

A nyirokerek fejlődését irányító mechanizmusok szervspecifikus szerepének vizsgálata a keményagyhártyában és a placentában

**Bálint László**

Doktori tézisek

Semmelweis Egyetem  
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



**Témavezető:**

Dr. Jakus Zoltán, PhD., egyetemi docens

**Hivatalos bírálók:**

Dr. Wiener Zoltán, PhD., egyetemi docens

Dr. Domoki Ferenc, PhD., egyetemi docens

**Szigorlati bizottság elnöke:**

Prof. Dr. Nagy György, DSc., egyetemi tanár

**Szigorlati bizottság tagjai:**

Dr. Tóth Zsuzsanna, PhD., tudományos főmunkatárs

Prof. Dr. Józsi Mihály, DSc., egyetemi tanár

Budapest

2020

## Bevezetés

A nyirokérhálózat egy vakon induló, lineáris érrendszer, amely struktúrájában, funkciójában és fejlődési programjában egyaránt elkülönül a vérkeringéstől.

Az elmúlt időszakban a nyirokrendszer jól ismert funkcióin túlmenően – mint a szervezet folyadékgyensúlyának szabályozása, a makromolekulák és leukociták szállítása, illetve a lipidek béllumenből való felszívása – a nyirokerek számos eddig nem ismert, szervspecifikus folyamatokban betöltött szerepét fedezték fel. Fény derült arra, hogy a nyirokrendszer részt vesz a reverz koleszterintranszportban, a szisztémás vérnyomás szabályozásában, illetve a tüdő újszülöttkori légzésre való felkészítésében.

Ezen eredmények mellett egyre szélesebb körű ismerettel rendelkezünk a nyirokerek fejlődési és érési folyamatairól is. Az irodalmi adatok alapján a nyirokérhálózat fejlődése a korai embrionális időszakban – emberek esetén a megközelítőleg 40 hétig tartó várandósság 6-7. hetében, míg egereknél a nagyságrendileg 21 napig tartó vemhesség 9,0-ik embrionális napján (E9,0) – kezdődik meg, amikor az első, kezdetleges nyirokérstruktúrák lefűződnek a *vena cardinalis*ről. Az ezt követő időszakban szervenként eltérő időpontban és mechanizmussal valósul meg nyirokerek további fejlődése és érése. A nyirokerek fejlődésében központi szerepet játszik a nyirokendothelsejtekben kifejeződő érendothel növekedési faktor receptor 3 (VEGFR-3)-ról kiinduló intracelluláris jelpálya.

Habár a nyirokrendszer a vérrendszerrel elkülönülő érálózatot alkot, a megfigyelések szerint egyes fehérjék, mint például a podoplanin (PDPN), C-típusú lektin-szerű receptor 2 (CLEC-2), lép tirozin kináz (SYK), illetve foszfolipáz C  $\gamma$ 2 (PLC $\gamma$ 2) hiányában a nyirokerek vérrel kitöltötté válnak. Ma már ismert, hogy ezen fehérjék egy jelátviteli pályát alkotnak, amely kiválthatja a vérlemezkék aktivációját. A megfigyelések szerint a jelpálya –

vélhetően a vérlemezke-aktivációs útvonal révén – a nyirokérbillentyűkkel és a lymphovénás billentyűvel együtt részt vesz a két keringési rendszer elkülönülésének kialakulásában és fenntartásában. A jelpálya károsodása esetén a vér a nyirokerekbe jut, aminek hatására károsodik a nyirokáramlás.

Korábbi *in vitro* kísérleti eredmények felvetették, hogy az áramlás fontos szerepet játszhat a nyirokerek érési folyamataiban. Azok az egértörzsek, amelyekben sérül a fentebb ismertetett, a két keringési rendszer elkülönüléséhez szükséges jelpálya, kiváló modellek lehetnek a nyirokáramlás szerepének *in vivo* vizsgálatára.

A megfigyelések szerint CLEC-2 hiányos egémbriókban habár ép kezdetleges nyirokérstruktúrák alakulnak ki, azonban az áramlás hiányában károsodik a mezenteriális nyirokerek szervspecifikus érési folyamata. Ezen túlmenően nemrégiben alkalmazták a modellrendszert a nyirokérfunkció jellemzésére a tüdőben.

A klasszikusan elfogadott nézet szerint a központi idegrendszerre nem jellemző a nyirokerek jelenléte. Habár sporadikus publikációk felvetették, hogy nyirokerek jelen lehetnek a keményagyhártyában, ezen publikációk nem voltak elegendőek ahhoz, hogy megváltoztassák az általánosan elfogadott nézetet. A közelmúltban azonban nyirokereket írtak le kísérleti egerek keményagyhártyájában, amelyek a meningeális szinuszokkal és artériákkal párhuzamos lefutást mutattak. A meningeális nyirokerek jelenlétét azóta megerősítették emberben is. Ezen eredmények hatására megdőlt a korábban általánosan elfogadott paradigma, mely szerint a központi idegrendszerben nem találhatóak nyirokerek. Ezen felfedezéseket követően felmerült a kérdés, hogy milyen folyamatokban játszhatnak szerepet a meningeális nyirokerek. Több kutatócsoport eredményei arra utalnak, hogy a meningeális nyirokerek részt vesznek a makromolekulák központi idegrendszerből történő elszállításában. Egyes kutatók azonban

kísérleteikben nem tudták kimutatni a meningeális nyirokerek szerepét ezen folyamatban, így jelenleg nem egyértelmű, hogy a keményagyhártya nyirokerei részt vesznek-e a makromolekulák központi idegrendszerből való elszállításában. További kísérletes eredmények alapján felmerült, hogy a meningeális nyirokerek szerepet játszhatnak különböző központi idegrendszert érintő megbetegedés, így az Alzheimer-kór, a sclerosis multiplex, illetve az autoimmun agyvelőgyulladás kórfolyamataiban is.

A jelenleg rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a keményagyhártya nyirokerei a születést követő időszakban alakulnak ki, és szervspecifikus fejlődésükben fontos szerepet tölt be a VEGFR-3-ról kiinduló nyirokérnövekedési jelpálya. Nem tisztázott azonban a nyirokerek fejlődését meghatározó egyéb mechanizmusok – mint például az áramlás – szerepe a meningeális nyirokerek szervspecifikus fejlődési programjában. A meningeális nyirokerek funkcióinak, valamint a fejlődési programjukat meghatározó folyamatok feltérképezésével közelebb kerülhetünk a keményagyhártya nyirokereinek élettani és kórélettani folyamatokban betöltött szerepének megismeréséhez.

Az elmúlt időszakban – a meningeális nyirokérhálózat felfedezésével szinte párhuzamosan – több érstruktúráról is leírták, hogy egyaránt kifejeznek vérerekre és nyirokerekre jellemző markereket is. A megfigyelések szerint ilyen hibrid molekuláris mintázatú erek a *vasa recta* felszálló ága, valamint a Schlemm-csatorna. Ezen ereken túlmenően a placenta spirális artériáiról is felmerült, hogy endothelsejtjei hibrid molekuláris mintázattal rendelkezhetnek, valamint, hogy a VEGFR-3 jelpálya szerepet játszhat a strukturális átalakulásuk során.

A placenta spirális artériái a fejlődő magzat növekvő oxigén- és tápanyagellátásának biztosítása érdekében a terhesség középső szakaszában strukturális átalakuláson mennek keresztül, ami következtében megnő az

ereken keresztüláramló vér mennyisége. A spirális artériák strukturális átalakulásának hiánya esetén preeclampsia alakulhat ki. Jelenleg azonban nem ismert a preeclampsia kialakulásának pontos háttere, ennek következtében nem állnak rendelkezésre olyan vizsgálatok és biomarkerek, amelyek alkalmasak a preeclampsia kockázatának megbízható előrejelzésére. A VEGFR-3 jelpálya spirális artériák strukturális átalakulásában betöltött szerepének megismerésével közelebb kerülhetünk a folyamatot meghatározó mechanizmusok megértéséhez, valamint eredményeink hozzájárulhatnak a preeclampsia potenciális biomarkereinek, illetve terápiás célpontjainak azonosításához.

## **Célkitűzések**

Kísérleteink során célul tűztük ki, hogy jellemezzük a nyirokerek fejlődését irányító mechanizmusok szerepét a keményagyhártyában, valamint a placenta spirális artériáinak strukturális átalakulása során.

Vizsgáltuk:

1. A keményagyhártya nyirokérhálózatának szerepét a központi idegrendszerbe injektált makromolekulák elszállítódásában.
2. A meningeális nyirokérhálózat fejlődési folyamatait.
3. Az áramlás szerepét a meningeális nyirokerek szervspecifikus növekedési programjában.
4. A VEGFR-3 jelátviteli útvonal szerepét a spirális artériák strukturális átalakulása során.

## Módszerek

*Kísérleti állatok:* A meningeális nyirokerek funkcióinak és fejlődési programjának vizsgálata során vad típusú egereken túlmenően nyirokendothel-riporter (*Prox1<sup>GFP</sup>*, *Flt4<sup>YFP</sup>*), illetve PLC $\gamma$ 2 hiányos egértörzseket alkalmaztunk. Kísérleteinkben az egereket a születést követő három hét során több időpontban vizsgáltuk. A VEGFR-3 jelpálya spirális artériák strukturális átalakulásában betöltött szerepének vizsgálatára az *Flt4<sup>kd/+</sup>* egértörzset alkalmaztuk, amelyben a VEGFR-3 fehérjét kódoló kolóniastimuláló faktor 1-hez (FMS) köthető receptor tirozin kináz 4 (*Flt4*) génben bekövetkező pontmutáció hatására károsodik a receptor tirozin kináz aktivitása.

*Alkalmazott szövettani eljárások és festések:* Az izolált szövetmintákat fixálás és dehidrációt követően paraffinblokkba ágyaztuk, melyekből szövettani metszeteket készítettünk. A metszeteket rutin hematoxilin-eozin, illetve fluoreszcens immunfestési eljárás segítségével elemeztük.

*A meningeális nyirokérhálózat vizsgálata:* Az egerek keményagyhártyájának izolálását és fixációját követően a meningeális nyirokerek láthatóvá tételéhez teljes szöveti (whole mount) immunfestést alkalmaztunk.

*A nyirokérfunkció jellemzése:* A nyirokérfunkció jellemzéséhez fluoreszcensen jelölt lipidmolekulákat használtunk. Ezen túlmenően fluoreszcensen jelölt makromolekulák agyszövetbe, cerebrospinalis folyadékba, illetve szubkután injektálása révén is monitoroztuk a nyirokérfunkciót.

*A PLC $\gamma$ 2 hiányos egerekben megfigyelt fenotípus kvantitatív jellemzése:* Kísérleteinkben a vérér- és nyirokérhálózatok elkülönülésének károsodását az egerek vékonybelében és mezentériumában futó nyirokereinek struktúrája

és vérrel való kitöltöttsége alapján jellemeztük egy 0-4-ig terjedő pontrendszer segítségével. Annak vizsgálatára, hogy a PLC $\gamma$ 2 hiányos egerek nyirokcsomóiban milyen mértékben jelenik meg vér a vérér- és nyirokérhálózatok elkülönülésének zavara következtében, egy 0-4 pontig terjedő pontozási rendszert hoztunk létre. A meningeális nyirokérhálózat kvantitatív jellemzését egy 0-15 pontig terjedő pontozási rendszer, illetve a meningeális kompartmentben megfigyelhető nyirokerek összhosszúságának számszerűsítésével végeztük.

*A spirális artériák strukturális átalakulása során lezajló folyamatok jellemzése:* A spirális artériák strukturális átalakulásának jellemzéséhez a placentákból készített szövettani metszeteket készítettünk. A metszeteket rutin hematoxin-eozin, illetve fluoreszcens immunfestési eljárás segítségével elemeztük.

*A preeclampsia fenotípus vizsgálata:* Annak vizsgálatára, hogy a humán preeclampsia során megfigyelhető tünetek jelentkeznek-e a VEGFR-3 jelátviteli útvonal károsodása esetén az *Flt4<sup>kd/+</sup>* genotípusú nőstény egerekben, késő embrionális korban megmértük az embriók, placenták, és anyai vesék tömegét, illetve meghatároztuk a vizelet fehérjetartalmát és a kísérleti állatok szisztolés vérnyomását.



## Eredmények

Kísérleteink során megerősítettük a jellemzően a vénás szinuszokkal, illetve az *arteria meningeae media*val párhuzamos lefutást mutató nyirokerek jelenlétét a keményagyhártyában. Megfigyeléseink szerint a meningeális nyirokerek egyaránt hordozzák a nyirokendothel hialuronsav-receptor 1 (LYVE-1), podoplanin, Prospero homeobox fehérje 1 (PROX-1), VEGFR-3 nyirokérmarkereket, illetve a vérlemezke és endothelsejt adhéziós molekula (PECAM) általános endothelmarkert.

A meningeális nyirokerek a makromolekulák központi idegrendszerből való elszállításában betöltött szerepének vizsgálatára fluoreszcensen jelölt makromolekulákat (70 kDa és 40 kDa molekulatömegű rhodamin dextrán) injektáltunk fiatal felnőtt korú nyirokendothel-riporter egerek agyszövetébe, illetve cerebroszpinális folyadékába. A jelölt molekulák központi idegrendszerbe történő injektálását követően a felszíni nyaki nyirokcsomókban elhanyagolhatóan kis mértékű fluoreszcens jelet detektáltunk, azonban jelentős mértékű makromolekula-felhalmozódást figyeltünk meg a mély nyaki nyirokcsomókban. Ezen túlmenően a fluoreszcensen jelölt makromolekulákat detektáltunk a meningeális nyirokerekben azok agyszövetbe való injektálását követően. Ezen kísérleti eredményeink arra utalnak, hogy a keményagyhártya nyirokereit részt vesznek a központi idegrendszerbe injektált makromolekulák felvételében és mély nyaki nyirokcsomókba történő elszállításában.

Ezt követően a meningeális nyirokérhálózat szervspecifikus fejlődési programját vizsgáltuk. A fiatal felnőtt (21-32 napos) egerekben érett, folytonos meningeális nyirokérstruktúrákat figyeltünk meg, míg újszülött korú egerekben éretlen nyirokérhálózatot tapasztaltunk. Ezzel párhuzamosan azt találtuk, hogy újszülött korú egerekben nem figyelhető meg az

agyszövetbe injektált makromolekula mély nyaki nyirokcsomókba való elszállítása. Eredményeink alapján az agyszövetbe injektált makromolekula megjelenése a mély nyaki nyirokcsomókban a születés időpontjától kezdődően folyamatosan növekszik a meningeális nyirokérhálózat strukturális átalakulásának ideje alatt, a születést követő harmadik hét végéig. Ezen megfigyeléseink alapján a meningeális nyirokérhálózat fejlődési programja egybeesik a makromolekulák központi idegrendszerből való elszállítódásának megindulásával.

Ezt követően azt vizsgáltuk, hogy az áramlás milyen szerepet tölt be a meningeális nyirokérhálózat fejlődési programja során. Ezen kísérleteinkben először jellemeztük a PLC $\gamma$ 2 hiányos egértörzsben megfigyelhető fenotípust. Azt találtuk, hogy a CLEC-2 hiányos egértörzshöz hasonlóan a PLC $\gamma$ 2 hiányos egérembriókban is károsodik a vérér- és nyirokérhálózatok elkülönülése, amely következtében a nyirokereik vérrel kitöltötté válnak és sérül a vékonybél nyirokereinek érési programja. Ezen eredményeink alapján a PLC $\gamma$ 2 hiányos egértörzsben a CLEC-2 hiányos egerekhez hasonlóan károsodik a nyirokáramlás.

Fiatal felnőtt korú *Plc $\gamma$ 2<sup>-/-</sup>* egereket vizsgálva az embrionális korú egerekhez hasonlóan megfigyelhető volt a vérér- és nyirokérhálózatok elkülönülésének zavara, aminek következtében a vékonybél és a mezentérium nyirokereik vérrel kitöltötté váltak. A vékonybélben megfigyelhető fenotípus vizsgálatokor felfigyeltünk arra, hogy a PLC $\gamma$ 2 hiányos egerekben a fenotípus eltérő súlyossággal jelentkezik.

További kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a PLC $\gamma$ 2 hiányos egerekben a bélben megfigyelhető fenotípus súlyosságával arányos mértékben károsodott a fluoreszcensen jelölt lipidek felvétele az egerek mezenterialis nyirokereibe, valamint a lábbőrbe injektált fluoreszcensen jelölt makromolekulák környéki nyirokcsomókba való elszállítása. Ezen

túlmenően a fluoreszcensen jelölt makromolekula agyszövetbe, illetve cerebroszpinális folyadékba való injektálását követően csökkent mértékű makromolekula-felhalmozódást figyeltünk meg a bélben kevésbé súlyos fenotípust mutató PLC $\gamma$ 2 hiányos egerek mély nyaki nyirokcsomóiban a vad típusú testvérkontroll egerekhez viszonyítva. A bélben súlyos fenotípust mutató PLC $\gamma$ 2 hiányos egerek esetén nem volt megfigyelhető a jelölt makromolekula elvezetődése a mély nyaki nyirokcsomóiba. Ezen eredményeink alapján a PLC $\gamma$ 2 hiányos egerekben károsodik a nyirokáramlás, és a nyirokáramlás károsodásának mértéke arányos a bélben megfigyelhető fenotípus súlyosságával. Kísérleteink alapján PLC $\gamma$ 2 hiányos egértörzs kiválóan alkalmas a nyirokáramlás meningeális nyirokerek szervspecifikus fejlődési programjában betöltött szerepének *in vivo* vizsgálatára.

Ezt követően vizsgáltuk a meningeális nyirokérhálózat struktúráját a károsodott nyirokáramlású egerekben. Azt tapasztaltuk, hogy a PLC $\gamma$ 2 hiányos egerekben a születést követő harmadik hét végén nem figyelhető meg a testvérkontroll egerek keményagyhártyájában jelen levő érett nyirokérhálózat. Ezen megfigyeléseinket a meningeális nyirokérhálózatot jellemző pontozási rendszer, valamint a meningeális nyirokerek összhosszúságának számszerűsítése is meregősítette. Eredményeink alapján azokban a PLC $\gamma$ 2 hiányos egerekben, amelyekben súlyosabb a bélben megfigyelhető fenotípus – és kifejezettebb a nyirokáramlás károsodásának mértéke – a meningeális nyirokérhálózat fejlődési programja is nagyobb mértékben sérül.

A jelölt makromolekula agyszövetbe, illetve cerebroszpinális folyadékba való injektálását követően azt tapasztaltuk, hogy nagy mértékben károsodott a makromolekulák meningeális nyirokerekbe való felvétele a súlyos bélfenotípust mutató PLC $\gamma$ 2 hiányos egerekben. A bélben kevésbé súlyos

fenotípust mutató *Plcγ2<sup>-/-</sup>* egerekben kisebb mértékű eltérést tapasztaltunk. Eredményeink alapján tehát PLCγ2 hiányos egerekben a bélben megfigyelhető fenotípus súlyosságával arányosan károsodik a nyirokáramlás, amely következtében sérül a meningeális nyirokerek fejlődési programja és a makromolekulák központi idegrendszerből való felvétele és elszállítódása.

További kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy milyen szerepet játszik a nyirokerek fejlődési és érési folyamatait meghatározó VEGFR-3 molekuláris jelpálya a spirális artériák strukturális átalakulása során. Kollaborációs partnereink előzetes eredménye alapján a spirális artériák strukturális átalakulásának időszakában az erek endotheliumában kifejeződnek a PROX-1 és VEGFR-3 nyirokérmarkerek.

A spirális artériák strukturális átalakulásának jellemzésekor azt találtuk, hogy a vad típusú egerekben megnő a spirális artériák átmérője és jelentősen csökken az erek simaizom-borítottsága. Az *Flt4<sup>kd/+</sup>* genotípusú anyákból izolált placenták esetében azonban azt tapasztaltuk, hogy a spirális artériák átmérőjében bekövetkező változás elmaradt a vad típusú egerekben megfigyeltekhez képest, valamint nem tapasztaltunk változást az erek simaizom-borítottságában. Megfigyeltük továbbá, hogy az *Flt4<sup>+/+</sup>* egerekből származó placenták spirális artériáiban a foszforilált ERK fehérje szintje megnő az erek strukturális átalakulása során, míg az *Flt4<sup>kd/+</sup>* egértörzsben – annak ellenére, hogy a VEGFR-3 fehérje jelen van az *Flt4<sup>kd/+</sup>* egerekből származó placenták spirális artériáinak endotheliumában is – nem figyelhető meg a foszforilált ERK fehérje szintjének megemelkedése ugyanebben az időszakban. Ezen eredmények alapján a spirális artériák falában található VEGFR-3 kináz-aktivitása és intracelluláris jelátvittele gátolt az *Flt4<sup>kd/+</sup>* egértörzsben, valamint a spirális artériák strukturális átalakulása sérül az *Flt4<sup>kd/+</sup>* egerek vemhessége során.

Ezt követően azt vizsgáltuk, hogy a VEGFR-3 jelpálya károsodása esetén milyen hatások figyelhetők meg a vemhesség későbbi szakaszaiban. Megfigyeléseink szerint az *Flt4<sup>kd/+</sup>* egerekből a vemhesség 18,5-ik napján (GD18,5) izolált embriók és placenták tömege, illetve az összetartozó embriók és placenták tömegének aránya jelentősen eltér az *Flt4<sup>+/+</sup>* egereknél megfigyelhető értékektől, ami főtális distresszre utalhat. Ezen túlmenően a vemhesség késői szakaszában követtük az anyák szisztolés vérnyomását, valamint meghatároztuk a vizeletben megjelenő fehérje mennyiségét, és az anyák veséinek tömegét. Ezen paraméterekben nem tapasztaltunk eltérést a vad típusú és *Flt4<sup>kd/+</sup>* nőstényekben.

## Következtetések

A meningeális nyirokérhálózat felépítésének tanulmányozását követően jellemeztük a keményagyhártya nyirokérhálózatának szerepét a makromolekulák központi idegrendszerből történő elszállításában. Megfigyeléseink szerint a meningeális nyirokerek felveszik a központi idegrendszerbe injektált jelölt makromolekulákat, és részt vesznek azok mély nyaki nyirokcsomók irányába történő elszállítódásában.

Megfigyeltük, hogy meningeális nyirokerek fejlődési és érési programja a születést követő három hét során valósul meg, ami egybeesik a makromolekulák központi idegrendszerből való elszállítódásának megindulásával.

Megállapítottuk, hogy a PLC $\gamma$ 2 hiányos egértörzsben a vér- és nyirokérhálózatok elkülönülésének károsodásának súlyosságával arányosan sérül a nyirokáramlás és a nyirokérfunkció. Eredményeink alapján a PLC $\gamma$ 2 hiányos egérmódel kiválóan alkalmazható az áramlás szervspecifikus nyirokérfejlődési programban betöltött szerepének *in vivo* vizsgálatára. Megfigyeléseink alapján a *Plc $\gamma$ 2<sup>-/-</sup>* egerekben a károsodott nyirokáramlás hatására sérül a meningeális nyirokerek érése, aminek következtében károsodik a makromolekulák központi idegrendszerből való felvétele és elszállítása. Eredményeink összegzéseként elmondható, hogy az áramlás fontos szerepet tölt be a keményagyhártya nyirokereinek posztnatális fejlődési és érési folyamataiban.

További eredményeink alapján a nyirokerek fejlődésében szerepet játszó VEGFR-3 jelpálya kritikus tényezője a spirális artériák strukturális átalakulásának. A VEGFR-3 tirozin kináz aktivitásának károsodása esetén nem valósul meg a spirális artériák strukturális átalakulása és az egerekben preeclampsia-szerű kórkép alakul ki.

A nyirokerek fejlődését meghatározó mechanizmusok szervspecifikus élettani és kórélettani szerepének megismerésével közelebb kerülhetünk számos, jelenleg nem gyógyítható megbetegedés kialakulásának és kórfolyamatának megértéséhez, valamint lehetségessé válhat újabb biomarkerek és molekuláris terápiás célpontok azonosítása is. Eredményeink a meningeális nyirokerek fejlődési és érési programjának részletesebb megismerésén túlmenően hozzájárulhatnak a meningeális nyirokérhálózat élettani és kórélettani szerepének megértéséhez. További eredményeink alapján felmerül, hogy a VEGFR-3 nyirokérnövekedési jelpálya károsodása hozzájárulhat a preeclampsia kialakulásához, valamint, hogy a VEGFR-3 potenciális biomarkere, illetve terápiás célpontja lehet a preeclampsianak.

## Saját közlemények jegyzéke

### Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

- I.** *L. Bálint, Zs. Ocskay, BA. Deák, P. Aradi, Z. Jakus*  
Lymph Flow Induces the Postnatal Formation of Mature and Functional Meningeal Lymphatic Vessels.  
*Front Immunol.* 2020 Jan 14;10:3043. doi: 10.3389/fimmu.2019.03043.  
IF: 5,085
  
- II.** *JB. Pawlak, L. Bálint, L. Lim, W. Ma, RB. Davis, Z. Benyó, MJ. Soares, G. Oliver, ML. Kahn, Z. Jakus, KM. Caron*  
Lymphatic mimicry in maternal endothelial cells promotes placental spiral artery remodeling.  
*J Clin Invest* 2019;129(11):4912-4921. doi: 10.1172/JCI120446.  
IF: 11,864