

Fibrózis és tumorképződés jelátviteli folyamatainak morfológiai nyomonkövethetősége

Doktori tézisek

Dr. Fintha Attila

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Sebe Attila, Ph.D., tudományos munkatárs

Hivatalos bírálók: Prof. Dr. Iványi Béla, MTA doktora, egyetemi tanár
Dr. Wágner László, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga bizottság elnöke: Prof. Dr. Reusz György,
MTA doktora, egyetemi tanár

Komplex vizsga bizottság tagjai: Dr. Lengyel Zoltán, Ph.D.,
osztályvezető főorvos
Dr. Sebestyén Anna, Ph.D.,
tudományos főmunkatárs

Budapest
2017

1 Bevezetés

A leggyakoribb 21. századi megbetegedések egyike a krónikus vesebetegség. A várható élettartam növekedése, valamint vesekárosodással társuló megbetegedések és elváltozások (cukorbetegség, magasvérnyomás betegség, magas vérsírkoncentráció) végállapotú veseelégtelenség kialakulásához vezethetnek.

A krónikus vesebetegség 2002-ben az egyesült államokbeli National Kidney Foundation által megfogalmazott definíciója alapján “különböző okok miatt létrejövő, minimum 3 hónapja fennálló strukturális és/vagy funkcionális vesekárosodás”. A definíciót a magyar veseegógyászati szakmai szervezetek is elfogadták és honosították.

A világ számos pontján végeztek felmérést a krónikus vesebetegség előfordulásának megállapítására, mindezek alapján a lakosság 10-16%-a tekinthető krónikus vesebetegnek.

A krónikus vesebetegek számának folyamatos növekedése miatt a vesekárosodás kialakulásának vizsgálata, a molekuláris és sejtszintű folyamatainak feltárása különösen fontos, és ennek elsődleges célja a vesebetegségek megelőzése. Sajnos jelenleg nem áll rendelkezésre olyan specifikus gyógyszer, amely a károsodott vese struktúráját eredeti állapotába visszaállítaná. Gyógyító eszköztárunkban jelenleg a vesekárosodás morfológiai megjelenéseként látható fibrózis folyamatának lassítását elősegítő gyógyszeres hatóanyagok vannak, amelyek elsősorban vérnyomáscsökkentő hatásúak. Ezen gyógyszerek elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működését gátló hatóanyagok csoportjába tartoznak. A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek egyelőre széles spektrumú hatással bírnak, és ennek következtében az esetleges mellékhatások is számottevőek lehetnek. A specifikusabb gyógyszerek kifejlesztéséhez a vesefibrózis folyamatának sokkal pontosabb megértése szükséges, ez alapozhatja meg az eddigieknél célzottabb gyógyszerek kifejlesztését, és a pontos terápia tervezését és alkalmazását.

Munkacsoportunk az elmúlt években a vesefibrózis kialakulásában résztvevő egyes jelátviteli molekulák intracelluláris szerepét vizsgálta, dolgozatomban ezen munkánk eredményeit foglalom össze.

2 Célkitűzések

A vesefibrózis kialakulását és az EMT folyamatát szabályozó tényezők ismerete, valamint a SCAI fehérje MRTF transzkripciós kofaktor aktivitását befolyásoló hatásának újabb adatai vezettek azon kérdéshez, hogy a SCAI fehérje milyen módon szabályozza az α -SMA expressziót és az EMT folyamatát. Emellett a vesefibrózis progressziójához és az ECM homeosztázis károsodásához vezető folyamatok közül a PAI-1 fehérje szerepének vizsgálatát tűztük ki célul. Vizsgálni kívántuk azt is, hogy a SCAI fehérje in vitro körülmények között már részben leírt tumorigenezisben betöltött szerepe megerősíthető-e további kísérletes körülmények között, elsősorban humán szövetminták vizsgálatával.

Munkám során a következő hipotéziseket állítottam fel:

1. A vesefibrózis folyamatában különböző gének (SCAI, PAI) expressziójának változása figyelhető meg, és ezek által termelt fehérjék kimutathatóak állati és humán sejtekben, szövetekben.
2. Az α -SMA és a PAI-1, mint az EMT és a vesefibrózis markerei, számos jelátviteli mechanizmus által szabályozottak, munkám során újabb jelátviteli mechanizmusok részleteit kívántam vizsgálni.
3. A vesefibrózis folyamatában leírt SCAI-hoz kapcsolódó folyamatok humán vesedaganatokban is szerepet játszhatnak, és vizsgálni kívántam, hogy a SCAI expresszió csökkenése mennyire általános különböző tumorokban.

A hipotézisek alapján az alábbi kérdéseket fogalmaztam meg:

1. Milyen hatással van az EMT-re a SCAI fehérje különböző állati és humán sejt típusokban és szövetekben?
2. Kimutatható-e a SCAI fehérje humán rosszindulatú daganatos szövetekben, és milyen szerepet játszik a daganatok kialakulásában?
3. Milyen hatással van a renin-angiotenzin rendszerhez tartozó AngII az ECM homeosztázisban szerepet játszó PAI-1 mennyiségnek szabályozására?

3 Módszerek

3.1 Sejtkultúra

A C14 klónszámú, nyúl angiotenzin II 1-es típusú receptorát stabilan expresszáló sertés proximális tubuláris epitél sejtek (LLC-PK₁/AT₁) Dr. R. Harris ajándéka volt. A mIMCD-3 vese medulláris gyűjtőcsatorna sejtek at ATCC-től származnak (ATCC, Manassas, VA, USA).

3.2 TGF- β 1 transzgenikus egértörzs

CBA.B6-Alb/TGF- β 1(cys223,225ser) transzgenikus egértörzs Dr. S.S. Thorgeirsson ajándéka volt. Az egerek csíramentes környezetben nevelkedtek a Semmelweis Egyetem NET GMO részlegében, 10 óra / 14 óra világos és sötét ciklusban. Az egerek rágcsáló tápanyagot kaptak, és ivóvízhez szabad hozzáféréssel rendelkeztek. Valamennyi állatkísérlethez a Semmelweis Egyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottság adott engedélyt (XIV-I-001/2146-4/2012), és az állatokkal kapcsolatos tevékenységek összhangban voltak a National Institute of Health (NIH, USA) laboratóriumi állatokra vonatkozó ajánlásaival és előirataival.

3.3 Tranziens transzfekció és luciferáz promóter aktivitás mérés

Az α -SMA promóter aktivitás mérésével járó kísérletekben 6 csészés lemezen növesztett sejtkultúrát majdnem teljes, vagy teljes konfluenciánál FuGene 6 (Roche, Mannheim, Németország) reagenssel transzfektáltuk. A luciferáz aktivitást a Dual-Luciferase Reporter Assay Kittel mértük meg (Promega, Madison, WI, USA) egy Viktor X3 2030 Multilabel Plate Reader (PerkinElmer, Waltham, MA, USA) eszközön. Belső kontrollként a Renilla luciferázt használtuk. A PAI-1 promóter aktivitás mérésével járó kísérletekben az 50%-os konfluenciát elért, 60 mm-es csészén növesztett LLC-PK₁/AT₁ sejteket kalcium-foszfát precipitációs módszerrel transzfektáltuk.

3.4 Immunfluorescens mikroszkópia

A sejteket steril 8 rekeszes Nuc Lab-Tek II Chambered Coverglass (Nalge Nunc International, Rochester, NY, USA) tárgylemezen növesztettük, majd 4 % paraformaldehidet tartalmazó Dulbecco modifikált PBS-ben (DPBS) fixáltuk, majd permeabilizáltuk, blokkoltuk és a primér antitestekkel inkubáltuk. Alapos mosás után a megfelelő, fluoroforral konjugált másodlagos antitestekkel inkubáltuk. A sejtmagokat DAPI-val vizualizáltuk (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). A sejteket tartalmazó lemezeket üveg tárgylemezre helyeztük, közöttük Fluorescence Mounting Medium (Dako, Glostrup, Dánia) volt. A sejteket Olympus FV500-IX konfokális lézer scanning mikroszkóppal (Olympus Optical Co. Europe, Hamburg, Németország) vizsgáltuk.

3.5 Humán szövetminták immunhisztokémiai vizsgálata

A SCAI fehérje expressziós mintázatának vizsgálatához formalin fixált, paraffinban ágyazott szövetmintákat használtunk, amelyeket a Semmeweis Egyetem 2. számú Pathologiai Intézet szövettani archívumából válogattunk. Munkánkhoz a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottságától TUKEB 5/2011. számon és IKEB 2017/2011 számon kaptunk etikai engedélyt. A szövetminták a szövettani feldolgozás kezdetén 4%-os semleges puffert formalinban 24 órát fixálódtak. A szövetminták paraffinba ágyazását követően 3-4 µM vastag szeletek készültek. Az antigén feltárását, blokkolást követően elsődleges antitestként a SCAI antitestet használtuk, ezt követően Supersensitive Rabbit link-et (BG-HK336-9R, Supersensitive Link, Biogenex, Fremont, Ca, USA) és alkalikus foszfatáz konjugált streptavidint (Biogenex, Fremont, Ca, USA) alkalmaztunk. Az előhívást Dako Liquid Permanent Red (K064011, Dako, Glostrup, Dánia) alkalmazásával végeztük. A sejtmagokat Mayer hematoxilin oldattal (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) festettük.

A veséből származó szövettani metszeteket Leica DMR HC (Leica Microsystems, Wetzlar, Németország) fénymikroszkóppal vizsgáltuk. A vastagbélből származó szövettani metszeteket Panoramic P250 metszet szkennelvel 40x objektívvel és Hitachi kamerával beszkeneltük (3DHistech Kft, Budapest, Magyarország), majd a Panoramic Viewer programban a tumormentes nyálkahártya és a tumor területének kézi kijelölését követően a NuclearQuant modullal értékeltük a sejtmagbeli

jelintenzitást. Módosított Histo-score (H-score, Hirsch-score) értéket számoltunk 4 osztatú skálán (0: nincs jel, 1: gyenge jel, 2: közepes jel, 3: erős jel), így az H-score értékek 0 és 300 közöttiek lehetnek.

3.6 Kvantitatív RT-PCR mérés

Kvantitatív RT-PCR (RT-qPCR) mérés során mIMCD-3 sejtekből teljes RNS-t izoláltunk TRIzol (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) oldattal a gyártó előiratának megfelelően. A TGF- β 1 transzgenikus egérből származó veséből 100 mg homogenizált vese szövetállományt használtunk, majd teljes RNS-t izoláltunk SV Total RNA Kit használatával (Promega, Madison, WI, USA). Ezt követően mindkét kísérletsorozatban összesen 2 μ g RNS-t reverz transzkripció útján cDNS-sé írtunk át High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit-tel (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), random primerek használatával. Az átlagos értéket a következő formulával fejeztük ki: $2^{-\Delta\Delta C_t}$. Kísérletenként 3 párhuzamos mérést végeztünk, és a méréseket további két alkalommal megismételtük.

3.7 Gén microarray adatelemzés

A gén expressziós adatsorokat a National Cancer for Biotechnology Information (NCBI) Gene Expression Omnibus (GEO) adatbázisából töltöttük le.

Az adatsorok mintacsoportjainak SCAI mRNS normalizált expressziós értékeit hasonlítottuk össze egymással.

3.8 Statisztikai elemzés

A promoteres kísérletek esetében a statisztikai elemzések során Student t-próbát és 1-utas ANOVA-t használtunk.

Az emlő és vastagbél expressziós adatbázisok adatainak elemzésekor Kruskal-Wallis és Dunn's multiple comparison tesztet használtunk.

A TGF- β 1 transzgenikus egérmódelnél Mann-Whitney U-tesztet használtunk.

4 Eredmények

4.1 A SCAI fehérje hatása az EMT folyamatában állati és humán sejttypusokban és szövetekben

4.1.1 A SCAI fehérje kifejeződése az LLC-PK₁/AT₁ sejtekben

Az LLC-PK₁/AT₁ sejtek által termelt endogén SCAI, valamint a GFP-hez kötött SCAI is a sejtmagban volt elsősorban megfigyelhető, a citoplazmatikus kifejeződés nem volt számottevő.

4.1.2 A SCAI fehérje gátolja a TGF-β1 által indukált α-SMA promóter aktivitás fokozódást

A SCAI gén kotranszfekciója és a fehérje expressziója a TGF-β1 által indukált α-SMA promóter aktivitás fokozódásra gátló hatással volt (relatív promóter aktivitás: $4,96 \pm 0,33$ vs $2,31 \pm 0,13$, $p < 0,05$).

4.1.3 SCAI fehérje gátolja a sejt-kapcsoló struktúrák szétesése által indukált α-SMA promóter aktivitás fokozódást

LLC-PK₁/AT₁ sejtekben az GFP-SCAI overexpresszió az sejt-sejt kontaktusok szétesése által indukált α-SMA promóter aktivitás növekedést mintegy 25%-kal csökkentette (relatív promóter aktivitás: $8,57 \pm 0,31$ vs. $6,18 \pm 0,35$), ami arra utal, hogy a SCAI fehérje által kiváltott gátló hatás mellett egyéb, SCAI fehérje által nem befolyásolt szignál utak is szerepet játszanak a kalcium megvonás által elindított intracelluláris jelátviteli utakban. GFP-SCAIΔnt fehérje jelenléte nem csökkentette az α-SMA promóter aktivitását (relatív promóter aktivitás: $8,57 \pm 0,31$ vs. $10,02 \pm 0,41$)

4.1.4 TGF-β1 hatására LLC-PK₁/AT₁ sejtekben termelődő α-SMA fehérje mennyisége csökken SCAI fehérje jelenlétében

A korábbi vizsgálatok tapasztalata alapján TGF-β1 kezelés hatására az LLC-PK₁/AT₁ sejtek mintegy 20-22%-os arányában látható α-SMA termelődés. A GFP-SCAI-val

transzfektált és TGF- β 1-gyel kezelt sejtek kevesebb mint 2%-ban volt látható α -SMA expresszió.

4.1.5 SCAI mRNS mennyisége csökken mIMCD-3 sejtekben TGF- β 1 kezelés hatására

mIMCD-3 egér vese medulláris gyűjtőcsatorna sejtekben 12 órás TGF- β 1 kezelést követően a GAPDH-hoz normalizált SCAI mRNS expresszió szignifikáns módon csökkent ($0,92 \pm 0,05$ vs $0,58 \pm 0,02$ $p < 0,01$)

4.1.6 SCAI mRNS expressziója csökken veseszövetben TGF- β 1 transzgenikus egérmodellben

14 napos TGF- β 1 transzgenikus egerek veséjében a SCAI mRNS mennyisége szignifikánsan csökkent a 14 napos normál egér veseszövetéhez képest.

4.2 A SCAI fehérje humán daganatmentes és rosszindulatú daganatos szövetekben, és a SCAI fehérje szerepe egyes daganatok kialakulásában

4.2.1 SCAI fehérje kimutatható különböző életkorú humán daganatmentes vesében

Egészséges veseszövetben SCAI fehérje kimutatható volt már a 20. terhességi héten a magzati vesében a glomerularis és tubuláris epitelsejtek sejtmagjaiban is. Fiatal gyermekkori időszakból származó szövetmintában ugyancsak intenzív sejtmagi SCAI mutatható ki a glomerularusban a mezangiális sejtekben, valamint podocitákban is. Felnőtt vesében elsősorban a proximális tubuláris epitelsejtekben van sejtmagi SCAI jelölődés. Az erekben az endotelsejtekben jelentős, míg az erek simaizomsejteiben csekély mértékű SCAI festődést észleltünk. Ezzel szemben a SCAI fehérje kis mennyiségben van jelen humán daganatmentes fibrotikus veseszövetben, a felszaporodott kötőszövetet tartalmazó intersticiumban SCAI-t nem expresszáló sejtes elemek jellemzőek, míg a megmaradt tubuláris sejtekben jelentősen csökkent a SCAI expresszió.

4.2.2 A SCAI fehérje kimutatható a vese egyes malignus daganataiban

Fuhrman grade III differenciáltságú világossejtes veserákban SCAI expresszió nem volt kimutatható, blasztéma túlsúlyos Wilms tumorban igazolódott daganatban jelentős sejtmagi SCAI jelölődés volt látható (magas rizikójú Wilms tumor).

4.2.3 SCAI gén mRNS expresszió csökken az emlő malignus daganataiban génextpressziós adatbázis adatai alapján

Génextpressziós adatbázisok adatai alapján megállapítottuk, hogy a SCAI expresszió csökken emlő malignus daganatokban, ellenben vastagbél rosszindulatú daganatokban megnövekedik. A vastagbél daganatban a SCAI expressziót nem befolyásolja a tumor stádiuma, sem metasztatikus státusza. Immunhisztokémiai vizsgálataink során kimutattuk, hogy az egészséges nyálkahártyában a SCAI nukleáris kifejeződése gyenge, a H-score értékek 0 és 4,7 között voltak. A vastagbél rosszindulatú daganatban a SCAI fehérje kifejeződése erőteljesebb volt, a H-score értékek 4,64 és 67,61 között voltak.

4.3 A renin-angiotenzin rendszerhez tartozó AngII hatása az ECM homeosztázisban szerepet játszó PAI-1 mennyiségnek szabályozására

AngIV kezelés hatására PAI-1 promóter aktivitás emelkedést nem láttunk, mindössze a 10^{-8} M/L koncentráció esetén volt a PAI-1 promóter relatív aktivitása $0,51 \pm 0,21$ értékű, amely ugyan szignifikáns mértékű csökkenés volt, azonban ez összességében nem volt konzisztens változásként értelmezhető. Különböző koncentrációjú (10^{-10} M/L – 10^{-6} M/L) AngII hatására a PAI-1 promóter aktivitás dóziszfüggő növekedését tapasztaltuk, amely hatást az AT₁R egyik specifikus inhibitora (candesartan) gátolta.

A továbbiakban vizsgálni kívántuk egyes jeltáviteli molekulák potenciális szerepét az AngII által kiváltott PAI-1 promóter aktiváció során. Több kísérleti lépésben megállapítottuk, hogy a Smad7, ERK és JNK szignálmolekulák nem vesznek részt a PAI-1 promóter aktiváció szabályozásában. Ugyanakkor a genistein nevű, széles spektrumú tirozin kináz gátló hatására az AngII indukálta PAI-1 promóter aktivitás szignifikánsan csökkent ($3,82 \pm 0,55$ vs $1,55 \pm 0,52$, $P < 0,05$), de a specifikus PKC inhibitorral (bisindolyl-maleimiddel) történő előkezelés hatástalannak bizonyult.

5 Következtetések

Vizsgálataink célkitűzésében három kérdéscsoportot fogalmaztunk meg, és a következtetéseket is ennek megfelelően foglalom össze.

1. A SCAI fehérje EMT-re kifejtett hatására vonatkozóan az alábbi következtetéseket tettük különböző állati és humán sejttípusokban és szövetekben:

a. Az LLC-PK₁/AT₁ sejtek által termelt endogén SCAI, valamint a kívülről bejuttatott gén által expresszált SCAI a sejtmagban volt elsősorban megfigyelhető, a citoplazmatikus kifejeződés nem volt számottevő. Az N-terminális végen megrövidített SCAI ugyanakkor döntő részben az LLC-PK₁/AT₁ sejtek citoplazmájában volt megfigyelhető, a sejtmagi kifejeződés nem volt számottevő.

b. LLC-PK₁/AT₁ sejtekben a SCAI fehérje overexpressziója a TGF- β 1 által indukált α -SMA promóter aktivitásra gátló hatással volt. Az N-terminális végen megrövidített SCAI jelenléte ugyanakkor nem volt gátló hatással TGF- β 1 által indukált α -SMA promóter aktivitásra.

c. LLC-PK₁/AT₁ sejtekben a SCAI fehérje overexpressziója a sejtkapcsoló struktúrák szétesése által előidézett α -SMA promóter aktivitásra gátló hatással volt. Az N-terminális végen megrövidített SCAI jelenléte ugyanakkor nem volt gátló hatással a sejtkapcsoló struktúrák szétesése által előidézett α -SMA promóter aktivitásra.

d. TGF- β 1 kezelés hatására az LLC-PK₁/AT₁ sejtek mintegy 20-22%-os arányában látható α -SMA termelődés. SCAI overexpresszió hatására TGF- β 1 kezelés hatására csökkent az α -SMA expresszió, míg N-terminális végen megrövidített SCAI jelenlétében az LLC-PK₁/AT₁ sejtekben TGF- β 1 kezelés hatására az α -SMA termelődés megőrzött volt.

e. TGF- β 1 kezelés hatására mIMCD-3 egér vese medulláris gyűjtőcsatorna sejteken a SCAI mRNS mennyisége szignifikáns csökkenést mutatott a kezeletlen sejtekhez hasonlítva.

f. TGF- β 1 transzgenikus egérmodellben a TGF- β 1 túltermelés következtében a SCAI mRNS mennyisége szignifikánsan csökkent a normál egér vese szövetéhez hasonlítva.

g. A SCAI fehérje kimutatható volt már a magzati vesében a glomerularis és tubuláris epitélisejtek sejtmagjaiban is. Születést követő, fiatal gyermekkori időszakból származó

szövetmintában ugyancsak intenzív sejtmagi SCAI mutatható ki a glomerulusban a mezangiális sejtekben, valamint podocitákban. Felnőtt vesében elsősorban a proximális tubuláris epitelsejtekben van sejtmagi SCAI jelölődés, míg erek simaizomsejteiben mindössze kis mennyiségű SCAI expresszió volt jelen. Az erekben az endotelsejtekben SCAI fehérje jelölődés ugyancsak kimutatható volt.

h. Daganatmentes fibrotikus vese intersticiumban SCAI nem volt kimutatható, míg a megmaradt tubuláris sejtekben kis mennyiségű, döntő részben sejtmagi elhelyezkedésű SCAI volt kimutatható. Szklerotikus glomerulusokban SCAI jelölődés nem volt kimutatható.

2. A SCAI fehérje humán rosszindulatú daganatos szövetekben kimutathatóságáról és a daganatok kialakulásában betöltött szerepéről az alábbi következtetések tehetőek:

a. A felnőttkori világossejtes veserákban SCAI expresszió nem volt kimutatható, ugyanakkor a gyermekkori Wilms tumorban sejtmagi SCAI jelölődés volt látható.

b. Génexpressziós adatbázis adatai alapján vizsgálva típusos in situ duktális és invazív emlőrákban a SCAI mRNS expressziója szignifikánsan alacsonyabb volt az egészséges emlőszövethez hasonlítva.

c. Génexpressziós adatbázisban vizsgálva T1-T4 stádiumú rosszindulatú vastagbél szövetből származó SCAI mRNS mennyisége szignifikánsan emelkedett volt a normál vastagbél szövethez hasonlítva.

d. Génexpressziós adatbázis adatai alapján a SCAI mRNS expresszió nem különbözött szignifikáns értékben vastagbél elsődleges rosszindulatú daganat és a rosszindulatú daganat áttéte között.

e. A SCAI fehérje kimutatható volt vastagbél rosszindulatú daganat sejtekben, elsősorban a sejtmagban volt kimutatható nagyobb mennyiségű SCAI fehérje a daganatmentes vastagbél szövethez hasonlítva.

3. A PAI-1 fehérje ECM homeosztázisban betöltött szerepéről az alábbi következtetéseket állapítottuk meg:

a. LLC-PK₁/AT₁ sejtekben az AngIV nem idézett elő PAI-1 promóter aktivitás emelkedést.

- b. Az AngII LLC-PK₁/AT₁ sejtekben a PAI-1 promóter aktivitást dóziszfüggő módon növelte, és ezen promóteraktiváló hatás AT₁R-on keresztül valósult meg.
- c. TGF-β1 intracelluláris jelátvitelében gátló hatású Smad7 fehérje overexpressziója nem csökkentette LLC-PK₁/AT₁ sejtekben az AngII által kiváltott PAI-1 promóteraktivitás növekedés mértékét, mindezek alapján az AngII hatása elsősorban nem a Smad jeltávíteli úton keresztül zajlik.
- d. LLC-PK₁/AT₁ sejtekben a MEK, JNK kinázok aktivitásának gátlása nem volt hatással a PAI-1 promóter AngII által előidézett aktivitás növekedésre.
- e. LLC-PK₁/AT₁ sejtekben az AngII által előidézett PAI-1 promóter aktivitás növekedésben részt vesznek tirozin kinázok, azonban ezen folyamatban nem vesz részt a PKC.

6 Saját publikációk jegyzéke

6.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Fintha A, Gasparics Á, Fang L, Erdei Z, Hamar P, Mózes MM, Kökény G, Rosivall L, Sebe A. (2013) Characterization and role of SCAI during renal fibrosis and epithelial-to-mezenchymal transition. *Am J Pathol.* 182: 388-400.
2. Fintha A, Sebe A, Masszi A, Terebessy T, Huszár T, Rosivall L, Mucsi I. (2007) Angiotensin II activates plasminogen activator inhibitor-I promoter in renal tubular epithelial cells via the AT1 receptor. *Acta Physiol Hung.* 94:19-30.
3. Gasparics Á, Kökény G, Fintha A, Bencs R, Mózes MM, Ágoston EI, Buday A, Ivics Z, Hamar P, Gyórfy B, Rosivall L, Sebe A. (2017) Alterations in SCAI expression during cell plasticity, fibrosis and cancer. *Pathol Oncol Res.* 2017 Aug 16. [Epub ahead of print].

6.2 A disszertációtól független közlemények

1. Bánfi G, Teleki I, Nyirády P, Keszthelyi A, Romics I, Fintha A, Krenács T, Szende B. (2015) Changes of protein expression in prostate cancer having lost its androgen sensitivity. *Int Urol Nephrol.* 47: 1149-54.
2. Studinger P, Cseprekál O, Fintha A, Kardos M, Tislér A. (2013) A membranosus nephropathia korszerű diagnosztikája és kezelése. *Hypertonia és nephrologia.* 17: 201-206
3. Székely E, Törzsök P, Riesz P, Korompay A, Fintha A, Székely T, Lotz G, Nyirády P, Romics I, Tímár J, Schaff Z, Kiss A. (2011) Expression of claudins and their prognostic significance in noninvasive urothelial neoplasms of the human urinary bladder. *J Histochem Cytochem.* 59: 932-41.
4. Bata P, Szendrői A, Tóth G, Lovász S, Fintha A, Romics I, Bérczi V. (2009)

Diagnostic and treatment options in a papillary pelvic tumor patient with solitary kidney refusing nephrectomy. *European Journal of Radiology Extra* 72: E17-E19

5. Komlosi P, Banizs B, Fintha A, Steele S, Zhang ZR, Bell PD. (2008) Oscillating cortical thick ascending limb cells at the juxtaglomerular apparatus. *J Am Soc Nephrol*. 19: 1940-6.

6. Hovater MB, Olteanu D, Hanson EL, Cheng NL, Siroky B, Fintha A, Komlosi P, Liu W, Satlin LM, Bell PD, Yoder BK, Schwiebert EM. (2008) Loss of apical monocilia on collecting duct principal cells impairs ATP secretion across the apical cell surface and ATP-dependent and flow-induced calcium signals. *Purinergic Signal*. 4: 155-70.

7. Sebe A, Leivonen SK, Fintha A, Masszi A, Rosivall L, Kähäri VM, Mucsi I. (2008) Transforming growth factor-beta-induced alpha-smooth muscle cell actin expression in renal proximal tubular cells is regulated by p38beta mitogen-activated protein kinase, extracellular signal-regulated protein kinase1,2 and the Smad signalling during epithelial-myofibroblast transdifferentiation. *Nephrol Dial Transplant*. 23: 1537-45.

8. Rosivall L, Peti-Peterdi J, Rázga Z, Fintha A, Bodor C, MirzaHosseini S. (2007) Renin-angiotensin system affects endothelial morphology and permeability of renal afferent arteriole. *Acta Physiol Hung*. 94: 7-17.

9. Komlosi P, Fintha A, Bell PD. (2006) Unraveling the relationship between macula densa cell volume and luminal solute concentration/osmolality. *Kidney Int*. 70: 865-71.

10. Siroky BJ, Ferguson WB, Fuson AL, Xie Y, Fintha A, Komlosi P, Yoder BK, Schwiebert EM, Guay-Woodford LM, Bell PD. (2006) Loss of primary cilia results in deregulated and unabated apical calcium entry in ARPKD collecting duct cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 290: F1320-8.

11. Unlap MT, Williams C, Morin D, Siroky B, Fintha A, Fuson A, Dodgen L, Kovacs G, Komlosi P, Ferguson W, Bell PD. Amyloid beta peptide 1-40 stimulates the

Na⁺/Ca²⁺ exchange activity of SNCA. (2005) *Curr Neurovasc Res.* 2: 3-12.

12. Komlosi P, Fintha A, Bell PD. (2005) Renal cell-to-cell communication via extracellular ATP. *Physiology (Bethesda)*. 20: 86-90. Review.

13. Komlosi P, Frische S, Fuson AL, Fintha A, Zsembery A, Peti-Peterdi J, Bell PD. (2005) Characterization of basolateral chloride/bicarbonate exchange in macula densa cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 288: F380-6.

14. Komlosi P, Fintha A, Bell PD. (2004) Current mechanisms of macula densa cell signalling. *Acta Physiol Scand* 181: 463-9. Review.

15. Terebessy T, Masszi A, Fintha A, Sebe A, Huszár T, Rosivall L, Mucsi I. (2004) Angiotensin II activates the human renin promoter in an in vitro model: the role of c-Jun-N-terminal kinase. *Nephrol Dial Transplant*. 19: 2184-91.

16. Peti-Peterdi J, Fintha A, Fuson AL, Tousson A, Chow RH. (2004) Real-time imaging of renin release in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol*. 287: F329-35.

17. Komlosi P, Peti-Peterdi J, Fuson AL, Fintha A, Rosivall L, Bell PD. (2004) Macula densa basolateral ATP release is regulated by luminal [NaCl] and dietary salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol*. 286: F1054-8.

18. Komlosi P, Fuson AL, Fintha A, Peti-Peterdi J, Rosivall L, Warnock DG, Bell PD. Angiotensin I conversion to angiotensin II stimulates cortical collecting duct sodium transport. (2003) *Hypertension*. 42: 195-9.