

Hepatitis C vírus kiújulás molekulárbiológiai vonatkozásai májátültetés után, egyes klinikai tényezők kontextusában

Doktori (Ph.D.) tézisek

Dr. Zádori Gergely

Semmelweis Egyetem
Patológiai Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nemes Balázs, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Kovalszky Iлона, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Gervain Judit, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sótonyi Péter, Ph.D., egyetemi tanár, MTA
rendes tagja

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Oláh Attila, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Szőnyi László, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2012

Bevezetés

A májátültetés (OLT) egyik leggyakoribb indikációja a hepatitis C vírus (HCV) fertőzés által okozott májcirrhosis. Az OLT utáni HCV kiújulás idő kérdése, a betegek jelentős részében ismételten cirrhosis alakul ki a műtét után. A kombinált antivirális kezelés hatására a betegek kb. harmadában alakul ki tartós vírusmentesség (SVR), mely lassítja a fibrosis progressiot.

Lényeges kérdés az, hogy vajon már a donorválasztás befolyásolja-e a későbbi kimenetelt a HCV tekintetében. Az általános donor hiány arra ösztönzi a transzplantációs centrumokat, hogy liberálisabban kezeljék a donor szelekciós kritériumokat, és olyan májakat is beültessenek, melyek magukban hordják a kezdeti elégtelen májműködés (PNF) és kezdeti csökkent májműködés (IPF) potenciális veszélyét. Ezeket a májakat hívjuk extended criteria donor (ECD), vagy marginális májnak. Az ECD kritériumok közül több független rizikófaktora a HCV kiújulásnak és a rekurrencia fokozott progressziójának, ezért az általános vélemény a marginális májak használatának kerülése HCV pozitív recipiensekben. A Magyarországon alkalmazott donor szelekciós kritérium rendszer igen szigorúnak számít világviszonylatban, így hazánkban a marginális májak felhasználása igen korlátozott. Ezért kevés tapasztalattal rendelkezünk arról, hogy az ECD májak biztonságosan ültethetők-e HCV pozitív betegekbe. Kérdéses ugyancsak, hogy befolyásolja-e az OLT utáni eredményeket, ha ECD májat kap egy magas rizikójú recipiens, erről ugyanis megoszlanak a vélemények az irodalomban. Egy 2007-ben végzett vizsgálatban arról számoltak be, hogy marginális máj átültetése esetén a műtét előtti magas MELD (model for end-stage liver disease) score a beteg túlélést hátrányosan befolyásoló tényező volt. Egy másik tanulmányban azonban arról számoltak be, hogy 20 fölötti MELD score esetén a májvárólista mortalitás magasabb

volt, mint az ECD máj átültetése utáni posztoperatív halálozás. Fentiek alapján célul tűztük ki a donor-recipiens párosítás májátültetés eredményeire és a HCV rekurrencia progressziójára gyakorolt szerepének vizsgálatát a hazai beteganyagban.

A HCV rekurrencia progresszióját egy másik klinikai aspektusból is vizsgáltuk. OLT után igen gyakran II.típusú cukorbetegség jelenik meg, mely jelentőségét az adja, hogy jelentősen emeli a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást, a rejeckió arányát, a graftvesztést és az infekciók gyakoriságát. A transzplantáció utáni de novo diabetes mellitus (NODAT) hajlamosító faktorai részben megegyeznek az immunkompetens betegek cukorbetegsége hajlamosító rizikófaktoráival (pl. életkor, obesitas, metabolikus szindróma), azonban fő oka az immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazása. Emellett azonban a HCV infekció is fontos rizikófaktora a de novo diabetes mellitus kialakulásának. Az inzulin rezisztencia súlyosbítja a HCV okozta májfibrosis súlyosságát, valamint hátrányosan befolyásolja az antivirális kezelésre adott választ. Célunk volt így a NODAT HCV rekurrencia kialakulására és progressziójára gyakorolt hatásának vizsgálata is a hazai beteganyagban.

Jelenleg igen aktívan kutatják a HCV sejtbelépéséhez szükséges receptorokat, ezek ugyanis új antivirális szerek támadáspontjai lehetnek. A kutatások eddig azonban szinte kizárólag in vitro történtek, ezek alapján ismereteink a HCV sejtbelépéséről a következők. A HCV a vérben lipoproteinekhez kötődik, a májsejtek felszínéhez a sinusoidalis véren keresztül jut el. A lipoproteinhez asszociált HCV-t először a sinusoidok endothel sejtjei, illetve a májsejtek felszínén lévő lektinek, majd a májsejt basolateralis felszínén megtalálható további, ún. „horgonyzó” receptorok (glükóz-aminoglikánok-GAG, lipoprotein-lipáz-LPL, alacsony sűrűségű lipoprotein-receptor-LDL-R) kötik meg. Ezáltal a HCV fizikai közelségbe

kerül az entry további folyamatában szereplő magas affinitású receptorokkal. Ezek közül elsőként az SR-B1 és CD81 kerül kapcsolatba a HCV-vel, melyet követően a HCV migrál a hepatocytá canalicularis felszíne felé. A claudin-1, mint CD81 co-receptor ebben a folyamatban is szerepet játszik. A tight junction-ök területére eljutva a HCV endocytosis révén bejut a sejtbe. A membrán fúzió nem jöhet létre claudin-1 és CD81 hiányában. Két további sejtkapcsoló fehérje, az occludin, és a claudin-6 elengedhetetlen a HCV sejtbelépésében in vitro, szerepük pontosítása még várat magára. A HCV receptorok közül a claudin-6 fehérje expresszióját emberi májban eddig még nem sikerült igazolni. Mindössze három olyan tanulmány van, amikor emberi májokban is mérték a HCV receptorok expresszióját, azonban csak egy vizsgálatban történtek a mérések májátültetett betegekben, és korlátozottak az ismereteink az antivirális kezelés vírusreceptorokra gyakorolt hatásairól is. Kutatásunk során vizsgáltuk a HCV sejtbelépéséhez szükséges receptorok közül a CD81, occludin, claudin-1 és claudin-6 expresszióit májátültetett betegekben, mely során a HCV kiújulásakor és az antivirális kezelés után vett biopsziákat hasonlítottuk össze normál májmintákkal. Célunk volt a HCV receptorok expressziós mintázatának vizsgálata a HCV kiújulásakor és az antivirális kezelés után.

Célkitűzések

- Vizsgálni, hogy marginális donorból származó máj beültetése, illetve magas rizikójú recipiens transzplantációja után magasabb-e a szövődmények aránya, rosszabb-e a túlélés, gyakrabban, illetve hamarabb következik-e be a HCV kiújulás, valamint van-e különbség a HCV rekurrencia progressziójában.
- Vizsgálni, hogy az irodalmi adatoknak megfelelően a magyar beteganyagban is gyakrabban alakul-e ki a de novo diabetes mellitus HCV cirrhosis miatt májátültetett betegekben, előrejelzi-e a HCV kiújulást, valamint súlyosbítja-e a HCV rekurrencia kórlefolyását.
- Vizsgálni hogy a HCV rekurrencia során, valamint az erre adott antivirális kezelés hatására változik-e a receptorok expressziója a májszövetben.
- A HCV rekurrencia idején mért vírusreceptor expressziók alapján a már eddig azonosított, SVR-re prediktív faktorok mellett újak keresése.
- Igazolni a CLDN-6 fehérje expressziót emberi májszövetben.

Betegek és módszer

A donor-recipiens párosítás májátültetés utáni eredményekre gyakorolt szerepét az alábbi beteganyagon és módszerrel vizsgáltuk:

A 2003. január és 2009. szeptember között cadaver donoros májátültetésen átesett 260 beteg adatait elemeztük retrospektíve. Az általunk alkalmazott ECD kritériumok az alábbiak voltak: donor életkor > 60 év; donor testtömeg-index > 27 kg/m²; intenzív osztályon töltött napok száma > 3 nap; dopamin > 10 µg/kg/min, vagy kombinált keringéstámogatás (dopamin + norepinephrine); újraélesztés/ tartós hypotensio > 1 óra, RR < 80 Hgmm; donor szérum Na > 156 mEq/L; illetve legalább egy emelkedett májenzimdonor szérum aszpartát-aminotranszferáz/alanin-aminotranszferáz > 40 U/L, donor szérum bilirubin > 17 µmol/L, donor γ-glutamil-transzpeptidáz > 60 U/L. Egy donort legalább két kritérium teljesülése esetén tekintettünk marginálisnak. 112 esetben került sor marginális máj (BAD csoport) beültetésére, míg a fennmaradó 148 műtét során optimális máj (GOOD csoport) beültetésére került sor. A recipienseket az alapján csoportosítottuk, hogy a MELD pontszámuk meghaladta-e a 17-et. Ez alapján osztottuk őket jó (GOOD csoport, N=177) és rossz (BAD csoport, N=83) általános állapotúra. Így összesen 4 csoportot alkottunk aszerint, hogy a jó/rossz állapotú betegek marginális májat kaptak-e. Ezekben a csoportokban vizsgáltuk meg a kumulatív graft-, és betegtúlélést, valamint a posztoperatív szövődmények gyakoriságát.

A hepatitis C vírus és a májátültetés után fellépő de novo diabetes mellitus közötti kapcsolatot az alábbi beteganyagon és módszerrel vizsgáltuk:

1995 és 2009. január között májátültetésen átesett betegek adatait vizsgáltuk retrospektív módszerrel, összesen 310 beteg adatait dolgoztuk fel. Kizártuk

a vizsgálatból azokat a betegeket, akik már a májátültetés előtt is cukorbetegségben szenvedtek (60 beteg). Kizártuk továbbá azokat a betegeket is, akiknél a májátültetés után emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glycaemia-IFG: az éhomi vércukor értéke 6,1-6,9 mmol/l) igazolódott (24 beteg), valamint azokat a betegeket is, akiknél a szénhidrát háztartás zavara a májátültetés utáni első 2 hónapon belül rendeződött (transziens-diabetes mellitus- T-DM, 20 beteg). De novo diabetes mellitusként (NODAT) definiáltuk a májátültetés utáni harmadik hónapot követően is permanensen fennálló cukorbetegséget (éhomi vércukor > 7 mmol/l és/vagy random vércukor > 11,1 mmol/l és/vagy tartós igény antidiabetikus kezelésre). NODAT-ot 63 betegben (20,3%) állapítottunk meg. A vizsgálatban bennmaradó további 143 beteg alkotta a kontroll csoportot.

A hepatitis C vírus sejtbelépéséhez szükséges receptorok vizsgálatát az alábbi beteganyagon és módszerrel végeztük:

28 HCV pozitív, felnőtt májtranszplantált beteget vontunk be vizsgálatainkba. A betegek 2003 és 2007 között estek át a májátültetésen. A HCV rekurrencia minden esetben bekövetkezett. A betegek csak szövettanilag igazolt hepatitis esetén kezdték el kapni az antivirális kezelést. A vizsgálatba bevont betegek mindegyike kombinációban kapta a PEG-IFN-t ribavirinnel, 12 hónapon keresztül, megszakítás nélkül. A kezelés hatására 11 beteg (39,3%) vírusmentessé vált a terápia végére, azaz elérte az ún. end-of-treatment response-t (ETR). Ebből a 11 betegből hat a kezelést követő 24 hét múlva is vírusmentes maradt, azaz elérte a tartós vírusmentességet (SVR). A kezelés végén ismételt biopsziavétel történt, tehát minden betegről rendelkezésünkre állt egy kezelés előtti és utáni biopszia. 13 normál májban is vizsgáltuk kutatásunk során a HCV receptor

expressziókat, ehhez a mintákat donorműtétek során vettük a később beültetésre került májából. A vizsgált minták 10%-os pufferolt formalinban lettek fixálva és paraffinba lettek ágyazva. Vizsgáltuk a claudin-1, claudin-6, CD81 és ocludin expressziókat a fenti betegcsoportokban. Az mRNA expressziókat real-time PCR-al vizsgáltuk, ehhez referencia génnek β -actint választottunk. A fehérje expressziókat immunhisztokémiával vizsgáltuk, Benchmark XT immunfestő-automata használatával, kvantitatív (morfometria) kiértékeléssel.

Statisztikai analízis:

SPSS-t (SPSS, 15-ös verzió, Inc., Chicago, Ill) használtunk a statisztikai elemzéshez. Student t -próbát, ANOVA tesztet (Scheffé és Bonferroni posthoc tesztekkel), valamint Mann-Whitney U -tesztet használtunk az uni-, és multivariációs vizsgálatokhoz, a változók homogenitásának (Levene teszt) vizsgálatát követően. A folytonos változók közötti kapcsolatot korreláció elemzéssel vizsgáltuk, Pearson korrelációs koefficiens használatával. A kumulatív graft-, és betegtúléléseket Kaplan-Meier analízissel vizsgáltuk. A különbségeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha $p < 0,05$.

Eredmények

A donor-recipiens párosítás hatása a májátültetés utáni eredményekre:

A G/G csoportban az 1, 3 és 5 éves betegtúlélés 93%, 86% és 83%, ugyanez a B/G csoportban 84%, 79% és 75,5%, a G/B csoportban 82%, 79% és 72%, a B/B csoportban pedig 83%, 83% és 83% volt. A recipiensek életkora, a nemek aránya, a hideg és meleg ischaemiás idők, a műtéti idők hossza, valamint az indikációk nem különböztek szignifikánsan az összehasonlított csoportok között. A G/G csoporthoz képest az IPF nagyobb arányban fordult elő a B/B és a G/B csoportban. A posztoperatív szisztémás fertőzések, a vérzéses szövődmények, valamint a veseelégtelenség gyakorisága magasabb volt a magas MELD pontszám mellett transzplantált betegekben a relatíve stabil májfunkciójú betegekhez képest, emellett ECD máj beültetése is jelentősen emelte ezeknek a szövődményeknek az arányát. A posztoperatív első 6 hónapban mért legmagasabb HCV titert, valamint a HCV rekurrencia gyanújakor vett biopsziában mért hisztológiai aktivitási indexet (HAI) érdemben nem befolyásolta a recipiens állapota és a beültetett máj minősége. Ugyanígy a HCV rekurrencia megjelenésének ideje sem különbözött szignifikánsan a különböző csoportok között.

A hepatitis C vírus kapcsolata a májátültetés után fellépő de novo diabetes mellitussal:

Míg HCV negatív betegekben a NODAT aránya 15,5% volt, addig minden második HCV pozitív betegnél (55,8%) de novo diabetes alakult ki. Míg a kontroll csoportban a HCV pozitív betegek ötödében lehetett megfigyelni a májátültetés előtti (baseline) HCV titerhez képesti legalább 10x-es vírus kópiaszám emelkedést, addig de novo diabetes megjelenése után a betegek 53%-ban észleltük a vírus kifejezett replikációját. Mindezekkel

párhuzamosan a hepatitis C vírus kiújulás is hamarabb jelentkezett a de novo diabetes-es betegekben, egyúttal a de novo diabetes kialakulása előrejelezte a HCV rekurrenciát. Három hónapon belüli víruskiújulás csak de novo diabetes társulása mellett jelentkezett. Öt hónapon belüli HCV kiújulásban szenvedő betegek 80%-ban NODAT is fennállt. A HCV rekurrencia idején vett biopsziákban mért hisztológiai aktivitási pontszámokban és a fibrosis score-ban nem találtunk szignifikáns különbséget a vizsgált csoportok között. Ellenben a HCV kiújulás miatt alkalmazott egy éves antivirális kezelés befejezésekor szignifikánsan magasabb HAI és fibrosis score-t lehetett mérni a NODAT miatt kezelt HCV pozitív betegekben, mint a nem cukorbeteg, szintén antivirális kezelésben részesült betegekben.

A hepatitis C vírus sejtbelépéséhez szükséges receptorok vizsgálata:

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a májfibrosis pozitívan korrelált a claudin-1 fehérje expresszióval. A biopsziákat a fibrosis score median alapján csoportosítva úgy találtuk, hogy amennyiben a fibrosis score median feletti volt, a claudin-1 fehérje expresszió is magasabb volt a median alattiakban mért értékekhez képest. A claudin-1 expressziót igen kifejezettnek találtuk az epeutak hámsejtjeiben minden mintában. A hepatocyták plazmamembránjának mind a sinusoidalis (basolateralis), mind az apicalis (canalicularis) felszínén ki lehetett mutatni festődést az immunhisztokémiai vizsgálat során, azonban a canalicularis felszínen az immunreakció sokkal erősebb volt.

A claudin-1 és claudin-6 fehérje szinteket magasabbnak találtuk HCV rekurrencia idején a donormájokban mért értékekhez képest, ellenben a HCV kiújulása csökkent CD81 fehérje expresszióval társult. A claudin-1 mRNS expresszió a fehérjéhez hasonlóan magasabb volt HCV rekurrencia

esetén a beültetett egészséges májakban észlelhető képest. Ellenben a claudin-6 mRNS expresszió csökkent a HCV kiújulás idejére, míg a CD81 mRNS expresszió nem változott érdemben a donormájokban mért értékekhez képest. Az occludin mRNS és fehérje expressziói nem különböztek érdemben a HCV okozta hepatitis ismételt megjelenésekor a beültetett májakban mért értékektől.

A claudin-6 és occludin expresszió, csakúgy mint a claudin-1, döntően a májsejtek apicalis felszínén volt látható, azonban kismértékű sinusoidalis pozitívítást a claudin-6 és occludin esetén is lehetett látni. A CD81 expresszió ellenben döntően a májsejtek sinusoidalis felszínén volt látható, az apicalis felszínen csak minimális festődés volt megfigyelhető. Az epeutak hámszejteinek luminalis felszínén nem csak a claudin-1, de az occludin is nagyon erősen festődött, a claudin-6 mérsékelten, míg a CD81 egyáltalán nem expresszáldott az epeutakban.

A claudin-6 fehérje expressziót magasabbnak találtuk a HCV rekurrencia idején azokban a betegekben, akik később elérték a tartós vírusmentességet, mint azokban, akik non-responderek voltak. A claudin-6 és occludin fehérje expresszió szignifikánsan csökkent a kezelés befejezésére az SVR-t elérő betegekben, szemben a non-responderekkel, akikben érdemi változást nem váltott ki az IFN kezelés. A CD81 és claudin-1 fehérje expressziók nem változtak az IFN kezelés hatására. A HCV receptorok mRNS szintjeit szintén nem befolyásolta az IFN kezelés.

Az SVR-es betegekben a claudin-6 fehérje expresszió erősen korrelált a HCV kópiaszámmal, a non-responderekben ilyen összefüggést nem találtunk. Az occludin fehérje expresszió korrelált a HAI score-al, függetlenül attól, hogy a beteg elérte-e a tartós vírusmentességet, vagy sem.

Következtetések

- Marginális donorból származó máj beültetése magas rizikójú recipiensbe emeli a közvetlen posztoperatív komplikációk számát és rontja a rövid távú beteg túlélést.
- A de novo diabetes mellitus kialakulása gyakori kísérőjelensége a HCV kiújulásnak, emellett fennállása esetén a HCV rekurrencia progressziója gyorsabb.
- A CLDN-6 fehérje expresszálódik emberi májban.
- A CLDN-1, CLDN-6 és occludin főleg a májsejtek apicalis felszínén, míg a CD81 csaknem kizárólag a sinusoidalis felszínen expresszálódik egészséges és HCV fertőzött májszövetben egyaránt.
- A HCV rekurrenciának nem előfeltétele az összes HCV receptor fokozott sejtfelszíni expressziója.
- Az antivirális kezelés, májátültetett betegekben, nem befolyásolja a hepatocyták plazmamembránjában észlelt CLDN-1 és CD81 expressziót.
- A kezelés kezdetekor mért magas CLDN-6 fehérje expresszió előrevetítheti a tartós vírusmentességet (SVR).
- Az antivirális kezelés hatására a CLDN-6 és occludin fehérje expresszió csökken a terápia végére, de csak SVR esetén.
- A CLDN-1 fehérje expresszió korrelál a májfibrosis mértékével.
- A CLDN-6 fehérje expresszió erősen korrelál a vírustiterrel, de csak az SVR-es betegekben, míg az occludin korrelációja a hisztológiai aktivitási index-el független attól, hogy a beteg hogyan reagált a kezelésre.

Saját publikációk

I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1. Nemes B, Gelley F, Zádori G, Piros L, Perneczky J, Kóbori L, Fehérvári I, Görög D. Outcome of Liver Transplantation Based on Donor Graft Quality and Recipient Status. *Transpl Proc* 2010; 42: 2327-2330. IF: 0.993
2. Gelley F, Zádori G, Firneisz G, Wagner L, Fehervari I, Gerlei Z, Fazakas J, Papai S, Lengyel G, Sarvary E, Nemes B. Relationship between hepatitis C virus recurrence and de novo diabetes after liver transplantation: the Hungarian experience. *Transpl Proc* 2011; 43: 1281-1282. IF: 0.993
3. Zádori G, Gelley F, Törzsök P, Sárvány E, Doros A, Deák AP, Nagy P, Schaff Zs, Kiss A, Nemes B. Examination of claudin-1 expression in patients undergoing liver transplantation owing to hepatitis C virus cirrhosis. *Transpl Proc* 2011; 43: 1267-1271. IF: 0.993

II. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

1. Nemes B, Gelley F, Piros L, Zádori G, Görög D, Fehérvári I, Kóbori L, Sárvány E, Nagy P, Kiss A, Doros A. The impact of Milan criteria on liver transplantation for hepatocellular carcinoma: First 15 years' experience of the Hungarian Liver Transplant Program. *Transpl Proc* 2011; 43: 1272-1274. IF: 0.993
2. Nemes B, Zádori G, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Langer RM. Liver transplantation for acute liver failure: the Hungarian experience. *Transpl Proc*. 2011; 43: 1278-1280. IF: 0.993
3. Gelley F, Doros A, Micsik T, Fazakas J, Fehérvári I, Zádori G, Müller Zs, Gelley A, Nemes B. Acute liver transplantation in a 41-year-old male

patient presenting symptoms of adult-onset Still's disease. IMAS 2011; 3: 9-13.

4. Nemes B, Gelley F, Zádori G, Földesi K, Firneisz G, Görög D, Fehérvári I, Kóbori L, Gerlei Zs, Fazakas J, Pápai S, Doros A, Nagy P, Lengyel G, Schaff Zs, Sárváry E. De novo diabetes és májátültetés, különös tekintettel a hepatitis C-vírus kiújulására. Orv Hetil 2010; 151: 1062-1071.

5. Nemes B, Zadori G, Gelley F, Gaman G, Gorog D, Doros A, Sarvary E. Can a Cutoff Value for Cystatin C in the Operative Setting Be Determined to Predict Kidney Function After Liver Transplantation? Transpl Proc 2010; 42: 2323-2326. IF: 0.993

6. Nemes B, Gelley F, Zádori G, Görög D, Fehérvári I, Jakab K, Fazakas J, Mándli T, Gerlei Z, Sárváry E, Doros A, Kóbori L. Marginális donorok szerepe a magyar májátültetési programban. Orv Hetil 2009; 150: 2228-2236.

7. Nemes B, Zádori G, Hartmann E, Németh A, Fehérvári I, Görög D, Máthé Z, Dávid A, Jakab K, Sárváry E, Piros L, Tóth Sz, Fazakas J, Gerlei Zs, Járay J, Doros A. Epeúti szövödmények májtranszplantáció után. Orv Hetil 2008; 149: 963-973.

Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt szeretnék köszönetet mondani mentoromnak, **dr. Nemes Baláznak**, hogy diákkoromban felkarolt, támogatott, elindított az orvosi pályámon és lehetőséget adott PhD tanulmányaim elvégzéséhez.

Köszönettel tartozom a SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika igazgatójának, a „kísérletes és klinikai transzplantáció” PhD program vezetőjének, **prof. Dr. Langer Róbertnek** a munkámhoz szükséges háttér biztosításához.

Köszönetet szeretnék mondani **dr. Kiss Andrásnak**, aki biztosította számomra a II.sz. Patológiai Intézetben a kutatáshoz szükséges labor háttérrel, emellett számtalan tanácsával elengedhetetlen segítséget nyújtott a kísérletek kivitelezésében és kiértékelésében.

Köszönettel tartozom **dr. Gelley Fanninak**, akinek a májbiopsziák vételében nyújtott segítsége és emberi támogatása felbecsülhetetlen értékű volt számomra.

Köszönetet szeretnék mondani **dr. Sárváry Enikőnek** és **dr. Varga Marinának**, akik biztosítják számomra a SE Transzplantációs és Sebészeti Klinikán a mintáim tárolását, emellett dr. Sárváry Enikő HCV kópia szám mérései elengedhetetlenek voltak a munkámhoz.

Köszönettel tartozom a SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika sebészeinek (**dr. Dallos Gábor, dr. Fehérvári Imre, dr. Görög Dénes, dr. Hamar Mátyás, dr. Kóbori László, dr. Lázár Norbert, dr. Máthé Zsolt, dr. Péter Antal, dr. Piros László, dr. Pócze Balázs, dr. Telkes Gábor, dr. Toronyi Éva, dr. Végső Gyula**), és koordinátorainak (**Balogh Andrea, Borsodi Etelka, Mező Anikó**) a donormájakból történt biopsziák vételében nyújtott segítségéért, a Klinika radiológusainak (**dr. Doros Attila, dr. Deák Pál Ákos, dr. Hartmann Erika, dr. Kozma Veronika, dr. Németh**

Andrea) a májátültetés után történt májbiopsziák elvégzéséért, **dr. Gerlei Zsuzsannának**, hogy biztosította a májambulancián gondozott betegek klinikai adataihoz történő hozzáférést.

Köszönetemet szeretném kifejezni **dr. Lotz Gábornak** az immunhisztokémiai mérésekben nyújtott segítségével, valamint **Pekár Magdolnának** és **Gregor Viktóriának** az immunhisztokémiai reakciók kivitelezéséért.

Köszönettel tartozom **Balogh Andreának**, **Gámán Györgynek**, **Pápai Simonnak**, **Perneczky Júliának**, valamint **Szanyi Szilárdnak** a betegek klinikai adatainak gyűjtésében nyújtott segítségével.

Végül köszönettel tartozom drága **feleségemnek** az örökös biztatásáért, támogatásáért, ezek nélkül PhD tanulmányaimat nem tudtam volna befejezni.