

SZÉRUMFEHÉRJÉK POLIMORFIZMUS VIZSGÁLATA GYULLADÁSOS
KÓRKÉPEKBEN:
A HUMÁN FETUIN-A rs4917 ÉS rs4918 POLIMORFIZMUSAINAK
SZEREPE KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEKBEN
ÉS
A MANNÓZ-KÖTŐ LEKTIN (MBL2) POLIMORFIZMUSAINAK
VIZSGÁLATA SYSTEMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUSBAN

Doktori tézisek

Dr. Temesszentandrás György István

Semmelweis Egyetem
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kalabay László, tanszékvezető egyetemi tanár, az orvostudomány kandidátusa

Hivatalos bírálók: Dr. Tóth-Zsámboki Emese, PhD, főorvos, adjunktus
Dr. Németh Tamás, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Somogyi Anikó egyetemi tanár, az orvostudomány doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Nagy György, med. habil. osztályvezető főorvos, egyetemi tanár
Dr. Réthy Lajos, Ph.D, med. habil. osztályvezető főorvos

Budapest
2018

Bevezetés

A Fetuin-A (AHSG, Alpha 2-HS Glycoprotein) a cisztatin szupercsaládba tartozó multifunkcionális plazma fehérje. A jelenleg rendelkezésre álló és rohamosan növekvő számú adatok birtokában úgy tűnik, hogy a Fetuin-A szerepe igen összetett és sokirányú az atherosclerosis kialakulásának folyamatában. Polimorfizmusainak kapcsolata a myocardialis infarctussal, egyes kockázati tényezőkkel még kevésbé ismert.

Az SLE komplex poligénes betegség, melynek öröklődése nem követi a Mendeli szabályokat. A komplementrendszerrel összefüggésben azt találták, hogy a klasszikus útvonalat érintő deficienciák megnövekedett kockázatot jelentenek az SLE kialakulására. Az MBL szerepe az SLE klinikai lefolyását illetően még nem tisztázott, hajlamosító tényező lehet részben fertőzésekre, részben autoimmun betegségek kialakítására.

Célkitűzések

Munkánk során célul tűztük ki, hogy infarctust túlélte betegek (pMI csoport) keresztmetszeti vizsgálatával elemezzük a Fetuin-A rs4917 és rs4918 polimorfizmusainak eloszlását, továbbá összefüggéseit klinikai jellegzetességekkel. Összehasonlítottuk az rs4917 és rs4918 allélikus eloszlását egészségesek csoportjában és myocardialis infarctust túlélte betegekben. Összefüggést kerestünk az rs4917 és rs4918 allélok és a szérum Fetuin-A szintek között, az elhízáshoz rendelt paraméterekkel,

mint a BMI, lipid státusz, proinflammatorikus citokinek, adipokinek, vércukorszint és inzulin.

Munkánk során célul tűztük ki, hogy 315 szisztémás lupus erythematosus miatt gondozott beteg, illetve független, egészséges magyar populáció vizsgálatával leírjuk az *MBL2* gén 1-es exon O alléljainak (B allél, C allél, D allél), valamint a promoter régió -221-es pozícióban található polimorfizmusának előfordulását. Az SLE-ben szenvedő betegekben azt vizsgáltuk tovább, hogy a haplotípusok milyen összefüggést mutatnak a betegség korai kezdetével. Elemezni kívántuk az SLE betegek klinikai jellegzetességeit, szervi érintettségeit (cutan lupus, arthritis, lupus nephritis, serositis (pleuritis, pericarditis), neuropszichiátriai és hematológiai eltérések), s arra kerestük a választ, hogy az *MBL2* gén polimorfizmusai és a klinikai kép között van-e összefüggés.

Módszerek

A Fetuin-A rs4917 és rs4918 polimorfizmusainak vizsgálatát egészséges, normál testalkatú kontrollcsoportban (82 fő, átlagéletkor: $60,1 \pm 6,9$ év), illetve a beválasztást megelőző 6-24 hónapban STElevációs myocardialis infarctust túlélte betegekben (157 beteg, életkor: $59,4 \pm 12,2$ év) vizsgáltuk. Az allélikus eloszlás vizsgálatához (239 fő, életkoruk: $41,8 \pm 22,2$ év) egyéb, nem kardiovaszkuláris betegségben szenvedő beteg bevonásával referenciacsoportot alkottunk.

Az infarctust kiállott betegek csoportja (pMI) 42 elhízott és 115 normál testalkatú egyénből állt. Elhízottnak 30 kg/m^2 feletti BMI esetén

tekintettük a betegeket. 49 beteg 2-es típusú cukorbetegségben is szenvedett. Az inzulinhatás jellemzésére alkotott matematikai modell (HOMA-IR, HOMA-A) Mathews nyomán a következő képlet alapján került kiszámításra: $IR_{HOMA} = (I_0 \times G_0) / 22,5$, ahol az I_0 az éhomi plazma inzulin (IU), a G_0 éhomi plazma glükóz szint (mmol/l). A HOMA-B, a béta-sejt-működés jellemzésére szolgáló index, a következő formula alapján került kiszámításra: $HOMA-B = 20 \times I_0 / G_0 - 3,5$.

A homo- vagy heterozigóta rs4917 és rs4918 polimorfizmusok kimutatására kompetitív allélspecifikus PCR módszert alkalmaztunk. A Fetuin-A szérumszintjét radiális immundiffúzióval határoztuk meg. A vérkép és egyéb paraméterek meghatározása rutin laboratóriumi módszerekkel történt. A szérum TNF α szintet, rezisztin és leptin értékeket egyaránt ELISA segítségével határoztuk meg. Az adiponektin és C-peptid szérumszintjének meghatározása RIA-vel történt. Az inzulin koncentrációt direkt ELISA Kit felhasználásával határoztuk meg.

Az MBL2 polimorfizmus vizsgálathoz három centrumban: a Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinikáján (A centrum), a Semmelweis Egyetem Központi Immunológiai Laboratóriumában (jelenleg: Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet, B centrum) és a Pécsi Egyetem Immunológiai és Allergológiai Klinikáján (C centrum) gondozott SLE betegeket vontunk be a vizsgálatba. A

vizsgálatba bevont 315 beteg (26 férfi, 279 nő; átlagéletkoruk a vizsgálat idején: 44 év, interkvartilis terjedeleme 35,3-53,8 év volt) mindegyike megfelelt az Amerikai Reumatológiai Társaság (ACR) által kidolgozott kritériumrendszernek (4 vagy több kritérium tünet jelentkezése). Az SLE aktivitását a szisztémás lupus erythematosus aktivitási index (SLEDAI) segítségével határoztuk meg. Száznyolcvankettő egészséges egyén (75 férfi, 107 nő; átlagéletkoruk: 48,5 év, interkvartilis terjedeleme 41-56 év volt) bevonásával kontroll csoportot alkottunk. Az *MBL2* gén genotipizálását a strukturális variánsokra, mint B (kodon 54), C (kodon 57) és D (kodon 52) illetve egy a promotor régióban down-reguláló variánsra Y/X (-221) tervezett szekvencia-specifikus primerekkel PCR reakcióval végeztük. A PCR reakciót Garred és munkatársainak leírása alapján végeztük. A strukturális variáns allélekből (B, C és D) egy csoportot képeztünk (O). A normál allélt A-nak nevezzük. Az Y/X promotor variáns csak a normál A allél előtt fordul elő, a variáns allélek előtt nem.

Eredmények

A vizsgálati csoportokban (egészséges, pMI és referencia csoport) az rs4917 és rs4918 allélikus eloszlásában nem volt szignifikáns különbség. Statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a három vizsgálati csoportban a C/T, illetve C/G nukleotid frekvenciákban.

Az egészséges kontrollcsoportot vizsgálva az LDL koleszterin és a TNF α szintekben találtunk szignifikáns különbséget a különböző

genotípusok tekintetében. A T allélt hordozók esetében a szérum összkoleszterin szint alacsonyabb ($p=0,018$). A T nukleotid jelenléte alacsonyabb LDL koleszterin ($2,28 \pm 0,32$ vs. $3,39 \pm 0,44$ mmol/l, $p = 0,020$) és TNF α szintekkel ($3,90 \pm 0,021$ vs. $4,10 \pm 0,24$ pg/ml, $p = 0,010$) is párosult. CC homozigóták a TT homozigótákhoz képest magasabb LDL koleszterin és TNF α szintekkel rendelkeznek (Mann-Whitney U-teszt, $p=0,017$ mindkét paraméterre). A G-allélt nem hordozókhoz képest a G-allél jelenléte alacsonyabb TNF α szintet eredményezett ($4,10 \pm 0,23$ vs. $3,85 \pm 0,22$ pg/ml, $p = 0,003$). A G-allélt hordozóknál magasabb leptin ($13,9 \pm 9,23$ vs. $10,7 \pm 9,19$ ng/ml, $p = 0,036$), és magasabb adiponektin értékek voltak jellemzőek ($12,4 \pm 3,14$ vs. $14,3 \pm 2,30$ μ g/ml, $p = 0,047$). A többi paraméter esetén nem találtunk statisztikailag szignifikáns eltérést. A szérum Fetuin-A koncentrációk és a mért laboratóriumi paraméterek között nem találtunk összefüggést.

A pMI csoport egészét tekintve jellemző volt, hogy Fetuin-A szérumkoncentrációja, a TNF α , ghrelin, leptin, C-peptid, C-peptid/glükóz, glükóz és inzulin szintje magasabb, míg a HDL-koleszterin szintje alacsonyabb volt. A különböző nukleotidok jelenlétének függvényében sem találtunk szignifikáns különbséget a paraméterek tekintetében.

A pMI csoportban azt találtuk, hogy a T allélt hordozók derék- (102 ± 9 vs. 106 ± 8 cm, $p = 0,003$) és haskörfogata (101 ± 12 vs. 103 ± 10 cm, $p = 0,040$), valamint BMI értékeik ($27,2 \pm 4,6$ vs. $28,6 \pm 3,8$ kg/m 2 , $p =$

0,019) is alacsonyabbak, mint a T allélt nem hordozóké. A genotípusok alapján megfigyeltük, hogy a TT genotípusúak közül kevesebben elhízottak, mint a CC genotípusúak közül. Sem az egészséges kontroll csoportra jellemző alacsonyabb összkoleszterin, LDL-koleszterin, TNF α szintek, sem más paraméter nem mutatott szignifikáns különbséget a T-allélt hordozók és T-allélt nem hordozók vizsgálatokor. A G-allélt hordozók esetén megfigyelhető a pozitív kapcsolat, az elhízottságot mérő paraméterekkel összefüggésben a pMI csoportban. Szignifikánsan alacsonyabb BMI értékei vannak ($27,3 \pm 4,6$ vs. $28,6 \pm 3,8$ kg/m², $p = 0,017$) a G-allélt hordozóknak, az összefüggés megfigyelhető a derékkörfogat (102 ± 9 vs. 106 ± 8 cm, $p = 0,002$) esetén is, a G-allélt nem hordozókkal összehasonlítva. A G minorallél frekvenciája sokkal magasabb volt a normál testalkatúak (114/62), mint elhízottak esetén (43/14) (χ^2 : 5,957, RR=1,067, (95% CI=1,053–2,651, $p=0,015$). Nem diabéteszes betegek esetén a G-allél frekvenciájával szoros linearitást mutatnak az alacsonyabb BMI értékek. Az elhízott betegek további vizsgálatokor azonban a különböző genotípusokhoz, allélekhez nem tudtunk szignifikáns különbséget adó antropometrikus és metabolikus paramétereket rendelni.

A pMI csoportban Fetuin-A szérumkoncentrációja magasabb (673 ± 111 mg/l) volt a kontroll csoporthoz (619 ± 97 mg/l) viszonyítva ($p < 0,001$).

A pMI betegek csoportjában 49 vizsgált beteg 2-es típusú diabéteszben szenvedett. Összehasonlítva a 108 nem diabéteszes beteg vizsgálati

eredményeivel, a szénhidrát háztartásra vonatkozólag találtunk szignifikáns különbséget. A vércukorszintek összehasonlításban $7,19 \pm 2,13$ vs. $5,03 \pm 0,68$ mmol/l, $p < 0,001$ értéket mutattak, az inzulin szérumszintje $28,3 \pm 16,3$ vs. $21,7 \pm 14,08$ μ U/ml, $p = 0,008$ volt. A C-peptid szérumszintjében találtunk különbséget ($3,91 \pm 2,25$ ng/ml vs. $3,00 \pm 2,13$ ng/ml, $p = 0,008$), illetve HOMA-IR modell ($7,69 \pm 3,46$ vs. $4,67 \pm 3,04$, $p < 0,001$), és HOMA-B (191 ± 133 vs. 260 ± 147 , $p = 0,004$) értékekben. Az elhízással kapcsolatos fizikális paraméterekkel, úgymint BMI, haskörfogat vagy derékkörfogat kapcsolatban nem találtunk szignifikáns különbséget a cukorbeteg és nem cukorbeteg alcsoportokban. A cukorbeteg alacsonyabb száma miatt nem volt lehetséges a genotípusokhoz tartozó értékek és összefüggések vizsgálata.

Meghatároztuk az *MBL2* gén általunk vizsgált alléljainak eloszlását a kontroll és SLE-s betegek csoportjában. Az allélek eloszlása a vizsgált csoportokban nem különbözik szignifikánsan. Valamennyi genotípus- és allélmegoszlás Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mindkét vizsgált csoportban.

Megvizsgáltuk az SLE-s betegekben az életkori megoszlást az *MBL2* genotípusok szerint, nem találtunk szignifikáns különbséget a strukturális variánsok genotípusai és allélfrekvenciái tekintetében. Nem adódott szignifikáns különbség az életkor eloszlás és az A/A, A/O vagy

O/O genotípust hordozók között, mint ahogy a B allélt hordozók és nem-hordozók tekintetében sem.

Szignifikáns különbséget ($p=0,017$, Kruskal-Wallis teszttel számolva) találtunk az SLE kezdetének időpontjára vonatkozóan az X/X homozigóták, X/Y heterozigóták és Y/Y homozigóták között. A betegség megjelenéskori életkor medián (interkvartilis tartomány) 23,0 (17,0–38,0) év; 33,5 (23,0–43,8) év; és 28,0 (21,5– 39,5) év volt a három csoportban.

Az SLE-ben szenvedő betegeket az életkor alapján két csoportra osztottuk: a 20 éves vagy annál fiatalabbak alkották a fiatalkorban kezdődő SLE-s csoportot, míg a többi beteg alkotta a felnőtt megjelenésű csoportot. Az X/Y variáns X/X genotípusa szignifikánsan gyakrabban fordult elő a korai megjelenésű csoport betegei közt a felnőtt megjelenésű csoporttal összehasonlítva ($p=0,004$). Mindemellett, sokkal nagyobb számban ($p=0,0003$) alkották X/X homozigóták a korai megjelenésű SLE csoportot (17,4%) az egészséges kontrollokhoz képest (6,0%).

Ilyen szignifikáns különbséget nem találtunk a felnőtt kori megjelenésű SLE-s betegek csoportja (5,6%) és kontrollok között ($p = 0,840$).

A normál és strukturális variánsok vizsgálatokor nem észleltünk szignifikáns eltérést a két csoport között sem a genotípusok, sem az allélfrekvenciák tekintetében.

A két SLE-s csoportban a relatív kockázattal is szorosan összefüggő esélyhányadost számoltunk.

Arra szerettünk volna választ kapni, hogy a betegség korai manifesztációjának hányszor nagyobb az esélye az X/X homozigótáság, mint kockázati tényező mellett, X/Y vagy Y/Y genotípusokkal összehasonlítva. Ebben az összehasonlításban is az X/X genotípus összefüggést mutat a betegek életkorával a diagnózis megszületésekor. Az X/X hordozók esélyhányadosa a korai SLE megjelenésre több mint 3, a többi SLE-s beteggel összehasonlítva.

Amennyiben a vizsgált csoportokat újraképeztük az életkori határt 18 évben megadva, szintén a fent említett szignifikáns különbséget kaptuk az XX genotípus tekintetében ($p < 0,001$). X/X homozigóták aránya a korai megjelenésű, juvenilis SLE-s betegek csoportjában 8/23 (34,8%) ezzel szemben 24/292 (8,2%) a felnőttkori megjelenésű csoportban.

Vizsgálataink során az SLE klinikai jellegzetességei között is találtunk különbséget a fiatal korban kezdődő (≤ 20 év) és a felnőtt korban kezdődő (> 20 év) betegcsoportok között. Adataink szerint az arthritis szignifikánsan gyakrabban ($p=0,018$) fordult elő a fiatalkori SLE betegekben és hasonló tendenciát találtunk a veseérintettség vonatkozásában is.

Hat SLE-ben klinikailag jellegzetes eltérés megjelenését (bőrtünetek, arthritis, veseérintettség, polyserositis (pleuritis/pericarditis), neuropszichiátriai és haematológiai érintettség) és az *MBL2* polimorfizmusok összefüggéseit is megvizsgáltuk. A normál és strukturális variánsok genotípusai és a szervi tünetek megjelenése között nem találtunk összefüggést.

Ezzel szemben úgy találtuk, hogy a szervi érintettség kialakulása az X/Y promoter polimorfizmussal mutat összefüggést. A cutan manifesztáció és a polyserositis létrejötte szignifikánsan gyakrabban fordult elő az X/X homozigótákban ($p=0,003$ ill. $p=0,013$) és egy hasonló, bár nem szignifikáns tendencia volt megfigyelhető a vese manifesztáció vonatkozásában is, az XY vagy YY genotípusú betegekhez képest. Ha az életkort, nemet, SLEDAI pontokat is bevontuk a statisztikai elemzésbe, az X allél még mindig szignifikáns összefüggést mutatott a bőr érintettség kifejlődésével. Sem az antifoszfolipid antitestek, sem az anti-DNS antitestek előfordulása nem mutatott összefüggést az általunk vizsgált *MBL2* genotípusokkal.

Következtetések

Az rs4917 C/T variánsok frekvenciái, illetve az rs4918 C/G variánsok frekvenciái beleillenek a korábbi európai vizsgálatok által leírt sorba. Mindkét allélra nézve a frekvencia: 0,65/0,35. Ismert európai adatok: 0,6/0,4 (Nagy-Britannia); 0,79/0,2 (Ibéria). Az rs4917 polimorfizmus minor T variánsa előnyösebb antropometrikus paraméterekkel (BMI, has- és derékkörfogat) társul az infarctust túlélte betegcsoportban, mint a C variáns. Különösen igaz ez a nem diabeteses alcsoportban. A T allélt hordozók nagyobb eséllyel voltak normál testalkatúak. A T nukleotid jelenléte az rs4917 polimorfizmusban kedvezőbb lipidprofillal és alacsonyabb TNF α szinttel jár együtt egészséges egyéneknél. Kaukázusi populációt tekintve (jelen esetben magyar) az rs4918

polimorfizmus minor G variánsa előnyösebb paraméterekkel társul, mint a C allél, alacsonyabb TNF α szinteket eredményez, illetve magasabb adiponectin és leptin koncentrációt. A szívinfarktust túlélte betegekben, a G allélt hordozókban a derékkörfogat és BMI értékeket alacsonyabbnak találtuk, mint C allélt hordozókban. A Fetuin-A plazmaszintje emelkedett myocardialis infarktust túlélte betegekben. Bár negatív akutfázis fehérje, szérumban koncentrációja az infarktust túlélte betegekben az inflammatorikus citokinekkal nem mutat összefüggést. Eredményeink jól korrelálnak azokkal az irodalmi adatokkal, melyek szerint a Fetuin-A inkább az obezitással korrelál, mint a 2-es típusú diabétesszel.

Eredményeinket összegezve elmondhatjuk, hogy az *MBL2* promotor -221 pozíciójában található Y \rightarrow X polimorfizmusra X/X homozigótáknál az SLE szignifikánsan fiatalabb életkorban jelent meg (p=0,017), és e lokusz a szervi érintettségek kialakulásával is összefüggést mutat. XA/XA homozigótákban a fiatalkorban kezdődő SLE (\leq 20 év) előfordulási gyakorisága különösen magas volt és gyakrabban lehetett igazolni a bőr manifesztációkat (p=0,003) és a pleuritis/pericarditis (p=0,013) kialakulását.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények jegyzéke

1. Temesszentandrás G, Vörös K, Márkus B, Böröcz Z, Kaszás E, Prohászka Z, Falus A, Cseh K, Kalabay L. Human Fetuin-A Rs4918 Polymorphism and its Association with Obesity in Healthy Persons and in Patients with Myocardial Infarction in Two Hungarian Cohorts. Med Sci Monit. 2016 Aug 4;22:2742-50.

2. Temesszentandrás G, Vörös K, Böröcz Z, Kaszás E, Prohászka Z, Falus A, Cseh K, Kalabay L. Association of human Fetuin-A rs4917 polymorphism with obesity in 2 cohorts. J Investig Med. 2015 Mar;63(3):548-53.

3. Jakab L, Laki J, Sallai K, Temesszentandrás G, Pozsonyi T, Kalabay L, Varga L, Gombos T, Blaskó B, Bíró A, Madsen HO, Radics J, Gergely P, Füst G, Czirják L, Garred P, Fekete B. Association between early onset and organ manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) and a down-regulating promoter polymorphism in the MBL2 gene. Clin Immunol. 2007 Dec;125(3):230-6.

4. Mészáros T, Füst G, Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Nagy G, Kiss E, Gergely P, Zeher M, Griger Z, Czirják L, Hóbor R, Haris A, Polner K, Varga L. C1-inhibitor autoantibodies in SLE. Lupus. 2010 Apr;19(5):634-8.

A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények jegyzéke

1. András N, Veszeli N, Kőhalmi KV, Csuka D, Temesszentandrás G, Varga L, Farkas H. Idiopathic Nonhistaminergic Acquired Angioedema Versus Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Apr 30. pii: S2213-2198(18)30295-2.

2. Veszeli N, Kőhalmi KV, Kajdácsi E, Gulyás D, Temesszentandrás G, Cervenak L, Farkas H, Varga L. Complete kinetic follow-up of symptoms and complement parameters during a hereditary angioedema attack. *Allergy*. 2018 Feb;73(2):516-520.
3. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, Li HH, Reshef A, Bonner J, Bernstein JA, Anderson J, Lumry WR, Farkas H, Katelaris CH, Sussman GL, Jacobs J, Riedl M, Manning ME, Hebert J, Keith PK, Kivity S, Neri S, Levy DS, Baeza ML, Nathan R, Schwartz LB, Caballero T, Yang W, Crisan I, Hernandez MD, Hussain I, Tarzi M, Ritchie B, Králíčková P, Guilarte M, Rehman SM, Banerji A, Gower RG, Bensen-Kennedy D, Edelman J, Feuersenger H, Lawo JP, Machnig T, Pawaskar D, Pragst I, Zuraw BL; COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017 Mar 23;376(12):1131-1140.
4. Farkas H, Veszeli N, Csuka D, Temesszentandrás G, Tóth F, Kőszegi L, Varga L. Management of pregnancies in a hereditary angioedema patient after treatment with attenuated androgens since childhood. *J Obstet Gynaecol*. 2015 Jan; 35(1):89-90.
5. Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, Fust G, Varga L, Farkas H. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Mar 28;9:44.

6. Zsuzsanna Zotter, Dorottya Csuka, Lilian Varga, György Temesszentandrás, Henriette Farkas The efficacy and safety of self-injected icatibant administered as an acute treatment for hereditary angioedema due to C1-INH deficiency (HAE-C1-INH) in clinical practice *The Journal of Angioedema* 1:(1) p. 50. (2013)
7. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, Jakab L, Varga L, Harmat G, Karádi I. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey. *Allergy*. 2012 Dec; 67 (12):1586-93.
8. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Varga L, Böröcz Z, Temesszentandrás G, Jakab L, Karádi I. Home treatment of hereditary angioedema with icatibant administered by health care professionals. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129 (3):851-852.
9. D Csuka, G Füst, G Temesszentandrás, L Jakab, H Farkas, L Varga Differences of complement activation profile between type I and type II of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency *Molecular Immunology* 48:(14) p. 1720. (2011)
10. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Varga L, Borocz Z, Temesszentandrasi G, Karadi I At-Home Treatment of Patients with Acute Attacks of Hereditary Angioedema with the Bradykinin B2 Receptor-Antagonist Icatibant *Journal of Allergy and Clinical Immunology* February 2011 127:(S2) p AB233

11. Temesszentandrás György Kardiovaszkuláris rizikófaktorok és statinkezelés összefüggése szisztémás lupus erythematosusban (SLE) *Metabolizmus* 9:(5) pp. 274-278. (2011)
12. Mészáros T, Füst G, Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Nagy G, Kiss E, Gergely P, Zeher M, Griger Z, Czirják L, Hóbor R, Haris A, Polner K, Varga L. C1-inhibitor autoantibodies in SLE. *Lupus*. 2010 Apr;19(5):634-8.
13. Temesszentandrás G, Igaz P, Jakab L, Fekete B, Karádi I Autoimmun hypophysitis *Magyar Belorvosi Archivum* 2010:(2) p. 112.
14. Temesszentandrás György A leggyakoribb allergiás kórképek *Magyar Belorvosi Archivum* 63:(Klnsz. 1.) pp. 65-69. (2010)
15. Temesszentandrás György Változások az allergia ellátásában: családorvosi teendők *Magyar Családorvosok Lapja* 2010:(4) pp. 24-30.
16. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Jakab L, Temesszentandrasi G, Varga L, Toth F, Vas A, Fekete B, Karadi I Efficacy and safety of human c1-inhibitor concentrate in a pregnant female patients with hereditary angioedema *Allergy* 64:(S90) p. 261. (2009)
17. H Farkas, L Jakab, G Temesszentandrás, B Visy, G Harmat, G Füst, G Széplaki, B Fekete, I Karádi, L Varga Hereditary Angioedema: A decade of human C1-inhibitor concentrate therapy In: BL Zuraw, MM Frank (szerk.) *A Selection of Important Papers in Hereditary Angioedema: A Compilation of Key Peer-Reviewed Papers From Leading Journals*. Amsterdam: Excerpta Medica, 2009. pp. 216-222.

18. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Temesszentandrasi G, Jakab L, Fekete B, Fust G, Karadi I Treatment of patients with acute attacks of hereditary angioedema due to C1-INH deficiency with the bradykinin B2 receptor-antagonist Icatibant Allergy 63:(Suppl. 88) pp. 474-475. (2008)
19. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, Széplaki G, Fekete B, Karádi I, Varga L. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. J Allergy Clin Immunol. 2007 Oct;120(4):941-7.
20. Farkas H, Temesszentandrasi G, Visy B, Harmat G, Varga L, Fust G, Szeplaki G, Fekete B, Karadi I, Jakab L A decade of human c1-inhibitor concentrate therapy in pediatric hereditary angioedema patients Allergy 62:(Suppl. 83) p. 479. (2007)
21. Farkas H, Temesszentandrasi G, Visy B, Harmat G, Varga L, Fust G, Szeplaki G, Karadi I, Fekete B, Jakab L Over 10 years of experience with the use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema, in retrospect Journal of Allergy and Clinical Immunology 119:(Suppl. 1) p. S311. (2007)
22. Jakab László, Temesszentandrás György, Fekete Béla A krónikus kortikoszteroid kezelés problémái Háziorvos Továbbképző Szemle 11:(4) pp. 366-369. (2006)
23. Temesszentandrás György A köszvény diétás kezelése Családorvosi Fórum 5: pp. 62-63. (2005)

Összesített impaktfaktor: 107,555