

**A PROTEÁZOK ÉS A PROTEÁZAKTIVÁLT RECEPTOR-2 SZEREPE A VASTAGBÉL
ÉLETTANI BARRIER FUNKCIÓJÁNAK SZABÁLYOZÁSÁBAN ÉS A VISZCERÁLIS
HYPERSZENZITIVITÁS PATOGENEZISÉBEN**

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Róka Richárd

SZTE I. Belgyógyászati Klinika

Szeged

2008

1. BEVEZETÉS

A tápcsatorna lumenébe nagyszámú proteolitikus enzim szekretálódik. Az emésztő hatáson túl, a proteázok szignál molekulaként befolyásolják a sejtfunkciót a proteázaktivált receptorok (PAR) közvetítésével. Ezen receptorok G-proteinhez kötődnek, működésüket az N-terminális kötőhelyéhez kapcsolódó proteolitikus enzimek aktiválják. Napjainkig 4 PAR-t azonosítottak: PAR₁, -₂, -₃ és -₄. A PAR a tápcsatorna több sejtípusán expresszálódik, többek között a bélhámsejteken, hízósejteken, a simaizomban és az enterális idegsejteken. Úgy az emésztő mirigyekből és epitheliális sejtekből felszabaduló tripszin és tripszinogén, mint a véralvadási faktorok, a gyulladásos sejtekből és a patogén baktériumokból felszabaduló proteázok magas koncentrációban vannak jelen a béltraktusban, ezek mind a PAR potens aktivátorai. Annak ellenére, hogy a vastagbél rezidens baktériumflórája nagy mennyiségű proteázt termel, mindeddig nem áll rendelkezésre irodalmi adat a normál baktériumflóra PAR működésre gyakorolt hatásáról.

A PAR₂ nagy számban található a tápcsatornában, többek között a vastagbél epitheliális sejtjeinek apikális felszínén. Állatkísérletes modellben a PAR₂ aktiváció klorid szekréció fokozódásához vezet a vastagbélben. PAR₂ agonista szer colonba történő perfúziója a spinális afferens neuronok aktiválása révén elhúzódó rectalis hyperalgesiát okoz. A PAR₂ aktiváció a vastagbélben a kapszaicin kiváltotta viscerális nocicepciót facilitálja, továbbá a hízósejt triptáz által az enterális idegeken kiváltott PAR₂ aktiváció neuronális hyperexcitabilitáshoz vezet. A PAR₂ működés a viscerális nocicepciót a vastagbél permeabilitás befolyásolása révén is módosítja. PAR₂ agonista colonba történő perfúziója fokozza a vastagbél permeabilitását egérben. A stressz indukálta vastagbél permeabilitás növekedés pedig viscerális hyperszenzitivitáshoz vezet. A receptor kórélettani szerepével kapcsolatos egyre növekvő számú bizonyíték mellett a vastagbélben található PAR₂ élettani funkciói ma még nem tisztázottak.

Az irritábilis bél szindróma (IBS) a funkcionális tápcsatorna betegségek csoportjába tartozó kórkép, melynek vezető tünetei a hasi fájdalom, diszkomfort és a székürítés zavarai. A kórkép prevalenciája egyes országokban elérheti a lakosság 28%-át, az IBS tünetei a háziiorvosi és gastroenterológiai szakvizsgálatok leggyakoribb okai közé tartoznak. Az elmúlt évtizedek kiterjedt kutatásai ellenére a kórkép pathogenezeise csak részben tisztázott. A tünetek kialakulásában a vastagbél motilitási zavara, a vastagbél nyálkahártya gyulladása, a kóros

neuromuszkuláris transzmisszió az enterális, a gerincvelőben és a központi idegrendszerben, ezek folyamányaként a tápcsatorna hyperszenzitivitása, a viscerális fájdalom fokozott kérgi percepciója egyaránt szerepet játszanak. Annak ellenére, hogy a tápcsatorna nagy számban tartalmaz proteázaktivált receptorokat és a receptorokat aktiváló proteolitikus enzimeket, illetve a proteázaktivált receptorok viscerális hyperszenzitivitást kiváltó hatását támogató növekvő számú bizonyíték ellenére ez ideáig egyetlen munka sem vizsgálta a vastagbél luminális proteázok esetleges kóroki szerepét az IBS kialakulásában.

Egyre több bizonyítékkal rendelkezünk a vastagbélben zajló „mikro-inflamáció” fontos patogenetikai szerepével kapcsolatban az IBS tünetek kialakulásában. Annak ellenére, hogy a kortikoszteroidok a gyulladásos folyamatok potens inhibitorai és a gyulladásos bélbetegség alapvető gyógyszerei közé tartoznak, napjainkig mindössze egy klinikai tanulmány vizsgálta a szteroidok terápiás hatását posztinfekciózus IBS betegekben, mely a prednizolon kezelést nem találta hatékonynak a betegség tüneteinek csökkentésében.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Az luminális proteázok szerepének tisztázása a vastagbél paracelluláris permeabilitásának élettani szabályozásában, egérben.
2. A bakteriális proteázok szerepének részletes vizsgálata a colon nyálkahártya barrier működésében.
3. A bakteriális és hízósejt proteázok hatásának tisztázása a PAR₂ aktivációjára a vastagbélben.
4. Annak vizsgálata, hogy a dexamethasone kezelés hogyan hat a „mikro-inflamáció”-ra IBS-ben, kivédi-e a PAR₂ agonista indukálta viscerális hyperalgesiát patkányban.
5. A PAR₂ és a vastagbél hízósejtek szerepének pontos tisztázása a kortikoszteroid viscerális hyperalgesiát befolyásoló hatásában.
6. A vastagbél luminális proteáz aktivitásának vizsgálata a széklet enzim aktivitás meghatározásával IBS betegekben.

3. MÓDSZEREK

3.1 Állatkísérletek egérben

Különböző proteáz inhibitorok (vízoldékony proteázinhibítor-keverék, cystatin, aprotinin, galardin) vagy fiziológias sóoldat colonba történő 5 órás perfúzióját követően a vastagbél paracelluláris permeabilitását ⁵¹Cr-EDTA segítségével mértük. 12 napig tartó szájon keresztül adott kombinált antibiotikum kezelést (ampicillin + neomycin) követően a vastagbél szerinproteáz-aktivitás, paracelluláris permeabilitás, vastagbél mucosalis hízósejt proteáz (MMCP-1) tartalom mérése és PAR₂ immunohisztokémia történt, illetve PAR₂-agonista (SLIGRL) és hízósejt degranulátor (C48/80) vastagbél permeabilitására kifejtett hatását vizsgáltuk in vitro, Ussing-kamrában. Az immunohisztokémiát megismételtük az antibiotikum terápia alatt a colonba adott tripszin kezelés után is.

3.2. Állatkísérletek patkányban

A viszcerális hyperszenzitivitás indikátoraként rectális disztenzió által kiváltott hasizom kontrakciókat detektáltunk a hasfal izomzatában rögzített elektródok segítségével. Négy napos dexamethasone (1 mg/nap/patkány ip.) vagy oldószerével (desztillált víz) történő kezelést követően a colonba adott SLIGRL által kiváltott viszcerális túlérzékenységet, a vastagbél mucosalis hízósejt proteáz (RMCP-II) tartalmát, a hízósejt számot és PAR₂ expressziót vizsgáltuk. Hízósejt stabilizátor (doxantrazole, 1 mg/kg ip., a SLIGRL colonba történő adása előtt 2 órával és 6 órával a PAR₂-agonista kezelést követően) a SLIGRL által kiváltott viszcerális túlérzékenységre kifejtett hatását szintén vizsgáltuk. SLIGRL és C48/80 permeabilitása kifejtett hatását vizsgáltuk továbbá in vitro, Ussing-kamrában dexamethasonnal és oldószerével kezelt állatok vastagbélmintáin.

3.3. Klinikai vizsgálatok

38 IBS-s (alcsoportok: 17 beteg diarrhea-predomináns, 14 beteg obstipáció-predomináns, 7 beteg hasi fájdalom domináns), 15 colitis ulcerosás, 5 fertőzőes hasmenéses beteg és 15 egészséges

önkéntes széklet vizsgálatára került sor. A széklet szerin proteáz aktivitás meghatározása fotometriával, a széklet hasnyálmirigy elasztáz és hízósejt triptáz tartalom mérése ELISA módszerrel történt. A széklet szekretált leukocyta proteáz inhibitor (SLPI) tartalom ELISA meghatározására került sor a kontroll csoportban és az IBS betegek közül a diarrhea-domináns csoportban.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Állatkísérletek egérben

A proteáz-inhibitorok colonba történő adása szignifikánsan csökkentette a vastagbél paracelluláris permeabilitását. Antibiotikummal kezelt állatokban a lumenális szerinproteáz-aktivitás a PAR₂ expresszióval párhuzamosan szignifikánsan csökkent, azonban az antibiotikum adása nem befolyásolta a vastagbél paracelluláris permeabilitását és a mucosa MMCP-1 tartalmát. Az antibiotikus kezelés alatt a tripszin colonba történő adása visszaállította a vastagbél mucosa PAR₂ expresszióját az antibiotikummal nem kezelt kontroll csoportból származó állatok vastagbél mintáiban észlelt szintre. Ussing kamrában a SLIRGL és C48/80 által kiváltott paracelluláris permeabilitás növekedés szignifikánsan csökkent az antibiotikummal kezelt állatokból származó vastagbél mintákban a kontroll csoporthoz képest.

4.2. Állatkísérletek patkányban

A dexamethasone és doxantrazole kezelés egyaránt csökkentette a SLIRGL indukálta viscerális hyperszenzitivitást. A dexamethasone viscerális túlérzékenységre gyakorolt hatása mellett szignifikánsan csökkentette a C48/80 által kiváltott paracelluláris permeabilitás választ Ussing kamrában és csökkentette a vastagbél mucosa RMCP-II tartalmát illetve hízósejt számát. A szteroid kezelés nem befolyásolta a vastagbél mucosalis PAR₂ expressziót és az SLIRGL által provokált in vitro permeabilitásnövekedést.

4.3. Klinikai vizsgálatok

A széklet szerin proteáz aktivitás háromszor magasabb volt a diarrhea-predomináns IBS betegcsoportban úgy a kontroll csoporthoz, mint az obstipáció típusú és a dominálón hasi fájdalommal járó IBS csoporthoz képest. Az akut fertőzések hasmenésben szenvedő betegek székletében nem találtunk detektálható mennyiségű szerin proteázt. A széklet szerin proteáz aktivitás értéke egyik vizsgálat csoportban sem korrelált a székletürítés frekvenciájával. Emelkedett szerin proteáz aktivitás volt mérhető a colitis ulcerosás betegek székletében is. Nem volt szignifikáns különbség megfigyelhető egyik vizsgált betegcsoport között sem a széklet hízósejt triptáz és hasnyálmirigy elasztáz tartalmában, továbbá nem volt szignifikáns különbség a széklet SLPI tartalmában a vizsgált kontroll csoport és a diarrhea-predomináns IBS betegcsoport között.

5. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK; KÖVETKEZTETÉSEK

1. Eredményeink elsőként igazolták, hogy a lumenális proteázok élettani körülmények között szabályozzák a vastagbél paracelluláris permeabilitását patkányban.
2. Az orális antibiotikus kezelés csökkenti a colonocyta PAR₂ expresszióját feltehetően a lumenális proteázaktivitás befolyásolásával.
3. Az orális antibiotikus kezelés csökkenti a mucosális hízósejtek degranulációját, azonban nem befolyásolja a hízósejtek proteáz kibocsátását a vastagbél lumenébe. A fenti megfigyelések arra engednek következtetni, hogy a mucosális hízósejtek által termelt proteázok csak limitált szerepet töltenek be az epitheliális PAR₂ expresszió szabályozásában.
4. A dexamethasone kezelés kivédi a colonba adott PAR₂-agonista által kiváltott rectális hyperszenzitivitást patkányban., mely megfigyelés ismételt felhívja a figyelmet a kortikoszteroidok potenciális terápiás hatására az IBS kezelésében.
5. A PAR₂-indukálta viscerális hyperszenzitivitás a hízósejtek degranulációjához kötött. A kortikoszteroidok rectális hyperalgesziára gyakorolt hatása a vastagbél mucosa hízósejt számának és triptáz tartalmának csökkenésével és a hízósejt degranuláció

csökkenésével jár együtt. A dexamethasone kezelés azonban nem képes kivédeni a PAR₂ aktiváció által kiváltott vastagbél permeabilitás változást.

6. A szerinproteáz-aktivitás jelentősen emelkedett diarrhea-predomináns IBS betegek székletében. Hasonló szerinproteáz-aktivitás emelkedés figyelhető meg colitis ulcerosás betegek székletmintáiban is. A széklet szerin proteáz aktivitás eddig nem ismert pathogenetikai faktora lehet a diarrhea-predomináns IBS kialakulásának.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

1. **Róka R**, Rosztóczy A, Leveque M, Izbéki F, Nagy F, Molnár T, Lonovics J, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L, Wittmann T. A széklet szerinproteáz-aktivitása: új patofiziológiai faktor a diarrhoea-predomináns irritábilis bél szindrómában. *Magy Belorv Arch* 2006; **61**: 267-273.
2. **Róka R**, Demaude J, Cenac N, Ferrier L, Salvador-Cartier C, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L. Colonic luminal proteases activate colonocyte proteinase-activated receptor-2 and regulate paracellular permeability in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2007; **19**: 57-65. **IF: 3.338**
3. **Róka R**, Rosztóczy A, Leveque M, Izbéki F, Nagy F, Molnár T, Lonovics J, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Wittmann T, Bueno L. Fecal serine-protease activity: a pathophysiological factor in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; **5**: 550-5.
4. **Róka R**, Ait-Belgnaoui A, Salvador-Cartier C, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Eutamène H, Bueno L. Dexamethasone prevents visceral hyperalgesia but not colonic permeability increase induced by luminal protease-activated receptor-2 agonist in rats. *Gut* 2007; **56**: 1072-8. **IF: 9,002**

Összesített impakt faktor: 12.340

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

1. Cenac N, **Róka R**, Demaude J, Salvador-Cartier C, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L. Colonic luminal proteases regulate colonocyte PAR2 expression and paracellular permeability in mice. *Gastroenterology* 2005; **128**: A498. **IF: 12.457**
2. **Róka R**, Cenac N, L. Ferrier, Salvador-Cartier C, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L. Colonic luminal proteases activate colonocyte PAR2 and regulate paracellular permeability in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2005; **17 (Suppl 2)**: 9A. **IF: 3.338**
3. **Róka R**, Demaude J, Cenac N, Salvador-Cartier C, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L. Colonic luminal proteases regulate colonocyte PAR2 and paracellular permeability in mice. *Gut* 2005; **54 (Suppl VII)**: A252. **IF: 9,002**
4. **Róka R**, Rosztóczy A, Leveque M, Nagy F, Lonovics J, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Wittmann T, Bueno L. Fecal serine-protease activity: a pathophysiological marker and possible therapeutical target in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006; **130 (4, suppl 2)**: A67. **IF: 12.457**
5. **Róka R**, Ait-Belgnaoui A, Salvador-Cartier C, Waget A, Fioramonti J, Bueno L. Dexamethasone prevents visceral hyperalgesia induced by proteinase-activated receptor-2 agonist through modulation of colonic mast cell activation in rats. *Gastroenterology* 2006; **130 (4, suppl 2)**: A144. **IF: 12.457**
6. **Róka R**, Ait-Belgnaoui A, Fioramonti J, Bueno L, Wittmann T. Proteinase-activated receptor-2 agonist induced visceral hyperalgesia is prevented by dexamethasone via regulation of colonic mast cells in rats. *Z. Gastroenterol* 2006; **43**: 440A. **IF: 1.293**
7. Rosztóczy A, **Róka R**, Izbéki F, Molnár T, Nagy F, Lonovics J, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L., Wittmann T. Increased fecal serine-protease activity in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Z. Gastroenterol* 2006; **43**: 441A. **IF: 1.293**
8. **Róka R**, Ait-Belgnaoui A, Salvador-Cartier C, Waget A, Fioramonti J, Wittmann T, Bueno L. Dexamethasone treatment prevents proteinase-activated receptor-2 agonist induced visceral hyperalgesia, but does not influence proteinase-activated receptor-2 agonist induced increase in colonic permeability in rats. *Gut* 2006; **55 (Suppl II)**: A202. **IF: 9.002**

Összesített impakt faktor: 61.299

A JELÖLT IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEINEK TELJES LISTÁJA

1. **Róka R**, Séra T, Valkusz Zs, Julesz J, Csernay L., Pávics L. Ambuláns radiojód kezeléssel szerzett tapasztalatok a hyperthyreosis gyógyításában. *Orvosi Hetilap* 1999; **140**: 1291-1295.
2. Csenkey-Sinko I, **Róka R**, Sera T, Valkusz Zs, Julesz J, Csernay L, Pávics L: Clinical experience with outpatient radioiodine therapy in hyperthyroidism. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 1999; **2**: 59-62
3. **Róka R**, Séra T, Pajor L, Thurzó L, Láng J, Csernay L, Pávics L. 188Re HEDP terápiával szerzett tapasztalatok a metasztatikus csontfájdalom kezelésében. *Orvosi hetilap* 2000; **141**: 1019-1024.
4. **Róka R**, Wittmann T, Palágyi P, Czakó L, Jármay K, Rosztóczy A, Lonovics J. Folyamatos enterális táplálás hatása a hasnyálmirigy exocrin működésére patkányban. *Orvosi Hetilap* 2001; **142**: 1805-1808.
5. Wittmann T, **Róka R**, Palágyi P, Czakó L, Jármay K, Rosztóczy A, Lonovics J. Continuous enteral feeding has an attenuating effect on the exocrine pancreas in rats. *Pancreas* 2001; **23**: 329-334. **IF: 2,121**
6. Várkonyi TT, Lengyel Cs, Takács R, Légrády P, Madácsy L, Lázár M, **Róka R**, Róvó L, Tóth F, Kiss JG, Fülöp Zs, Pető T, Dégi R, Janáky M, Fazekas T, Pávics L, Farkas Gy, Kempler P, Lonovics J. Manifestations of diabetic polyneuropathy in the digestive tract and central nervous system. *Diabetologia Hungarica* 2002; **10 suppl. 2.**: 44-50.
7. Kovács L, Papós M, Takács R, **Róka R**, Csenke Z, Kovács A, Várkonyi TT, Pajor L, Pávics L, Pokorny Gy. Autonomic nervous system dysfunction involving the gastrointestinal and urinary tracts in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatology* 2003; **21**: 697-703. **IF: 2.189**
8. Zöllei É, Paprika D, Wittmann T, Rosztóczy A, **Róka R**, Gingl Z, Rudas L. Oesophageal acid stimulation in humans: does it alter baroreflex function? *Acta Physiol Hung* 2003; **90**. 109-114
9. Rosztóczy A, **Róka R**, Várkonyi TT, Lengyel Cs, Izbéki F, Lonovics J, Wittmann T. Regional differences in the manifestation of gastrointestinal motor disorders in type 1 diabetic patients with autonomic neuropathy. *Z. Gastroenterol* 2004; **42**: 1295-1300. **IF: 1.293**
10. **Róka R**, Rosztóczy A, Izbéki F, Taybani Z, Kiss I, Lonovics J, Wittmann T. Prevalence of respiratory symptoms and diseases associated with gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2005; **71**: 92-96. **IF: 1.826**

11. Takács R, Várkonyi T, **Róka R**, Lázár M, Légrády P, Lengyel Cs, Papós M, Pávics L, Kempler P, Lonovics J. A gyomorürülési zavar, az emésztőszervi tünetek és a diabeteses neuropathia jellemzőinek tanulmányozása hosszú ideje fennálló 1-es és 2-es típusú diabetesben. *Magy Belorv Arch* 2006; **59**: 27-34
12. Rosztóczy A, Vass A, Izbéki F, Kurucsai G, **Róka R**, Horváth T, Lonovics J, Forster T, Wittmann T. Savas gastrooesophagealis reflux által provokált coronariaspasmus kórképe. *Magy Belorv Arch* 2006; **61**: 203-206
13. **Róka R**, Rosztóczy A, M. Leveque, Izbéki F, Nagy F, Molnár T, Lonovics J, R. Garcia-Villar, J. Fioramonti, L. Bueno, Wittmann T. A széklet szerinproteáz-aktivitása: új patofiziológiai factor a diarrhoea-predomináns irritábilis bél szindrómában. *Magy Belorv Arch* 2006; **61**: 267-273
14. **Róka R**, Demaude J, Cenac N, Ferrier L, Salvador-Cartier C, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L. Colonic luminal proteases activate colonocyte proteinase-activated receptor-2 and regulate paracellular permeability in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2007; **19**: 57-65. **IF: 3.338**
15. **Róka R**, Rosztóczy A, Leveque M, Izbéki F, Nagy F, Molnár T, Lonovics J, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Wittmann T, Bueno L. Fecal serine-protease activity: a pathophysiological factor in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; **5**: 550-5.
16. Annaházi A, **Róka R**, Izbéki F, Lonovics J, Wittmann T, Rosztóczy A. Többcsatornás nyelősőimpedancia-méréssel igazolt, krónikus köhögést okozó, döntően nem savas gastrooesophagealis reflux esete. *Magy Belorv Arch.* 2007; **62**: 357-361.
17. **Róka R**, Ait-Belgnaoui A, Salvador-Cartier C, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Eutamène H, Bueno L. Dexamethasone prevents visceral hyperalgesia but not colonic permeability increase induced by luminal protease-activated receptor-2 agonist in rats. *Gut* 2007; **56**: 1072-8. **IF: 9,002**
18. Izbéki F, Rosztóczy A, Yobuta JS, **Róka R**, Lonovics J, Wittmann T: Increased Prevalence of Gallstone Disease and Impaired Gallbladder Motility in Patients with Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci.* 2007; [Epub ahead of print] **IF: 1.448**
19. Gecse K, **Róka R**, Ferrier L, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, Rosztóczy A, Izbéki F, Fioramonti J, Wittmann T, Bueno L. Serine-protease activity: a colonic luminal factor responsible for symptoms in diarrheic ibs patients. *Gut*, közlésre elfogadva. **IF: 9.002**

Összesített impakt faktor: 30.219

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni **Wittmann Tibor professzor úrnak**, aki megismertetett a belgyógyászat, a gasztroenterológia és a kísérletes munka világával, tudományos diákkörös korom óra irányítja és támogatja munkámat.

Hálával tartozom **Lionel Bueno professzor úrnak**, aki az INRA laboratóriumában inspirálta és támogatta kutatásaimat.

Külön köszönettel tartozom **Lonovics János professzor úrnak**, aki lehetőséget nyújtott az I. sz. Belgyógyászati Klinikán végzett gyógyító és kutató tevékenységemhez.

Köszönettel tartozom kollégáimnak és társszerzőimnek **Dr. Rosztóczy Andrásnak, Dr. Izbéki Ferencnek, Dr. Gecse Krisztinának, Dr. Nagy Ferencnek, Dr. Molnár Tamásnak, Dr. Kovács Ildikónak, Dr. Lénárt Zsuzsannának, Vadászi Klárának, Prof. Dr. Jean Fioramontinak, Dr. Afifa Ait-Belgnaouinak, Dr. Hélène Eutamènenek, Dr. Julien Demaudenak, Dr. Nicolas Cenacnak, Dr. Laurent Ferriernek, Dr. Rafael Garcia-Villarnak, Mathilde Levequenek, Christel Salvador-Cartienek** segítségükért és az **I. sz. Belgyógyászati Klinika minden munkatársának** megértésükért és támogatásukért.

Végezetül hálás köszönet **Családom minden tagjának** szeretetükért, segítségükért, türelmükért.