A glükokortikoid receptor izoformáinak szerepe a transzkripció szabályozásában

Ph.D. doktori tézisek

Dr. Nagy Zsolt

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Patócs Attila, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Bhattoa Harjit Pál, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Masszi András, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Buzás Edit, az MTA doktora, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Nagy Bálint, az MTA doktora, tudományos főmunkatárs
Dr. Hubina Erika, Ph.D., főorvos

Budapest
2017

Bevezetés

A glükokortikoidok számos élettani folyamatban nélkülözhetetlen szerepet játszanak és a leggyakrabban használt gyulladáscsökkentő gyógyszerek közé tartoznak. Az 1940-es években történt felfedezésük ellenére pontos hatásmechanizmusuk még mindig nem teljesen ismert. Sokáig úgy gondolták, hogy a glükokortikoid hormonok egyetlen nukleáris receptoron, a jól ismert glükokortikoid receptor α-án (GRα) keresztül fejtik ki szerteágazó biológiai hatásukat. Az 1990-es években fedezték fel a GRß izoformát, amely nem képes a glükokortikoid reszponzív szekvenciákat (GRE) tartalmazó gének transzkripcióját indukálni, azonban domináns negatív gátló hatást fejt ki a GRα aktivitásra. Napjainkban a molekuláris biológiai módszerek robbanásszerű fejlődésével a GR család számos új hatása kerül leírásra, melyek révén egyre komplexebb ismeretekkel rendelkezünk a szerteágazó biológiai folyamatokat szabályozó receptor működéséről.

Kutatásomban elsősorban a GR α és ß izoformák géntranszkripcióban betöltött szerepét vizsgáltam molekuláris biológiai módszerekkel. A GRß fokozott expresszióját mutatták ki számos autoimmun megbetegedésben, köztük gyulladásos bélbetegségekben (IBD), amely összefüggést mutatott a szöveti szteroid-rezisztencia kialakulásával. Munkám egyik részében ezért Caco-2 bélhámsejtvonalból létrehozott *in vitro* modell segítségével jellemeztem a GRß szerepét a szteroid rezisztencia kialakulásában, valamint IBD-ben.

A cirkadián óra a környezetünkhöz való ritmikus alkalmazkodást segíti és napszaktól függően számos biológiai folyamatot szabályoz. Majdnem az összes szervünkben megtalálható a perifériás cirkadián óra, amelyet az úgynevezett óragének közel 24 órás oszcillációt biztosító visszacsatolási köre alkot. A glükokortikoidok diurnális elválasztásuknak köszönhetően kiemelt szerepet játszhatnak az óragének szabályozásában. Kevéssé ismert azonban, hogyan befolyásolják a glükokortikoidok az óragének expresszióját, ezért munkám második részében a GR α és ß izoformáknak a perifériás óragénekre gyakorolt szabályozó hatását elemeztem mellékvesekéreg sejtvonalon.

1. Célkitűzések

A glükokortikoidok számos élettani folyamat szabályozásában vesznek rész. Jól ismert hatásaikat elsősorban a GRα izoformán keresztül fejtik ki, azonban a GR számos egyéb izoformája is leírásra került, melyek szerepéről jóval kevesebb ismerettel rendelkezünk. Munkámban egyrészt a GRß izoforma transzkripciós hatását vizsgáltam Caco-2 bélhámsejtvonalban, másrészt a GRα és GRß izoformák szerepét a cirkadián óra gének szabályozásában humán mellékvesekéreg (H295R) sejtvonalban.

1. Tanulmányozni kívántam a GRß fokozott transzkripciójának hatását a munkacsoportunk által létrehozott stabil, a GRß-túltermelő (Caco-2GRß) bélhámsejtvonalban. Arra kerestem a választ, hogy hogyan befolyásolja a fokozott GRß termelődés a géntranszkripciót, illetve milyen szerepet tölt be a glükokortikoid-rezisztencia kialakulásában.
2. Azonosítani a gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegek és egészséges emberek vastagbél biopsziás mintáiból készült microarray vizsgálatok meta-analízisével az IBD-re jellemző génexpressziós eltéréseket.
3. Az IBD-re jellemző génexpressziós eltérések és a GRß túltermelés által szabályozott gének összehasonlításával, bioinformatikai módszerekkel beazonosítani a megváltozott expressziójú gének biológiai funkcióját.
4. Igazolni a perifériás cirkadián óra indukálhatóságát humán mellékvesekéreg (H295R) sejtvonalban.
5. Tanulmányozni a GRα és GRß izoformáknak a perifériás óragének szabályozásában betöltött szerepét H295R sejtvonalban.

2. Módszerek

2.1. Sejttenyészetek

Kísérleteimet Caco-2 és Caco-2GRß bélhám sejtvonalakon, valamint humán mellékvesekéreg karcinóma (H295R) sejtvonalakon végeztem a forgalmazó protokolljainak megfelelően.

2.2. Stabil GRß termelő Caco-2GRß sejtvonal létrehozása

A GRß klónozása a GRα izoformából történt, a közös α-ß régiót célzó szenz oligonukleotid primer és a GRß szekvenciájára specifikus antiszenz primer segítségével. A PCR fragmentumokat pcDNA3.1 vektorokba klónoztuk. A plazmidok bázissorrendjét direkt DNS szekvenálással ellenőriztük. A Caco-2 sejteket FuGene Transzfekciós Reagens használatával GRß-t tartalmazó plazmiddal vagy üres pcDNA3.1 plazmiddal transzfektáltam a gyártó használati utasításainak megfelelően. A klonális szelekció neomycin kezeléssel történt.

2.3. Sejtproliferáció vizsgálata

Caco-2, üres pcDNA3.1 vektort expresszáló Caco-2 (továbbiakban Caco-2pcDNA3.1) és Caco-2GRß sejtekkel a sejtproliferációs vizsgálatot AlamarBlue Proliferation Assay-vel (ThermoFisher Scientific, Waltham, USA) végeztem a gyártó utasításainak megfelelően, legalább hét párhuzamos biológiai mintán. A fluoreszcenciát a megadott időpontokban Varioskan Multimode Reader (ThermoFisher Scientific) készüléken mértem.

2.4. Immuncitokémia

A Caco-2 és Caco-2GRß sejteket 4 órán keresztül 100nmol DEX-zal vagy vivőanyaggal kezeltem. A fixálási és mosási eljárásokat követően a mintákat GRß elleni elsődleges antitesttel (PA3-514, ThermoFisher Scientific) inkubáltam. A GRß és a sejtmag jelölése Alexa Fluor 488 konjugált anti-nyúl másodlagos antitesttel és 4',6-diamidino-2-phenylindollal (DAPI-val) történt. A mikroszkópos képeket ImageJ program segítségével kvantifikáltam.

2.5. Luciferáz riporter assay

A Caco-2 és Caco2GRß sejteket pGRE-SEAP riporter vektorral (Clontech, Mountain View, USA) és pGL3 kontroll plazmiddal ko-transzfektáltam, FuGene6 transzfekciós reagens (Promega, Madison, USA) segítségével. A mért SEAP aktivitást a transzfekciós kontrollként használt pGL3 firefly luciferáz (Promega) értékekre normalizáltam. A méréseket Appliskan Microplate Reader készüléken végeztem, minden kísérletet legalább 3 párhuzamos mintán és a méréseket 6 alkalommal ismételtem.

2.1.6. Valós idejű PCR

Teljes RNS izolálás RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Németország) segítségével történt a gyártó utasításainak megfelelően. A reverz transzkripciót 1µg RNS-ből végeztem Superscript VILO Reverse Transcriptase Kit (LifeTechnologies), vagy Superscript III Reverese Transcriptase Kit (LifeTechnologies) használatával. A kvantitatív valós idejű PCR (qRT-PCR) méréseket előre megtervezett TaqMan Gén Expressiós Array kártya használatával ABI PRISM 7900HT (Applied Biosystems, Carlsbad, USA) készüléken vagy egyedi TaqMan gén expressziós assayek használatával 7500 Fast Real-Time PCR rendszeren (Applied Biosystem) történtek a gyártó protokolljának megfelelően.

2.1.7. Microarray kísérletek

Caco-2 és Caco-2GRß sejteket 100 nmol DEX-zal vagy vivőanyaggal 8 órát kezeltem. A mintákból RNS izolálást követően a teljes genom mRNS expresszió mérése Agilent44K cDNS microarray-en történt. A méréseket és az eredmények értékelését Agilent DNA Microarray Scanner and Feature Extraction 9.5.3. programmal végeztem. A microarray adatok további feldolgozása Genespring GX 12.5 program segítségével gyári beállítások mellett történt.

2.1.8. Elérhető microarray alapú génexpresszió adatok meta-analízise

A Gene Expression Omnibus (GEO) és ArrayExpress online adatbázisokba feltöltött, azonos microarray platformon (Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0.) készült microarray adatokat használtam fel. Összesen 245 microarray mintát vizsgáltam

Genespring Gx 12.5. programmal, amelyekből 40 egészséges kontroll vastagbél; 114 Crohn betegből és 91 colitis ulcerosa betegből származó minta volt

2.1.9. Pathomechanizmus és útvonalelemzés

A Caco-2GRß sejtek és Caco-2 sejtek között, valamint a Crohn-betegség és a kontroll vastagbél minták között eltérően expresszálódó géneket, illetve a mindkét csoportban közösen eltérően expresszálódó gének biológiai funkcióját az Ingenuity Pathway Analysis (IPA) programban (www.ingenuity.com) (Qiagen) vizsgáltam.

2. 1.10. Cirkadián kísérletek

H295R sejteket szérum sokk kísérletekben 24 órás szérum éheztetést követően 30% Nu-szérumot tartalmazó tápfolyadékban inkubáltam 2 órán keresztül. A GRα kísérletekben a sejteket 24 órás szérum éheztetést követően aktív szénen átszűrt tápfolyadékba helyeztem és vivőanyaggal (0,01% etanol), 100nmol DEX-zal, 1µmol RU486-tal vagy 100nmol DEX és 1µmol RU486 kombinációjával kezeltem. Néhány kísérletben a H295R sejteket szérum éheztetést követően vagy anélkül vivőanyaggal (0,01% etanol), metyraponnal (100µmol) vagy metyrapon (100µmol) és RU486 (1µmol) kombinációjával kezeltem.

2.1.11. Tranziens GRß transzfekció

H295R sejteket kontrollként üres pcDNA3.1 vektorral vagy GRß-pcDNA3.1 (GRß) plazmiddal transzfektáltam egy éjszakán át Lipofectamine3000 reagens (LifeTechnologies) használatával. Ezt követően a tápfolyadékot aktív szén szűrt Nu-szérumot tartalmazó tápra cseréltem, majd 24 órás inkubálást követően vivőanyaggal vagy DEX-nal kezeltem 6 órán keresztül. A sejteket összességében 48 órával a transzfekció után gyűjtöttem be.

2.1.12. Statisztikai módszerek

Az immuncitokémia, a proliferációs assay, és a qRT-PCR eredményeinek értékeléséhez párosítatlan Student's t-tesztet használtam, SPSS Statistics 20.0 (IBM) program segítségével. A microarray adatokat Genespring GX 12.5 programmal értékeltem ki. A csoportok között eltérően expresszálódó gének azonosításához kétutas ANOVA-t követően Tukey's post hoc tesztet, illetve Benjamini-Hochberg többszörös korrekciót használtam. A fold change szűrőt minden összehasonlításban legalább kétszeres expressziós különbséget megjelenítő értékre

állítottam be. A cirkadián kísérletekben az egyes csoportokban a ritmikus génexpressziót először ANOVA-val vizsgáltam, hogy kizárjuk a véletlenszerű oszcillációt, majd ezt követően cosinor módszerrel elemeztem a ritmicitást. A cosinor analízis egy online elérhető programmal történt (http://www.circadian.org). A $p<0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.

3. Eredmények

3.1 A GRß izoforma vizsgálata gyulladásos bélbetegségekben (IBD)

3.1.1. A GRß izoformát stabilan túltermelő bélhám sejtvonal (Caco-2GRß) jellemzői

Caco-2 sejtekben a GRß izoforma igen kis mennyiségben expresszálódik. GRß-t termelő plazmiddal történt stabil transzfekciót követően a Caco-2GRß sejtekben a GRß mRNS szint valamint a GRß fehérje is intenzívebben expresszálódott a Caco-2 sejtekhez képest. Immuncitokémiával történt festést követően a sejten belül a GRß fehérje elsősorban a sejtmagon belül helyezkedett el, de a sejtplazmában is kimutatható volt. A GRß fokozott termelésének hatására a sejtek alakja is megváltozott, valamint érdekes módon a GRß expresszáló sejtek szignifikánsan lassabban szaporodtak, mind az alap Caco-2 sejthez, mind az üres vektorral transzfektált Caco-2pcDNA3.1 sejtekhez képest.

3.1.2. A GRß izoforma vizsgálata a géntranszkripció szabályozásában

Teljes genom microarray vizsgálat alapján Caco-2 sejtekben a DEX kezelés 116 gén expresszióját változtatta meg (47 gén alul- és 69 gén felülexpresszálódott), míg Caco-2GRß sejtekben mindössze 12 gén expressziója változott (5 gén alul- és 7 gén felülexpresszálódott). A sejtvonalakat GRE–SEAP riporter vektorral történő transzfektálást követően a GRß izoformát fokozottan termelő sejtekben DEX hatására szignifikánsan alacsonyabb mértékben növekedett a SEAP aktivitás a kontroll csoporthoz képest. A GRß túltermelés mindezek alapján a sejtvonalat érzéketlenné változtatta a glükokortikoidokkal szemben.

A Caco-2 és Caco-2GRß sejtvonalak microarray vizsgálatának eredményeit összehasonlítva a GRß túltermelés következtében 852 gén expressziója változott meg (196 alul- és 656 felülexpresszálódott). Érdekes módon a GRß overexpressziója számos olyan gén transzkripcióját is befolyásolta, amely Caco-2 sejtekben DEX kezelést követően nem változott. A GRß túltermelés következtében felülexpresszálódó gének között azonosítottam az apoptózis szabályozásában (*BCL2, CASP1*), a metabolizmusban (*CPE, NNMT, LARGE, PAH, SLC26A9*), az immun- és a gyulladásos válaszban (*IL1RAP, SAMD9, DEFB1*), a szignáltranszdukcióban (*RHOBTB1, RICH2, TGFB2*), a transzkripció vagy RNS érés szabályozásában (*RBMS3, SATB1*) és a sejtmátrix kialakításában (*VIM, CDH6, SPP1,*

SPARC, COL4A6) szerepet játszó géneket. Az alulexpresszálódó gének között az immunválaszban (*CXCL1, CXCL2, CXCL3*), transzkripcióban (*NFIA, RPL39L*), metabolizmusban (*PDE4A*) és a jelátviteli utakban (*SAMD1, S100P, SSTR1*) szerepet játszó géneket azonosítottam

3.1.3. Az IBD-ben eltérően expresszálódó és a GRß által szabályozott gének azonosítása és funkcionális vizsgálata

Az IBD-ben eltérően expresszálódó gének meta-analízise során 8 különböző tanulmány összesen 245 microarray vizsgálatának adatait elemeztem. Vizsgálatom során a Crohn betegek és egészségesek mintáinak összehasonlítása után 737, míg colitis ulcerosa és az egészségesek között 838 eltérően expresszálódó gént találtam. Az egészségesek és a Crohn betegek között, valamint a Caco-2 és Caco-2GRß sejtvonalak között eltérően expresszálódó gének összehasonlításával összesen 64 azonos irányban változó gént (55 felülexpresszálódó és 9 alulexpresszálódó) sikerült azonosítanom. Érdekes módon további 28 olyan gént is találtam, amely az összehasonlításban ellentétes irányban változott.

A Caco2-GRß sejtekben és Crohn betegségben közösen változó gének funkcionális analízise alapján a „sejt-sejt jelátvitel és interakció", a „sejtmozgás" valamint a „sejt növekedés és proliferáció" kategóriákon belül elsősorban a tumorsejtek adhéziója, a sejtmigráció és a sejtproliferáció folyamatai érintettek. A GRß által szabályozott sejtadhézióban, sejtmigrációban és sejtproliferációban szerepet játszó gének közül a Caco-2GRß sejtekben szignifikánsan magasabb volt az *SPP1, CHI3L1, VIM, CASP1* és *S100P* expressziója, míg az *SSTR1* expresszió alacsonyabb volt az alap Caco-2 sejtekhez képest.

3.2. A GR izoformák vizsgálata a perifériás cirkadián óra szabályozásában

3.2.1. A szérum sokk szinkronizáló hatásának vizsgálata H295R sejtvonalon

Szérum sokk alkalmazásával a H295R sejteket szinkronizáltam, majd a cosinor analízist követően 4 óragén (*PER1, PER2, REV-ERBα* és *ARNTL)* ritmikus expresszióját sikerült igazolnom.

3.2.2 Az óragének GRα függő transzkripciós szabályozása és az elsődleges GRα célpontok azonosítása H295R sejtekben

Kísérleteim során megerősítettem, hogy a teljes *GR* expesszálódik a H295R sejtekben. Azoknak az óragéneknek az expressziója, amelyek a GRα közvetlen célpontjai, már a GRα aktivációt követő rövid időn belül megváltozik. A glükokortikoidok perifériás óragének transzkripciójára gyakorolt direkt hatását vizsgálva 2 órás DEX kezelést követően az egyidejű RU486 kezelés alapján a *PER1, PER2* és *CRY1* gének GRα-függő módon indukálódtak. A *PER1* és *PER2* expresszió a DEX kezelést követő 12 órán keresztül folyamatosan megemelkedett a kontroll csoporthoz képest (kivéve a *PER2* esetében 6 óránál), ugyanakkor az egyidejű RU486 kezelés kivédte a DEX hatását. A DEX kezelést követő 4 és 12 órás időpontokban a *CRY1* expresszió magasabb volt a kontroll csoporthoz képes, melyet az egyidejű RU486 kezelés kivédett. DEX kezelés gátolta a *REV-ERBα* expressziót 6 és 12 óra között, ugyanakkor ezt a hatást az egyidejű RU486 kezelés megelőzte.

3.2.3. Az óragének transzkripciós ritmusának vizsgálata H295R sejtekben

A cosinor vizsgálat eredménye alapján a kontroll csoportban a *PER1, PER2, CRY1* és *ARNTL* gének expressziója ritmikus oszcillációt mutatott. DEX kezelés megszakította a *PER1* és *CRY1* expresszió ritmusát, ugyanakkor a kezelés hatására a *REV-ERBα* transzkripció ritmikussá vált, valamint a *PER2* oszcillláció fázisa eltolódott. A sejteket nem specifikus GR antagonista RU486-tal történő kezelést követően a *PER1, PER2, CRY1* és *ARNTL* gének kontroll csoportban észlelt ritmusa megszűnt, ugyanakkor érdekes módon megjelent a *REV-ERBα* ritmikus expressziója.

3.2.4. A GRß túltermelés hatása az óragének transzkripciójára

H295R sejteket GRß-t expresszáló vagy üres plazmiddal transzfektáltam, majd 6 órán keresztül DEX-zal vagy vivőanyaggal kezeltem. A GRß túltermelés önmagában nem befolyásolta a vizsgált óragének expresszióját. DEX hatására a várakozásoknak megfelelően szignifikánsan emelkedett a *PER1* és *PER2* gének transzkripciója, míg csökkent a *REV-ERBα* gén transzkripciója az üres vektorral transzfektált sejtekben. A GRß túltermelés kivédte a GRα aktivációt követő *REV-ERBα* szuppressziót, ugyanakkor nem befolyásolta a *PER1* és *PER2* gének GRα aktivációt követő indukcióját.

3.2.5. A H295R sejtek által termelt szteroidok nem befolyásolják a *PER1* gén indukcióját

Vizsgálataink felvetették, hogy a H295R sejtek által termelt szteroidok elegendőek lehetnek az óragének ritmikus expressziójának indukálásához. Szérum éheztetést követően 100 μM metyrapon hozzáadásával a H295R sejtek felülúszójában folyadék kromatográfia tandem tömegspektrometria alapján a kortizol és tesztoszteron koncentrációk a kimutathatósági határ alá csökkentek, míg a progeszteron a kimutathatósági határon volt. A hormonszintézis gátlása ellenére azonban a *PER1* expresszió továbbra is indukálódott, ezért a kísérleteket megismételtük és a metyrapon mellett RU486-ot is adtunk a sejtekhez, mely sikeresen kivédte a *PER1* indukcióját. Ugyanakkor, ha a kísérletek előtt a sejteken nem alkalmaztunk szérum éheztetést, a *PER1* oszcilláció nem volt kimutatható. Mindezek alapján a kontroll csoportban a *PER1* gén ritmikus expressziója feltehetően a szérum éheztetés következményeként indukálódott a kontroll csoportban.

4. Következtetések

A GRα és GRß izoformák transzkripciós szabályozó hatásának vizsgálata során, kísérleteimből az alábbi következtetések vonhatók le:

1. A Caco-2GRß sejtvonal alkalmas a GRß túltermelés hatására kialakuló glükokortikoid-rezisztencia további vizsgálatára. Korábbi irodalmi adatok és saját vizsgálataim alapján a GRß izoforma GRα antagonista funkciója állhat a glükokortikoid-inszenzitivitás kialakulásának hátterében.

2. A GRß génspecifikus módon a GRα-val azonos irányban vagy ellentétesen is, és a GRα-tól függetlenül, önállóan is képes a géntranszkripció szabályozására.

3. A GRß túltermelés számos olyan gén transzkripcióját szabályozta, melyek az IBD-ben szenvedő betegek bélhámszövetében az egészségesekéhez képest is eltérően expresszálódtak. Funkcionális elemzés során ezek a közös gének a sejtszaporodásban, a sejtmigrációban és a sejt-sejt interakcióban vesznek részt. Ezek a folyamatok fontos szerepet játszanak a bélhámszövet ép barrier funkciójának fenntartásában.

4. A GRß izoforma túltermelése morfológiai változásokat idézett elő a sejtekben és csökkentette azok proliferációs aktivitását. A GRß sejtproliferációt gátló hatásának hátterében számos, a sejt növekedésben és proliferációban szerepet játszó gének GRß hatására megváltozott transzkripciója állhat. Mindezek felvetik, hogy a GRß izoformának a sejtszaporodás gátlásán keresztül potenciális tumorszuppresszor szerepe is lehet. Ez a hipotézis azonban még további vizsgálatokat igényel, melyet a munkacsoportunk a későbbiekben tovább szeretne vizsgálni.

5. A perifériás cirkadián óra indukálható H295R sejtekben. A ritmus kialakításában a szérum sokk/szérum éheztetés alkalmazásának volt szerepe, a H295R sejtek endogén kortizol, tesztoszteron és progeszteron termelése nem volt hatással a ritmus kialakítására.

6. A GRα izoforma egyidejűleg, közvetlenül több óragén transzkripcióját is befolyásolta. A GRα aktivációt követően a *PER1*, *PER2* és *CRY1* gének stimulálódnak, míg a *REV-ERBα* gén expressziója gátolt. A GRß izoforma önmagában nem befolyásolta az óragének transzkripcióját, azonban feltételezhetően GRα antagonista hatásának következtében, a *REV-ERBα*-án keresztül megváltoztatja a glükokortikoidok óragéneket szabályozó hatását.

5. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájához kapcsolódó saját publikációk jegyzéke:

Nagy Z, Acs B, Butz H, Feldman K, Marta A, Szabo PM, Baghy K, Pazmany T, Racz, K, Liko I, Patocs A. Overexpression of GRß in colonic mucosal cell line partly reflects altered gene expression in colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. (2016) ***J. Steroid Biochem. Mol. Biol***. 155:76–84 **IF: 3,98**

Nagy Z, Marta A, Butz H, Liko I, Racz K, Patocs A. Modulation of the circadian clock by glucocorticoid receptor isoforms in the H295R cell line. (2016)
Steroids 116:20-27 **IF:2,51**

Nagy Zs, Rácz K, Patócs A. A perifériás cirkadián órák jelentősége az anyagcserezavarok kialakulásában. (2014)
Magyar Belorvosi Archívum 67(6): 374-380

Szappanos A, **Nagy Z**, Kovács B, Poór G, Tóth M, Rácz K, Kiss E, Patócs A. Tissue-Specific Glucocorticoid Signaling May Determine The Resistance Against Glucocorticoids In Autoimmune Diseases. (2015)
Curr Med Chem. 22(9): 1126-1135 **IF:3,45**

Az értekezés témájához nem kapcsolódó saját publikációk jegyzéke:

Igaz I, Nyírő G, Nagy Z, Butz H, **Nagy Z**, Perge P, Sahin P, Tóth M, Rácz K, Igaz P, Patócs A. Analysis of Circulating MicroRNAs In Vivo following Administration of Dexamethasone and Adrenocorticotropin. (2015)
Int J Endocrinol. 2015:589230 **IF:2,37**

Kacso G, Ravasz D, Doczi J, Nemeth B, Madgar O, Saada A, Ilin P, Miller C, Ostergaard E, Iordanov I, Adams D, Vargedo Z, Araki M, Araki K, Nakahara M, Ito H, Gal A, Molnar MJ, **Nagy Z**, Patocs A, Adam-Vizi V, Chinopoulos C: Two transgenic mouse models for beta subunit components of succinate-CoA ligase yielding pleiotropic metabolic alterations. (2016)
Biochem J 473(20):3463-3485 **IF:3,56**

.