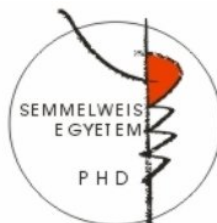


A melanomához kapcsolódó fibroblasztok izolálása, jellemzése és funkcionális vizsgálata

Doktori tézisek

Dr. Silló Pálma

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr Németh Krisztián PhD

Hivatalos bírálók:

Prof. Dr. Nagy Bálint PhD, med. habil., MTA doktora

Prof. Dr. Ungár László, PhD, habilitált címzetes egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Barabás József Lajos, PhD, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Szalai Zsuzsanna, PhD

Dr. Nagy Gyula Richárd, PhD, med. habil.

Budapest
2022

1 Bevezetés

A tumor asszociált fibroblaszt (CAF) gyakorlatilag minden szolid tumorban megtalálható, rendkívül heterogén stromasejt-populáció, amely különböző prekursorokból származik, mint például nyugvó rezidens fibroblasztok, csontvelőből származó mesenchymális őssejtek, vérképző őssejtek, endothelsejtek, helyi epithelium vagy adipociták. A CAF erősen proliferatív, fokozott motilitást mutat, és aktívan hozzájárul a tumor progressziójához azáltal, hogy kedvez a mátrix remodellingnek és az invázióknak, támogatja a neovaszkularizációt, növekedési faktorokat és laktátot biztosít a malignus sejtek számára, valamint megvédi őket az immunrendszerrel és a kemoterápiától. A CAF-k citokinek, kis molekulájú mediátorok és metabolikus enzimek széles skáláján keresztül elnyomhatják a helyi immunválaszt, eltávolításukkal a már kialakult tumorok immunmediált kilökődését lehet elérni. Melanomában jól dokumentált, hogy a CAF-ok (melanoma associated fibroblastok, MAF-ok) többféle módon képesek elnyomni az NK-sejtek aktivitását. Azt azonban még nem elemezték, hogy a MAF befolyásolhatja-e a CD8⁺ citotoxikus T-limfociták (CTL) választ immunosuppresszív citokinek felszabadulásán, metabolikus átprogramozáson, immunellenőrzési pontok modulációján vagy az immunosuppresszió más módjain keresztül.

2 Célkitűzések

Egyre több bizonyíték utal arra, hogy a tumor mikrokörnyezet kritikus szerepet játszik a daganatellenes immunitásban a daganat kialakulása és a check-point-blokádát célzó immunterápiák során. Bár a melanoma az egyik legígéretesebb célpontja ezeknek a terápiáknak, a MAF-ok és a CD8+ T-sejtek közötti kölcsönhatásokat vizsgáló tanulmányok, talán a MAF-ok nehéz izolálása miatt még nem kerültek leírásra.

Tanulmányom célja:

- I. Megfelelő technika kidolgozása primer melanomából vagy cutan-metasztázisból származó MAF-ok izolálására,
- II. Izolálni normál dermális fibroblasztokat (DF) ugyanannak a betegnek a normál bőréből.
- III. Elemezni, hogy a MAF-ok hasonló módon befolyásolják-e a CD8+ T-sejteket, mint amivel képesek elnyomni az NK-sejtek aktivitását, és
- IV. Tisztázni a hatásmechanizmusukat.

3 Módszerek

Tizenhat melanomás betegtől gyűjtöttünk bőrbioptíát a Semmelweis Egyetem Bőrgyógyászati, Venerológiai és Dermatoonkológiai Klinikáján.

MAF-ot és DF-ot izoláltunk melanomákból és ugyanazon betegek normál bőrből Melan-A-/gp100-/FAP+ stromasejtekként.

Egészséges véradók CD8+ T-sejteit MAF- és DF-kondicionált médium (CM) jelenlétében aktiváltuk, és a CTL-aktivációval, az effektorsejtek differenciálódásával, az effektor molekulák termelésével, az immunellenőrzési pontok szabályozásával és az in vitro ölési aktivitással kapcsolatos markereket áramlási citometriával, illetve átírányított ölési próbákkal értékeltük. A MAF által közvetített hatásokért felelős oldható mediátorokat ELISA, áramlási citometria és inhibitoros vizsgálatokkal azonosítottuk.

4 Eredmények

4.1 A MAF-ok izolálása és jellemzése

A melanomás betegek elsődleges vagy áttétes daganataiból a MAF-okat differenciális adhézcióval és tripszinizációval és speciális tápoldattal választottam el a melanoma sejtektől. A *bona fide* fibroblasztok elsődleges tenyészetének széleskörű jellemzése áramlási citometriával történt, hogy igazoljuk azonosságukat és

kizárjuk a melanoma sejtekkel szennyezett mintákat. Hármás markerpanelt használtunk, amely a melanoma specifikus (melanA és gp100) és a CAF markereket (fibroblaszt-aktiváló protein vagy FAP) célozta meg. A 3% feletti melanA vagy gp100 pozitivitást mutató MAF kultúrákat kizártuk a további kísérletekből. A kontrollként szolgáló DF-eket nem tumoros, ép szélékből (a tumor szélétől 1 cm-nél távolabb lévő szövetekből) nyertem ugyanezzel a módszerrel.

4.2 A CD8+ T-sejtek korai aktivációját a MAF által termelt szolubilis faktorok gátolják

A CD8+ T-sejt-MAF kölcsönhatások jobb megértése érdekében először azt vizsgáltuk, hogy a CD8+ T-sejtek aktiválódásának korai lépéseit befolyásolja-e a MAF-ból felszabaduló oldható faktorok jelenléte. E célból először azt vizsgáltuk, hogy a MAF-ok befolyásolják-e a CD69 expresszióját, ami a CD8+ T-sejtek aktivációjának egyik legkorábbi markere. Azt találtuk, hogy az anti-CD3/28 által aktivált CD8+ T-sejtek MAF-CM jelenlétében kevesebb CD69-et fejeztek ki a DF-CM jelenlétében aktivált sejtekhez képest, és a CD69-et expresszáló sejtek aránya is csökkent.

4.3 A CD8+ T-sejtek effektor molekuláinak termelését és felszabadulását a MAF felülűzők szelektíven csökkentik

Ezután megvizsgáltuk, hogy a MAF-ból származó oldható faktorok képesek-e módosítani a citotoxikus T-sejt effektor molekuláinak expresszióját vagy az ölü aktivitást. Az IFN- γ és a granzim B (gzmB) aktiváció által kiváltott termelését intracelluláris áramlási citometriával vizsgáltuk. A MAF- és a DF-kezelt CD8+ T-sejtek között nem volt szignifikáns különbség az IFN- γ -termelés tekintetében, az intracelluláris gzmB szintje azonban szignifikánsan csökkent a MAF CM jelenlétében. A CD69-hez hasonlóan mind a gzmB-termelés, mind a gzmB-pozitív sejtek gyakorisága csökkent.

4.4 A MAF-ból származó szolubilis faktorok gátolják a CD8+ T-sejtek által közvetített ölést

Mivel a gzmB termelés korrelál a citotoxikus T-sejtek ölü képességével, az aktivált CD8+ T-sejtek citotoxikus effektor funkcióit is elemeztük MAF-CM jelenlétében. Ebből a célból megvizsgáltuk a sejtek ölési képességét. Megfigyeltük, hogy a MAF CM-kezelt CD8+ T-sejtek szignifikánsan kevesebb specifikus sejthalált indukáltak, mint a DF CM-kezelt csoport, ami összhangban van a gzmB-termelés megfigyelt mérséklődésével.

4.5 A MAF-ok beavatkoznak a T-sejtek jelátvitelére

Tekintettel arra, hogy a T-sejtek károsodott működését a megfelelő kostimuláció hiánya vagy az aberráns jelátvitel más formái okozhatják, ezután azt vizsgáltuk, hogy a MAF felülűszó befolyásolja-e a T-sejtek teljes aktivációjához és differenciálódásához szükséges T-sejtes jelátvitelt. Kísérleti vizsgálatokban a korai (CD3 ζ -lánc aktiválása), a T-sejtek jelátviteli eseményeit követő (NF- κ B aktiválása), valamint a CD8⁺ T-sejtek késői differenciálódásához kapcsolódó kulcsfontosságú transzkripciós faktort (Runt-related transcription factor 3 vagy Runx3) vizsgáltuk. A MAF felülűszó jelenléte csökkentette az NF- κ B foszforilációját, míg a CD3 ζ -t és a Runx3-t nem befolyásolta. E megfigyelés alapján a következőkben foszfo-kináz protein arrayt használtunk, hogy további betekintést nyerjünk a T-sejt receptoron (TCR) keresztül bekövetkező aktivációt követő kóros jelátvitelbe. Bár a TCR jelátvitellel kapcsolatos kináz útvonalak többsége működőképes maradt, az NF- κ B aktiváció alacsonyabb szintje a MAF-exponált CD8⁺ T-sejtekben az ERK1/2 foszforiláció növekedésével járt együtt. Ezek az adatok együttesen arra utalnak, hogy a MAF CM-exponált T-sejtekben egyensúly eltolódás van az aCD3 által közvetített TCR-szignál és az aCD28 által biztosított kostimuláció között.

4.6 A MAF felülűszó módosítja a CD8⁺ T-sejtek immunellenőrzési pont receptorainak expresszióját

Ismert, hogy az immunellenőrzési pont receptorok (ICR) szabályozzák a CD8+ T-sejtek aktivitását a tumorelles immunválasz során. Ezért azt szeretnénk volna megvizsgálni, hogy a MAF-ok befolyásolhatják-e a CD8+ T-sejtek ICR expresszióját. A programozott sejthalál fehérje 1 (PD-1), a T-sejt immunglobulin és mucin-domain-tartalmú-3 (TIM-3), a limfocita-aktiváló gén 3 (LAG-3), a T-sejt immunreceptor Ig és ITIM doménnel (TIGIT) és a B- és T-limfocita attenuátor (BTLA) expressziós mintázatát elemeztük MAF és DF-CM-el történő kezelés után. A CD45RO+ nem-naiv/memória citotoxikus T-sejtekben a TIGIT és BTLA fokozott expresszióját találtuk a MAF-CM-nek való kitétséget követően a DF-CM-hez képest. A PD-1, TIM-3 vagy LAG-3 kifejeződését a CD8+ T sejteken a MAF-CM nem befolyásolta a DF-CM-hez képest, függetlenül az aCD3/28 aktiváltságtól vagy a naiv/memória státusztól.

4.7 A MAF-ok az immunellenőrző pont-szabályozóinak eltérő spektrumát mutatják

A CAF-ICR ligandok expressziója és e molekulák lehetséges szerepe a CAF által közvetített immunmodulációban ellentmondásos. E kérdés elemzése érdekében összehasonlítottuk a T-sejt-ICR-k potenciális ligandjainak expresszióját a MAF-k és DF-k között. Vizsgáltuk a herpeszvírus belépési mediátor (HVEM), a Galektin-3, Galektin-9, a programozott sejthalál-ligand 1 (PD-L1), a CD155 (poliovírus receptor) és a T-sejt aktiváció V-domain Ig

szuppresszorának (VISTA) jelenlétét és expresszióját. Megállapítottuk, hogy a MAF-kban a negatív CTL-regulátorok, a VISTA és a HVEM expressziója DF-khoz képest emelkedett.

4.8 A MAF-ok fokozott L-argináz-aktivitást mutatnak és több CXCL12-t választanak ki

Ezután a MAF és CD8⁺ T-sejt interakciókban szerepet játszó molekuláris útvonalak feltárására törekedtünk. A CAF-ok által szintetizált immunmoduláló faktorokat korábbi beszámolók alapján választottuk ki. A szekretált TGF- β , IL-6, CXCL12 és PGE2 szintet ELISA-val elemeztük MAF-CM és DF-CM esetében. Az intracelluláris L-arginin katabolizmust sejtlyátumokban vizsgáltuk egy dedikált L-argináz-aktivitás-méréssel. Az indolamin-2,3-dioxygenáz (IDO) általi L-triptofán-katabolizmust a CM-ben lévő kynurenin mérésével értékeltük. L-argináz aktivitást mindkét sejtben kimutattunk, a MAF-ban a DF-hoz képest erősen emelkedettnek találtuk. Ennek az eredménynek a megerősítése érdekében elemeztük az NO-termelődést összehasonlítva a MAF és DF sejteket. Az L-argináz és a nitrogén-oxid-szintáz (NOS) aktívan versengenek a szabad L-argininért, mint közös szubsztrátért, ezért a megnövekedett argináz-aktivitás a NOS szétkapcsolását indukálja, ami csökkent NO-termeléshez vezet. Valóban azt találtuk, hogy a MAF jelentősen kevesebb NO-t termelt, mint a DF, ami arra utal, hogy a fokozott L-argináz aktivitás és az ebből következő L-arginin hiány a MAF-ban

elér egy kritikus szintet, ami elegendő ahhoz, hogy megzavarja a normális NO-termelést ezekben a sejtekben. Az IL-6 ésIDO aktivitás nem mutatott szignifikáns különbséget a MAF-ok és a DF-ok között. Sem a MAF-, sem a DF-CM-ben nem találtunk kimutatható mennyiségű TGF- β -t és PGE2-t, ami összhangban van azokkal az eredményeinkkel, hogy a MAF- vagy DF-CM jelenléte vagy hiánya nem módosította a külső TGF- β hatását a CTL-ek gzmB-termelésére. Érdekes módon a MAF felülúszóban a szekretált CXCL12 emelkedett szintjét mutattuk ki, ami egybeesik más közleményekkel, amelyek a CAF-ok emelkedett CXCL12-termelését írják le.

4.9 A MAF-eredetű L-argináz a TIGIT és a BTLA fokozott expresszióját indukálja a CD8+ T-sejtekben

Annak vizsgálatára, hogy a MAF-ok fokozott L-argináz aktivitása felelős-e a MAF által kiváltott CD8+ T-sejt szuppresszióért, BEC-hidroklorid (az L-argináz 1 és 2 erős, szelektív inhibitora) jelenlétében és hiányában készítettünk MAF-CM-t és DF-CM-t. Ezután az összes korábban megfigyelt, T-sejtekkel kapcsolatos funkcionális aberrációt újraértékeljük stabilitás szempontjából L-argináz gátlás mellett és anélkül. Ezek az elemzések feltárták, hogy a MAF által csökkentett CD69 és gzmB expresszió és CTL-mediált ölés nem állítható helyre a MAF-ok L-argináz aktivitásának megszüntetésével. A BTLA és a TIGIT MAF-CM által megemelt expressziója azonban semlegesíthető volt az L-argináz szelektív gátlásával. Ennek megerősítése érdekében

a MAF-okat CMV promóter kontrollja alatt a teljes hosszúságú humán argináz 2-t kódoló emlős expressziós vektorral transzfektáltuk, és megvizsgáltuk a BTLA-ra és a TIGIT-re gyakorolt hatását. Azt találtuk, hogy az argináz MAF-okban történő fokozott expressziója tovább növelte a BTLA és a TIGIT mennyiségét a CD8+ T-sejteken. Összességében ezek az adatok azt jelzik, hogy a BTLA és a TIGIT CD8+ T-sejteken történő kifejeződésének MAF által közvetített fokozása L-argináz-függő jelenség.

5 Következtetések

Ez a tanulmány azt mutatja, hogy a MAF-ok elnyomják a CTL-aktivitást, és feltárja az argináz kulcsszerepét ebben a jelenségben. A sebészileg eltávolított melanomákból izolált Melan-A-/gp100-/FAP+ MAF eredetű felülűszó *in vitro* gátolja a CD8+ citotoxikus T-sejtek különböző funkcióit, beleértve a granzim B termelést és a daganatos sejtek elpusztítását. Ez a szuppresszív hatás korrelál a T-sejten megtalálható gátló receptorok, például a TIGIT és a BTLA fokozott expressziójával, valamint a gátló receptorok MAF-ból származó aktivátorainak (VISTA és HVEM) egyidejű növekedésével. A MAF eredetű szolubilis faktorok és sejtlizátumok átfogó elemzése az argináz/nitrogén-oxid arányok jelentős eltérését mutatta ki ezekben a sejtekben a normál bőr fibroblasztokhoz képest. Az argináz/nitrogén-oxid útvonal gátlása a MAF-okban megszüntette a MAF-oknak a T-sejtekre gyakorolt TIGIT/BTLA-növelő hatását.

Legjobb tudomásunk szerint ez az első olyan tanulmány, amely a MAF által közvetített CD8+ citotoxikus sejtek szuppresszióját mutatja be, és a MAF-ból származó argináz közvetlen részvételére utal a T-sejtek funkcióját gátló molekulák expressziójának szabályozásában. Úgy gondoljuk, hogy adataink fontos darabot tesznek hozzá a kirakós játékhoz egy olyan izgalmas korszakban, amikor az új generációs immunellenőrzési pont-gátlókat, például a TIGIT vagy a BTLA ellen irányuló antitesteket fejlesztik, és az arginázt célzó molekuláris terápiákat klinikai vizsgálatokban tesztelik.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Érsek Barbara¹, Silló Pálma¹, Ugur Cakir, Molnár Viktor, Bencsik András, Mayer Balázs, Mezey Eva, Kárpáti Sarolta, Pós Zoltán, Németh Krisztián

Melanoma-associated fibroblasts impair CD8+ T cell function and modify expression of immune checkpoint regulators via increased arginase activity

CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES 78: 2 pp. 661-673. (2021)

¹Megosztott első szerzők

IF: 9,261*

Çakır Uğur, Hajdara Anna, Széky Balázs, Mayer Balázs, Kárpáti Sarolta, Mezey Éva, Silló Pálma, Szakács Gergely, Füredi András, Pós Zoltán, Érsek Barbara, Sárdy Miklós, Németh Krisztián
Mesenchymal-Stromal Cell-like Melanoma-Associated Fibroblasts Increase IL-10 Production by Macrophages in a Cyclooxygenase/Indoleamine 2,3-Dioxygenase-Dependent Manner
CANCERS 13: 24 Paper: 6173, 22 p. (2021)

IF: 6,639*

*Várható IF érték

Szeky B, Sillo P, Fabian M, Mayer B, Karpati S, Nemeth K
Tumorőssejtek szerepe a melanoma progressziójában és heterogenitásában [Role of cancer stem cells in the progression and heterogeneity of melanoma]
ORVOSI HETILAP 157: 34 pp. 1339-1348. (2016)

IF: 0,349

A disszertációtól független közlemények

Lupsa Nikolett, Érsek Barbara, Horváth Andor, Bencsik András,
Lajkó Eszter, Silló Pálma, Oszvald Ádám, Wiener Zoltán, Reményi
Péter, Mikala Gábor, Masszi Tamás, Buzas Edit, Pos Zoltán
Skin-homing CD8⁺ T cells preferentially express GPI-anchored
peptidase inhibitor 16, an inhibitor of cathepsin K

EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 48: 12 pp. 1944-
1957. (2018)

IF: 4,695

Balázs Károly B, Gabriella E, Gyula I, József P, Pálma S, Márk, A
Az epidermolysis bullosa szájüregi tünetei és annak ellátása
Epidermolysis bullosa: oral manifestations and their treatment]

ORVOSI HETILAP 158: 40 pp. 1577-1583. (2017)

IF: 0,322

Görög A, Németh K, Szabó L, Mayer B, Silló P, Kolev K, Kárpáti S
Decreased fibrinolytic potential and morphological changes of fibrin
structure in dermatitis herpetiformis

JOURNAL OF DERMATOLOGICAL SCIENCE 84: 1 pp. 17-23.

(2016)

IF: 3,733

Görög A, Németh K, Kolev K, Zsone JJ, Mayer B, Silló P, Bognár P,
Kárpáti S Circulating Transglutaminase 3 – Immunoglobulin A
immune complexes in dermatitis herpetiformis

JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY 136: 8 pp.
1729-1731. (2016)

Mayer B, Sillo P, Mazan M, Pinter D, Medvecz M, Has C, Castiglia D, Petit F, Charlesworth A, Hatvani Z, Pamjav H, Kárpáti S
A unique LAMB3 splice-site mutation with founder effect from the Balkans causes lethal epidermolysis bullosa in several European countries

BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY 175: 4 pp. 721-727.
(2016)

IF: 4,706

Nemeth K, Gorog A, Mezey E, Pinter D, Kuroli E, Harsing J, Kovacs L, Fischer M, Rady P, Sillo P, Tying S, Kárpáti S
Cover Image: Detection of hair follicle-associated Merkel cell polyomavirus in an immunocompromised host with follicular spicules and alopecia

BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY 175: 6 pp. 1409-1409.
(2016)

Hajnalka Szabados, Katalin Uray, Zsuzsa Majer, Pálma Silló, Sarolta Kárpáti, Ferenc Hudecz, Szilvia Bősze
Characterization of Desmoglein-3 Epitope Region Peptides as

Synthetic Antigens: Analysis of their in vitro T-cell Stimulating Efficacy, Cytotoxicity, Stability and their Conformational Features

JOURNAL OF PEPTIDE SCIENCE 21: 9 pp. 731-742. (2015)

IF: 1,951

Medvecz M, Becker K, Silló P, Katona M, Szócs H, Hatvani Zs, Virágh Zs, Glász-Bóna A, Rác E, Horváth B, Lepesi-Benkő R, Mazán M, Pintér D, Mayer B, Kárpáti S Epidermolysis bullosa epidemiológiai és molekuláris genetikai vizsgálata

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 91: 1 pp. 10-16. (2015)

Kasperkiewicz M, Tukaj S, Gembicki AJ, Sillo P, Gorog A, Zillikens D, Karpati S Evidence for a role of autoantibodies to heat shock protein 60, 70, and 90 in patients with dermatitis herpetiformis

CELL STRESS & CHAPERONES 19: 6 pp. 837-843. (2014)

IF: 3,163

Orbán Annamária, Görög Anna, Silló Pálma, Kuroli Enikő, Hársing Judit, Kárpáti Sarolta Gyermekkori lichen sclerosus et atrophicus, alopecia totalis és autoimmun thyreoiditis együttes előfordulása

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 90: 2 pp. 55-59. (2014)

Ostorhazi E, Voros E, Nemes-Nikodem E, Pinter D, Sillo P, Mayer B, Wade JD, Otvos L Rapid systemic and local treatments with the antibacterial peptide dimer A3-APO and its monomeric metabolite eliminate bacteria and reduce inflammation in intradermal lesions infected with *Propionibacterium acnes* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS
42: 6 pp. 537-543. (2013)

IF: 4,259

Szabados H, Bosze S, Sillo P, Karpati S, Hudecz F, Uray K
The mapping of linear B-cell epitope regions in the extracellular parts of the desmoglein 1 and 3 proteins: recognition of immobilized peptides by pemphigus patients' serum autoantibodies
JOURNAL OF PEPTIDE SCIENCE 19: 2 pp. 84-94. (2013)

IF: 1,862

Bánvölgyi A, Wikonkál N, Fodor K, Hársing J, Silló P, Bausz M, Lukáts O, Fodor E, Kárpáti S
Oculáris cicatrizáló pemphigoid addicionális lokális immunszuppresszió kezelése

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 88: 3 pp.
87-91. (2012)

Füst Ágnes, Lendvai Zsuzsanna, Imre László, Silló Pálma

A kötőhártya in vivo konfokális cornea-mikroszkópiája okuláris pemphigoidban

SZEMÉSZET 149: 3 pp. 166-169. (2012)

Silló P, Pintér D, Ostorházi E, Mazán M, Wikonkál N, Pónyai K, Volokhov DV, Chizhikov VE, Szathmary S, Stipkovits L, Kárpáti S
Eosinophilic fasciitis associated with Mycoplasma arginini infection
JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY 50: 3 pp. 1113-1117.
(2012)

IF: 4,068

Juhász E, Ostorházi E, Pónyai K, Silló P, Párducz L, Rozgonyi F
Ureaplasmas: from commensal flora to serious infections
REVIEWS IN MEDICAL MICROBIOLOGY 22: 4 pp. 73-83.
(2011)

IF: 0,370

Silló Pálma, Hársing Judit, Kárpáti Sarolta

Brazil leishmaniasis

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 87: 5 pp.
163-165. (2011)

Pónyai K, Baló-Banga JM, Pónyai Gy, Hársing J, Silló P, Holló P, Berecz M, Marschalkó M, Temesvári E
Morbus Hailey-Hailey, mint kontakt szenzibilizáció Kőbner tünete
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 86: 2 pp.
46-50. (2010)

Blazsek A, Sillo P, Ishii N, Gergely P Jr, Poor G, Preisz K,
Hashimoto T, Medvecz M, Karpati S Searching for foreign antigens
as possible triggering factors of autoimmunity: Torque Teno virus
DNA prevalence is elevated in sera of patients with bullous
pemphigoid

EXPERIMENTAL DERMATOLOGY 17: 5 pp. 446-454. (2008)

IF: 3,259

Máté Sz, Silló P, Wikonkál N, Csapó Zs, Sziller I, Ujházy A, Kárpáti
S, Papp Z Szeméremtesten megjelenő acné inversa sikeres kezelése
radikális vulvectomia útján

ORVOSI HETILAP 148: 13 pp. 609-612. (2007)

A megjelölt folyóiratok összesített impaktfaktora: 48,637