

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

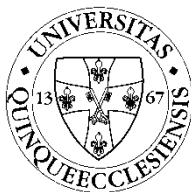
**AZ APOLIPOPROTEIN A5 GÉN
TERMÉSZETES POLIMORFIZMUSAI ÉS
A VÉR TRIGLICERID SZINTJE KÖZÖTTI
KAPCSOLAT ÁTLAG MAGYAR NÉPESSÉGBEN,
METABOLIKUS SZINDRÓMÁS ÉS STROKE-OS
BETEGEK BEN**

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 szérumszintű 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 szérumszintű triglicerid szintekkel összefüggésben.
3. Az APOA5 haplotípusok előfordulási gyakoriságának vizsgálata.
4. A haplotípusok és a szérumszintű triglicerid szintek esetleges asszociációjának felderítése.

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

5. Található-e összefüggés metabolikus szindrómás betegek APOA5 gén alléljeinek típusai és a betegek szérumszintű triglicerid szintje között?
6. Felfedezhető-e az előzőhöz hasonló kapcsolat stroke-os betegeknek is, és van-e különbség a különböző stroke-os csoportok 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 μ l végtérfogatra állítottuk össze, melyhez 200 μ M dNTP oldatot, 1 U Taq polimeráz enzimet (10 U/ μ l), 5 μ l puffer oldatot (500 mM KCl, 14 mM MgCl₂, 10 mM Tris-HCl; pH 9,0), 0,2 mM megfelelő primerpárt (Metabion International AG, Martinsried, Germany) és 1 μ g DNS templátot használtunk.

Restriction fragment length polymorphism (RFLP) módszer

A restriktációs endonukleázokkal történő hasításhoz 10-15 µl 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 χ^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

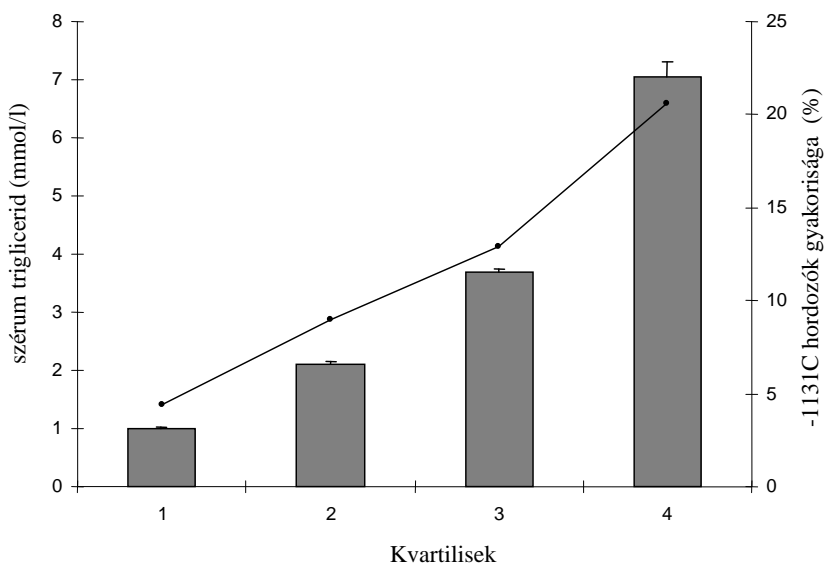
Végül – a stroke-os betegekben is – megvizsgáltuk az *APOA5* gén további két, gyakori variánsának (T1259C és IVS3+G476A) és a szérum triglicerid szintek közötti kapcsolatát.

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

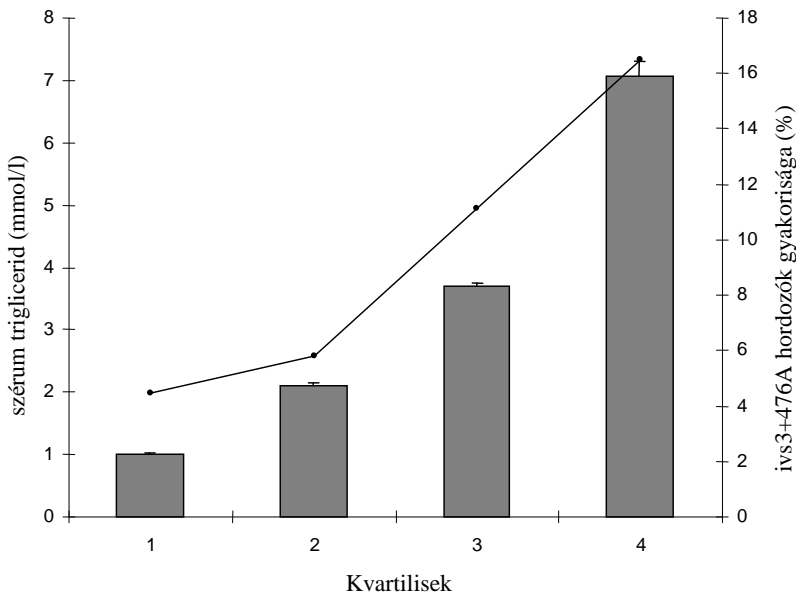
A vizsgálathoz 436 személy (235 férfi és 201 nő) – átlagéletkoruk $60,5 \pm 10,1$ év, legfiatalabb 23, legidősebb 74 év – EDTA-val alvadásgátolt vérmintáit használtuk fel. A vizsgálati alanyokat a szérum triglicerid szintjeik alapján négy kvartilisbe osztottuk; nevezetesen, q1: TG < 1,31 mmol/L, q2: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

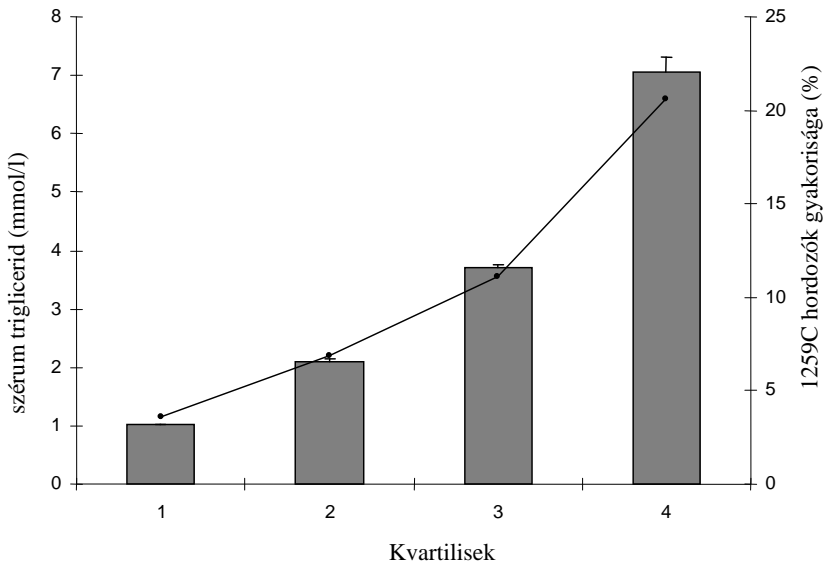


Az IVS3+G476A minor variánsainak vizsgálata a -1131C variánshoz hasonló eredményeket mutatott.

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.

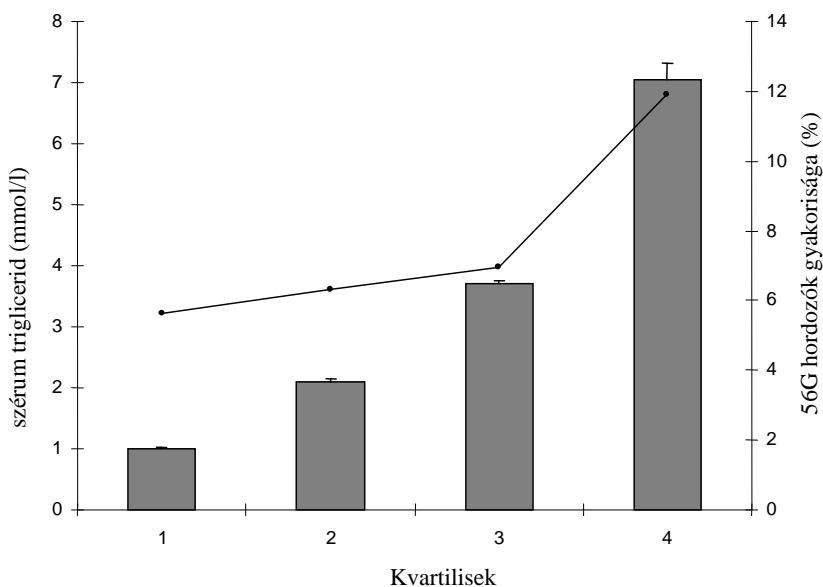
Az *APOA5* gén T1259C variáns vizsgálata



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, 31st Annual Meeting, USA, San Diego, California, 2001.

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

Összesített impakt faktor (idézhető absztraktokkal): 28,323