

M e g h í v ó

A Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának
Doktori Tanácsa
meghívja Önt és tisztelt munkatársait

Dr. Vermes Csaba

**Az Oszteoblaszt Szepe a Periprotetikus Oszteolízis és
az Aszeptikus Implantátum Lazulás Kialakulásában**

című

PhD értekezésének

2004. szeptember 15-én, szerdán, 15⁰⁰ órakor az Elméleti Épület (Szigeti u. 12.)
Tanácstermében tartandó nyilvános vitájára.

Az értekezés opponensei:

Dr. Bucsi László, osztályvezető főorvos, egyetemi docens
Fejér Megyei Szent György Kórház, Ortopédiai Osztály, Székesfehérvár

Dr. Szőke György, egyetemi adjunktus
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Ortopédiai Klinika, Budapest

Az értekezés megtekinthető a PTE, ÁOK, PhD irodájában.

Az Oszteoblaszt Szerepe a Periprotetikus Oszteolízis és az Aszeptikus Implantátum Lazulás Kialakulásában

PhD értekezés tézisei

Dr. Vermes Csaba

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Orthopaediai Klinika

2004

Az Oszteoblaszt Szerepe a Periprotetikus Oszteolízis és az Aszeptikus Implantátum Lazulás Kialakulásában

PhD értekezés tézisei

Dr. Vermes Csaba

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Nagy Judit

Programvezető: Prof. Dr. Bellyei Árpád

Témavezetők: Prof. Dr. Glant Tibor
Dr. Lovász György

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Orthopaediai Klinika

2004

Bevezetés

A nagyízületi endoprotetizálás az elmúlt évtizedek legfontosabb ortopéd sebészeti vívmányainak egyike. Világszerte évente megközelítőleg 1 millió protézis beültetés történik, jelentős javulást biztosítva ezzel mind az ízületi funkciók, mind a betegek életminősége tekintetében. Ezzel párhuzamosan azonban a pácienseinket kitesszük egy új biológiai problémának, amit az implantátum anyag jelenléte okoz az emberi szervezetben, ami egy speciális bioanyag-humán szövet interakcióban nyilvánul meg. Ennek egyik klinikai megjelenése a periprotetikus csont felszívódása, ami az esetek nagy többségében együtt jelentkezik az implantátum aszeptikus lazulásával. Ennek súlyossága az egyéntől, az implantátum anyagától és számos egyéb tényezőtől is függ. A folyamat a protézis rögzítettségének elégtelenségével, funkciójának elvesztésével, majd végső soron annak cseréjével jár. Összességében ez képezi a nagyízületi implantációk hosszú távú komplikációinak legjelentősebb részét, egyidejűleg a revíziós műtétek leggyakoribb okát is.

A periprotetikus oszteolízis patomechanizmusa

A periprotetikus csontfelszívódás és aszeptikus implantátum lazulás patomechanizmusa, biológiai, molekuláris biológiai és biokémiai háttere rendkívül jól karakterizált folyamatok. Kialakulásának hátterében két fő mechanizmus áll: 1) *mechanikus teória*: az implantátum terhelésével együtt járó nyomási erők csont atrófiát okozhatnak (stress shielding), 2) *biológiai teória*: a protézis normál használata közben lépésenként 20,000-30,000 kopási partikulum keletkezik (polimer és fém, átlagos méret tartomány: 10 nm – 2 µm), ami éves szinten több milliót tesz ki. Ehhez társul továbbá az implantátum anyagból kémiai degradáció folyamán leváló produktumok (pl. fém ionok oldott és precipitált formában) jelenléte. A folyamatosan termelődő és nem lebomló kopási partikulumokat fagocitálják a periprotetikus térben elhelyezkedő különféle sejtek (makrofág, fibroblaszt, oszteoklaszt és oszteoblaszt), valamint az egyéb degradációs termékek is direkt sejtaktivációt

eredményeznek. A fagocitózis és a partikulum-sejt interakció erős szignált biztosít a sejt számára, mely szignál különböző gének és az általuk kódolt proteinek fokozott expressziójával és számosak szuppressziójával jár. A fenti folyamatok eredménye egyrészt egy lokális sejtválasz és steril gyulladással kaszkád kialakulása az implantátum körül, amelyeknek következménye egy agresszív, hipertrófikus reumatoid szinóvium szerű szövet (synovium like membrane [SLM], vagy interfacial membrane [IFM]) kialakulása az implantátum és csont határon. A lokális reakción túl immunológiai és egyéb szisztémás hatásai is lehetnek. A protézis mellett kialakuló aktív mikrokörnyezet a csontképzés és felszívódás arányát az utóbbi irányába tolják el és kialakul a periprotetikus oszteolízis.

A kopási partikulumok biológiai hatásai függenek a méretüktől, számuktól és összetételüktől. A fém és kisebb (a fagocitózisra alkalmas méretű) partikulumok lényegesen effektívebben aktiválják a periprotetikus sejteket in-vitro, ugyan a partikulumok többsége a protézisek puhább, polietilén komponenséből származnak. Az in-vitro partikulum stimulált makrofágok fokozottan termelnek különböző citokineket (tumor necrosis factor-alpha [TNF- α], interleukin [IL]-1, IL-6), kemokineket (IL-8, monocyte chemoattractant protein-1 [MCP-1]), prosztaglandin-E2 (PGE-2)-t valamint mátrix metalloproteinázokat (MMP). Hasonlóképpen, a fibroblasztok is fokozott IL-1, IL-6, IL-8 és MMP-1 és MMP-3 termeléssel válaszolnak partikulum kezelésre in-vitro. Ami nagyon fontos, hogy ezek az ágensek kimutathatók in-vivo is betegekből lokálisan a lazult implantátum körül.

A periprotetikus csont mátrix lebontása több úton történik. Az aktivált fibroblasztok és makrofágok által termelt MMP-1 (stromelysin) és MMP-3 (collagenase) enzim hatásuk révén bontják le az extracelluláris csont mátrixot. Az oszteoklasztok direkt módon is aktiválódnak és fokozottan bontják le a csont extracelluláris állományát kopási partikulumok hatására. Talán ennél is fontosabb, hogy a környező sejtek által termelt TNF- α , IL-1, IL-6, PGE-2 parakrín módon aktiválják az oszteoklasztokat. Továbbá, a termelt IL-8 és MCP-1

kemotaktikus hatással bír neutrofil leukocitákra valamint monocita-makrofág sejtekre, mely sejtek további destruktív/inflammatorikus hatást fejtenek ki a periprotetikus térben.

Hipotézis

A fokozott csont lebontással normális esetben lépést tarthatna egy intenzív oszteoblaszt funkció, ami egy emelkedett csont metabolizmushoz, de talán normál denzitáshoz vezetne. Azonban in-vivo nem ez történik, ahogy a periprotetikus oszteolízis idővel progrediál. Ezek alapján feltételeztük, hogy a kopási törmelékek és egyéb implantátumból származó degradációs produktumok, valamint periprotetikus citokinek jelenlétében megváltozott oszteoblaszt funkciók fontos szerepet játszanak az implantátum körüli csont felszívódásában. Vizsgáltuk a különböző kopási törmelékek, fém ionok, valamint a periprotetikus citokinek és egyéb növekedési faktorok oszteoblaszt funkciókra (viabilitás, proliferáló képesség, oszteoblaszt specifikus gén expresszió és protein termelés, citokin és növekedési faktorok szintézis) gyakorolt hatásait, továbbá felmértük az oszteoblasztok fagocitáló képességét, mely eredmények összefoglalása az első fejezetben található. A második fejezetben arra kerestünk választ, hogy milyen intracelluláris szignál mechanizmus(ok) felelős(ek) ezen megváltozott funkciókért. Továbbá mindkét fejezetben kísérletet tettünk a partikulum jelenlétében kórosan megváltozott oszteoblaszt funkciók visszaállítására különféle ágensekkel, melyeknek szerepük lehet a periprotetikus oszteolízis farmakológiai intervenciójában.

1. Fejezet

Kopási partikulumok, citokinek és növekedési faktorok hatásai az MG-63 oszteoblasztokra

Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume, 2001;83:201-211

Bevezetés

A periprotetikus oszteolízis eddig ismert patogenezise részleteiben feltárta azokat a sejtszintű folyamatokat, melyeket az implantátumból származó különféle anyagok indukálnak. Összességében ezen tanulmányok a csont mátrix lebontására irányuló folyamatokra fókuszáltak, mely kétség kívül központi szerepet tölt be a periprotetikus oszteolízis etiológiájában. A csontháztartás normális egyensúlyát azonban a csont építés és lebontás ciklikussága határozza meg, amik normális esetben is alternálva követik egymást az egész szkeletonon belül egy rendkívül komplex rendszer által reguláltan. Logikus feltevés tehát, hogy a csont metabolizmusnak nem csak a katabolikus, hanem az anabolikus oldala is érintett olyan patológiás kondíciókban, mint amit a periprotetikus térben is találunk.

A csont képzésért felelős sejttípus az oszteoblaszt, mely előalakja a csontvelő és a perioszteum mesenchymalis sejtjeiből származik. Az oszteoblaszt elsődleges funkciója a csont extracelluláris mátrixát alkotó molekulák szintézise és azok összeszerveződésének irányítása. Az extracelluláris csont mátrix organikus összetevőinek 90%-a I-es típusú kollagén, mely két $\alpha 1$ és egy $\alpha 2$ láncból áll normális körülmények között, mely láncok hármas hélix struktúrába rendeződnek. Ezen kívül sok más fontos proteint termel az oszteoblaszt (a teljesség igénye nélkül): alkalikus foszfatáz, oszteonektin, oszteopontin, csont szialoprotein, oszteokalcin, proteoglikánok, melyek feladata sokrétű, főleg a mátrix mineralizációban, a csontban lévő sejtek (oszteoblaszt, oszteoklaszt és oszteocita) és a csont mátrix kapcsolatában, valamint ezen sejtek funkcióinak a befolyásolásában foglalnak el fontos szerepet.

Mivel az érett oszteoblasztok a periprotetikus csontban, az előalakjai a csontvelőben közvetlen kapcsolatba kerülnek az implantátumból felszabaduló degradációs termékekkel, valamint a periprotetikusan felhalmozódó citokinekkal, így logikus feltevés, hogy ezen komponenseknek hatásuk van a normál oszteoblaszt funkciókra, továbbá ezáltal az oszteoblasztoknak fontos szerepe lehet a periprotetikus oszteolízis patogenezisében.

Ebben a fejezetben elsődleges célunk volt leírni a humán oszteoblasztok viselkedését különböző periprotetikus anyag jelenlétében, különös tekintettel az extracelluláris mátrix molekulákat kódoló gének expressziójára. Az in-vitro modellezéshez ezen tanulmányban MG-63 típusú, humán oszteoblaszt sejtvonalat használtunk.

Eredmények

Az oszteoblasztok fagocitáló képessége

Az oszteoblaszt nem professzionális fagocitáló sejt, ami azt jelenti, hogy nem a környezetében lévő idegen anyag felvétele és eliminálása az elsődleges feladata. Ennek ellenére in-vitro körülmények között képes volt mind fém (tisza titánium, titánium-aluminium-vanádium ötvözet, krómium-ortofoszfát), mind polimer (csontcement, polietilén) típusú partikulumok felvételére, ha azok mérete 20 mikrométernél kisebb volt. Ezt vizsgáltuk fénymikroszkópiával fém és csontcement partikulumok esetében, polarizációs és fluoreszcens mikroszkópiával polimer partikulumok esetében, valamint konfokális mikroszkópiával is. A felvett partikulumok száma idő és dóziszfüggő volt, összességében az MG-63 típusú humán oszteoblaszt sejtvonal 40-60 partikulum felvételére volt képes, de legkorábban 1-2 óra elteltével lehetett partikulumot detektálni a sejtben, függetlenül a kopási törmelék anyagi összetételétől.

A kopási törmelékek és a periprotetikus citokinek, növekedési faktorok hatása a sejt túlélésre és proliferációra

Ha az oszteoblaszt interakcióba kerül a kopási törmelékekkel, akkor azt fagocitálja. A fagocitózis bonyolult folyamata pedig számos sejtfunkció megváltozásához vezethet. A tesztelt partikulumok közül a polimetil-metakrilát összetételű csontcement partikulumok csökkentették a sejtek viabilitását, a többi típus nem befolyásolta ezt. Az MG-63 oszteoblasztok proliferáló képessége viszont szignifikánsan csökkent az összes alkalmazott partikulum jelenlétében. Ez különösen fontos, mert az oszteoblaszt egy bizonyos fejlődési stádiumában a proliferációra való képesség esszenciális, hogy elérje a véglegesen funkcionáló alakját. A tesztelt citokinek közül a TNF- α csökkentette mind a sejtsztódó képességet, mind a sejt túlélést, míg a TGF- β 1 és IGF-1 növekedési faktorok az oszteoblaszt osztódását fokozták.

Az oszteoblasztok citokin kibocsátása partikulum és exogén citokin jelenlétében

Az oszteoblasztok viszonylag széles spektrumban bocsátanak ki citokineket, növekedési faktorokat, illetve egyéb anyagokat exogén stimulus hatására. Ezek többsége oszteotrop hatással bír autokrin, vagy parakrin módon. A tesztelt komponensek közül mi az IL-6 és TGF- β 1 szint szignifikáns emelkedését találtuk, ha az oszteoblasztok interakcióba kerültek partikulummal, vagy TNF- α -val. Ezzel szemben az exogén módon adott IL-6-nak nem volt hatása sem egyéb citokin kibocsátásra, sem más oszteoblaszt funkciókra. Az exogén adott TGF- β 1 és IGF-1 viszont általánosságban szólva javította az oszteoblaszt funkciókat, mintegy aktiválva a sejteket, anélkül, hogy különösebb IL-6 produkciót indukált volna. A kísérletek folyamán sem a nyugvó, sem az általunk aktivált oszteoblasztok nem termeltek mérhető mennyiségű TNF- α -t.

Osteoblaszt-specifikus gének expressziója kopási partikulumok jelenlétében

Az MG-63 osteoblasztok prokollagén $\alpha 1$ [I] gén expressziója szignifikáns mértékben szuppresszáldott kopási partikulum jelenlétében, függetlenül azok anyagi összetételétől, bár különböző dózis volt szükséges a hasonló hatás eléréséhez. Ezt csökkent I-es típusú kollagén szintézis is követte, ami különösen fontos, hiszen ez képezi a 90%-át az organikus extracelluláris csont mátrixnak. Érdekes módon, ugyanezen partikulumok nem befolyásolták az oszteokalcin, alkalikus foszfátáz és oszteonektin gének expresszióját, jelezve, hogy a partikulum hatás génspecifikus, legalábbis ezen négy gén között.

Mivel láttuk, hogy partikulum jelenlétében az osteoblasztok képesek különböző anyagok szekréciójára, így feltételezhető, hogy valamely de novo szekretált komponens befolyásolja a prokollagén $\alpha 1$ [I] gén expresszióját autokrin hatás útján. Ezt kizárandó, partikulum stimuláció mellett gátoltuk a prosztaglandin szintézist (indometacin), a protein szintézist (ciklohexamid), a protein transzportot (brefeldin A), a glikolizációt (tunicamycin), valamint a szekréciót (monensin), mely anyagok külön használatánál különböző szinten blokkolható az újonnan képződő, illetve tárolt termékek szekréciója. Ezen komponensek mellett is a partikulum stimuláció a prokollagén $\alpha 1$ [I] gén szuppresszióját eredményezte, tehát a kopási törmeléknek valóban direkt hatása van ennek a génnek az expressziójára.

Exogén adott citokinek hatása a prokollagén $\alpha 1$ [I] gén expressziójára

Külsőleg adott IL-6 nem befolyásolta az expresszióját a prokollagén $\alpha 1$ [I] génnek. Prosztaglandin-E2 és TNF- α viszont szignifikánsan csökkentette az expressziót, mely szintén csökkent I-es típusú kollagén szintézist eredményezett. Ennek a két anyagnak a hatása partikulummal együtt adva szinergisztikusnak mutatkozott. A növekedési faktorok IGF-1 és TGF- $\beta 1$ viszont jelentős mértékben növelték a prokollagén $\alpha 1$ [I] gén expresszióját, sőt a partikulum hatást képesek voltak teljesen visszafordítani.

2. Fejezet

A kopási partikulumok aktiválják a protein tirozin kináz-nukleár faktor kappá B intracelluláris szignál mechanizmust, ami gátolja az I-es típusú kollagén szintézisét humán oszteoblasztokban

Journal of Bone and Mineral Research, 2000; 15:1756-1765

Bevezetés

Az előző fejezetben láthattuk, hogy a kopási törmeléknek kitett MG-63 humán oszteoblasztok számos normál funkciója károsodik, melyek közül talán a prokollagén $\alpha 1$ [I] gén expressziójának és az I-es típusú kollagén szintézisének a gátlása a legfontosabb. Ezáltal ugyanis elveszti az oszteoblaszt a normális extracelluláris csontmátrix képző képességét. Az oszteoblasztok képesek voltak partikulum fagocitózisra, mely folyamat számos intracelluláris szignál mechanizmust aktivál, melynek következménye bizonyos gének aktivációja, számosaknak pedig a szuppressziója különböző transzkripciós faktorok aktiválódása miatt.

Ebben a fejezetben egyrészt tovább karakterizáltuk a kopási partikulumok hatását a humán oszteoblasztokra azzal, hogy további két humán oszteoblaszt sejtvonalon, valamint emberi csontvelő aspirátumból izolált primer oszteoblasztokban vizsgáltuk a prokollagén $\alpha 1$ [I] gén expresszióját. Ezt követően a partikulum sejt interakció által aktivált intracelluláris szignál mechanizmusokat vizsgáltunk, melyek felelősek olyan transzkripciós faktor/ok aktiválódásáért, amik a prokollagén $\alpha 1$ [I] gén szuppressziójához vezetnek. Az ismert szignálmechanizmus birtokában pedig specifikus molekulák gátlásával igyekeztünk semlegesíteni a kopási törmelék hatását a prokollagén $\alpha 1$ [I] gén expressziójára, valamint I-es típusú kollagén szintézisére.

Eredmények

Osteoblaszt specifikus gének expressziójának a megváltozása

Ebben a tanulmányban a korábban már karakterizált és ennek alapján a kopási törmelék modellezésére kiválóan alkalmas partikulum típusokat használtuk (tisza titánium, titánium-aluminium-vanádium ötvözet, polietilén, krómium ortofoszfát, csontcement) 0.1% (v/v) koncentrációban, melyek mérete 1-5 μm között volt. A humán osteoblaszt sejtvonalak MG-63, HOS és SaOS-2 kifejezett prokollagén $\alpha 1[\text{I}]$ gén szuppresszióval válaszoltak partikulum kezelésre. Ehhez hasonlóan, a csontvelő aspirátumból izolált primer humán osteoblasztok szignifikánsan csökkent mértékben expresszálták a gént és következményesen csökkent az I-es típusú kollagén szintézise is.

Korábbi és jelen tanulmányainkban is feltételeztük, hogy a megváltozott osteoblaszt funkciókért a törmelékek fagocitózisa tehető felelőssé. Ezt vizsgáltuk úgy, hogy a sejtek fagocitáló képességét gátoltuk (cytochalasin), és ezt követően partikulumok hatásnak tettük ki őket. Továbbá, a sejteket kezeltük olyan méretű kopási törmelékkel is, mely túl nagy ahhoz, hogy fagocitózisra kerüljön. Mindkét kísérlet esetén a prokollagén $\alpha 1[\text{I}]$ gén expressziója megközelítette a kezelés nélküli sejtekben mért értéket, de még mindig csökkent szintet mutatott. Ez alapján valószínűsíthető, hogy ugyan a fagocitózis és az általa indukált intracelluláris elváltozások nagymértékben felelősek a csökkent prokollagén $\alpha 1[\text{I}]$ gén expressziójáért, de kisebb mértékben egy, a fagocitózistól független, feltehetően a sejt felszín és a partikulum interakciója által indukált szignál mechanizmus is szerepet játszik ebben a folyamatban.

A kopási törmelék által indukált intracelluláris szignál mechanizmus vizsgálata

Ezt követően vizsgáltuk, hogy a partikulum sejt interakció milyen intracelluláris szignál mechanizmust aktivál, ami következményesen stimulál olyan transzkripciós faktort, faktorokat, mely/ek befolyásolni képesek a prokollagén $\alpha 1[\text{I}]$ gén expresszióját. Mivel a

jelátvitelben korai és rendkívül fontos szerepe van a protein tirozin kinázoknak (PTK), amik számos transzkripciós faktor aktiválódását eredményezik, ezért először vizsgáltuk, hogy a partikulum kezelésnek kitett oszteoblasztokban lehet-e PTK aktivitást mérni. Pár perces időintervallum után már Western blottal detektálható PTK aktivációt találtunk, ami különösen érdekes, hiszen ekkor még a sejtből nem található partikulum, tehát valóban a sejt-partikulum interakció a törmelék direkt felvétele nélkül is képes aktiválni a sejteket.

A legkülönbözőbb transzkripciós faktorok képesek aktiválódni a PTK rendszeren keresztül, beleértve a nukleár faktor kappa B-t (NF- κ B) is, mely transzkripciós faktor centrális szerepet foglal el az immunológiai, proinflammatorikus, stressz és egyéb rapid válaszreakciót generáló szignál mechanizmusokban. Valóban, a partikulumnak kitett sejtekben gyors NF- κ B aktivációt tapasztaltunk gél shift analízisek során. Ez a válaszreakció viszonylagosan specifikus volt, mivel egyéb, az oszteoblasztokban fontos és a prokollagén α 1[I] gén expresszióját befolyásoló transzkripciós faktorok (pl.: AP-1 és Sp1) nem aktiválódtak. Tovább karakterizálva a jelátvitelt, meghatároztuk azokat a specifikus NF- κ B protein komplexeket, melyek aktiválódását találtuk a humán oszteoblasztokban partikulum kezelés hatására.

Ezt követően kapcsolatot kerestünk a partikulum kezelés, PTK aktiválás, az NF- κ B komplex nukleáris transzlokációja és a prokollagén α 1[I] gén szuppressziója között. Partikulum kezelés mellett PTK aktiválódást gátló anyagokat (Genistein és herbimycin A) használtunk, mely megakadályozta a NF- κ B komplex aktiválódását és normál prokollagén α 1[I] gén expressziót kaptunk. Ezt követően NF- κ B aktiválódást gátló anyagokat (PDTC és TPCK) használtunk partikulum stimuláció mellett. Ez esetben a PTK rendszer aktiválódott, de az NF- κ B komplex nem transzlokálódott a sejtmagba és így elmaradt a prokollagén α 1[I] gén szuppressziója is. Ezek az eredmények bizonyítják, hogy a partikulum kezelés, a PTK aktiváció, az NF- κ B komplex nukleáris transzlokációja és a prokollagén α 1[I] gén

szuppressziója között direkt funkcionális kapcsolat van, melyek közül a legkorábbi jelátviteli egység a PTK rendszer.

Kizárandó egyéb nagy jelátviteli rendszerek részvétele ebben a mechanizmusban, teszteltük partikulum kezelés mellett a protein kináz A (PKA) és a protein kináz C (PKC) szisztéma aktiválódását. Vizsgáltuk továbbá partikulum kezelés mellett a PKA és PKC gátlók hatását a prokollagén $\alpha 1$ [I] gén expressziójára. Ezen komponensek között összefüggést nem találtunk, a PKC és PKA gátlóknak nem volt hatása a prokollagén $\alpha 1$ [I] gén expressziójára, a partikulum továbbra is gátolta annak expresszióját. Ezek az eredmények mutatják a kopási törmelék hatásának és az indukált szignál mechanizmusnak a specifikusságát humán oszteoblaszt sejtekben.

Új eredmények-Következtetések

Az aszeptikus nagyízületi implantátum lazulás a legalaposabb sebészeti technika mellett is egy fenyegető hosszú távú szövődmény. A hazai gyakorlatban is egyre gyakrabban kell szembe nézni ezzel a klinikai problémával. Az utóbbi évek kutatási eredményeinek köszönhetően kezd kitisztulni az etiológiája és a patogenezise ennek az elváltozásnak. Míg korábban a tanulmányok csak az aktív csontfelszívódáshoz vezető mechanizmusokat vizsgálták, mi a jelen tanulmányban a csont felépítő folyamatok megváltozását vizsgáltuk in-vitro.

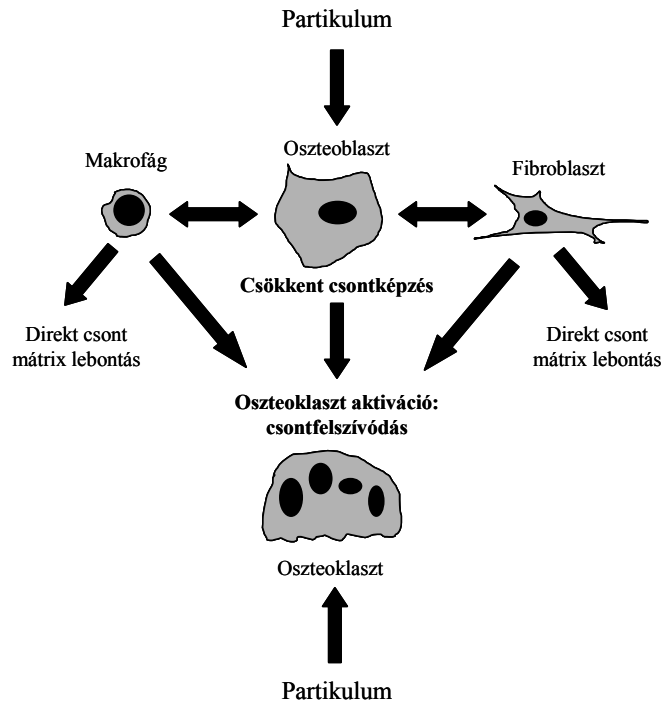
Hipotézisünk, mi szerint az oszteoblaszt normál funkciói is károsodnak periprotetikusan anyagok jelenlétében, bizonyítást nyert. Az első fejezetben részletesen leírtuk, hogy mind a kopási törmelék, mind pedig a periprotetikusan előforduló citokinek jelenlétében az oszteoblasztok osztódási képessége csökken, továbbá szignifikánsan kevesebb I-es típusú kollagént termelnek, melynek hátterében a prokollagén $\alpha 1$ [I] gén szuppressziója áll. Ezek a reakciók együttesen jelentősen csökkentik a csont mátrix szintézisét, hiszen az organikus

extracelluláris csont mátrix 90%-a I-es típusú kollagén. Megállapítottuk továbbá, hogy az oszteoblasztok képesek partikulum fagocitózisra, annak ellenére, hogy nem fagocita típusú sejtek, és ez a folyamat jelentősen megváltoztatja a viselkedésüket. Ezzel paralel módon az oszteoblasztok fokozott IL-6 termeléssel válaszoltak partikulum és citokin stimulációra, ami rendkívül fontos, hiszen az IL-6 egy igen potens oszteoklaszt aktiváló citokin. Ennek a fejezetnek klinikai szempontból fontos megállapítása, hogy bizonyos növekedési faktorokkal (pl.: IGF-1 és TGF- β 1) a csökkent proliferáció és I-es típusú kollagén szintézis visszaállítható volt a normál szintre, anélkül, hogy az IL-6 szintézist fokozta volna.

A következő fejezetben vizsgáltuk, hogy a partikulum sejt interakció milyen intracelluláris szignál mechanizmust és transzkripciós faktort aktivál, ami a fent leírt prokollagén α 1[I] gén szuppresszióhoz vezet. Megállapítottuk, hogy a PTK-NF- κ B aktiváció eredményezte a prokollagén α 1[I] gén gátlását. Ez a mechanizmus már a partikulum sejt interakcióra aktiválódik és a fagocitózis létrejöttével, illetve annak progressziójával fokozódik. Ebben a tanulmányban az oszteoblaszt funkciók visszaállítását a specifikus jelátvivő molekulák (PTK) és az NF- κ B transzkripciós faktor gátlásán keresztül értük el.

A PhD munka során megállapított eredmények közül klinikailag talán a legfontosabb, hogy túlmenően egy eddig nem ismert és abszolút sajátos csont sejt viselkedés leírásán, megnevezésre kerültek olyan anyagok (IGF-1, TGF- β 1, Genistein és PDTC), melyek a periprotetikus oszteolízis prevenciójában és/vagy terápiájában potenciális szerepet tölthetnek be.

Összegezve, a kopási partikulumok és egyéb degradációs termékek indukálnak egy lánc jellegű biológiai válaszreakciót, mely egy nagyon sajátos és aktív mikrokörnyezetet teremt az implantátum körül. A kopási partikulum jelenlétének a klinikai következménye a periprotetikus oszteolízis, ami a fokozott oszteoklaszt mediálta csontfelszívódás és a funkcionálisan defektív oszteoblaszt általi csökkent csont formálás együttes következménye (lásd ábra).



A periprotetikus sejtaktiváció és oszteolízis patomechanizmusa sematikus ábrán. Az implantátumból származó degradációs termékek (itt: partikulum) stimulálják a periprotetikus sejteket, melyek direkt csont mátrix lebontást, oszteoklaszt aktivációt és csökkent oszteoblaszt mediálta csontképzést eredményeznek.

Jelenleg az aszeptikus lazulás diagnózisát a klinikai tünetek és röntgenlelet alapján lehet biztosan felállítani. Ennek hátránya, hogy ebben a stádiumban már a probléma a végstádiumban van, tehát a megelőzés már nem lehetséges, csak az implantátum revíziója. Ennek megfelelően igény van az implantátum rögzítettségének és biológiai fixációjának folyamatos monitorozására olyan technika segítségével, mely 1) rutinszerűen elvégezhető, 2) minimál invazív eljárás és 3) minden beteg rendelkezésére áll. A célja egy ilyen szűrőrendszernek az, hogy még a klinikai tünetek megjelenése előtt lehetőség legyen prognosztizálni az esetleges aszeptikus lazulást. Természetesen a korai diagnózis és patomechanizmus ismeretében lehetőség nyílik farmakológiai beavatkozásra is. Az ismert sejt és molekuláris szintű partikulum indukálta elváltozások gátlhatóak specifikus ágensekkel, ami preventív és a lazulás korai stádiumában terápiás értékkel bírhat. Bizonyos terápiás beavatkozások jelenleg ortopédiai kutató laboratóriumokban vannak kifejlesztés alatt, valamint egyesek már klinikai kipróbálásokat esnek át.

Publikációs lista

Kumulatív impakt faktor: 80.13

Citációk száma: 133

Eredeti közlemények (22)

1. Domán, I., **Vermes, Cs.**: Külboka instabilitás miatt végzett Evans-műtétek eredményei klinikánkon, *Magyar Traumatológia Orthopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet*, 1998, 41:339-344
2. Bellyei, Á., Than, P., **Vermes, Cs.**: Csípőízületi totál endoprotézis-beültetés lehetőségei csípőkörüli oseotomiát követően, *Magyar Traumatológia Orthopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet*, 1999, 42:109-115
3. **Vermes, Cs.**, Than, P., Bálint, L.: Bilaterális soliter csontciszta a calcaneusban. Esetismertetés, *Magyar Traumatológia Orthopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet*, 2000, 43:402-405
4. Than, P., **Vermes, C.**, Schaffer, B., Lorinczy, D.: Differential Scanning Calorimetric examination of the human hyaline cartilage. A preliminary study, *Thermochymica Acta*, 2000, 346:147-151, IF:1.01
5. **Vermes, C.**, Roebuck, K.A., Chandrasekaran, R., Dobai, J., Jacobs, J.J., Glant, T.T.: Particulate wear debris activates protein tyrosine kinases and nuclear factor-kappa B which downregulates type I collagen synthesis in human osteoblasts, *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, 15:1756-65, IF:6.23
6. Otto, J.M., Chandrasekaran, R., **Vermes, C.**, Mikecz, K., Finnegan, A., Rickert, S.E., Enders, J.T., Glant, T.T.: A genome scan using a novel genetic cross identifies new susceptibility loci and traits in a mouse model of rheumatoid arthritis, *Journal of Immunology*, 2000, 165:5278-5286, IF:7.07
7. Glant, T.T., Bardos, T., **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Valdez, J.C., Otto, J.M., Gerard, D., Velins, S., Lovasz, G., Zhang, J., Mikecz, K., Finnegan, A.: Proteoglycan-induced arthritis and spondylitis in C3H mice. Variations in susceptibility among C3H substrains suggest genetically acquired resistance to autoimmune disease, *Arthritis and Rheumatism*, 2001, 44:682-692, IF:7.34
8. Roebuck, K.A., **Vermes, C.**, Carpenter, L., Douglas, E.A., Narayanan, R., Glant, T.T.: Downregulation of procollagen $\alpha 1$ [I] mRNA by titanium particles correlates with NF- κ B activation and increased Rel A and NF- κ B1 binding to the collagen promoter, *Journal of Bone and Mineral Research*, 2001, 16:501-510, IF:6.23
9. **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Jacobs, J.J., Galante, J.O., Roebuck, K.A., Glant, T.T.: Particulate wear debris, cytokines and growth factors alter the functions of MG-63 osteoblasts, *Journal of Bone and Joint Surgery (Am)*, 2001, 83-A:201-211, IF:2.14

10. Hallab, N.J., Mikecz, K., **Vermes, C.**, Skipor, A., Jacobs, J.J.: Differential lymphocyte reactivity to serum-derived metal-protein complexes produced from cobalt-based and titanium-based implant alloy degradation, *Journal of Biomedical Materials Research*, 2001, 56:427-436, IF:2.11
11. Hallab, N.J., Mikecz, K., **Vermes, C.**, Skipor, A., Jacobs, J.J.: Orthopedic implant related metal toxicity in terms of human lymphocyte reactivity to metal-protein complexes produced from cobalt-base and titanium-base implant alloy degradation, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2001, 222:127-136, IF:1.58
12. **Vermes, C.**, Hallab, N.J., Fritz E., Roebuck, K.A., Glant, T.T., Jacobs, J.J.: The potential role of the osteoblast in the development of periprosthetic osteolysis, *Journal of Arthroplasty*, 2001, 16:S95-101, IF:1.14
13. Fritz, E.A., Glant, T.T., **Vermes, C.**, Jacobs J.J., Roebuck, K.A.: Titanium particles induce the immediate early stress responsive chemokines IL-8 and MCP-1 in osteoblasts, *Journal of Orthopedic Research*, 2002, 20:490-498, IF:2.19
14. Hallab, N.J., **Vermes, C.**, Messina, C., Roebuck, K.A., Glant, T.T., Jacobs, J.J.: Concentration- and composition-dependent effects of metal ions on human MG-63 osteoblasts, *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002, 60:420-433, IF:2.11
15. **Vermes, C.**, Jacobs, J.J., Zhang, J., Firneisz, G., Roebuck, K.A., Glant, T.T.: Shedding of the IL-6 receptor (gp80) determines the ability of IL-6 to induce gp130-phosphorylation in human osteoblasts, *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277:16879-16887, IF:7.26
16. Bardos, T., Czipri, M., **Vermes, C.**, Zhang, J., Mikecz, K., Glant, T.T.: Continuous nasal administration of antigen is critical to maintain tolerance in adoptively transferred autoimmune arthritis in SCID mice, *Clinical and Experimental Immunology*, 2002, 129:224-231, IF:2.72
17. Zhang, J., Bardos, T., Li, D., Gal, I., **Vermes, C.**, Xu, J., Mikecz, K., Finnegan, A., Lipkowitz, S., Glant, T.T.: Cutting edge: regulation of T cell activation threshold by CD28 costimulation through targeting Cbl-b for ubiquitination, *Journal of Immunology*, 2002, 169:2236-2240, IF:7.07
18. Bardos, T., Czipri, M., **Vermes, C.**, Finnegan, A., Mikecz, K., Zhang, J.: CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells may not be involved in controlling autoimmune arthritis, *Arthritis Research & Therapy*, 2003, 5:R106-113, IF:3.54
19. Adarichev, V.A., Nesterovitch, A.B., Bardos, T., Bieschat, D., Chandrasekaran, R., **Vermes, C.**, Mikecz, K., Finnegan, A., Glant, T.T.: Sex effect on clinical and immunologic quantitative trait loci in a murine model of rheumatoid arthritis, *Arthritis and Rheumatism*, 2003, 48:1708-1720, IF:7.34
20. Firneisz, G., Zehavi, I., **Vermes, C.**, Hanyecz, A., Frieman, J.A., Glant, T.T.: A novel method to identify and quantify disease-related gene clusters, *Bioinformatics*, 2003, 19:1781-1786, IF:4.52

21. Czipri, M., Otto, J.M., Cs-Szabo, G., Kamath, R.V., **Vermes, C.**, Firneisz, G., Kolman K.J., Watanabe, H., Li, Y., Roughley, P.J., Yamada, Y., Olsen, B.R., Glant, T.T.: Genetic rescue of chondrodysplasia and the perinatal lethal effect of cartilage link protein-deficiency, *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278:39214-39223, IF:7.26

22. **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Dobai, J.G., Jacobs, J.J., Andersson, G.B.J., An, H., Hallab, N.J., Galante, J.O., Glant, T.T.: The combination of pamidronate and calcitriol reverses particle- and TNF- α -induced altered functions of bone-marrow-derived stromal cells with osteoblastic phenotype, *Journal of Bone and Joint Surgery (Br)*, 2004, 86-B:759-770, IF:1.47

Publikált, idézhető absztraktok (27)

1. **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Dobai, J., Carpenter, L., Narayanan, R., Kim, J.H., Andersson, G.B.J., An, H., Lovasz, Gy., Galante, J.O., Jacobs, J.J., Roebuck, K.A., Glant, T.T.: Phagocytosis of particulate wear debris activates protein tyrosine kinases (PTK) pathway and transcription factor NF-kappaB (NF- κ B) and suppresses collagen synthesis in MG-63 and primary osteoblast cells, *Arthritis and Rheumatism*, 1999, 42: S154

2. Dobai, J., Chandrasekaran, R., Narayanan, R., **Vermes, C.**, Andersson, G.B.J., An, H., Jacobs, J.J., Mueschler, G.F., Boehm, C., Carpenter, L., Roebuck, K.A., Glant, T.T.: Suppressed collagen gene expression and diminished collagen synthesis induced by particulate wear debris in bone marrow-derived osteoblasts are reversed by 1,25(OH) $_2$ D $_3$, *Orthopedic Transactions*, 1999, 24:898

3. Glant, T.T., **Vermes, C.**, Narayanan, R., Dobai, J., Chandrasekaran, R., Patel, J., Carpenter, L., Jacobs, J.J., Galante, J.O., Roebuck, K.A.: Phagocytosis of titanium particles activates protein tyrosine kinases (PTK) pathway and transcription factor NF-kappaB (NF- κ B), upregulates IL-6 production and suppresses collagen synthesis in osteoblasts, *Orthopedic Transactions*, 1999, 24:234

4. Otto, J.M., Bardos, T., **Vermes, C.**, Glant T.T.: Genetic analysis of MHC haplotypes in mouse models of rheumatoid arthritis, *Arthritis and Rheumatism*, 2000, 43: S234

5. **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Patel, J., Galante, J.O., Jacobs, J.J., Roebuck, K.A., Glant, T.T.: Upstream events of phagocytotic process, without internalization of particulate wear debris, are sufficient to activate signaling pathways and influence gene regulation in osteoblasts and fibroblasts, *Orthopedic Transactions*, 2000, 25:502

6. Hallab, N.J., **Vermes, C.**, Rao, A., Messina, C., Jacobs, J.J.: Concentration dependent effects of implant alloy metals on human osteoblast function in vitro, *Orthopedic Transactions*, 2001, 26:5

7. Bardos, T., **Vermes, C.**, Lovasz, Gy., Finnegan, A., Mikecz, K., Glant, T.T.: A new murine model for progressive polyarthritis and ankylosing spondylitis, *Orthopedic Transactions*, 2001, 26:649

8. Hallab, N.J., Mikecz, K., **Vermes, C.**, Skipor, A., Jacobs, J.J.: Differential effects of metal-protein complexes produced from cobalt-base and titanium-base implant alloy degradation on human lymphocyte reactivity in vitro, *Orthopedic Transactions*, 2001, 26:963
9. **Vermes, C.**, Roebuck, K.A., Fritz, E.A., Hanyecz, A., Glant, T.T.: Shedding of non-functional interleukin-6 (IL-6) receptor (IL6R or gp80) results in the activation of gp130-mediated signaling in human osteoblasts, *Arthritis and Rheumatism*, 2001, 44: S360
10. Czipri, M., Bardos, T., Stoop, R., **Vermes, C.**, Gal, I., Hanyecz, A., Mikecz, K., Watanabe, H., Yamada, Y., Glant, T.T.: A novel approach for gene therapy: complete rescue of otherwise embryonic lethal defect in skeletal development, *Arthritis and Rheumatism*, 2001, 44: S581
11. Firneisz, G., Hanyecz, A., **Vermes, C.**, Bardos, T., Glant, T.T.: Gene expression profile in an animal model of rheumatoid arthritis using cDNA microarrays, *Arthritis and Rheumatism*, 2001, 44: S747
12. Bardos, T., Czipri, M., **Vermes, C.**, Lovasz, G., Finnegan, A., Mikecz, K., Glant, T.T.: Progressive spondyloarthropathy with ankylosis in murine models of arthritis, *Arthritis and Rheumatism*, 2001, 44: S1128
13. **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Dobai, J., Andersson, G.B.J., An, H., Jacobs, J.J., Glant, T.T.: Pamidronate and 1,25-dihydroxy-vitamin-D3 inhibit tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)- and wear debris-induced interleukin-6 (IL-6) release and recover suppressed type I collagen synthesis in bone marrow-derived primary human osteoblasts, *Arthritis and Rheumatism*, 2001, 44: S1817
14. Hallab, N.J., Messina, C., **Vermes, C.**, Jacobs, J.J.: Differential effects of implant alloy metals on human periprosthetic cell populations: osteoblasts, fibroblasts and lymphocytes, *Orthopedic Transactions*, 2002, 27:6
15. Fritz, E.A., Glant, T.T., Jacobs, J.J., **Vermes, C.**, Roebuck, K.A.: Titanium particles induce IL-8 gene expression in osteoblasts, *Orthopedic Transactions*, 2002, 27:222
16. Czipri, M., Bardos, T., **Vermes, C.**, Hanyecz, A., Gal, I., Mikecz, K., Watanabe, H., Yamada, Y., Glant, T.T.: Genetic rescue of an otherwise perinatal lethal defect in skeletal development, *Orthopedic Transactions*, 2002, 27:311
17. **Vermes, C.**, Roebuck, K.A., Hallab, N.J., Jacobs, J.J., An, H., Andersson, G.B.J., Galante, J.O., Glant, T.T.: Shedding of osteoblast cell surface expressed, non-functional interleukin-6 receptor results in the activation of gp130-mediated signaling in osteoblasts, *Orthopedic Transactions*, 2002, 27:336
18. **Vermes, C.**, Bardos, T., Czipri, M., Hanyecz, A., Lovasz, G., Bellyei, A., Fritz, E.A., Roebuck, K.A., Jacobs, J.J., Galante, J.O., Andersson, G.B.J., Glant, T.T.: Differential effects of bacterial lipopolysaccharide (LPS) and tumor necrosis factor-alpha on the functions of human osteoblast cells, *Orthopedic Transactions*, 2002, 27:537

19. Bardos, T., Czipri, M., **Vermes, C.**, Mikecz, K., Glant, T.T.: Suppression of autoimmunity in experimental arthritis by nasal tolerance, *Orthopedic Transactions*, 2002, 27:692
20. Hanyecz, A., Bardos, T., Berlo, S.E., Mikecz, K., **Vermes, C.**, Glant, T.T.: A novel approach creating a prearthritic stage for investigating the *in vivo* arthritogenic effect of T cell hybridomas, *Arthritis and Rheumatism*, 2002, 45: S1281
21. Li, D., **Vermes, C.**, Gal, I., Finnegan, A., Mikecz, K., Glant, T.T., Zhang, J.: CD28 and CTLA-4 control T cell activation through regulation of Cbl-b expression, *Arthritis and Rheumatism*, 2002, 45: S1293
22. Bárdos, T., Czipri, M., **Vermes, Cs.**, Lovász, Gy., Bellyei, Á., Glant, T.T.: Arthritis psoriatica humanizált egerekben: új lehetőség a betegség immuneredetének vizsgálatára, *Magyar Traumatológia Orthopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet*, 2002, 45: S6
23. Czipri, M., **Vermes, Cs.**, Bárdos, T., Lovász, Gy., Bellyei, Á., Glant, T.T.: Egy letális kimenetű skeletális fejlődési zavar genetikai helyreállítása, *Magyar Traumatológia Orthopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet*, 2002, 45: S12
24. **Vermes, Cs.**, Bárdos, T., Czipri, M., Jacobs, J.J., Lovász, Gy., Kránicz, J., Bellyei, Á., Galante, J.O., Glant, T.T.: Periprosztetikus oszteolízis: multiplex sejtválasz a nem lebomló kopási partikulumra, *Magyar Traumatológia Orthopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet*, 2002, 45: S73
25. Firneisz, G., Zehavi, I., **Vermes, C.**, Hanyecz, A., Frieman, J.A., Glant, T.T.: A novel combination of methods to identify and quantify disease-related gene clusters, *Arthritis and Rheumatism*, 2003, 46: S514
26. Kustos, T., Bellyei, Á., **Vermes, Cs.**: A spasztikus betegekénél alkalmazott percutan és nyílt Achillotomotiák eredményeinek hosszú távú összehasonlító vizsgálata, *Magyar Traumatológia Orthopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet*, 2003, 46: S44
27. Kustos, T., **Vermes, C.**, Bellyei, A.: Comparative analysis of the long-term results of percutaneous and open calcaneal tendon lengthening in patients suffering from cerebral palsy, *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca*, 2004, S33

Előadások és poszter prezentációk (46)

1. Gázsó, I., Magdics, M., **Vermes, Cs.**: A valgizáló-hyperextendáló intertochanterikus femur oszteotómiák hosszútávú eredményei klinikánkon
A Magyar Orthopéd Társaság 40. kongresszusa, 1997, Szekszárd
2. **Vermes, Cs.**, Than, P., Bálint, L.: Ízfelszín közeli cisztózus csontelváltozások műtéti megoldása csontbankból származó allogén csonttal
Fiatal Orthopéd Orvosok Fóruma, 1997, Agárd
3. **Vermes, Cs.**, Than, P., Bálint, L.: Bilaterális soliter csontciszta előfordulása lábcsontokban. Két eset ismertetése
Második Közép-Európai Orthopéd Kongresszus, 1998, Budapest
4. Bellyei, Á., Than, P., **Vermes, Cs.**: Csípőízületi totál endoprotézis-beültetés lehetőségei csípőkörüli osetomiát követően
Második Közép-Európai Orthopéd Kongresszus, 1998, Budapest
5. Dobai, J., Chandrasekaran, R., Narayanan, R., **Vermes, C.**, Andersson, G.B.J., An, H., Jacobs, J.J., Mueschler, G.F., Boehm, C., Carpenter, L., Roebuck, K.A., Glant, T.T.: Suppressed collagen gene expression and diminished collagen synthesis induced by particulate wear debris in bone marrow-derived osteoblasts are reversed by 1,25(OH)₂D₃
45th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 1999, Anaheim, California, USA
6. Glant, T.T., **Vermes, C.**, Narayanan, R., Dobai, J., Chandrasekaran, R., Patel, J., Carpenter, L., Jacobs, J.J., Galante, J.O., Roebuck, K.A.: Phagocytosis of titanium particles activates protein tyrosine kinases (PTK) pathway and transcription factor NF-kappaB (NF-κB), upregulates IL-6 production and suppresses collagen synthesis in osteoblasts
45th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 1999, Anaheim, California, USA
7. Glant, T.T., **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Dobai, J., Narayanan, R., Carpenter, L., Lovasz, Gy., Jacobs, J.J., Galante, J.O., Roebuck, K.A.: Periprosthetic osteolysis: A complex cellular response to particulate wear debris
The 12th Annual International Symposium for Technology in Arthroplasty, 1999, Chicago, Illinois, USA
8. **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Dobai, J., Carpenter, L., Narayanan, R., Kim, J.H., Andersson, G.B.J., An, H., Lovasz, Gy., Galante, J.O., Jacobs, J.J., Roebuck, K.A., Glant, T.T.: Phagocytosis of particulate wear debris activates protein tyrosine kinases (PTK) pathway and transcription factor NF-kappaB (NF-κB) and suppresses collagen synthesis in MG-63 and primary osteoblast cells
63rd Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, 1999, Boston, Massachusetts, USA
9. **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Patel, J., Galante, J.O., Jacobs, J.J., Roebuck, K.A., Glant, T.T.: Upstream events of phagocytic process, without internalization of particulate wear debris, are sufficient to activate signaling pathways and influence gene regulation in osteoblasts and fibroblasts
46th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 2000, Orlando, Florida, USA

10. Glant, T.T., **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Jacobs, J.J., Andersson, G.B.J., Mikecz, K., An, H., Galante, J.O., Roebuck, K.A.: Particulate biomaterial activates protein tyrosine kinases (PTK) and transcription factor NF-kappaB (NF-κB), which downregulate collagen type I expression and synthesis in human osteoblasts
6th World Biomaterials Congress, 2000, Kamuela, Hawaii, USA
11. Than, P., **Vermes, C.**, Schaffer, B., Lorinczy, D.: Differential Scanning Calorimetric examination of the human hyaline cartilage
3rd Central European Orthopedic Meeting, 2000, Portoroz, Slovenia
12. Otto, J.M., Bardos, T., **Vermes, C.**, Glant T.T.: Genetic analysis of MHC haplotypes in mouse models of rheumatoid arthritis
64th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, 2000, Philadelphia, Pennsylvania, USA
13. Bardos, T., **Vermes, C.**, Lovasz, Gy., Finnegan, A., Mikecz, K., Glant, T.T.: A new murine model for progressive polyarthritis and ankylosing spondylitis
47th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 2001, San Francisco, California, USA
14. Hallab, N.J., **Vermes, C.**, Rao, A., Messina, C., Jacobs, J.J.: Concentration dependent effects of implant alloy metals on human osteoblast function in vitro
47th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 2001, San Francisco, California, USA
15. Hallab, N.J., Mikecz, K., **Vermes, C.**, Skipor, A., Jacobs, J.J.: Differential effects of metal-protein complexes produced from cobalt-base and titanium-base implant alloy degradation on human lymphocyte reactivity in vitro
47th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 2001, San Francisco, California, USA
16. **Vermes, C.**, Jacobs, J.J., Roebuck, K.A., Glant, T.T., Galante, J.O.: The role of the osteoblast in periprosthetic osteolysis
1st annual William H. Harris Lectureship, 2001, Boston, Massachusetts, USA
17. **Vermes, C.**: Periprosthetic osteolysis: a multiplex cellular response to wear debris. The effects of particles on the functions of human osteoblasts
Michigan State University Affiliated Orthopedic Basic Science Seminar, 2001, Grand Rapids, Michigan, USA
18. **Vermes, C.**, Fritz E.A., Roebuck, K.A., Jacobs, J.J., Glant, T.T.: Particulate wear debris activates protein tyrosine kinases and nuclear factor-kappaB, which down-regulates type I collagen synthesis in human osteoblasts
Rush University Forum for Research and Clinical Investigation, 2001, Chicago, Illinois, USA
19. **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Jacobs, J.J., Glant, T.T.: The effects of particulate wear debris, cytokines and growth factors on the functions of human osteoblasts
Rush University Forum for Research and Clinical Investigation, 2001, Chicago, Illinois, USA
20. Hallab, N.J., Mikecz, K., **Vermes, C.**, Skipor, A., Glant T.T.: Human lymphocyte reactivity to serum derived metal protein complexes
Rush University Forum for Research and Clinical Investigation, 2001, Chicago, Illinois, USA

21. Firneisz, G., Hanyecz, A., **Vermes, C.**, Bardos, T., Glant, T.T.: Gene expression profile in an animal model of rheumatoid arthritis using cDNA microarrays
65th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, 2001, San Francisco, California, USA
22. **Vermes, C.**, Roebuck, K.A., Fritz, E.A., Hanyecz, A., Glant, T.T.: Shedding of non-functional interleukin-6 (IL-6) receptor (IL6R or gp80) results in the activation of gp130-mediated signaling in human osteoblasts
65th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, 2001, San Francisco, California, USA
23. **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Dobai, J., Andersson, G.B.J., An, H., Jacobs, J.J., Glant, T.T.: Pamidronate and 1,25-dihydroxy-vitamin-D3 inhibit tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)- and wear debris-induced interleukin-6 (IL-6) release and recover suppressed type I collagen synthesis in bone marrow-derived primary human osteoblasts
65th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, 2001, San Francisco, California, USA
24. Bardos, T., Czipri, M., **Vermes, C.**, Lovasz, G., Finnegan, A., Mikecz, K., Glant, T.T.: Progressive spondyloarthropathy with ankylosis in murine models of arthritis
65th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, 2001, San Francisco, California, USA
25. Czipri, M., Bardos, T., Stoop, R., **Vermes, C.**, Gal, I., Hanyecz, A., Mikecz, K., Watanabe, H., Yamada, Y., Glant, T.T.: A novel approach for gene therapy: complete rescue of otherwise embryonic lethal defect in skeletal development
65th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, 2001, San Francisco, California, USA
26. Jacobs, J.J., **Vermes, C.**, Hallab, N.J., Roebuck, K.A., Galante, J.O., Glant, T.T.: The biology of osteolysis
29th Open Scientific Meeting of the Hip Society, 2001, San Francisco, California, USA
27. **Vermes, C.**, Bardos, T., Czipri, M., Hanyecz, A., Lovasz, G., Bellyei, A., Fritz, E.A., Roebuck, K.A., Jacobs, J.J., Galante, J.O., Andersson, G.B.J., Glant, T.T.: Differential effects of bacterial lipopolysaccharide (LPS) and tumor necrosis factor-alpha on the functions of human osteoblast cells
48th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 2002, Dallas, Texas, USA
28. **Vermes, C.**, Roebuck, K.A., Hallab, N.J., Jacobs, J.J., An, H., Andersson, G.B.J., Galante, J.O., Glant, T.T.: Shedding of osteoblast cell surface expressed, non-functional interleukin-6 receptor results in the activation of gp130-mediated signaling in osteoblasts (poster, finalist of the New Investigator Recognition Award)
48th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 2002, Dallas, Texas, USA
29. Bardos, T., Czipri, M., **Vermes, C.**, Mikecz, K., Glant, T.T.: Suppression of autoimmunity in experimental arthritis by nasal tolerance
48th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 2002, Dallas, Texas, USA

30. Czipri, M., Bardos, T., **Vermes, C.**, Hanyecz, A., Gal, I., Mikecz, K., Watanabe, H., Yamada, Y., Glant, T.T.: Genetic rescue of an otherwise perinatal lethal defect in skeletal development
48th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 2002, Dallas, Texas, USA
31. Fritz, E.A., Glant, T.T., Jacobs, J.J., **Vermes, C.**, Roebuck, K.A.: Titanium particles induce IL-8 gene expression in osteoblasts
48th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 2002, Dallas, Texas, USA
32. Hallab, N.J., Messina, C., **Vermes, C.**, Jacobs, J.J.: Differential effects of implant alloy metals on human periprosthetic cell populations: osteoblasts, fibroblasts and lymphocytes
48th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 2002, Dallas, Texas, USA
33. Firneisz, G., Hanyecz, A., **Vermes, C.**, Bardos, T., Glant, T., T.: Gene expression profile in an animal model of rheumatoid arthritis using cDNA microarrays
Rush University Forum for Research and Clinical Investigation, 2002, Chicago, Illinois, USA
34. Fritz, E.A., **Vermes, C.**, Jacobs, J.J., Glant, T.T., Roebuck, K.A.: Titanium particles induce expression of the IL-8 and MCP-1 chemokine genes in human osteoblasts
Rush University Forum for Research and Clinical Investigation, 2002, Chicago, Illinois, USA
35. **Vermes, C.**, Hanyecz, A., Andersson, G.B.J., Jacobs, J.J., Roebuck, K.A., Glant, T.T.: Shedding of the IL-6 receptor determines the ability of IL-6 to induce gp130-phosphorylation in human osteoblasts
Rush University Forum for Research and Clinical Investigation, 2002, Chicago, Illinois, USA
36. Czipri, M., **Vermes, C.**, Watanabe, H., Gal, I., Mikecz, K., Bardos, T., Yamada, Y., Glant, T.T.: Genetic rescue of an otherwise perinatal lethal defect in skeletal development
Rush University Forum for Research and Clinical Investigation, 2002, Chicago, Illinois, USA
37. **Vermes, C.**, Chandrasekaran, R., Hanyecz, A., Dobai, J., Andersson, G.B.J., An, H., Jacobs, J.J., Roebuck, K.A., Glant, T.T.: Pamidronate and 1,25-dihydroxy-vitamin-D3 inhibit tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)- and wear debris-induced interleukin-6 (IL-6) release and recover suppressed type I collagen synthesis in bone marrow-derived primary human osteoblasts
Rush University Forum for Research and Clinical Investigation, 2002, Chicago, Illinois, USA
38. Hanyecz, A., Bardos, T., Berlo, S.E., Mikecz, K., **Vermes, C.**, Glant, T.T.: A novel approach creating a prearthritic stage for investigating the *in vivo* arthritogenic effect of T cell hybridomas
66th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, 2002, New Orleans, Louisiana, USA
39. Li, D., **Vermes, C.**, Gal, I., Finnegan, A., Mikecz, K., Glant, T.T., Zhang, J.: CD28 and CTLA-4 control T cell activation through regulation of Cbl-b expression
66th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, 2002, New Orleans, Louisiana, USA

40. Bárdos, T., Czipri, M., **Vermes, Cs.**, Lovász, Gy., Bellyei, Á., Glant, T.T.: Arthritis psoriatica humanizált egerekben: új lehetőség a betegség immuneredetének vizsgálatára
A Magyar Orthopéd Társaság 45. kongresszusa, 2002, Pécs
41. Czipri, M., **Vermes, Cs.**, Bárdos, T., Lovász, Gy., Bellyei, Á., Glant, T.T.: Egy letális kimenetelű skeletális fejlődési zavar genetikai helyreállítása
A Magyar Orthopéd Társaság 45. kongresszusa, 2002, Pécs
42. **Vermes, Cs.**, Bárdos, T., Czipri, M., Jacobs, J.J., Lovász, Gy., Kránicz, J., Bellyei, Á., Galante, J.O., Glant, T.T.: Periprosztetikus oszteolízis: multiplex sejtválasz a nem lebomló kopási partikulumra
A Magyar Orthopéd Társaság 45. kongresszusa, 2002, Pécs
43. **Vermes, C.**, Jacobs, J.J., Hallab, N.J., Andersson, G.B.J., Galante, J.O., Glant, T.T.: Pamidronate and $1\alpha,25$ -dihydroxy-vitamin- D_3 reverse titanium particle- and tumor necrosis factor-alpha-induced altered functions of bone marrow-derived primary human osteoblasts
29th Annual Meeting of Society For Biomaterials, 2003, Reno, Nevada, USA
44. Kustos, T., Bellyei, A., **Vermes, Cs.**: A spasztikus betegekénél alkalmazott percután és nyílt Achillotenotomiák eredményeinek hosszú távú összehasonlító vizsgálata
A Magyar Orthopéd Társaság 46. kongresszusa, 2003, Budapest
45. Firneisz, G., Zehavi, I., **Vermes, C.**, Hanyecz, A., Frieman, J.A., Glant, T.T.: A novel combination of methods to identify and quantify disease-related gene clusters
66th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, 2003, San Fransisco, California, USA
46. Kustos, T., **Vermes, C.**, Bellyei, Á.: Comparative analysis of the long-term results of percutaneous and open calcaneal tendon lengthening in patients suffering from cerebral palsy
5th Central European Orthopaedic Congress, 2004, Prague, Czech Republic