

**MikroRNS-ek intesztinális expressziójának
összehasonlító elemzése a gyermekkori
gyulladásos bélbetegségben
Doktori tézisek**

Dr. Béres Nóra Judit

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Veres Gábor, egyetemi docens, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Miklós Zsuzsanna, PhD, adjunktus
Dr. Igaz Iván, PhD, főorvos

Szigorlati bizottság elnöke:
Dr. Prohászka Zoltán, D.Sc. egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:
Dr. Gecse Krisztina, PhD, egyetemi tanársegéd
Dr. Koncz Zsuzsa, PhD, klinikai orvos

Budapest

2017

Bevezetés

A gyulladássos bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD) két fő formája a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC). Az IBD multifaktoriális kórkép, kialakulásában genetikai, epigenetikai, immunológiai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak, azonban pontos oka máig sem tisztázott. Az IBD 15-30%-ban gyermekkorban kezdődik. A korábbi betegség indulás hosszabb betegség lefolyást jelent és így várhatóan több a komplikáció.

A proinflammatorikus hatású TNF- α citokin kiemelkedő jelentőségű az IBD patomechanizmusában. A gyulladt mukózában felszaporodó T-sejtek által termelt TNF- α számos IBD-ben fontos jelátviteli útvonalat befolyásol, melyek közül az egyik legjelentősebb az NF- κ B-mediált szignalizációs út. Az NF- κ B aktivációja számos IBD-ben releváns gén expresszióját indukálja (interleukin (IL)-1 β , IL-6 és TNF- α). A TNF- α más citokinekkal együtt felelős az immunsejtek toborzásáért és aktivációjáért, valamint az epiteliális barrier funkciójának károsodásáért is befolyásolja. A TNF- α ezen hatásai magyarázatot adhatnak az anti-TNF- α terápia hatékonyságára az olyan hagyományos terápiára nem reagáló esetekben is, melyek végül a klinikai remisszió elérése mellett a mukóza gyógyulásához vezetnek.

Az utóbbi években előtérbe kerültek az epigenetikai kutatások, ezen belül a mikroRNS-ek (miR), melyek eredményei összekötő kapcsot jelenthetnek a genetika és a környezeti tényezők IBD-ben betöltött szerepe között. A mikroRNS-ek rövid, 19-24 nukleotidból álló, kétszálú RNS-ek, melyek poszttranszkripció szinten szabályozzák a génexpressziót. Felnőttekben végzett vizsgálatok hívták fel a mikroRNS-ek szerepére a figyelmet IBD-ben, azonban a gyermekkori betegségkezdettel kapcsolatban még kisszámú vizsgálat van. Továbbá a gyermekkori IBD szempontjából releváns mikroRNS-ek célgénjeit továbbelemezve, funkcionális analízist végezve, közelebb kerülhetünk a kórkép patomechanizmusának pontosabb megértéséhez.

Célkitűzések

- 1.: IBD-s gyermekek biopsziás mintáiban a mikroRNS profil meghatározása
- 2.: A gyermekkori IBD-ben érintett mikroRNS-ek és célgénjeik biológiai funkcióinak feltérképezése
- 3.: A miR-146a, -155 és -122 expressziójának összehasonlítása formalinban-fixált, paraffinba ágyazott és fagyasztott biopsziákon egyaránt, hogy megvizsgáljuk, vajon a konzerválás módja befolyásolja-e a mikroRNS expresszió változását
- 4.: A TNF- α hatása a miR-146a, -155 és -122 expressziójára HT-29 colon epitél sejtekben

Módszerek

Betegek

A betegeket a Portói kritériumoknak megfelelően klinikai és a laboratóriumi paraméterek, továbbá az endoszkópos, és szövettani vizsgálat alapján diagnosztizáltuk. A betegség aktivitását PCDAI és PUCAI aktivitási indexekkel mértük. A vezető klinikai tünetek a súlyvesztés, hasi fájdalom, hasmenés, véres széklet, anémia és perianális fisztulák voltak. A kontroll, nem-colitises biopsziák olyan gyermekekből származnak, akiknek diagnosztikus endoszkópos vizsgálatára véres széklet, krónikus abdominális fájdalom, súlyvesztés, polip, refluxbetegség, ill. Meckel-divertikulum gyanúja miatt került sor, de a nyálkahártya gyulladás fennállását mind makroszkóposan, mind mikroszkóposan kizártuk. Mintáink formalinban-fixált, paraffinba ágyazott és fagyasztott, -80°C -on tárolt colon biopsziák.

A mikroRNS profil meghatározásához új-generációs szekvenálásra 4 terápia naív CD gyermek makroszkóposan kóros és ép fagyasztott biopsziás mintáit (CD ép: $n=4$, CD kóros: $n=4$) küldtük el, míg kontrollként nem colitises gyermekek ($n=4$) mintái szolgáltak. Az új-generációs szekvenálás során kapott mikroRNS-ek közül 18 mikroRNS-t nagyobb elemszámon vizsgáltunk, „fold change” értékük ($\geq | 1,5 |$), illetve irodalmi adatok alapján. A nagyobb elemszámon történő validálást makroszkóposan ép (CD ép: $n=10$) és kóros (CD kóros: $n=15$) CD, makroszkóposan kóros UC (UC: $n=10$) és kontroll (K: $n=11$) gyermekek mintáin végeztük (a nem-gyulladt nyálkahártya minták a gyulladt nyálkahártyájú gyermekektől származnak).

A formalinban-fixált, paraffinba ágyazott biopsziák makroszkóposan ép (CD ép: $n=12$) és kóros (CD kóros: $n=12$) CD-s és kontroll (K: $n=16$) gyermekek mintái. Összehasonlításként fagyasztott biopsziás minták makroszkóposan ép (CD ép: $n=14$) és kóros (CD kóros: $n=24$) CD-s, makroszkóposan kóros UC-s (UC: $n=10$) és kontrollok

(K: n=23) mintái szolgáltak. A makroszkóposan ép és kóros biopsziás minták egyazon gyermektől származtak, illetve elemszámnövelés céljából további makroszkóposan kóros biopsziákat használtunk fel.

Colon epitél sejtek TNF- α kezelése

A humán colon epitél (HT-29) sejteket 10%-os borjú savóval kiegészített McCoy táptalajon (1%-os penicillin és streptomycin) tenyésztettük standard körülmények között (37°C, 5% CO₂/95%-os levegő). A sejtenyészetet 10 ng/ml koncentrációjú rekombináns humán TNF- α -val (R&D Systems, Minneapolis, MN) kezeltük 24 órán keresztül. A kontroll sejteket ugyanilyen körülmények között, szintén 24 óráig kezeltük TNF- α mentes vehikulummal (foszfát alapú puffer, PBS).

RNS izoláció

A frissen fagyasztott colon minták és a HT-29 sejtek RNS izolálásához Quick-RNA Miniprep Isolation Kit-et (Zymo Research, Irvine, CA) használtunk, RNS eluáló oszloppal és a gyártó által biztosított DNase felhasználásával.

Formalinban-fixált, paraffinba ágyazott colon mintákból, RNeasy minikit segítségével (Qiagen, Düsseldorf, Germany) izoláltuk a teljes RNS-t. A DNS-t enzimatisus emésztéssel távolítottuk el DNase (Ambion, Life Sciences, Foster City, CA, USA) felhasználásával. Végül a koncentrált RNS-t RNeasy MinElute spin oszlopokkal (Qiagen, Düsseldorf, Germany) eluáltuk.

CDNS átírás és új-generációs szekvenálás

A cDNS könyvtár készítés 1 ug teljes RNS alapján történt TruSeq Small RNA Sample Preparation Kit segítségével (Illumina, San

Diego, CA, USA). A fragmentumok méret és molalitás szerinti eloszlásához BioAnalyzer DNA1000 chip-et használtunk (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). A kis RNS könyvtár 10 nM-ra lett beállítva, majd a cluster képzés TruSeq SR Cluster kit v3-cBot-HS kit-el történt, cBot eszközön. 50 bp hosszú szekvenálás az UD-GenoMed Medical Genomic Technologies Ltd. szolgáltató által (Debrecen, Hungary) Illumina HiScan SQ eszközön (Illumina, San Diego, CA, USA) történt.

Reverz transzkripció és valós idejű polimeráz láncreakció

A mikroRNS-ek mérése során az izolált RNS-ekből a reverz transzkripciót az általunk választott mikroRNS-ekre specifikus primerekkel (TaqMan Assay, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA), TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit-tel (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) végeztük a gyártó előírásának megfelelően. A minták egyedi relatív mikroRNS mennyiségét TaqMan MicroRNA Assay (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) felhasználásával, RT-PCR-el mértük. Standardként U6-ot alkalmaztunk. Az mRNS-ek mérésekor a reverz transzkripció Maxima First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA) felhasználásával történt 20 uL össztérfogatban. A TNF- α mRNS mennyiséget LC480 SyberGreen Master Mix (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) és TNF- α specifikus primer (IDT, Coralville, IA) segítségével mértük. Referenciaként RPLP0 mRNS mennyiséget mértük. Az RT-PCR-eket LightCycler 480 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) típusú géppel végeztük.

MikroRNS célgének keresése in silico, target predikció

Az új-generációs szekvenálással szignifikánsnak talált mikroRNS-ek potenciális célgénjeit a MiRTarBase adatbázis segítségével

határoztuk meg, ezen belül is a szigorúan kísérletes úton validált (Western blot, reporter assay, stb.) célgéneket vettük figyelembe. A nemzetközileg elérhető, nyilvános ArrayExpress adatbázisból kontroll, CD és UC gyermekek biopsziás mintáinak RNAseq adatait elemeztük: E-GEOD-57945 és GSE10616. Az új-generációs szekvenálás során kapott adatokat t-teszttel hasonlítottuk össze, és azokat a géneket vettük figyelembe, amelyek „fold change” értéke $\pm 1,5$ feletti. Az így kapott közös génhalmazt, az IBD-ben jellegzetes mikroRNS-ek IBD-ben releváns célgénjeit tovább elemeztük. A közös génhalmazon Gene Ontology (GO) analízist végeztünk a Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery segítségével. Azokat a GO kategóriákat vettük figyelembe, amelyek p értéke meghaladta a 0,05-t a Benjamini-Hochberg módszer szerinti többszörös korrekciós teszt alapján. A kapott GO kategóriákat tovább szűrtük az evidencia kódjuk alapján, azokat választottuk ki, amelyek kísérletes úton igazoltak. A REVIGO szoftver képes összefoglalni, egységesíteni, csoportba rendezni a GO kategóriákat, egy algoritmus segítségével pedig a funkcionális redundanciát csökkenti a hasonlósági mértékük (Resink) alapján [182]. Az így kapott kapcsolatokat a Cytoscape 3.2.1 szoftver segítségével ábráztuk.

Statisztika

A statisztikai analízishez GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) és MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgium) statisztikai programot használtam. Az adatokat Mann-Whitney U-teszttel, Kruskal-Wallis, ANOVA és Post-Hoc teszttel, illetve Benjamin-Hochberg algoritmussal elemeztük.

Eredmények

Crohn-beteg gyermekek mikroRNS profilja új-generációs szekvenálással

Új-generációs szekvenálással 170 eltérően expresszált mikroRNS-t azonosítottunk CD-s betegek mintáiban. Ezek közül 148 eltért a makroszkóposan gyulladt CD-s mintákban a makroszkóposan ép CD és kontroll mucosához képest. Ezen belül 114 mikroRNS diszregulált a gyulladt CD-s nyálkahártyában a kontroll csoporthoz képest, míg 99 diszregulált az ép CD mintákhoz képest. Összesen 61 mikroRNS mutatott eltérő expressziót a makroszkóposan ép CD biopsziákban a kontroll csoporthoz képest, ezek között 22 olyan mikroRNS-t azonosítottunk, melyek csak ebben a csoportban mutattak eltérő expressziót.

Makroszkóposan gyulladt CD-s régiók mikroRNS mintázata RT-PCR-el

A miR-18a, -21, -31, -99a, -99b, -100, -125a, -126, -142-5p, -146, -150, -185 és -223 expressziója emelkedett a CD-s gyermekek gyulladt mucosájában a kontroll csoporthoz képest. A miR-141 és a -204 szintje csökkent a CD-s gyermekek gyulladt régióiban a makroszkóposan ép és a kontroll csoporthoz képest. A miR-142-3p szintje emelkedett a gyulladt régiókból származó biopsziákban a makroszkóposan ép CD-s biopsziákhoz képest.

Makroszkóposan ép CD-s régiók mikroRNS mintázata RT-PCR-el

A miR-18a, -20a, -21, -31, -99a, -99b, -100, -125a, -126, -142-5p, -146, -185, -204, -221 és -223 expressziója emelkedett a makroszkóposan ép CD-s biopsziás mintákban a kontroll csoporthoz képest, közülük a miR-20a, -204 és -221 csak ebben a csoportban mutatott eltérést a kontroll csoporthoz képest, a makroszkóposan

kóros biopsziákban nem. A miR-142-3p expressziója csökkent a CD-s gyermekek ép nyálkahártyájában a kontroll csoporthoz képest.

Makroszkóposan kóros UC-s régiók mikroRNS mintázata RT-PCR-el

A miR-18a, -21, -31, -99a, -99b, -125a, -126, -142-5p, -146 és -223 expressziója emelkedett az UC-s csoportban a kontroll csoporthoz képest, közülük a miR-31, -125a, -146a és -223 expressziója a CD csoportokhoz képest is emelkedett. A miR-141 és -204 szintje csökkent a gyulladt CD és UC nyálkahártyában a makroszkóposan ép nyálkahártya (CD ép és kontroll) mintákhoz képest.

A mikroRNS-ek biológiai folyamatokban betöltött szerepének vizsgálata

A szekvenálással igazolt, IBD-ben releváns mikroRNS-ek által szabályozott célgéneket összehasonlítottuk nyilvános adatbázisból elérhető CD-s gyermekek biopsziáiból készült teljes transzkriptom szekvenálással kapott IBD-ben releváns génekkel. Az így kapott közös génhalmazt felannotáltuk biológiai funkciók szerint (GO termek). A transzkriptom szekvenálás (E-GEOD-57945) és a mikroRNS szekvenálás célgénjei alapján 126 gént vizsgáltunk tovább. Az „enrichment” analízis 248 GO term kategóriát eredményezett, melyeket további 50 csoportba soroltunk az evidencia kódok alapján. A csoportok 12 fő kategóriába oszthatók. A legjelentősebb csoportok: az apoptózis szabályozása, a hegképződésre adott válasz, a baktériumok elleni védekezés, a sejt migráció és -adhézió, az érújdonképződés, a génexpresszió szabályozása, valamint a sejt-sejt jelátviteli utak szabályozása.

A validált mikroRNS-eknek 64 célgénje mutatott átfedést a gyermekkori CD-s biopsziákból készült teljes transzkriptom szekvenálás génlistájával. Az „enrichment” analízis eredményeként 192 GO kategóriát kaptunk, melyeket 11 főcsoportba osztottunk további elemzéssel.

A colitis ulcerosás gyermekek biopsziáiból készült transzkriptom szekvenálással (GSE10616) 4 gén mutatott átfedést (ABCG2, PHLPP2, ABCB1, RHO) az általunk vizsgált mikroRNS-ekkel (miR-20a, -126, -141, -142 és -223).

A miR-146a, -155 és -122 expressziója CD-s, UC-s és kontroll gyermekek biopsziás mintáiban

A miR-146a és -155 expressziója fokozódott az IBD-s gyermekek gyulladt régiójából vett bélbiopszia mintáiban a kontroll csoporthoz képest az FF és FFPE mintákban. Ugyanakkor a miR-122 expressziója a makroszkóposan ép CD-s biopsziákban mutatott emelkedést a gyulladt UC-s biopsziákhoz (FF) és a kontroll (FFPE és FF) csoporthoz képest.

A TNF- α expresszió CD-s, UC-s és kontroll gyermekek vastagbél biopsziás mintáiban

Ahogy korábban már igazolták, a TNF- α mRNS expressziója emelkedett a CD-s és UC-s biopsziákban a kontroll csoporthoz képest. A CD-s és UC-s minták TNF- α mRNS expressziója között nem volt különbség.

A TNF- α hatása a miR-146a, -155 és -122 expresszióra HT-29 epitél sejteken

HT-29 colon epitél sejtek rekombináns TNF- α kezelése megnövelte a miR-146a és -155 expresszióját, azonban nem befolyásolta a miR-122 szintjét.

Következtetések

Vizsgálataink alapján az alábbi új megállapításokat tehetjük:

1. Új-generációs szekvenálással CD gyermekek biopsziás mintáiban 170 eltérően expresszálódó mikroRNS-t azonosítottunk a kontroll csoporthoz képest, melyek közül 22 mikroRNS a makroszkóposan ép CD és kontroll biopsziák között is eltérést mutatott.
2. A miR-31, -100, -125a, -142-3p, -146a, -150, -185 és -223 CD specifikus markerek lehetnek, amelyek segíthetik a gyermekkori CD és UC differenciálását.
3. A miR-18a, -20a, -31, -100, -185, -204, -221 és -223 expressziója emelkedett CD-s gyermekek ép biopsziás mintáiban a kontroll csoporthoz képest, mely segítheti a makroszkóposan ép nyálkahártya differenciálását.
4. A kapott eredményeinket összevetve a nemzetközi irodalomban megtalálható kutatások alapján elmondhatom, hogy a gyermek és felnőttkori IBD számos hasonlóságot és különbséget mutat. Mindezek az eltérések segíthetik felfedni a felnőtt és gyermekkori IBD patomechanizmusának az eltéréseit.
5. Az új-generációs szekvenálással kapott mikroRNS mintázat célgénjeit tovább elemezve azt kaptuk, hogy a mikroRNS-ek által befolyásolt gének és azok biológiai funkciói kiemelt jelentőségűek a gyulladásos folyamatokban, a fibrózisban, az apoptózis és az angiogenezis szabályozásában, valamint az adott, szituatív mikrobiom kialakításában. Mindezek a biológiai folyamatok részt vesznek az IBD patomechanizmusában, így tovább növelve a mikroRNS-ek szabályozó funkciójának jelentőségét.

6. A konzerválás módja (paraffin vagy fagyasztott minta) nem befolyásolta az általunk vizsgált mikroRNS-ek expressziójának a mértékét (miR-146a, -155 és -122).
7. Az IBD-ben kulcsfontosságú pro-inflammatorikus hatású TNF- α növeli a miR-146a és -155 expresszióját, mely a TNF- α egy eddig ismeretlen hatását tárta fel.

Saját publikációk jegyzéke

1. **Nóra Judit Béres***, Zoltán Kiss*, Zsófia Sztupinszki, Gábor Lendvai, András Arató, Erna Sziksz, Ádám Vannay, Attila J Szabó, Katalin Eszter Müller, Áron Cseh, Kriszta Boros, Gábor Veres: *Altered mucosal expression of microRNAs in pediatric patients with inflammatory bowel disease*, Digestive and Liver Disease, 2017 Apr;49(4):378-387.pii: S1590-8658(16)30861-1. Nóra Judit Béres and Zoltán Kiss are equally contributed first authors. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.022. **IF: 2,719**
2. **Nóra Judit Béres**, Dolóresz Szabó, Dorottya Kocsis, Dániel Szűcs, Zoltán Kiss, Katalin Eszter Müller, Gábor Lendvai, András Kiss, András Arató, Erna Sziksz, Ádám Vannay, Attila J. Szabó, Gábor Veres: *Role of altered expression of miR-146a, miR-155 and miR-122 in pediatric patients with inflammatory bowel disease*; Inflamm Bowel Disease, 2016 Feb; 22(2):327-35. doi:10.1097/MIB.0000000000000687. **IF: 4,358**
3. Dániel Szűcs, **Nóra Judit Béres**, Réka Rokonay, Kriszta Boros, Katalin Borka, Zoltán Kiss, András Arató, Attila J. Szabó, Ádám Vannay, Erna Sziksz, Csaba Berecki and Gábor Veres: *Increased duodenal expression of miR-146a and -155 in pediatric Crohn's disease*, World Journal of Gastroenterology, 2016 July 14; 22(26): 6027-6035, DOI: 10.3748/wjg.v22.i26.6027, ISSN 1007-9327 ISSN 2219-2840 **IF: 2,787**
4. **Béres Nóra Judit**, Kiss Zoltán, Sziksz Erna, Vannay Ádám, Veres Gábor: *A tumor nekrosis faktor- α hatása a gyulladásoos bélbetegségekben releváns mikroRNS-ek expressziójára*, Gyermekgyógyászat 67:(4) pp. 215-220. (2016)
5. **Béres Nóra Judit.**, Szabó Dolóresz, Arató András, Müller Katalin Eszter, Veres Gábor: *Micro-RNS potenciális szerepe a*

kutatásban és a klinikumban; Gyermekgyógyászat, 64:(4) pp. 165-166. (2013)

6. Szűcs Dániel, Várkonyi Ágnes, **Béres Nóra Judit**, Szabó Dolóresz, Boros Kriszta Katinka, Arató András, Veres Gábor: *Mikro-RNS-ek diagnosztikai jelentősége gyulladós bélbetegségben*; Gyermekgyógyászat, 65: (3) pp. 160-165. (2014)
7. Szabó Dolóresz, Arató András, **Béres Nóra Judit**, Veres Gábor: *Epigenetika: a géneken túli öröklődés. Micro RNS, hiszton modifikáció és DNS metiláció*. Gyermekgyógyászat, 2013;64:112-113.

Egyéb publikációk

1. **Nóra Judit Béres**, Erna Sziksz, Ádám Vannay, Dolóresz Szabó, Domonkos Pap, Apor Veres-Székely, András Arató, Attila J. Szabó, Gábor Veres: *Role of the Microbiom in Celiac Disease*; International Journal of Celiac Disease, 2014, Vol. 2, No. 4, 150-153, DOI:10.12691/ijcd-2-4-4
2. Kiss Zoltán, **Beres Nóra Judit**, Sziksz Erna, Tel Bálint, Borka Katalin, Arato András, Szabo Attila J. , Veres Gábor: *Specific MicroRNA Pattern in Colon Tissue of Young Children with Eosinophilic Colitis*. International Journal of Molecular Sciences 18:(5) Paper 1050. (2017), **IF: 3,257**
3. **Béres Nóra Judit dr.**, Sziksz Erna dr., Arató András dr., Veres Gábor dr.: *Széklettranszplantáció a felnőtt- és gyermekgyógyászatban*; Gyermekgyógyászat, 2015, 66. évf., 4. szám, 239-244
4. Sziksz Erna, Pap Domonkos, Lippai Rira, **Béres Nóra Judit**, Fekete Andrea, Szabó Attila J, Vannay Ádám: *Fibrosis Related Inflammatory Mediators: Role of the IL-10 Cytokine Family*;

Mediators of Inflammation. 2015;2015:764641. doi: 10.1155/2015/764641. Epub 2015 Jun 24. Review. **IF: 3,418**

5. Szabó D., Hosszú É, Arató A, Müller KE, **Béres N**, Lakatos PL, Papp M, Dezsőfi A, Szabó AJ, Szűcs D, Veres G.: *Seasonal variability of vitamin D and bone metabolism in infliximab-treated paediatric Crohn's disease*; Digestive and Liver disease, 2015 Aug;47(8):652-7. doi: 10.1016/j.dld.2015.05.006. Epub 2015 May 19. **IF: 2,719**
6. Dorottya Kocsis, Nóra Judit Béres, Gábor Veres, Dolóresz Szabó, Katalin Eszter Müller, András Arató, Márk Juhász: A coeliakia genetikai és epigenetikai vonatkozásai; Orvosi hetilap, 2014, Jan 1;155(3):83-8
7. **Béres Nóra Judit**, Szabó Attila, Veres Gábor: *A gastrointestinalis traktus mikrobiom meghatározása*; Gyermekgyógyászat, 2014, 65. évf., 5. szám, 317-318
8. Kiss Zoltán, **Béres Nóra Judit**, Müller Katalin Eszter, Cseh Áron, Merkely Petra, Arató András, Veres Gábor: *Az eosinophil sejtek szerepe a gastrointestinalis kórképekben I.: Általános jellemzők és terápiás lehetőségek*; Gyermekgyógyászat 66:(6) pp. 363-368. (2015)
9. Tél Bálint , Kiss Zoltán , **Béres Nóra** , Boros Kriszta Katinka , Borka Katalin , Veres Gábor: *Az eosinophil sejtek szerepe a gastrointestinalis kórképekben III.: Eosinophil colitis*; GYERMEKGYÓGYÁSZAT 68:(3) pp. 154-159. (2017)
10. **Béres Nóra**, dr. Müller Katalin Eszter, dr. Veres Gábor: *A csecsemőkori Crohn-betegség diagnosztikus nehézségei - esetismertetés és irodalmi áttekintés*; Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle, 2013

11. Benkő Rita, Masszi Gabriella, Csibi Noémi, Horvath Eszter Mária, Tokes Annamária, **Béres Nóra Judit**, Tarszabo Róbert, Buday Anna, Repas Csaba, Bekesi Gabor, Patocs Attila, Nadasy György László, Hamar Péter, Benyó Zoltán, Varbiro Szabolcs: *Endothelial relaxation mechanisms and nitrosative stress is partly restored by Vitamin D₃ therapy in a rat model of polycystic ovary syndrome*; Life Sci. 2013 Aug 6;93(4):133-8. doi: 10.1016/j.lfs.2013.05.003., **IF: 2,296**

12. Müller Katalin, Szabó Dolóresz, **Béres Nóra**, Boros Krisztina, Veres Gábor: *A csecsemőkori haematochezia*; Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle, 2013, 18. 33-35