

A fokozott sófogyasztás hatásának vizsgálata a bőr szöveti átrendeződésére

Doktori tézis

dr. Pajtók Csenge

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Pap Domonkos, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Ledó Nóra, Ph.D., szakorvos, tanársegéd
Dr. Sándor Noémi, Ph.D., tudományos munkatárs

Komplex vizsga szakmai bizottsága:

Elnök: Prof. Dr. Szabó András, D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Szabó Tamás, Ph.D., egyetemi tanár, igazgató
Prof. Dr. Tislér András, D.Sc., egyetemi tanár

Budapest
2023

1. Bevezetés

Szervezetünk elsődleges nátrium (Na^+) forrása a só (NaCl). A Na^+ közismerten nélkülözhetetlen az ideg- és izomműködéshez, valamint részt vesz a szervezet folyadékegyensúlyának szabályozásában. A klasszikus nézet szerint azonban a túlzott mértékű Na^+ -bevitel számos civilizációs betegséggel hozható összefüggésbe, többek között a magas vérnyomás, a szívbetegség vagy a stroke fokozott kockázatával. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a szív- és érrendszeri betegségek és a halálozás csökkentése érdekében a Na^+ -bevitel csökkentését javasolja, azonban a modern társadalmak sófogyasztása 2-3 szoros mértékben meghaladja a WHO ajánlásait a világ szinte minden országában.

A szervezetünkben a felesleges Na^+ nagy részét a vesék választják ki, azonban újabban egyre több tanulmány mutatott rá, hogy több szervünk is képes a Na^+ raktározására. Kvantitatív ^{23}Na -MRI vizsgálatok kimutatták, hogy a bőr nagy mennyiségű nátriumot képes raktározni ozmotikusan aktív, valamint glükózaminoglikánhoz (GAG) kötött inaktív formában vízvisszatartás nélkül.

A legfrissebb irodalmi adatok alapján a túlzott sófogyasztás következtében megnövekedett lokális Na^+ koncentráció gyulladásozó folyamatokat indukálhat az érintett szervekben.

A lokális Na^+ -többlet egyik legjobban jellemzett proinflammatorikus hatása a fokozott T helper 17 (Th17) sejt differenciáció, ezáltal a fokozott IL-17 termelés.

Egyre több kísérleti adat utal arra, hogy a dermális Na^+ -többlet súlyosbítja a bőr patológiás folyamatait: Kimutatták, hogy atópiás dermatitisben emelkedett a bőr Na^+ tartalma, összefüggés van a fokozott sófogyasztás és a psoriasis tüneteinek súlyosbodása között, emellett arról is beszámoltak, hogy a fokozott sófogyasztás késleltetheti a sebgyógyulást

a bőrben. Mindezek alapján a fokozott sófogyasztás összetett hatással rendelkezik a bőrben zajló kóros folyamatokra, azonban a mögöttes mechanizmusokról keveset tudunk.

Tekintettel arra, hogy az imiquimod (IMQ) indukálta gyulladás az egyik leggyakrabban használt egérmodell a dermatitis patomechanizmusának vizsgálatára, saját kísérleteink során az IMQ modellt alkalmaztuk annak vizsgálatára, hogy a gyulladásos környezet hogyan befolyásolja a fokozott sófogyasztás dermális hatásait. Az IMQ egy immunmoduláló vegyület, amely nemi szervi szemölcsök, felületes basalioma és solaris keratózis kezelésére használható. Az IMQ indukálta dermatitis egérmodell alkalmazásának előnyei többek között a gyors bőrreakció, a reprodukálhatóság és költséghatékonyság.

A lokális gyulladásos környezet az egyik legfontosabb mediátora a különböző szervekben végbemenő kóros szöveti átrendeződéssel, azaz fibrózissal járó folyamatoknak. A szöveti átrendeződés lehet fiziológiás, amely a normális gyógyulási folyamat része, vagy fibrotikus, mely sérülés után bekövetkező, krónikussá váló folyamatok eredménye. A fibrózis során kialakult hegszövet túlzott feldúsulása akadályozza a szöveti regenerációt, ami az érintett szerv funkciójának csökkenéséhez vagy elvesztéséhez vezethet. Egyes becslések szerint a fejlett világban történő halálesetek 45%-ának hátterében kimutatható. Mivel jelenleg a fibroproliferatív betegségeknek nincs megfelelő terápiája, a fibrózis patomechanizmusa széles körben kutatott tudományterület.

A fibrózis kezdetén gyulladásos mediátorok, profibrotikus növekedési faktorok szabadulnak fel az infiltráló immunsejtekből és a károsodott sejtekből. Ez a profibrotikus környezet indukálja a fibrózis fő effektorsejtjeiként ismert α -SMA-pozitív fibroblasztok aktivációját mely fokozott proliferációval, extracelluláris mátrix (ECM) termeléssel és migrációs képességgel jár.

Az egyik legtöbbet tanulmányozott profibrotikus növekedési faktor a transzformáló növekedési faktor béta (TGF- β) mely a SMAD2/3 transzkripciós faktorokon keresztül indukálja a fibroblasztok ECM termelését. Az epitheliális növekedési faktor (EGF) szintén fontos szerepet játszik a hegesezés kialakulásában, mivel fokozza a fibroblasztok migrációját a sérült szövetek felé. Az aktiválódott, fokozott migrációs képességgel bíró fibroblasztokban β -aktin, vimentin és vinculin gének mediálta citoskeletális átrendeződés zajlik, melyek következtében megváltozik a sejtek alakja, hosszúkásabbá válnak az aktiválatlan fibroblasztokra jellemző cirkuláris alakhoz képest. A fibroblasztok fokozott migrációs képessége fontos szerepet játszik a sebgyógyulásban, mivel ECM termelésük révén hozzájárulnak sérült szöveti strukturális helyreállításához, valamint a kontraktilitásuk révén a sebek összehúzódását is elősegítik. A sérülés helyére irányuló túlzott mértékű fibroblaszt migráció azonban hozzájárulhat az érintett szerv patológiás hegesezéséhez is.

Mivel jelenleg nincs megfelelő kezelés a fibroproliferatív betegségek kezelésére, ezért nagy jelentőséggel bírnak azon kísérletes rendszerek melyek segítségével hatékonyan tesztelhető az egyes fejlesztés alatt álló hatóanyagok hatása a fibroblasztok funkcionális aktivitására, beleértve a migrációs képességüket. A migráció vizsgálatára szolgáló gold standard és leggyakrabban használt módszer az úgynevezett *in vitro* scratch assay. A módszer a sejtmonorétegen mechanikusan létrehozott sejtmentes terület grafikus elemzésén alapul, kvantifikálva azt, hogy az egyes hatóanyagok hogyan befolyásolják a sejtmentes területre történő fibroblaszt migrációt. A módszer számos limitációval rendelkezik, beleértve az alacsony reprodukálhatóságot továbbá a vizsgálaton belüli nagyfokú változékonyságot. Jelentős igény mutatkozik tehát olyan *in vitro* assay-k fejlesztésére, melyek segítségével hatékonyam, gyorsan,

pontosan és olcsón lehet vizsgálni az egyes fejlesztés alatt álló antifibrotikus hatóanyagok fibroblaszt migrációra gyakorolt hatását.

2. Célkitűzés

PhD munkám fő célja a magas sófogyasztás bőr patológiás folyamataira gyakorolt hatásának vizsgálata volt, beleértve a gyulladást és a szöveti átrendeződést. Célunk volt továbbá egy új *in vitro* módszer kifejlesztése, amely segítségével hatékonyan tanulmányozható a fibrózis fő effektor sejtjeinek, a fibroblasztoknak migrációja.

3. Módszerek

3.1. *In vivo* kísérlet

A vizsgálatok során 7-8 hetes hím C57BL/6J genetikai háttérrel rendelkező egereket használtunk. Az egereket véletlenszerűen négy csoportra osztottuk: normál sótartalmú diétán (NSD) tartott csoport; NSD és imiquimoddal kezelt (NSD IMQ) csoport; magas sótartalmú diétán (HSD) tartott csoport; HSD és imiquimoddal kezelt (HSD IMQ) csoport. Az állatok 5 héten keresztül kapták a kétféle étrendet, az NSD normál, a HSD magas (8%) NaCl tartalmú rágcsálótakarmányból állt. A kísérlet ötödik hetében 62,5 mg Aldara krémmel (5% imiquimod) kezeltük az NSD IMQ és HSD IMQ csoportba tartozó egerek szőrtelenített hátát 5 egymást követő napon. A kontroll egereket az NSD és HSD csoportokban hasonlóan kezeltük vazelinrel. Az egerek háti bőrredő vastagságát közvetlenül a kísérlet befejezése előtt mértük tolmérővel. A kísérlet terminálásakor az egerek hátáról eltávolítottuk a bőrt, és folyékony nitrogénben lefagyasztottuk a molekuláris biológiai mérésekhez.

3.2. Dermális Na⁺ tartalom meghatározás

A bőrmintákat 24 órán át 90°C-on szárítottuk, majd 5 cm³ 65%-os salétromsav és 2 cm³ 30%-os hidrogén-peroxid keverékében emésztettük

egy mikrohullámú emésztőberendezéssel. Ezt követően az oldat Na^+ tartalmát lángfotométerrel határoztuk meg.

3.3. Humán primer dermális fibroblaszt (DF)

A humán primer DF-okat egy egészséges egyénből izolálták, aki plasztikai műtéten esett át. A valós idejű PCR mérésekhez a sejteket 24 óráig normál (kontroll; 150 mmol/L) vagy magas Na^+ koncentrációjú (NaCl; 200 mmol/L) sejttenyésztő médiumban kezeltük rekombináns humán TGF- β -val (1 nmol/L) vagy anélkül.

3.4. Perifériás vér mononukleáris sejtek (PBMC)

A PBMC-eket egy egészséges felnőtt egyénből izoláltuk. A valós idejű PCR mérésekhez a sejteket 24 óráig normál (kontroll; 150 mmol/L) vagy magas Na^+ koncentrációjú (NaCl; 200 mmol/L) táptalajban kezeltük.

3.5. mRNS expresszió meghatározása

Kísérleteink során a szövetmintákban, illetve sejtekben végbemenő génextpressziós változásokat RNS-t izolálást, cDNS szintézist követően valós idejű PCR-rel vizsgáltuk. A különböző célgének expresszióját a referencia génre vonatkoztatva, majd a kontroll csoportok átlagértékre normalizálva határoztuk meg.

3.6. Életképességi vizsgálatok

A sejtek életképességét a 24 órás növekvő nátriumkoncentráció (150, 175, 200, 250 mM NaCl) kezeléseket követően MTT sejtviabilitás, illetve LDH citotoxicitás teszt segítségével követtük nyomon.

3.7. Fehérjék mennyiségi meghatározása

Az egér szövetminták (p)-SMAD2/3 mennyiségét Western blot módszerrel vizsgáltuk. Az (p)-SMAD2/3 relatív mennyiséget a GAPDH

belső kontroll hányadosaként, a kontroll szövetben kapott átlagértékre normalizálva határoztuk meg.

3.8. SiriusRed kollagén kimutatási próba

A DF sejteket 24 óráig normál (kontroll; 150 mmol/L) vagy magas Na⁺ koncentrációjú (NaCl; 200 mmol/L) táptalajban kezeltük rekombináns humán TGF- β -val (1 nmol/L) vagy anélkül. A kollagén lerakódását a SiriusRed szövettani festés segítségével határoztuk meg, amely beépül a hármas spirálú kollagénmolekulákba.

3.9. Immuncitokémia és sejt morfológiai elemzés

A DF sejteket 24 óráig normál (kontroll; 150 mmol/L) vagy magas Na⁺ koncentrációjú (NaCl; 200 mmol/L) táptalajban kezeltük, majd az α -SMA fehérje jelenlétének, illetve lokalizációjának meghatározása érdekében immunfluoreszcens festést végeztünk el. A képeket Olympus IX81 fluoreszcens mikroszkóp rendszerrel készítettük. Az α -SMA pozitív DF-ok körkörösségének mértékét az ImageJ szoftver segítségével grafikusán elemeztük és a következő képlet szerint számoltuk ki: körkörösség = $4 \cdot \pi \cdot (\text{terület} / \text{periméter}^2)$. Ha egy sejt körkörössége 1, akkor a sejt alakja kerek, és ahogy alakja eltér a körtől, úgy csökken az érték.

3.10. *In vitro* scratch assay

Az fibroblaszt sejtek monorétegét 24 órás inkubáció után egy 200 μ l-es pipettahegy segítségével megkarcoltuk, majd hígított rekombináns EGF-fel kezeltük és a karcolással létrehozott sejtmentes terület záródásának mértékét grafikusán elemeztük.

3.11. Tranziens agaróz spot (TAS) assay

Agaróz gélt csöppentettünk a sejtenyésztő plate egyes welljeinek közepére, majd a gél megszilárdulása után fibroblaszt sejteket tartalmazó

táptalajjal töltöttük meg a wellket. 24 órás inkubáció után eltávolítottuk az agarózt, majd rekombináns EGF-fel, vagy normál (kontroll; 150 mmol/L) vagy magas Na⁺ koncentrációjú (NaCl; 200 mmol/L) táptalajjal kezeltük és az agaróz helyén létrehozott sejtmentes terület záródásának mértékét ImageJ szoftver segítségével grafikusán elemeztük. A képeket Olympus IX81 fluoreszcens mikroszkóp rendszerrel készítettük.

3.12. Statisztika

Az adatok normál eloszlását Kolmogorow Smirnov teszt segítségével vizsgáltuk, teljesülése esetén egymintás t-próbát, nem normál-eloszlás esetén Mann-Whitney U-tesztet végeztünk. A migrációs vizsgálatokból származó nyers adatok többváltozós összehasonlítását többszörös t-próba, illetve kétutas varianciaanalízist (ANOVA) segítségével végeztük el. Többcsoportos analízis esetén a páronkénti összehasonlításához Dunnett-féle post-hoc tesztet alkalmaztunk. A relatív expressziók közti összefüggéseket Pearson-féle korrelációs analízissel vizsgáltuk. Az adatokat normalizáltuk és a kontrollcsoportok átlagértékeinek arányaként mutattuk be. $p \leq 0,05$ minősült statisztikailag szignifikánsnak. A szemléltető grafikonokon átlag és szórás (SD) látható.

4. Eredmények

4.1. A sóterhelés hatása a bőr gyulladással és a szöveti átrendeződéssel járó folyamataira *in vivo* és *in vitro*

4.1.1. A 8%-os NaCl tartalmú diéta hatása a testtömegre

Előzetes kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy a 8% NaCl-t tartalmazó, HSD hatással van-e az egerek testtömegére. Eredményeink azt mutatták, hogy az NSD-t és a HSD-t kapó állatok testsúlya között még két hét elteltével sem volt jelentős különbség, ami összhangban van más kutatócsoportok eredményeivel.

4.1.2. Az imiquimod (IMQ) bőrre gyakorolt hatása

A HSD dermatitisre gyakorolt hatásának vizsgálatára az egerek hátbőrét 5 napon keresztül lokális IMQ-dal kezeltük, melyet 4 hétig tartó NSD vagy HSD előzött meg. Az IMQ alkalmazása látványos dermatitises tüneteket eredményezett, a kezelt bőr megvastagodott, erythemas és száraz lett.

4.1.3. A HSD hatása a bőr gyulladási citokin expressziójára

Megvizsgáltuk, hogy a magas sóbevitel befolyásolja-e a bőr gyulladási citokin és Na^+ tartalmát. Eredményeink szerint a HSD növelte a bőr Na^+ tartalmát. IMQ hatására fokozódott az *Il1b*, *Il17*, *Tnfa*, *Il10* és *Nlrp3* dermalis mRNS expressziója az NSD csoportban. Az *Il17* dermalis mRNS expressziója emelkedett a HSD csoportban az NSD-hez képest. Az *Il10* mRNS expressziója alacsonyabb volt a HSD IMQ csoport bőrében, mint az NSD IMQ csoportban. Az *Il13* mRNS expressziója csökkent mind a HSD, mind a HSD IMQ csoportban az NSD és az NSD IMQ csoporthoz képest.

4.1.4. A magas NaCl tartalom hatása a humán PBMC-k anti-inflammatorikus és profibrotikus citokin termelésére

Annak vizsgálatára, hogy a sóterhelés felelős-e az immunsejtek anti-inflammatorikus *IL10*, *IL13* és profibrotikus *PDGF-B* termelésének csökkenéséért a bőrben, megvizsgáltuk a PBMC-kre gyakorolt hatását. Eredményeink szerint a magas NaCl-terhelés gátolta a humán PBMC-k *IL10*, *IL13* és *PDGF-B* mRNS expresszióját.

4.1.5. A magas NaCl koncentráció hatása a DF-ok sejthalálára és proliferációjára

A magas sótartalmú környezet DF-ok életképességére és szaporodására gyakorolt hatásának vizsgálatához különböző koncentrációjú NaCl tartalmú táptalajban tenyésztettük a sejteket. *In vitro* kísérleteinkben

+50mM NaCl koncentrációt használtunk, mert ez volt a legmagasabb koncentráció, amely méréseink szerint nem befolyásolta sem a citotoxicitást, sem a proliferációt, valamint gyakran használt koncentráció az irodalomban is.

4.1.6.A HSD hatása a dermális ECM átrendeződésre és a bőr vastagságára

A túlzott sóbevitel szöveti átrendeződésre gyakorolt hatásának vizsgálatára a bőr vastagságát, az ECM markerek expresszióját és a profibrotikus foszforilált (p)SMAD2/3 fehérje szintjét mértük. Azt találtuk, hogy az *Acta2* (α -SMA), *Coll1a1* és *Fn* dermális mRNS expressziója csökkent a HSD IMQ csoportban az NSD IMQ csoporthoz képest. A profibrotikus növekedési faktor *Pdgfb* mRNS expressziója csökkent a HSD és HSD IMQ csoportok bőrében az NSD és NSD IMQ csoportokhoz képest. A *Tgfb*-t nem befolyásolta a HSD, de az IMQ kezelés növelte mennyiségét a bőrben. Az IMQ csoportba tartozó egerek háti bőrvastagságát az IMQ kezelés növelte a kontrollcsoport alanyaihoz képest, az IMQ-kezelt egerek közül a HSD-n tartott egerek bőre vékonyabb volt, mint a kontrollcsoporté. A pSMAD2/3 fehérje mennyisége jelentősen csökkent a HSD IMQ csoportban az NSD IMQ csoporthoz képest.

4.1.7.A HSD hatása a dermális ECM-bontó enzimekre

A HSD bőszöveti remodellingre gyakorolt hatásának vizsgálatára megvizsgáltuk az ECM lebontását szabályozó enzimek expresszióját is. Azt találtuk, hogy az *Mmp2* és az *Mmp9* dermális mRNS expresszióját növelte a HSD a kontroll állatokban.

4.1.8.A magas NaCl koncentráció hatása a humán primer DF-ok motilitására

A sóterhelés hatását a DF-ok morfológiájára α -SMA immunfluoreszcens festéssel vizsgáltuk, mellyel jól ábrázolható a sejtek citoskeleton váza. Míg a kontroll sejtek elongált alakúak voltak, a sóterhelt sejteknél laposabb és kör alakú morfológiát figyeltünk meg, amit kvantitatív elemzésünk is alátámasztott. A magas só-tartalmú környezetben csökkent a DF-ok mozgását szabályozó *VIM*, *VCL* és *ACTB* mRNS expressziója. A magas sókoncentrációval kezelt DF-ok migrációját az általunk kifejlesztett TAS módszerrel vizsgálva a kísérlet 24. és 48. órájában nagyobb sejtmentes területet detektáltunk, ami csökkent migrációs kapacitásra utal.

4.1.9. A magas NaCl tartalom hatása a humán primer DF-ok ECM marker termelésére

Mivel a DF-ok a bőr fő ECM forrásai, megvizsgáltuk a sóterhelés közvetlen hatását a funkcionális aktivitásukra. Az *in vivo* eredményeinkkel összhangban a humán DF-okban a sókezelés csökkentette mind az endogén, mind a TGF- β indukálta FN és COL1A1 termelést.

4.2. Transient Agarose Spot (TAS) assay: új módszer a sejt migráció vizsgálatára

4.2.1. A TAS-teszt beállításai: az agaróz stabilitása és optimális sejtsűrűség

Az agarózzal stabilitását több egymást követő napig vizsgáltuk fibroblasztok segítségével. Az "transziens" csoportban a sejtek bekerülése után 24 órával távolítottuk el az agarózcseppeket, ezt követően a sejtmentes rés területének gyors csökkenését figyelték meg. Ezzel szemben, amikor az agarózt nem távolították el ("állandó" csoport), a fedett terület napokig sejtmentes maradt, a sejt vándorlás jelei nélkül az agaróz alatt.

4.2.2. TAS-teszt mint a fibroblasztok migrációs tesztje

A fibroblasztok sejtmigrációját EGF kezelést követően TAS módszerrel vizsgáltuk. Azt találtuk, hogy az EGF kezelés növelte a részáródás mértékét, azaz a sejtek migrációját

4.2.3. A scratch és TAS migrációs vizsgálatok összehasonlítása

Fibroblaszt sejteken összehasonlítottuk a scratch és az általunk fejlesztett TAS migrációs vizsgálatok érzékenységet és reprodukálhatóságát. Több független kísérlet alapján megerősítettük, hogy míg a scratch assay esetében a kezdeti rés méretek konfidencia intervalluma 23-30% között változott, addig a TAS esetében csak 9% körül volt. Az inkonzisztens méretek mellett a karcolt terület záródása is egyenetlen, és csak képek sorozatával dokumentálható. Ezzel szemben a TAS assay esetén a teljes sejtmentes terület egyetlen látómezőben vizsgálható. A sejtek részáródása hasonló kinetikát mutatott a scratch és a TAS migrációs próbák esetében, azonban a csoporton belüli variancia átlagosan háromszor nagyobb volt a scratch, mint a TAS esetében.

5. Következtetések

5.1 A magas sótartalmú diéta hatása a bőr szöveti átrendeződésére

Napjainkban a növekvő sóbevitel globális probléma. Az étkezéssel bevitt só szervezetünk fő Na^+ forrása. A bőr a legnagyobb Na^+ raktározó szervünk, azonban a bőr homeosztázisára gyakorolt hatása nem teljesen ismert. PhD munkám egyik fő célja tehát a magas sófogyasztás és az ennek következtében megemelkedett lokális Na^+ koncentráció hatásának vizsgálata volt a bőr gyulladással és a szöveti átrendeződéssel járó folyamataira.

- Eredményeink alapján a fokozott sóbevitel, és az ennek következtében emelkedett dermális Na^+ tartalom közvetlenül befolyásolja az immunsejtek lokális gyulladással kapcsolatos citokintermelését, ami arra utal, hogy a fokozott sóbevitel hozzájárulhat a bőr gyulladással járó folyamatainak fokozódásához.
- Emellett vizsgálataink rámutattak arra, hogy a sóterhelés csökkenti az immunsejtek ECM termelést indukáló citokinexpresszióját, valamint a dermális fibroblasztok ECM termelésének és motilitásának csökkentése révén gátolhatja a bőr szöveti átrendeződéssel járó folyamatait.
- Eredményeink magyarázatot adhatnak arra a korábbi megfigyelésre, hogy a sóterhelt állatokban miért lassabb a sebgyógyulás, valamint felhívhatják a figyelmet arra, hogy a fokozott sóbevitel hogyan befolyásolhatja a bőrben zajló gyulladással és hegesedéssel járó folyamatokat.

5.2 Transient Agarose Spot (TAS) vizsgálat: új módszer a sejtváándorlás vizsgálatára

A fibrózis patológiás szöveti átalakulás, amely kóros szöveti struktúrához és szervi diszfunkcióhoz vezet. Egyes becslések szerint a

fejlett világban történő halálesetek 45%-ának háttérében kimutatható. Mivel jelenleg a fibroproliferatív betegségeknek nincs hatékony terápiája, fontos, hogy részletesen megismerjük fibrózis kialakulásához vezető folyamatokat, valamint tesztelni tudjuk az egyes terápiás hatóanyagok antifibrotikus hatását.

A fibroblasztok különböző ingerek által kiváltott migrációjának korábbi módszereknél hatékonyabb tanulmányozására kifejlesztettük a TAS migrációs módszert, mely számos előnnyel rendelkezik a leggyakrabban használt sejtmigrációs tesztekkel szemben: pontos, olcsó konzisztens a kezdeti résméret és alacsonyabb a vizsgálatok közötti variabilitás. Előnyei alapján tesztünk hozzájárulhat a fibrózissal kapcsolatos alapkutatáshoz és új antifibrotikus vegyületek azonosításához.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

- **Pajtók C**, Veres-Székely A, Agócs R, Szebeni B, Dobosy P, Németh I, Veréb Z, Kemény L, Szabó AJ, Vannay Á, Tulassay T, Pap D. (2021) High salt diet impairs dermal tissue remodeling in a mouse model of IMQ induced dermatitis. PLOS ONE 16(11): e0258502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258502>
- Veres-Székely A, Pap D, Szebeni B, Órfi L, Szász C, **Pajtók C**, Lévai E, Szabó AJ, Vannay Á. (2022) Transient Agarose Spot (TAS) Assay: A New Method to Investigate Cell Migration. International Journal of Molecular Sciences 23(4):2119. <https://doi.org/10.3390/ijms23042119>

6.2. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent közlemények

- Becsei D*, **Pajtók Cs***, Körner A, Szabó AJ. (2020) A COVID-19 gyermekgyógyászati vonatkozásai: Pediatric aspects of COVID-19. ORVOSKÉPZÉS 95 : 3 pp. 532-538. , 7 p. *Megosztott elsőszerzők
- Szalai Zs, Bánki D, **Pajtók Cs** (2023) A mikrobiális flóra jelentősége atopiás dermatitisben – áttekintés. Gyermekgyógyászat. ISSN: 0017-5900