

A Parkinson-kór protein-7, a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor- γ és a tímusz sztrómális limfopoietin szerepe gyermekkori cöliákiában

Doktori tézisek

Dr. Vörös Péter

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Vannay Ádám PhD tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Miheller Pál PhD egyetemi docens
Dr. Vajda Péter PhD egyetemi docens

Komplex vizsga bizottság elnöke:
Dr. Nyirády Péter PhD egyetemi tanár

Komplex vizsga bizottság tagjai:
Dr. Szijártó Attila PhD egyetemi tanár
Dr. Kriván Gergely PhD oszt. vez. főorvos

Budapest
2020

Bevezetés

A cöliákia vagy lisztérzékenység, egy elsősorban a vékonybeleket érintő szisztémás autoimmun betegség, melyet genetikailag fogékony egyéneknél a táplálékkal a szervezetbe jutó glutén fehérjékkel szembeni immunintolerancia okoz. Glutén hatására a vékonybél immunmediált károsodása alakul ki, melynek során a proximális vékonybélbolyhok pusztulása, Lieberkühn-kripta hiperplázia és limfocitabeszűrődés jön létre. A veleszületett és szerzett immunmechanizmusok mellett ismert, hogy cöliákiában oxidatív stresszfolyamatok is jelentős szerepet játszanak a gliadin okozta toxicitás kialakulásában. Egyes α -gliadin peptidok képesek endocitózissal a bélhámsejtekbe internalizálódni, ahol felhalmozódnak a lizoszómákban és megnövelik az oxigén és nitrogén eredetű szabadgyökök szintjét. Az oxidatív stressz befolyással van a sejtek proliferációjára, az apoptózisra, a sejtek életképességére. Sejttenyészetben végzett kísérletsorozatokban igazolták, hogy egyes gliadin peptidoknak génexpresszió moduláló hatása is lehet. A toxikus glutén peptidok által kiváltott emelkedett reaktív oxigéngyökök hozzájárulhatnak az ubiquitin-proteasóma rendszer csökkent szöveti transzglutamináz (tTG) lebontásához, ezáltal a tTG-fehérje felszaporodásához, mely a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor gamma aktivációjának csökkentése révén a gyulladásos folyamatok szabályozásának zavarához vezethet.

A Parkinson-kór 7 (PARK7) gént először, mint onkogént azonosították 1997-ben, majd igazolódott, hogy egyes mutációja autoszomális recesszív öröklésmenetet mutató Parkinson-kórt okoz, innen az elnevezés. A gén megváltozott expresszióját és működését egyéb betegségekben (2-es típusú diabétesz, infertilitás, hasnyálmirigy-, tüdő- és petefészek-karcinóma) is igazolták, ugyanakkor jelentősége a különböző gyomor-bélrendszeri betegségekben, mint például a cöliákia, kutatásunk kezdetén még teljesen ismeretlen volt.

A jelenleg rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a PARK7-protein egy szerteágazó biológiai funkciókkal rendelkező, redox-szenzitív, a fokozott oxidatív stresszel szemben citoprotektív hatású fehérje. Emelkedett expresszióját és antioxidáns szerepét változatos oxidatív stressz-ingerek hatására különféle sejttípusokban és szövetekben is kimutatták. Peroxiredoxin-szerű peroxidázként semlegesíti a reaktív oxigéngyököket, és a sejtek redox állapotát érzékelő szignálmolekulaként védi a sejteket az oxidatív stressz ellen.

A PARK7 a hipoxia indukált faktor (HIF)-1 α , a sejtek hipoxiára adott válaszában egyik fő regulátorának upstream aktivátora. A foszfatinilinozitolid 3-kináz (PI3K)–protein kináz B (Akt)–mammalian target of rapamycin (mTOR) útvonalon keresztül, valamint a Von Hippel-Lindau (VHL) fehérjéhez kapcsolódva a HIF-VHL kölcsönhatás gátlásával a PARK7 elősegíti a HIF-1 aktiválódását és stabilizálódását. Korábban kutatócsoportunk kimutatta, hogy a HIF-1 α és számos általa szabályozott – az intesztinális barrier integritásának és funkciójának megőrzésében kulcsfontosságú– gén (ekto-5'-nukleotidáz, multidrog rezisztencia fehérje-1, trefoil faktor-1) expressziója emelkedett a cöliákiás gyermekek duodénum nyálkahártyájában a kontroll csoporthoz és a gluténmentes diétát tartó gyermekekhez képest.

A PARK7 szerepet játszhat a veleszületett immunrendszer toll-szerű receptor (TLR)-függő szabályozásában is. A TLR-k részt vehetnek a veleszületett és szerzett immunfolyamatok szabályozásában, akár az antigént bemutató sejtek aktiválása, akár a T-sejtek ko-stimulálása révén. Korábban kutatócsoportunk kimutatta, hogy a TLR4 expressziója fokozódik a cöliákiás gyermekek duodénum nyálkahártyájában, ami a betegség kialakulásában betöltött szerepére utal. A PARK7 szelektíven képes befolyásolni a TLR4 indukálta választ. PARK7 hiányában a lipopoliszacharid indukálta TLR4 - apoptózis-szignál szabályozó kináz-1 (ASK1) – p38 mitogén aktivált protein kináz (MAPK) jelátviteli útvonal szuppresszálódik, ami az indukálható nitrogén-monoxid szintáz

(iNOS) fokozott aktiválásához, és ennek következtében túlzott NO-termeléshez vezet. A megnövekedett NO-termelés a bélben peroxinitrit képződéséhez vezet, amelyről kimutatták, hogy indukálja az enterociták apoptózisát, hozzájárulva ezzel a bél epiteliális károsodásához. Ismert, hogy a humán duodenális enterocitákban konstitutívan expresszálandó (iNOS) aktivitása megemelkedik kezeletlen cöliákias betegek bélnyálkahártyájában, ami gluténmentes diéta (GFD) hatására részben korrigálódik. Feltételeztük, hogy a PARK7-nek hatása lehet az iNOS- és a TLR4-mediált funkciókra, így potenciálisan befolyásolhatja a cöliákia patomechanizmusát.

A PARK7 citoprotektív hatását antioxidáns funkcióval rendelkező fehérjéket kódoló gének expressziójának serkentésével is elősegíti. Befolyásolja az antioxidáns válaszok fő regulátorának, a nukleáris faktor eritroid 2-kapcsolatos faktor 2 (Nrf2) stabilitását és transzkripció aktivitását is.

A peroxiszóma proliferátor aktivált receptor gamma (PPAR γ) egy, a II. típusú nukleáris receptor családnhoz tartozó liganddependens transzkripció faktor. A proinflammatorikus gének expressziójának negatív regulátoraként, a PPAR γ jelentős antiinflammatorikus hatással rendelkezik, protektív hatását számos immunmediált kórképben igazolták. Jelen ismereteink szerint ezt nagyrészt a nukleáris faktor kappa-B (NF- κ B) transzkripció faktor, ill. ennek célgénjeinek, mint pl. a tumornekrózis faktor alfa (TNF- α) és interleukin (IL)-15 vagy az interferon(IFN)- γ expressziójának gátlása révén fejti ki.

Korábban kimutatták, hogy a gliadin peptidek indukálta oxidatív stressz elősegíti a PPAR γ szöveti transzglutamináz mediált keresztkötezeit, ubiquitinizációját és proteozomális degradációját felnőtt cöliákias betegek duodenális mukózájában, illetve, hogy lisztérzékeny betegek bélmintáiban számos olyan fehérje szintje csökken, melyek a PPAR γ szignalizációs úttal hozhatóak összefüggésbe. Állatkísérletes modellben, gluténmentes diétán tartott egerekben szignifikánsan magasabb PPAR γ -expressziót mutattak ki a magas zsír- és gluténtartalmú étrenden tartott egyedekhez képest.

In vitro kísérletekben a PPAR γ -agonista mesalazinnal kezelt cöliákiás mintákban a gyulladáshoz kapcsolódó markereknek a gluténmentes diétával egyező csökkenését igazolták. Habár az ismereteink limitáltak, a cöliákiában látott epiteliális károsodás súlyossága fordított arányosságot mutathat a PPAR γ szintjével.

A tímusz sztrómális limfopoietin (TSLP) egy IL-7-szerű citokin, melyet egér tímusz sztrómális sejtvonal felülúszójából azonosítottak T- és B-limfociták növekedését stimuláló faktorként. Mint immunregulátor, a TSLP konstitutív módon expresszálódik elsősorban a bőr, a tüdő és a béltraktus epiteliális sejtjeiben és részt vesz a barrierfelszíneken bekövetkező gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok szabályozásában. Míg normál körülmények között a TSLP a dendritikus sejtek funkciójának modulálása révén elősegíti a kommenzális flórával szembeni tolerancia kialakulását és a normál barrier-homeosztázis fenntartását, egyes kóros állapotokban hosszú izoformája felszaporodása kifejezetten proinflammatorikus hatású. Így például eosinophil oesophagitisben vagy colitis ulcerosában az epiteliális sejtek túlexpresszálják a TSLP-t. A TSLP-expresszió részben a PPAR γ szabályozása alatt állhat, ugyanis atópiás dermatitis állatmodelles kísérletében kimutatták, hogy egy szintetikus PPAR γ -agonista (rosiglitazon) hatására a TSLP-expresszió csökkent. Vizsgálataink megkezdésekor a TSLP cöliákiában betöltött szerepe teljesen ismeretlen volt.

Célkitűzés

A fentiek alapján kutatásunk egyik célja a PARK7-, másik célja PPAR γ /TSLP lehetséges szerepének vizsgálata volt gyermekkori kezelt és kezeletlen cöliákiában.

I. A PARK7 cöliákiában betöltött szerepének vizsgálata

A PARK7 citoprotektív, antioxidáns, antiapoptotikus és immunregulátor hatását több szervben és betegségben is leírták, azonban gyulladással járó bélbetegségekben, így cöliákiában eddig még nem tanulmányozták, ezért célul tűztük ki a PARK7 vizsgálatát gyermekkori lisztérzékenységen.

Célkitűzéseim a következők voltak:

1. Kimutatható-e a PARK7 jelenléte a duodénumban mRNS- és fehérje szinten? Miként változik a PARK7 expressziója cöliákiában?
2. Hol lokalizálódik a PARK7 a cöliakiás és egészséges gyermekek duodenális mukózájában?
3. Miként befolyásolja a gluténmentes diéta a PARK7-mRNS expresszióját és fehérje mennyiségét?

II. A PPAR γ és a TSLP cöliákiában betöltött szerepének vizsgálata

Az antiinflammatorikus hatású PPAR γ jótékony hatását számos betegség kapcsán tanulmányozták. Leírták, hogy számos molekula expressziójának modulátora lehet, így a barrierintegritás homeosztázisát szabályozó és egyúttal gyulladással modulátorként is ismert TSLP-fehérje mennyiségét is befolyásolhatja. Egyes tanulmányok felnőttkori cöliákiában a PPAR γ -szint változását igazolták, azonban expresszióját gyermekkori cöliákiában eddig még nem vizsgálták. A TSLP expressziója cöliákiában vizsgálataink megkezdésekor teljesen ismeretlen volt, ezért célul tűztük ki a PPAR γ , a TSLP és a TSLPR tanulmányozását gyermekkori cöliákiában.

Célkitűzéseim a következők voltak:

1. Miként expresszálódik a PPAR γ , a TSLP és a TSLPR az újonnan diagnosztizált, terápiaív cöliakiás gyermekek duodenális mukózájában mRNS, illetve fehérje szinten?

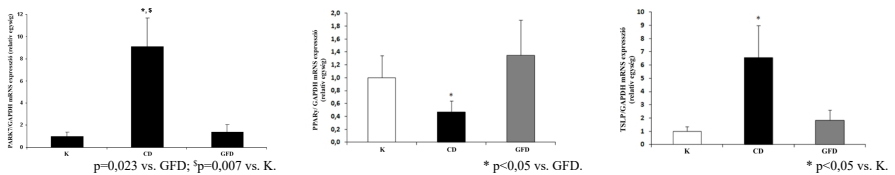
2. Mely sejtek expresszálják a PPAR γ -át és a TSLP-t a cöliakiás és az egészséges gyermekek duodenális mukózájában?
3. Hogyan hat a gluténmentes étrend a PPAR γ , a TSLP és a TSLPR expressziójára?

Módszerek

Vizsgálatainkhoz duodenális biopsziamintákat gyűjtöttünk 19 újonnan diagnosztizált cöliakiás gyermektől (CD csoport: 6 fiú, 13 lány, átlag életkor: 8 év, tartomány: 2–15 év), 5 ill. 6 kezelt (PARK7 ill. PPAR γ -TSLP vizsgálatok), azaz gluténmentes diétát tartó cöliakiás gyermektől (GFD csoport: 2 ill. 3 fiú, 3 lány, átlagéletkor: 10 év, tartomány: 5–16 év) és 10 kontroll gyermektől (kontroll csoport: 7 fiú, 3 lány, átlagéletkor: 5,25 év, tartomány: 0,33–14 év). Egyik csoportban sem volt szignifikáns nemi, vagy életkorbeli eltérés ($p=NS$). A biopsziamintákat a duodenális bulbus és a duodenum disztális szakaszából vettük a rutinszerű felső endoszkópia során. A cöliakia diagnózisa során az Európai Gyermekgasztroenterológiai-, Hepatológiai- és Táplálkozástudományi Társaság (ESPGHAN) által meghatározott kritériumrendszert vettük alapul. A kontrollcsoportba olyan gyermekeket válogattunk, akik krónikus hasi fájdalom, hányás vagy növekedési retardáció miatt kerültek klinikánkra. A felső gasztrointesztinális endoszkópia esetükben is a diagnosztikai eljárás része volt, és a duodenális biopszia mintáik normál hisztológiai képet mutattak. A vizsgálatban résztvevők szüleitől, illetve gondviselőjétől írásos beleegyező nyilatkozatot kértünk. A PARK7-, a PPAR γ - és a TSLP-mRNS expresszióját valós idejű PCR-módszerrel, a relatív fehérje mennyiségeket Western-blot analízissel, a szöveti lokalizációkat immunfluoreszcens festésekkel határoztuk meg. Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi, Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (TUKEB 124/2009) jóváhagyta.

Eredmények

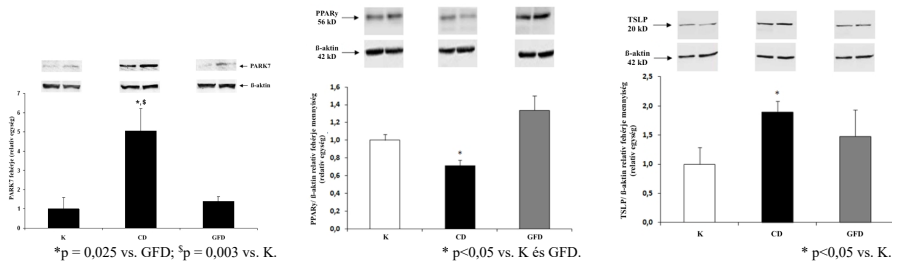
1. A PARK7-, a PPAR γ - és a TSLP-mRNS expresszióját valós idejű PCR-módszerrel határoztuk meg az újonnan diagnosztizált cöliakiás (CD), a gluténmentes diétát tartó cöliakiás (GFD), valamint a kontroll (K), nem lisztérzékeny gyermekek duodenumából származó biopsziás mintákban. A PARK7- és a TSLP-mRNS expressziója a cöliakiás gyermekek duodenális mukózájában szignifikánsan emelkedett, a PPAR γ -mRNS expresszió átlagértéke csökkenő tendenciát mutatott a kontrollcsoporthoz képest. Gluténmentes diéta hatására a PARK7-mRNS expressziója szignifikánsan csökkent, a TSLP-mRNS expresszió átlagértéke csökkenő tendenciát mutatott, a PPAR γ -mRNS expressziója szignifikánsan nőtt. A kontrollok és GFD-csoport értékei között nem volt szignifikáns különbség.



A Parkinson-kór protein 7 (PARK7), a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor γ (PPAR γ) és a tímusz sztrómális limfopoinetin (TSLP) mRNS expressziója kontroll (K), újonnan diagnosztizált cöliakiás (CD) és a gluténmentes diétát tartó (GFD) gyermekek duodenális mukózájában.

2. A PARK7, a PPAR γ és TSLP relatív fehérje mennyiségét Western-blot analízissel határoztuk meg. A membránokon 20 kDa, 56 kDa és 20 kDa körüli specifikus jeleket detektáltunk, mely megfeleltek a PARK7, a PPAR γ és a TSLP molekulatömegének, így mérései beállításaink specifikusak voltak. Cöliakiás gyermekek

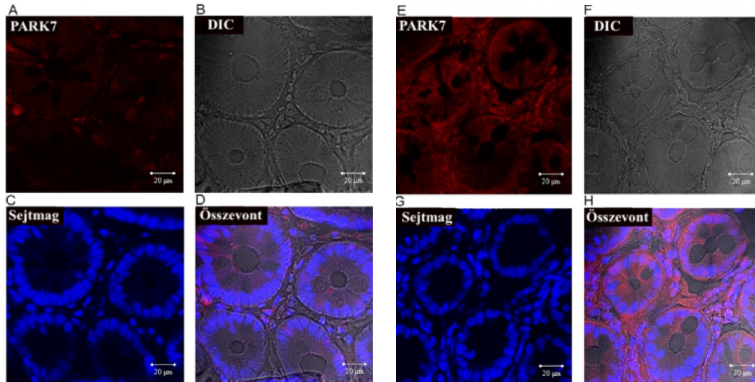
duodenális mukózájában a PARK7- és TSLP-fehérje szintje szignifikánsan emelkedett, a PPAR γ -fehérje mennyisége szignifikánsan csökkent a kontrollcsoporthoz képest. Gluténmentes diétát tartó gyermekeknél a PARK7-protein mennyisége szignifikánsan csökkent, a TSLP-protein mennyisége csökkenő tendenciát mutatott, a PPAR γ -protein mennyisége szignifikánsan magasabb volt a frissen diagnosztizált cöliákiás esetekhez képest. A gluténmentes diétát tartó gyermekek és a kontrollok duodenális fehérje szintjei között nem találtunk szignifikáns eltérést. A mukózális TSLPR-fehérje mennyiség tekintetében szintén nem találtunk szignifikáns eltérést a vizsgált csoportok között.



A Parkinson-kór protein 7 (PARK7), a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor γ (PPAR γ) és a tímusz sztrómális limfopoietin (TSLP) relatív fehérje mennyisége kontroll (K), újonnan diagnosztizált cöliákiás (CD) és a gluténmentes diétát tartó (GFD) gyermekek duodenális mukózájában.

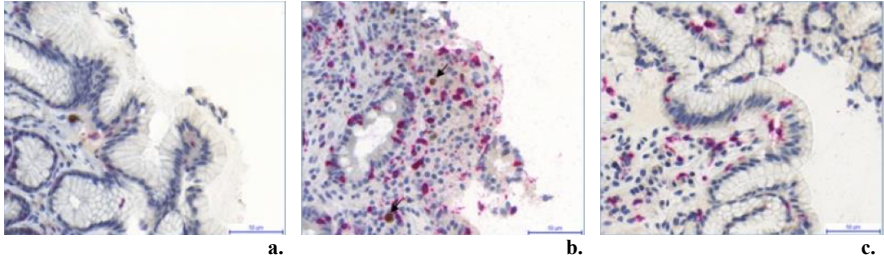
3. A szöveti lokalizációkat immunfluoreszcens festéssel határoztuk meg. Erőteljes PARK7-immunpozitivitást tapasztaltunk a kezeletlen cöliákiás gyermekek duodenális kripta enterocitáiban és a lamina propriában. A PARK7 jelenlétét a sejtmagban és a citoplazmában egyaránt kimutattuk. A kontroll gyermekek

duodenális mukózájában azonban csak gyenge PARK7-immunreaktivitást figyeltünk meg.



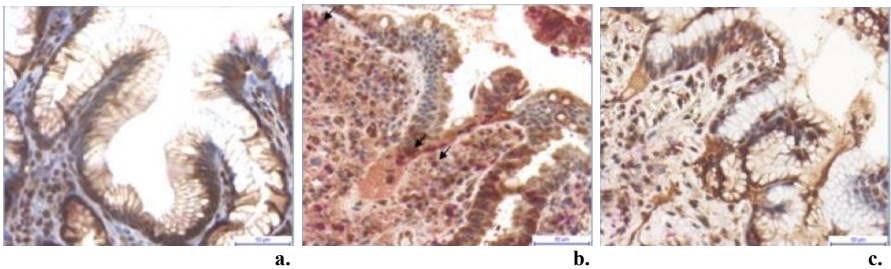
A Parkinson-kór protein 7 (PARK7) szöveti lokalizációját bemutató, kontroll (A-D) és kezetlen cöliákiás (E-H) gyermekek duodenális mukózájából származó szövettani metszetekről készült reprezentatív képek. Immunfluoreszcens festést készítettünk anti-PARK7 primer és Alexa Fluor 568 konjugált szekunder antitesttel (piros). A sejtmagok kékkel (Hoechst 33342) festődnek. A kontrollesoport duodenális mukózájában gyenge PARK7-immunreaktivitás figyelhető meg (A–D). Ezzel szemben a kezetlen cöliákiás gyermekek duodénium nyálkahártyájában erős PARK7-immunreaktivitás látható a kripta enterocitákban és a lamina propriában (E-H). PARK7 jelen van a sejtmagban és a citoplazmában egyaránt. A felvételek konfokális pásztázó lézermikroszkóppal készültek.

A PPAR γ és a T-sejt markerként alkalmazott CD3 kettős immunfestéssel PPAR γ -pozitív T-limfocitákat mutattunk ki a cöliákiás gyermekek duodenális nyálkahártyájában. A T-sejteken kívül nem CD3-pozitív immunsejtek, valamint enterociták is pozitív PPAR γ -festődést mutattak.



A peroxiszóma proliferátor aktivált receptor γ (PPAR γ , barna) és a T-sejt specifikus CD3 (vörös) lokalizációja kontroll (a), újonnan diagnosztizált cöliákiás (b) és gluténmentes diétát tartó gyermekek duodenum nyálkahártyájában (c). Immunhisztokémiai eljárással PPAR γ és CD3 kettős immunfestéssel PPAR γ -pozitív T-limfociták jelenlétét mutattuk ki az újonnan diagnosztizált cöliákiás gyermekek duodenális mukózájában (fekete nyilak). Elsősorban a kontroll és gluténmentes diétát tartó gyermekek mintáiban számos nem CD3-pozitív immunsejt és enterocita is PPAR γ -pozitív festődést mutat. 200x-os nagyítás.

Cöliákiás gyermekek duodenum nyálkahártyájában TSLP/CD3 kettős festéssel TSLP-pozitív T-limfocitákat mutattunk ki. A CD3-pozitív sejteken kívül citoplazmatikus TSLP-pozitivitást tapasztaltunk más intraepiteliális, ill. sztrómális gyulladós sejtekben, valamint enterocitákban is.



A tímusz sztrómális limfopoietin (TSLP, barna) és a T-sejt marker CD3 (vörös) lokalizációja kontroll (a), újonnan diagnosztizált cöliákiás (b) és

gluténmentes diétát tartó gyermekek duodénum nyálkahártyájában (c). A TSLP duodenális lokalizációjának meghatározására immunhisztokémiát alkalmaztunk. Az újonnan diagnosztizált cöliákias betegek duodénum nyálkahártyájában TSLP-pozitív T-limfocitákat (fekete nyíl) mutattunk ki, ugyanakkor citoplazmatikus TSLP-pozitivitást figyeltünk meg más intraepiteliális és kötőszöveti gyulladással sejtben, valamint enterocitákban is.

Következtetések

Eredményeinket összefoglalva, kimutattuk, hogy a cöliákias gyermekek duodénum nyálkahártyájában a PARK7-mRNS expressziója fokozódott és fehérje szintje emelkedett. Ezek alapján arra következtethetünk, hogy a PARK7-molekula szerepet játszhat a cöliákia patomechanizmusában, ezen belül pedig a cöliákia okozta bélkárosodás mérséklésében. A HIF-1 α és a TLR4 szabályozása, valamint az Nrf2 stabilizálása és transzkripciós aktivitásának fokozása révén részt vehet az intesztinális barrier integritásának fenntartásában, a gyulladással és immunfolyamatok regulálásában, valamint az epiteliális sejtek apoptózisának gátlásában. Bár a PARK7 cöliakiában betöltött pontos szerepének tisztázásához még további vizsgálatokra van szükség, vélhetően protektív hatásának köszönhetően a jövőben esetleg terápiás célpont is lehet.

Az újonnan diagnosztizált cöliákias gyermekek duodenális nyálkahártyájában igazolt szimultán PPAR γ -szint csökkenés és TSLP-expresszió fokozódás ezen jelátvivőknek a glutén indukálta gyulladás kiváltásában és/vagy fenntartásában betöltött szerepére utal. Különböző kísérletes modellekben végzett korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a megnövekedett PPAR γ -szint gyulladásgátló hatást fejt ki, ezért feltételezhetjük, hogy a PPAR γ down regulációja cöliakiában hozzá járulhat a krónikus gyulladáshoz. A gluténmentes diéta mellett észlelt PPAR γ -szint normalizálódása és a vele egyidejű TSLP-expresszió csökkenése alátámasztja a hipotézist, hogy a gluténbevitel befolyásolhatja a PPAR γ /TSLP/-TNF- α IL-15, INF- γ

tengelyt, a PPAR γ lebomlásán és a TSLP-expresszió fokozódásán keresztül. Feltételezésünk szerint a gluténmentes étrend mellett, a PPAR γ -aktiváción és a TSLP-stimulált gyulladás szabályozásán keresztül, a szintetikus PPAR γ -agonistáknak terápiás potenciáljuk is lehet a gluténszenzitív enteropátiák kezelésében. Hipotézisünk megerősítésére és eredményeink cöliákiára vonatkozó specificitásának megállapításához további, gyulladással kapcsolatos kontrollok bevonásával járó vizsgálatok szükségesek.

Saját publikációk jegyzéke

A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

Vörös P , Sziksz E , Himer L, Ónody A, Pap D, Frivolt K, Szebeni B, Lippai R, Győrffy H, Fekete A, Brandt F, Molnár K, Veres G, Arató A, Tulassay T, Vannay A. **Expression of PARK7 is increased in celiac disease** VIRCHOWS ARCHIV 463: 3 pp. 401-408. (2013) IF: 2,560

Sziksz E, Molnar K, Lippai R, Pap D, Onody A, Veres-Szekely A, **Vörös P**, Szabo D, Gyorffy H, Veres G, Tulassay T, Vannay Á, Arató A. **Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and thymic stromal lymphopietin are involved in the pathophysiology of childhood coeliac disease** VIRCHOWS ARCHIV 465: 4 pp. 385-393. (2014) IF: 2,651

Vörös Péter, Sziksz Erna, Lippai Rita, Pap Domonkos, Ónody Anna, Veres-Székely Apor, Veres Gábor, Vannay Ádám, Arató András. **A peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor (PPAR γ) és a tímusz sztrómális limfopietin (TSLP) vizsgálata gyermekkori cöliákiában** GYERMEKGYÓGYÁSZAT 69: 5 pp. 363-363. (2018)

Sziksz Erna, Molnár Kriszta, Lippai Rita, Pap Domonkos, Ónody Anna, Veres-Székely Apor, Szebeni Beáta, **Vörös Péter**, Győrffy Hajnalka, Veres Gábor, Tulassay Tivadar, Vannay Ádám, Arató András **Involvement of thymic stromal lymphopietin and peroxisome proliferator-activated receptory in coeliac disease** JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND

NUTRITION 58: Suppl. 1 pp. 187-187. (2014)

Szicsz E, **Vörös P**, Veres G, Fekete A, Vannay Á
Coeliac disease: from triggering factors to treatment
INTERNATIONAL JOURNAL OF CELIAC DISEASE 1: 1 pp. 9-
13. (2013)