll,
2. Kanamycin, 800 mg/kg,
3. Kanamycin, 800 mg/kg + Rasagilin, 0.5 mg/kg,
4. Kanamycin, 800 mg/kg + Rasagilin, 6 mg/kg.

BERA vizsgálatokat ez esetben csak a bal fülön végeztünk, jelentősen megemelt elemszám mellett.

#### *Az agytörzsi kiváltott válasz potenciál (BERA) in vivo mérése*

Az egereket intraperitoneálisan (i.p.) adott ketamin (100 mg/kg) és xylazin (10 mg/kg) injekcióval altattuk.

Click és tone burst stimulusokat generáltunk egy zárt akusztikus rendszerben, amelyben az elektrosztatikus hangszórót egy műanyag csövön keresztül csatlakoztattuk az állatok külső hallójáratba. A BERA hullámokat subcutan tüelettrodákkal vezettük el.

A kiváltott válaszokat felerősítettük, és 800 mérést átlagoltunk valós időben. A hangintenzitást 10 dB-es lépésenként emeltük 0 dB-ről 80 dB-re click-stimulus üzemmódban.

Ahhoz, hogy különböző frekvenciákon is megállapíthassuk a hallásküszöböt, a tone burst stimulusok hangintenzitását 10 dB-es lépésenként csökkentettük 90 dB-ről indulva.

A hallásküszöböt a legkisebb intenzitású, még felismerhető BERA hullám intenzitás szintjében állapítottuk meg.

#### *Statisztikai analízis*

Mindkét vizsgálat küszöbadatait egy lineáris kevert statisztikai modellben elemeztük (figyelembe véve azt, hogy minden állatot



minden frekvencián megmértünk, az R statisztikai program “nlme” csomagját használtuk). Minden tényezőt és lehetséges kölcsönhatást a  $P < 0,05$  minimális szignifikancikuszob alapján értékelünk.

A Tukey-Kramer p-érték korrekciót és konfidencia határokat alkalmaztuk.

### *A LOC végkészülékekből felszabaduló DA in vitro mérése*

Az egerek dekapitációját követően a csontos bulla tympanit kiemeltük. A cochlea csontos tokját sztereomikroszkópos ellenőrzés mellett eltávolítottuk, ezt követően eltávolítottuk a stria vascularist, majd a cochleát a modiolus bázisánál eltörtük.

A preparátum tartalmazta a ganglion spiralét, az afferens hallórostokat, az efferens kötegek axonjait és axon végződéseit, valamint a belső és külső szőrsejteket.

Minden kísérletet egy  $37^{\circ}\text{C}$ -os, perilympha-szerű oldatban végeztük és az oldatot folyamatosan 100%  $\text{O}_2$ -vel áramoltattuk át.

A cochleákat  $0.2 \mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]dopamine-nal 35 percen keresztül inkubáltuk, majd áthelyeztük ezeket egy mikrotérfogatú plexi kamrába (3 cochlea tartályonként) és perilympha-szerű oldattal ( $0,3 \text{ ml/min}$ ) szuperfundáltuk. Egy órányi előperfúziót követően a kifolyó mennyiséget 3 perces frakciónként gyűjtöttük.

A LOC efferensekből akciós potenciált kiváltó elektromos ingerlést egy gyűjtési frakciónak megfelelő ideig (3 min) alkalmaztuk a 3. ( $\text{S}_1$ ) és 13. ( $\text{S}_2$ ) frakciók időtartama alatt.

A DA felszabadulást a gyűjtési periódusok alatt lefolyó radioaktivitással jellemeztük, amit az aktuális össz szöveti radioaktivitás arányában fejeztünk ki (frakcionált felszabadulás, FR). A rasagilint a 8. frakció elejétől (21. perc) a kísérlet végéig adtuk a perfúziós oldathoz. A  $\text{CdCl}_2$  és a TTX perfundálását 6 perccel korábban (a 15. perctől) kezdtük. A

nomifensin alkalmazását és a hőmérséklet 17 °C-ra csökkentését az előperfúzió 45. percében kezdtük és a kísérlet végéig fenntartottuk.

### *Az adatok elemzése és statisztikai analízise*

A DA felszabadulást a gyűjtési periódusok alatt lefolyó radioaktivitással jellemeztük, amit az aktuális össz szöveti radioaktivitás arányában fejeztünk ki (frakcionált felszabadulás, FR). Az elektromos ingerlés ( $S_1$  és  $S_2$ ) következtében kialakuló FR emelkedést a görbe alatti területből (AUC) számoltuk: az ingerlés előtti és utáni nyugalmi felszabadulás átlagát kivontuk az elektromos stimulálás ideje alatti teljes felszabadulás mennyiségéből.

Az elektromos ingerléssel kiváltott [ $^3\text{H}$ ]DA felszabadulásra gyakorolt gyógyszerhatást az  $\text{FRS}_2/\text{FRS}_1$  hányadossal jellemeztük, ami a drog jelenlétében ill. hiányában kiváltott válasz arányát mutatja. Az adatokat az átlag  $\pm$  S.E.M.-ben adtuk meg. Variancia analízist (ANOVA), és a Tukey's Honest Significant Difference többszörös összehasonlítást használtuk a különböző kezelési csoportok összehasonlítására (R 14.1 program). Alkalmazott szignifikanciaszintek: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  és \*\*\* $p < 0,001$ .

## **Eredmények**

### *A rasagilin in vivo hatása az aminoglikozid által kiváltott hallásvesztésre*

A rasagilin SNHL-re gyakorolt hatását a kanamycin által okozott hallásvesztés modell segítségével vizsgáltuk egereken (Wu et al., 2001). A hallásküszöböket négy különböző frekvencián határoztuk meg (4kHz, 8kHz, 16kHz, 24kHz). A hallásküszöb változás sokkal kifejezettebb volt a magasabb frekvenciákon (16 és 24 kHz;  $p < 0,001$ ), míg alacsonyabb frekvenciákon kisebb mértékű

hallásromlást mértünk (8kHz-en nem is volt statisztikailag szignifikáns a változás).

A rasagilin dózisfüggő módon (0,5 mg/kg dózisban 0,5 – 8 dB-lel, ill. 6 mg/kg dózisban 8 – 19 dB-lel) csökkentette a kanamycin által kiváltott hallásvesztés mértékét a különböző hangmagasságokon. A legerőteljesebb védő hatás 16 kHz-en jelentkezett.

*A LOC effereensek DA felszabadításának mérése egér preparátumon. A  $Ca^{2+}$  és  $Na^+$  csatornák, valamint a DA-visszavétel szerepének igazolása*

A kontroll körülmények között alkalmazott elektromos ingerlés konstans és reprodukálható DA felszabadulást okozott az izolált cochleában. A 24. perctől a kísérlet végéig tartó  $Ca^{2+}$ -mentes közeg 60%-kal csökkentette a kiváltott felszabadulás mértékét. Meglepetésünkre a  $Ca^{2+}$ -mentes oldattal történő perfúzió ideje alatt megemelkedett a DA nyugalmi felszabadulás, ami feltételezésünk szerint a csontból történő  $Ca^{2+}$  felszabadulásnak tudható be.

A nem szelektív, feszültségfüggő  $Ca^{2+}$ -csatorna blokkoló  $Cd^{2+}$  (100  $\mu M$ ) 41 %-kal, míg a feszültség-függő  $Na^+$ -csatorna blokkoló TTX (1  $\mu M$ ) 88%-kal csökkentette a második elektromos ingerlés hatására kialakuló DA felszabadulást.

A DA felvételt gátló nomifensin a 10-100  $\mu M$  koncentráció tartományban dózisfüggően megemelte az elektromos stimulus által felszabadított DA mennyiségét, a nyugalmi DA felszabadulást azonban nem befolyásolta.

*A rasagilin cochleáris DA felszabadulásra gyakorolt hatása és annak mechanizmusa*

A rasagilin megemelte az elektromos ingerlés hatására kiváltott DA-felszabadulást az egér cochlea preparátumban. A hatás koncentráció függő volt és 100  $\mu M$ -nál elérte a platót. A nyugalmi DA felszabadulás nem változott egyik koncentráció esetén sem.

A rasagilin elektromos stimulus kiváltotta DA felszabadulást fokozó hatása lehetséges molekuláris mechanizmusának tisztázása céljából megvizsgáltuk a rasagilin (100  $\mu\text{M}$ ) hatását a VGCC-k és VGSC-k gátlása mellett.  $\text{Cd}^{2+}$  (100  $\mu\text{M}$ ) és TTX (1  $\mu\text{M}$ ) jelenlétében a stimulus által kiváltott felszabadulás teljesen elmaradt, ami arra szolgáltatott bizonyítékot, hogy a DA felszabadulás axonális aktivitás és  $\text{Ca}^{2+}$  beáramlás következménye. Ezen körülmények mellett a rasagilin nem tudta fokozni a DA felszabadulást.

Hogy kiderítsük, vajon a visszavétel gátlása szerepet játszik-e a rasagilin DA felszabadulásra gyakorolt hatásában, megvizsgáltuk a rasagilin hatását a szelektív DA uptake gátló nomifensin jelenlétében, ill. alacsony hőmérsékleti körülmények között.

Kísérleteinkben mind a nomifensin (10  $\mu\text{M}$ ), mind az alacsony hőmérséklet (17 °C) szignifikánsan gátolta a rasagilin elektromos ingerléssel kiváltott DA felszabadulást potencírozó hatását, amely eredmények arra utalnak, hogy a rasagilin gátolja a DA visszavételt izolált cochlea preparátumokon, és ezen keresztül potencírozza az LOC efferens axonok aktiválásával kiváltott cochleáris DA-erg neurotranszmissziót.

## **Következtetések**

Doktori dolgozatommal összefüggő munkám során a Parkinson kór terápiájában már bevezetett gyógyszer, a rasagilin aminoglikozid antibiotikumok okozta szenzorieurális halláskárosodás elleni otoprotektív hatását és ebben a hatásban lehetséges szerepet játszó endogén DA-erg védő mechanizmus rasagilin általi befolyásolhatóságát és annak mechanizmusát vizsgáltam. Ezzel kapcsolatos eredményeink alapján az alábbi következtetések vonhatók le:

1.) Munkánk során beállítottuk, magyarországi hiányt pótolva:

- az agytörzsi kiváltott válasz potenciál (BERA) *in vivo*, egereken, különböző frekvenciákon végzett mérésének módszerét (objektív audiometria)

- a szenzorineurális halláskárosodások egy fajtájának, az aminoglikozid antibiotikumok okozta halláskárosodásnak az egérmodelljét (kanamycin modell).

A modell, kombinálva az objektív audiometriás módszerrel, alkalmas különböző anyagok, gyógyszerjelölt molekulák hallásvédő hatásának frekvenciafüggő tesztelésére.

2.) Megállapítottuk, hogy a rasagilin dózisfüggő módon (0,5 - 6 mg/kg, s.c.) csökkentette a kanamycin által egerekben kiváltott szenzorineurális halláskárosodást (hallásküszöb eltolódást). Ez a hatás az egerek hallásérzékenységi optimum tartományába eső 16 kHz-en volt a legkifejezettebb. Az ép hallást a rasagilin önmagában a legmagasabb dózisban sem befolyásolta.

3.) Beállítottuk és az irodalomban először alkalmaztuk a LOC efferensekből történő DA mérést egérpreparátumon. Ez lehetővé tette, hogy *in vivo* és *in vitro* kísérleteinket azonos fajú kísérleti állatokon végezzük.

4.) Kimutattuk, hogy a rasagilin dózisfüggő módon (10-300  $\mu\text{M}$ ) fokozza az elektromos ingerléssel kiváltott DA felszabadulást egér cochlea preparátumban. A feszültségfüggő  $\text{Ca}^{2+}$ - és  $\text{Na}^{+}$ -csatornák, valamint a DA visszavétel gátlásával igazoltuk, hogy a rasagilin az akciós potenciál kiváltotta DA felszabadulás potenciózását a transzmitter visszavételének gátlásával váltotta ki. A LOC efferensekből felszabaduló DA-nak szenzorineurális halláskárosodások elleni védő szerepet tulajdonítanak. A rasagilin akciós potenciál függő DA felszabadulást fokozó hatása

hozzájárulhat az aminoglikozid antibiotikum kanamycin okozta halláskárosodás elleni protektív hatásához.

## **Saját publikációk jegyzéke**

### *A disszertációhoz felhasznált publikációk*

**Polony, G.**, Humli, V., Andó, R., Aller, M., Horváth, T., Harnos, A., Tamás L, Vizi ES, Zelles, T. (2014). Protective effect of rasagiline in aminoglycoside ototoxicity. **Neuroscience**, 265:263-73.

Halmos, G., Horváth, T., **Polony, G.**, Fekete, A., Kittel, A., Vizi, E. S., Van Der Laan, B F A M Zelles, T, Lendvai, B. (2008). The role of N-methyl-D-aspartate receptors and nitric oxide in cochlear dopamine release. **Neuroscience**, 154(2), 796–803.

### *A témához kapcsolódó egyéb publikációk*

Lendvai B, Halmos GB, **Polony, G.**, Kapocsi J, Horvath T, Aller M, Vizi ES, Zelles T (2011) Chemical neuroprotection in the cochlea: The modulation of dopamine release from lateral olivocochlear efferents. **Neurochemistry international**, 59:(2) pp. 150-158.

Halmos Gy, Doleviczényi Z, Horváth T, **Polony G**, Vizi E Szilveszter, Lendvai Balázs, Zelles T (2006) In vitro ischaemia hatása a cochlearis dopamin felszabadulására. **Fül-Orr-Gégegyógyászat**, 52:(4) pp. 245-252.

### *A témához nem kapcsolódó egyéb publikációk*

**Polony G.** Sóoldatos orröblítés felső légúti betegségekben. (2010) – Kommentár **Orvostovábbképző Szemle**, 17:(3) pp. 76-77.

**Polony G (2006)** Az orrvérzések általános orvosi vonatkozásai. **Háziorvostovábbképző Szemle**, 11:(8) pp. 815-818.

**Polony G**, Péter I, Fodor J, Tímár E, Zalatnay A, Jeney A (2001) A kollagenáz enzim jelentősége az emlőcarcinoma progressziójában **Magyar onkológia**, 45: p. 294.

**Polony G**, Tímár F, Oláh J, Pogány G, Kraloványszky J, Adleff V, Budai B, Jeney A (2000) The modification of the cytostatic effect of 5-FU in the presence of extracellular matrix. Abstracts of Semmelweis Symposium - **Oncology** p. 83

Kender Z, **Polony, G.**, Gődény M, Léránt G, Székely E, Igaz P, Rácz K, Tóth M (2012) Sinomaxillary myopericytoma associated with oncogenic osteomalacia. **Endocrine abstracts**, 29: Paper P166.

Répássy G, Tamás L, **Polony G**. Epistaxis In: Tamás L (szerk.) Fül-orr-gégészeti útmutató, 2007: Fül-orr-gégészeti irányelvek és terápiás ajánlások. 192 p. Budakeszi: Mediton Kiadó, 2007. pp. 106-108.

Pogány G, Timar F, Olah J, Harisi R, **Polony G**, Paku S, Bocsi J, Jeney A, Laurie GW (2001) Role of the basement membrane in tumor cell dormancy and cytotoxic resistance. **Oncology**, 60:(3) pp. 274-281.

Pogány G, Hariszi R, Tímár F, Oláh J, Paku S, **Polony G**, Jeney A (2001) Az extracelluláris mátrix komponenseinek hatása a tumorsejtek biológiai és biokémiai sajátosságaira. **Magyar onkológia**, 45:(3) p. 254.

Pogány G, Timár F, Oláh J, Harisi R, **Polony G**, Bocsi J, Jeney A, Laurie G W (2000) Basement membrane induced cell type specific dormancy of tumor cells. **Clinical & Experimental metastasis**, 17: p. 756.

Pogány G, Timár F, **Polony G**, Oláh J, Jeney A (1999) Az extracelluláris mátrix szerepe a tumorsejtek citoreduktív kezeléssel szembeni válaszreakciójában. **Magyar onkológia**, 43: pp. 49-53.