

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

**AZ APOLIPOPROTEIN A5 GÉN  
TERMÉSZETES POLIMORFIZMUSAI ÉS  
A VÉR TRIGLICERID SZINTJE KÖZÖTTI  
KAPCSOLAT ÁTLAG MAGYAR NÉPESSÉGBEN,  
METABOLIKUS SZINDRÓMÁS ÉS STROKE-OS  
BETEGEK BEN**

**Dr. Hadarits Ferenc**

Témavezető: Prof. Dr. Melegh Béla

Készült:

Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Orvosi Genetikai Intézet



Pécs, 2011

## BEVEZETÉS

A gazdaságilag fejlett országok halálozási statisztikáiban évtizedek óta vezető halálokok a különböző létfontosságú szervek ereit érintő (elsősorban az agyi, a szív- és egyéb érrendszeri) betegségek. Az e betegségekhez vezető, valamint az ezeket szövődményként okozó kórképek (pl. cukorbetegség, metabolikus szindróma) jól ismert rizikófaktorai közé tartoznak a vér különböző zsírnemű összetevőinek, a szérum lipideknek a változásai, összefoglalóan az úgynevezett dyslipidaemiák. Az ide tartozó elváltozások a következők: a szérum összes koleszterin, a triglicerid, az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL = low density lipoprotein) szintjének emelkedése, valamint a magas sűrűségű lipoprotein (HDL = high density lipoprotein) szintjének csökkenése.

Az elmúlt években sok felfedezés történt a fent felsorolt súlyos és gyakori betegségek genetikai hátterének, genetikai meghatározottságának kutatásában. Olyan genetikai variánsokat ismertünk meg, amelyek összefüggésbe hozhatók az egyes elváltozások patogenezisével.

A szérum lipidek szállítását és bizonyos metabolizmusát az úgynevezett apolipoproteinek (APO A-B-C-E) szabályozzák. Az *APOA5* gén által kódolt ApoA-V fehérje a szérum triglicerid szintjének szabályozásában játszik központi szerepet, s az *APOA5* gén defektusai kóros szérum triglicerid szintet vonhatnak maguk után (Pennacchio 2001, 2002, Eichenbaum-Voline 2004).

A dolgozatom alapjául szolgáló kutatásokban ezzel, az *apolipoprotein A5* gén variánsainak – az átlag magyar népességet, metabolikus szindrómás valamint stroke-os betegeket érintően – a szérum triglicerid szintjére gyakorolt hatásával foglalkozom.

Bár az emberi génállomány nagyobb részt minden emberben azonos, van egy bizonyos olyan változatosság, egy olyan polimorfizmus-profil, amely minden egyénre egyedileg jellemző. Az azonosságok és a polimorfizmusok vizsgálatával – reményeink

szerint – egy idő után lehetőség nyílik a betegségek genetikai szinten történő diagnosztizálására, és ugyancsak a genetikai szinten történő javítására és/vagy gyógyítására, személyre szabott medicinára is.

## CÉLKITŰZÉSEK

*Az átlag magyar népességben előforduló, különböző szérum triglicerid koncentrációjú egyének APOA5 génjének egyes variánsainak vizsgálatával a következő céljaink voltak:*

1. Az APOA5 gén -1131C, 56G, IVS3+476A és 1259C alléljeinek feltérképezése a magyar populációban, az allélok gyakoriságának összehasonlítása más, az irodalomból ismert populációs adatokkal.
2. Az APOA5 gén gyakori természetes variánsainak (T-1131C, C56G, IVS3+G476A és T1259C) vizsgálata a szérum triglicerid szintekkel összefüggésben.
3. Az APOA5 haplotípusok előfordulási gyakoriságának vizsgálata.
4. A haplotípusok és a szérum triglicerid szintek esetleges asszociációjának felderítése.

*További célul tűztük ki különböző betegcsoportok (metabolikus szindróma és stroke) vizsgálatát, az APOA5 gén polimorfizmusai és a szérum triglicerid szint összefüggésének vonatkozásában:*

5. Található-e összefüggés metabolikus szindrómás betegek APOA5 gén alléljeinek típusai és a betegek szérum triglicerid szintje között?
6. Felfedezhető-e az előzőhöz hasonló kapcsolat stroke-os betegeknél is, és van-e különbség a különböző stroke-os alcsoportok között?

## **ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK**

### **Betegek**

Az átlag magyar népesség *APOA5* variánsainak vizsgálataihoz használt vérminták a Vas Megyei Markusovszky Lajos Általános, Rehabilitációs és Gyógyfürdő Kórház, Egyetemi Oktató Kórház szombathelyi telephelyén működő Központi Laboratóriumából származtak.

A metabolikus szindrómás (MSZ) és a stroke-os betegek elemzéséhez a minták részben az Orvosi Genetikai Intézet biobankjában található archívumból kerültek ki, részben a gyulai Pándy Kálmán Kórház Neurológia és Agyérbetegségek Osztályáról származtak.

Az egyes elemzésekhez kialakított betegcsoportoknál a Hardy-Weinberg equilibrium elvárásainak minden csoport megfelelt.

### **Módszerek**

#### ***Polimeráz láncreakció (PCR)***

A DNS mintákat EDTAval alvadásgátolt perifériás vér fehérvérsejtjeiből nyertük rutin kisózásos módszerrel (Miller 1988). A rendelkezésünkre álló DNS mintákból a vizsgálni kívánt szakaszokat általunk tervezett polimeráz láncreakcióval amplifikáltuk. A módszer tervezéséhez az AY422949 azonosítójú szekvenciát alkalmaztuk. A reakcióelegyet minden vizsgálatunknál 50 µl végtérfogatra állítottuk össze, melyhez 200 µM dNTP oldatot, 1 U Taq polimeráz enzimet (10 U/µl), 5 µl puffer oldatot (500 mM KCl, 14 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM Tris-HCl; pH 9,0), 0,2 mM megfelelő primerpárt (Metabion International AG, Martinsried, Germany) és 1 µg DNS templátot használtunk.

### ***Restriction fragment length polymorphism (RFLP) módszer***

A restriktációs endonukleázokkal történő hasításhoz 10-15  $\mu$ l PCR terméket használtunk fel. A restriktációs hasítás tervezésénél minden esetben arra törekedtünk, hogy az enzimnek a felsokszorozott DNS szakaszban a genotípustól függetlenül legyen egy obligát hasítási helye, amely segítségével meggyőződhetünk az enzim megfelelő működéséről. A keletkezett fragmenteket 3%-os etídium-bromiddal festett agaróz gélben analizáltuk UVIDoc géldokumentációs rendszer segítségével.

### ***DNS szekvencia meghatározás és analízis***

Eredményeink alátámasztása érdekében mindkét irányból történő direkt szekvenálással meghatároztuk néhány minta nukleotidsorrendjét. A vizsgálatot ABI Prism 3100 Avant típusú automata szekvenáló készüléken végeztük (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). A kapott szekvenciák referenciaszekvenciával történő összehasonlítását a Winstar genetikai programcsomaggal végeztük (DNASTAR Inc., Madison, WI, USA).

### ***Statisztikai kiértékelés***

A klinikai adatokat minden esetben átlag  $\pm$  SEM értéként kezeltük. A változók eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk. Ha a változók normál eloszlást mutattak, akkor az úgynevezett paraméteres próbákat; nem normál eloszlású változók esetén nem paraméteres próbákat alkalmaztunk. Minden esetben Kruskal-Wallis-teszttel állapítottuk meg, hogy van-e különbség az egyes csoportok értékei között. A csoportok klinikai és laboratóriumi paramétereit közötti különbségek páronkénti összehasonlításához normál eloszlású, diszkrét változók esetében  $\chi^2$  tesztet alkalmaztunk. Normál eloszlású, folytonos változóknál a két csoport paramétereit Student-féle páros t-teszttel vizsgáltuk.

Nem normál eloszlású változók esetén pedig Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. A szignifikancia határértékét ( $p$ ) minden esetben 0,05-nél állapítottuk meg.

A korreláció elemzéséhez és az esélyhányadosok megadásához logisztikus regressziós modellt használtunk. A konfidencia intervallum minden esetben 95%-os volt. A statisztikai analíziseket MS Excel, SPSS 11.5 és SAS programok segítségével végeztük (SPSS Inc, Chicago, IL; SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

## AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

### **Metabolikus szindrómás páciensek *APOA5* allél variánsai és szérum triglicerid szintjei közötti kapcsolat vizsgálata**

Ezen vizsgálatokat több részletben végeztük. Egyrészt elemeztük MSZ-s betegekben az IVS3+G476A és a T1259C variáns előfordulási gyakoriságát, ezeknek a szérum triglicerid szintjével való kapcsolatát (A). Másrészt elemeztük az *APOA5* gén különböző haplotípusainak a MSZ-s betegekben való gyakoriságát (B). Harmadrészt – TG szintjeik alapján – kvartiliseket alakítottunk ki a MSZ páciensek között, és ezen kvartilisekben vizsgáltuk az *APOA5* gén négy variánsának előfordulási gyakoriságát (C).

#### *A. Metabolikus szindrómás betegek *APOA5* bizonyos allél variánsai és szérum triglicerid szintek*

Ezen vizsgálatainkhoz 213 MSZ-s beteg mintáit használtuk. A betegek közül 99 férfi és 114 nő volt. Átlagéletkoruk:  $61,09 \pm 1,01$  év (25 – 82 évesek).

A kapott eredmények alapján megállapíthatjuk, hogy a IVS3+G476A és a T1259C variánsok tekintetében a minor alléleket hordozó MSZ-s betegekben a szérum triglicerid szint szignifikánsan magasabb a nem-hordozókhöz viszonyítva.

Ezen eredmények ellenére a többszörös logisztikai regressziós analízis csak a IVS3+G476A variánsnál talált kapcsolatot a MSZ előfordulásával, s ezt a T1259C variáns tekintetében nem tudta megerősíteni.

#### *B. A metabolikus szindrómás betegek haplotípusai*

A haplotípus analízis egy másik tanulmányban történt. Ezen vizsgálatokhoz 343 MSZ-s páciens mintáit használtuk; nemek szerinti megoszlás: 149 férfi és 194 nő; életkoruk:  $60,9 \pm 0,58$  év (25 – 81 évesek).



Az *APOA5* gén különböző haplotípusait az alábbi táblázat mutatja.

Allél variánsok Haplotípusok	T-1131C	IVS3 G +476A	T1259C	C56G
<i>APOA5*1</i>	T	G	T	C
<i>APOA5*2</i>	C	A	C	C
<i>APOA5*3</i>	T	G	T	G
<i>APOA5*4</i>	C	G	T	C
<i>APOA5*5</i>	T	G	C	C

Eredményeinkből az látszik, hogy az elemzett MSZ-s páciensek különböző haplotípusai közül a magasabb szérum triglicerid szinttel szignifikáns korrelációt a 2-es haplotípus mutatott.

*C. Négy, triglicerid szint szerinti kvartilisben a vizsgált APOA5 allél variánsok gyakorisága*

Vizsgálataink ezen részéhez 325 metabolikus szindrómás páciens (141 férfi és 184 nő, átlag életkoruk:  $60,5 \pm 10,8$  év, eloszlásuk: 23 – 74 éves korig) mintáit használtuk.

A triglicerid szintek alapján négy kvartilist alakítottunk ki. Q1: TG < 1,38 mmol/L, Q2: 1,38 – 1,93 mmol/L, Q3: 1,94 – 2,83 mmol/L és Q4: > 2,83 mmol/L.

Eredményeink szerint – a C56G allél variáns kivételével a többi három variánsnál – lépcsőzetes emelkedés mutatkozott az allélfrekvenciák tekintetében. Ez a lépcsőzetes emelkedés ezen három allélnál a harmadik és a negyedik kvartilisben volt szignifikáns (az első kvartilishez viszonyítva).

## **Stroke-os betegek *APOA5* allél variánsainak és szérum triglicerid szintjeinek elemzése**

Munkánk ezen részében is az előzőekben is vizsgált négy leggyakoribb variáns előfordulását elemeztük egy másik, nevezetesen stroke-os betegcsoportban.

### *1. A T-1131C APOA5 variáns vizsgálata*

A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy a vizsgált -1131C genetikai variánst hordozóknál – a nem-hordozókhoz viszonyítva – a szérum triglicerid szint szignifikánsan magasabb.

### *2. A C56G APOA5 variáns vizsgálata*

Vizsgáltuk továbbá az egyes stroke-os alcsoportokban (Adams 1993) az *APOA5* gén C56G variánsa és a szérum triglicerid szintjének a kapcsolatát is.

A kapott eredmények azt mutatják, hogy az *APOA5* gén C56G variánsának tekintetében a vizsgált három stroke-os alcsoportban az 56G variánst hordozó betegek szérum triglicerid szintje szignifikánsan magasabb volt, a nem-hordozók triglicerid szintjeihez viszonyítva.

### *3. A T1259C és IVS3+G476A variánsok vizsgálata*

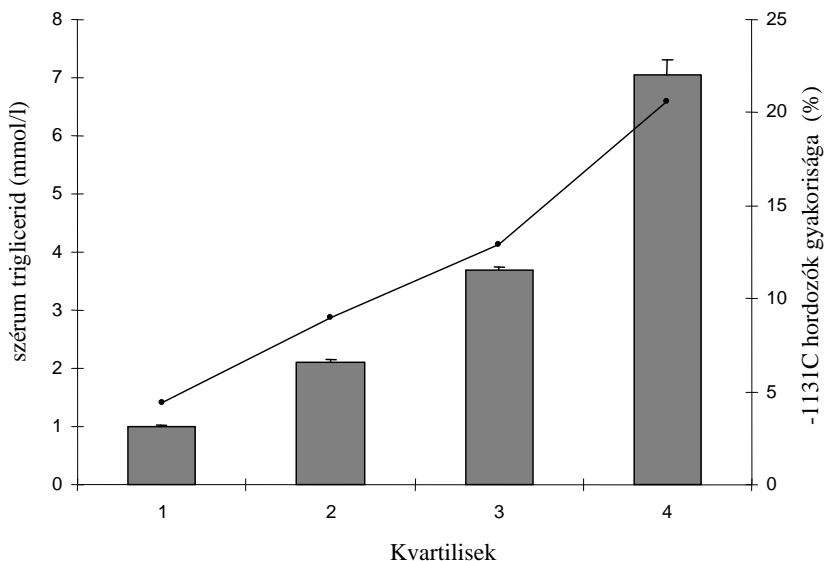
Végül – a stroke-os betegekben is – megvizsgáltuk az *APOA5* gén további két, gyakori variánsának (T1259C és IVS3+G476A) és a szérum triglicerid szintek közötti kapcsolatát.

Az eredményekből szembetűnik, hogy a kontroll csoporthoz viszonyítva mindhárom stroke-os alcsoport szérum triglicerid értékei szignifikánsan magasabbak. Ez a szignifikancia még szembetűnőbb, ha nem az egyes stroke-os alcsoportokat, hanem a stroke-os betegeket együtt elemezzük.

## **Átlag magyar népesség *APOA5* allél polimorfizmusainak és szérum triglicerid szintjeinek kapcsolata**

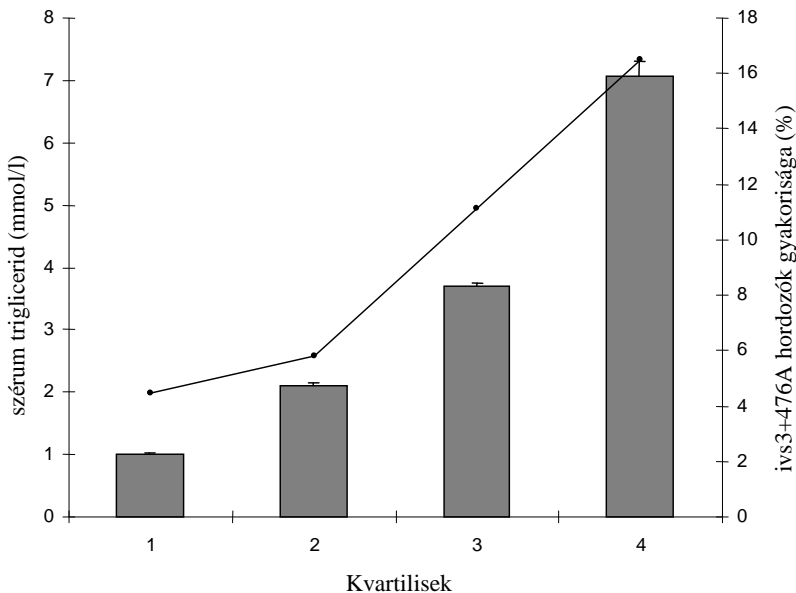
A vizsgálathoz 436 személy (235 férfi és 201 nő) – átlagéletkoruk  $60,5 \pm 10,1$  év, legfiatalabb 23, legidősebb 74 év – EDTA-val alvadásgátolt vérmintáit használtuk fel. A vizsgálati alanyokat a szérum triglicerid szintjeik alapján négy kvartilisbe osztottuk; nevezetesen, q1: TG < 1,31 mmol/L, q2: TG = 1,31 – 2,90 mmol/L, q3: TG = 2,91 – 4,85 mmol/L és q4: TG > 4,85 mmol/L.

## Az APOA5 gén promóter régiójában található T-1131C variáns vizsgálata



A folyamatos vonallal összekötött pontok a T-1131C minor variáns előfordulási gyakoriságát jelentik az egyes kvartilisekben. Megállapítható, hogy a harmadik és negyedik kvartilisbe tartozó személyek szignifikánsan nagyobb arányban hordozzák ezt a variánst az első kvartilis pácienseihez viszonyítva. A szignifikancia a negyedik kvartilisre nézve erősebb, mint a harmadik kvartilis tekintetében ( $p < 0,001$  illetve  $p = 0,001$ ). A második kvartilis értékei nem mutattak szignifikáns változást a legalacsonyabb szérum triglicerid koncentrációjú személyekhez viszonyítva.

## Az APOA5 gén intronikus IVS3+G476A variánsának vizsgálata

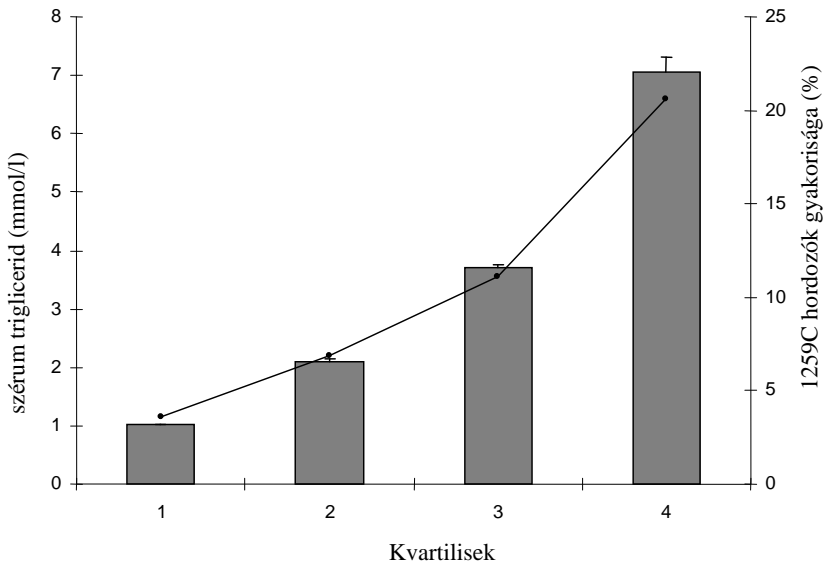


Az IVS3+G476A minor variánsainak vizsgálata a -1131C variánshoz hasonló eredményeket mutatott.

Az elemzés eredményeként az látható, hogy az első kvartilisben előforduló variánsok arányához képest szignifikáns eltérés a harmadik és negyedik kvartilisben lelhető fel. A szignifikancia szintje a negyedik kvartilis tekintetében erősebb volt, mint a harmadik kvartilist tekintve ( $p < 0,001$  illetve  $p = 0,006$ ).

A második kvartilisbe tartozó személyek ezen variáns tekintetében sem mutattak szignifikáns változást az első kvartilis pácienseihez viszonyítva.

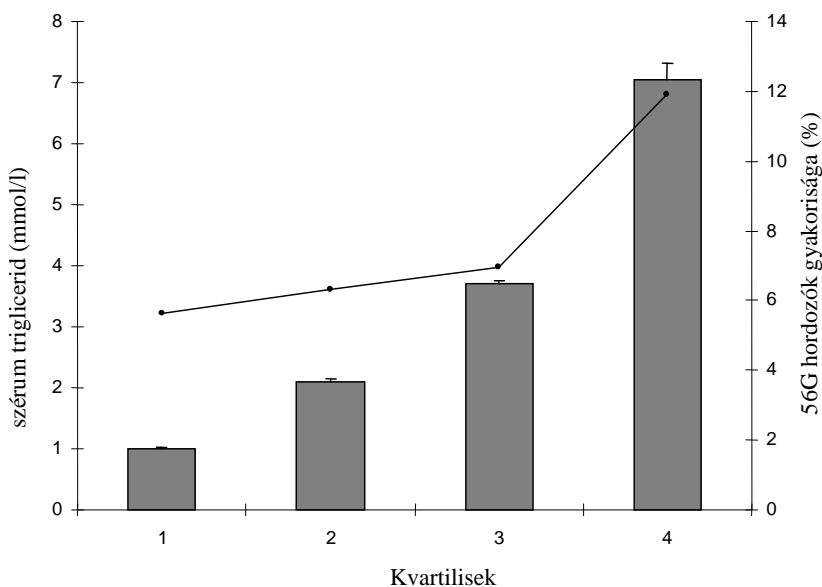
## Az *APOA5* gén T1259C variáns vizsgálata



Az eredmények az előző két variáns vizsgálati eredményeihez voltak hasonlatosak. Nevezetesen, a harmadik és negyedik kvartilis pácienseiben található allélok gyakorisága szignifikáns eltérést mutatott az első kvartilis pácienseihez viszonyítva.

Ezen *APOA5* minor variáns tekintetében a rizikó allélek gyakoriságát a harmadik kvartilisben 11,1%-nak, a negyedikben 20,6%-nak találtuk.

*Az APOA5 gén harmadik exonjában található C56G variáns vizsgálata*



Az előző három variánsnál kapott eredményekkel ellentétben itt csak a negyedik kvartilis mutatott szignifikáns különbséget ( $p < 0,001$ ) az első kvartilissel történt összehasonlításnál. A C56G minor variáns előfordulási gyakorisága az első kvartilisben 5,64%-nak, a másodikban 6,31%-nak, a harmadikban 6,94%-nak, míg a negyedikben 11,9%-nak bizonyult.

### *Az APOA5 haplotípusok*

Ezen eredmények szerint az *APOA5*\*1-es haplotípusának előfordulási gyakoriságában nem találtunk különbséget az egyes kvartilisek között. Az *APOA5*\*2-es haplotípusánál a harmadik és negyedik kvartilis pácienseinél, míg az *APOA5*\*3-as haplotípusánál kizárólag a negyedik kvartilisnél mutatkozott szignifikáns különbség az egyes kvartilisben észlelhető haplotípus előfordulási gyakoriságához viszonyítva. A szignifikancia szintek mindhárom esetben  $p \leq 0,05$  értéknek adódtak.



## KÖVETKEZTETÉSEK

1. A metabolikus szindrómás betegeket vizsgálva elmondható, hogy a -1131C, IVS3+476A, 1259C alléleket hordozók szérum triglicerid szintje szignifikánsan magasabb, mint a nem-hordozó egyéneké. A C56G variáns esetében ez az összefüggés nem kimutatható.

2. A metabolikus szindrómás betegek haplotípus elemzésének eredménye alapján az *APOA5*\*1/2-2/2 hordozása szignifikánsan magasabb szérum triglicerid szinttel jár együtt, míg ez a többi haplotípusnál nem kimutatható.

3. A stroke-os betegekben vizsgált allélek hordozása és a szérum triglicerid szintjének kapcsolata terén végzett elemzésekből megállapítható, hogy a szérum triglicerid szint mind a négy polimorfizmus hordozása esetén, minden stroke alcsoportban szignifikánsan magasabb.

4. Az *apolipoprotein A5* variánsainak és a szérum triglicerid szintjének kapcsolatát vizsgálva elmondható, hogy a -1131C, IVS3+476A, 1259C és 56G alléleknek az átlag magyar népességben való előfordulási gyakorisága és a magasabb szérum triglicerid szintek között szignifikáns, lépcsőzetesen emelkedő összefüggés van.

5. Ez az összefüggés a -1131C, IVS3+476A, 1259C allélek vonatkozásában a 2,91 mmol/L-nél magasabb TG értékekkel (q3; q4) rendelkező egyének esetében igazolható, míg az 56G variánsnál csak a 4,85 mmol/L-nél magasabb TG értékekkel (q4) rendelkezőknél volt megtalálható, az első kvartilis, azaz a legalacsonyabb szérum triglicerid szintű páciensekkel szemben (TG<1,31 mmol/L).

6. Az átlag magyar népesség *apolipoprotein A5* gén egyes haplotípusait tekintve – a legalacsonyabb szérum triglicerid szintű csoporthoz viszonyítva – az alábbiakat találtuk:

- a. Az *APOA5*\*1/1 haplotípus előfordulási gyakoriságában nem volt szignifikáns eltérés az egyes kvartilisek között.

- b. Az *APOA5*\*1/2-2/2 haplotípus a 2,91 mmol/L-nél magasabb TG értékekkel (q3; q4) rendelkező páciensek esetében, míg az *APOA5*\*1/3-3/3 haplotípus a 4,85 mmol/L-nél magasabb TG értékekkel (q4) bíró személyeknél volt szignifikánsan gyakoribb, az első kvartilishez viszonyítva.

## KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

### *A dolgozat alapjául szolgáló eredeti közlemények:*

1. Kisfali P, Mohás M, Maasz A, **Hadarits F**, Markó L, Horvatovich K, Oroszlán T, Bagosi Z, Bujtor Z, Gasztonyi B, Wittmann I, Melegh B. *Apolipoprotein A5* IVS3+476A allelic variant associates with increased triglyceride levels and confers risk for development of metabolic syndrome in Hungarians. *Circ J.* 2008; 72(1):40-3  
*Impakt Faktor: 2,387 (2008)*
2. Maasz A, Kisfali P, Szolnoki Z, **Hadarits F**, Melegh B. *Apolipoprotein A5* gene C56G variant confers risk for the development of large-vessel associated ischemic stroke. *J Neurol.* 2008; 255(5):649-54.  
*Impakt Faktor: 2,536 (2008)*
3. Maasz A, Kisfali P, Horvatovich K, Szolnoki Z, Csongei V, Jaromi L, Safrany E, Sipeky C, **Hadarits F**, Melegh B. *Apolipoprotein A5* gene IVS3+G476A allelic variant confers susceptibility for development of ischemic stroke. *Circ J.* 2008; 72(7):1065-70.  
*Impakt Faktor: 2,387 (2008)*
4. Kisfali P, Mohas M, Maasz A, Polgar N, **Hadarits F**, Marko L, Brasnyo P, Horvatovich K, Oroszlan T, Bagosi Z, Bujtor Z, Gasztonyi B, Rinfel J, Wittmann I, Melegh B. Haplotype analysis of the *apolipoprotein A5* gene in patients with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(7):505-11.  
*Impakt Faktor: 3.517 (2009)*

5. **Hadarits F**, Kisfali P, Mohas M, Maasz A, Sumegi K, Szabo M, Hetyesy K, Valasek A, Janicsek I, Wittmann I, Melegh B. Stepwise Positive Association Between *APOA5* Minor Allele Frequencies and Increasing Plasma Triglyceride Quartiles in Random Patients with Hypertriglyceridemia of Unclarified Origin. *Pathol Oncol Res.* 2011;17(1):39-44

*Impakt Faktor: 1.152 (2009)*

6. **Hadarits F**, Kisfali P, Mohas M, Maasz A, Duga B, Janicsek I, Wittmann I, Melegh B. Common functional variants of *APOA5* and *GCKR* accumulate gradually in association with triglyceride increase in metabolic syndrome patients. *Molecular Biology Reports.* 2011. [közlés alatt]

*Impakt Faktor: 2.040 (2010)*

### ***További közlemények:***

1. Brittig F., Garzuly F., Mázló M., **Hadarits F.** Fabry-kór arteria basilaris thrombosissal. *Morph. és Ig. Orv. Szemle.* 26 :15-24; 1986.
2. **Hadarits F.** Balogh M. Oroszlán G. Kovács L. G. Hyperimmunglobulinaemia E (Jób) syndroma. *Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina*, 1998;25,4:187-189.
3. **Hadarits Ferenc:** Human Papillomavírusok (HPV) és cervixrák szűrés. *Új Bábakalauz*, 1998; II., 4, 27-32.
4. Horváth B. **Hadarits F.**\_Szabó L. Hüvelyi fertőzések kezelése, 144 beteg Gynoflor-kezelésének prospektív vizsgálata. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 2004, 67, 85-91.

5. Z Szolnoki, A Maasz, L Magyari, K Horvatovich, B Farago, F Somogyvari, A Kondacs, M Szabo, L Fodor, A Bodor, **F Hadarits**, B Melegh. Coexistence of angiotensin II type 1 receptor A1166C and angiotensin-converting enzyme D/D polymorphism represents susceptibility for small-vessel-associated ischaemic stroke. *NeuroMolecular Medicine*, 2006, 8 (3), 353-60.

*Impakt Faktor: 3,396 (2006)*

6. Szolnoki Z, Maasz A, Magyari L, Horvatovich K, Farago B, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Bodor A, **Hadarits F**, Melegh B. The combination of homozygous MTHFR 677T and angiotensin II type-1 receptor 1166C variants confers the risk of small-vessel-associated ischemic stroke. *J Mol Neurosci*. 2007;31(3):201-207.

*Impakt Faktor: 1,735 (2007)*

7. Szolnoki Z, Maasz A, Magyari L, Horvatovich K, Farago B, Kondacs A, Bodor A, **Hadarits F**, Orosz P, Ille A, Melegh B. Galectin-2 3279TT variant protects against the lymphotoxin-alpha 252GG genotype associated ischaemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(3):227-30.

*Impakt Faktor: 1,323 (2008)*

8. **Hadarits F**, Iván, A., Márkus, Cs. és Nagy, L. Kardiális troponin méréssel szerzett tapasztalataink. *Orvosi Hetilap* 2009;150(43):1988-1993

### ***Idézhető absztraktok***

Maasz A, Kisfali P, Jaromi L, Szolnoki Z, **Hadarits F**, Melegh B.  
*Apolipoprotein A5 gene IVS3+G476A allelic variant confers*

susceptibility for development of ischemic stroke. Eur J Hum Genet, 2008;16(S2):293.

*Impakt Faktor: 3,925 (2008)*

Kisfali P, Mohas M, Maasz A, **Hadarits F**, Marko L, Késői I, Oroszlán T, Bagosi Z, Bujtor Z, Rinfel J, Gasztonyi B, Wittmann I, Melegh B. *Apolipoprotein A5 gene APOA5\*2 haplotype variant confers risk for the development of metabolic syndrome.* Eur J Hum Genet, 2008;16(S2):328.

*Impakt Faktor: 3,925 (2008)*

**Hadarits F.**, Horváth M., Nyuli L. and Kovács L.G. Abnormalities of cellular and humoral immune parameters in chronic alcoholic patients with delirium tremens  
3rd Alpe-Adria Congress on Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Hungary, Pécs, 1994.

**Hadarits F**, Csanaky G, Donhoffer Á. Kovács L. G. HPV-DNA detection and cervical cancer screening. 20th World Congress of Pathology and Laboratory Medicine. Brazil, Sao Paulo, 1999.

**Hadarits, F.**, Hajnal, A., Norgren, R. Conditioned taste aversion affects gustatory taste neuron responses in awake rats. Society for Neuroscience, 31<sup>st</sup> Annual Meeting, USA, San Diego, California, 2001.

**Összesített impakt faktor (idézhető absztraktok nélkül): 20,473**

**Összesített impakt faktor (idézhető absztraktokkal): 28,323**