

Mikro RNS-expressziók vizsgálata nyelvcső- és gyomordaganatokban

Doktori (Ph.D.) értekezés

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Kiss István

Témavezető: Prof. Dr. Kiss István

Dr. Stánitz Éva



Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2015.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Kiss István

Témavezető: Prof. Dr. Kiss István

Dr. Stánitz Éva

Mikro RNS-expressziók vizsgálata nyelőcső- és gyomordaganatokban

Doktori (Ph.D.) értekezés



Pécs, 2015.

BEVEZETÉS

A dolgozat témájául szolgáló kutatás emésztőszervrendszeri karcinomák, azon belül is a nyelőcső-és gyomorrák molekuláris vizsgálatával kapcsolatos. A rosszindulatú daganatok iniciációja és progressziója háttérben a külső tényezők szerepét genetikai hatásában vizsgáló kutatások egyre több kapcsolati összefüggést tárnak fel. A kutatások megerősítő eredményei és az ilyen irányú gondolkodás felértékelte a megelőző szemléletben a személyes és társadalmi felelősség kérdéseit, és a prevenciós technikák fejlesztését, elterjesztését.

Dolgozatom a PTE Általános Orvostudományi Kar Orvosi Népegészségtani Intézetében végzett vizsgálatok összegzése, amelyben nyelőcső-és gyomorrákos betegek anyagában vizsgáltuk, hogy van-e különbség azonos szövettani diagnózisú betegek egyik jelentős, nagy reményekre jogosító genetikai jellemzőjében, a beteg anyagokból származó mikroRNS-ek expressziójában a normál szövetekhez képest, illetve néhány életmódi különbség a betegcsoportok között megmutatkozik-e a vizsgált mikro RNS-ek szintkülönbségeiben.

CÉLKITŰZÉSEK

1. A Vas megyei Markusovszky Egyetemi Oktatókórházban kezelt nyelőcsőrákban és gyomorrákban szenvedő betegek mintáiban található-e eltérés a normál szöveti mintákhoz képest a kiválasztott mikro RNS- expressziók tekintetében?
2. Nyelőcsőrákban, a kórelőzményekben fellelhető környezeti tényezők, úgymint: lakóhely, dohányzási szokás, alkoholvás alapján képzett betegcsoportok mintáiban mérhető-e mikro RNS-expressziós különbség az azonos vagy közel azonos szövettani besorolás esetén?
3. Gyomorrákban a kórelőzményekben fellelhető környezeti tényezők, úgymint: lakóhely, dohányzási szokás, alkoholvás alapján képzett betegcsoportok mintáiban mérhető-e mikro RNS-expressziós különbség azonos vagy közel azonos szövettani besorolás esetén?
4. A betegek kórelőzményéből ismert két rizikófaktor (dohányzás és alkoholfogyasztás) együttes jelenléte változtat-e az egyesével előforduló rizikók mikro RNS-expresszió mintázatában?
5. A szociális státusz okozta különbség mérhető-e a mikro RNS-expresszió változásban?
6. A mikro RNS-expresszió összefüggésben áll-e az azonos vagy közel azonos szövettani stádiumú betegségben szenvedő betegek túlélésével?

Módszertan

5.1. Beteganyag

Vizsgálatainkhoz a betegminták és ezekhez adatok a szombathelyi székhelyű Markusovszky Egyetemi Oktatókórházból származnak.

A gyomorrákos vizsgálathoz 39 páciens mintáit használtuk (25 férfi és 14 nő). Az átlagéletkor (a műtét idején) 62,12 év volt. A páciensek 2005 és 2010 között operáltak, gyomor-eltávolításon átesett azon betegek közül kerültek ki, akiknek diagnózisa adenokarcinoma volt. Klinikai stádiumaik az alábbiak voltak: III. stádium–29 beteg, IV. stádium–10 beteg. A kórház MedSol betegnyilvántartói rendszeréből kerültek leválogatásra.

Nyelőcsőrakos betegminta 20 állt rendelkezésünkre. Szövettanilag ezek mind laphámrákok voltak. 20 páciens (17 férfi és 3 nő), átlagéletkoruk 61.5 év. A diagnózis idején III. vagy IV. stádiumban voltak.

Kontrollként mikroszkóposan a normál szerkezetű gyomor és nyelőcső szövetminták szolgáltak. A gyomor normál szöveti minták betegek műtéti anyagából, az ép szöveti részből kerültek kimetszésre. A nyelőcső normál szerkezetű szövettani anyagait nem minden esetben tudtuk ugyanabból a betegből származtatni.

Az epidemiológiai adatok részben a kórházi adatbázisból, az ott nem szereplők pedig a páciensek házi orvosaitól származnak. E tekintetben vizsgáltuk a dohányzási szokásokat (két kategória: dohányzó [a diagnózis felállítása előtt legalább 10 évig dohányzott] és nem dohányzó), az alkoholfogyasztási szokásokat (két kategória: napi több mint két egység alkoholfogyasztás ellentétben ennél kevesebb), és a szociális helyzetet (magas vagy alacsony [munkanélküli és/vagy rokkant és/vagy minimálbér, mint jövedelem]).

5.2. RNS kivonás

A nukleinsavat, mint alapanyagot a kórszöveti feldolgozáshoz használt, formalinban történt fixálás után, paraffinba ágyazott blokkokból nyertük. 10 µm vastag metszeteket készítettünk, amelyekből deparafinálással jutottunk a vizsgálandó ribonukleinsavakhoz. A deparafinálást proteinase előkezelést követően xylol-ethanol felhasználásával végeztük. A RNS extrakcióhoz a HighPure FFPE RNA Micro Kit-et (Roche, Németország) használtuk, a gyártó előírásainak megfelelően. Az így módon izolált miRNS koncentrációját és tisztaságát abszorpciós fotometriával, 260/280nm-en ellenőriztük. Az optikai denzitások hányadosai 1,9-2,1 voltak.

5.3. Reverz transzkripció

Mikro-RNS-ből cDNS előállításához Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit-et használtunk (Roche, Németország). A 20 µL revers transzkriptase keverék 2 µL miRNS templátot, 2 µL véletlenszerű hexamer primert, 4 µL revers transzkriptase reakció puffert, 0,5 µL revers transzkriptase transzkriptort, 2 µL deoxynucleotid keveréket, 0,5 µL RN-áz gátlót és 9 µL H₂O –t tartalmazott.

A reakcióelegyet 30 percig 55°C-on inkubáltuk, amelyet a reverz transzkripciónak 80°C-on történő, öt perces inaktivációja követett.

5.4. qRT-PCR analízis

A valós idejű, mennyiségi láncreakciót (quantitative realtime polymerase chain reaction = qRT-PCR) LightCycler 480 LightCycler rendszerrel, SYBR Green Kit-tel végeztük (Roche, Németország). A 20 µL PCR elegy a következő összetevőket tartalmazta: 5 µL template cDNA, 2 µL szekvencia specifikus primer, 10 µL Master Mix és 3 µL H₂O.

A miR-specifikus primereket (miR-21, miR-34a, miR-93, miR-143, miR-203, miR-205, miR-223) a TIB Molbiol cég készítette.

5.5. Statisztikai analízis

A kapott eredmények statisztikai elemzését független kétmintás t-próbával, 18.0 és 21.0 verziójú SPSS programokkal végeztük. A különbség mértékét a szokásos $p \leq 0.05$ értéken fogadtuk el szignifikánsnak.

A túlélés és az egyes miR értékek összefüggésének vizsgálatokor a qRT-PCR során kapott eredményeket minden egyes miRNS median értékei alapján dichotomizáltuk. A median értékek következők voltak: miR-21 – 0.591, miR-34a – 0.147, miR-93 – 0.181, miR-143 – 0.321, miR-203 – 0.252, miR-205 – 0.252, miR-223 – 0.202.

A Kaplan-Meier túlélési görbéket minden egyes miR-re log rank teszttel készítettük.

Eredmények

1. Mindkét daganatfélében szignifikáns különbséget találtunk a normál és a tumoros szövetek közötti miR-expressziókban.

- A nyelvcsőrákos szövetmintákban szignifikáns mértékű felülreprezentációt mértünk a miR-21 ($p=0,015$), a miR-143 ($p=0,0001$), a miR-203 ($p=0,0001$), a miR-205 ($p=0,0001$) és a miR-221 ($p=0,001$) esetében.
- Gyomorrákos szövetmintákban szignifikáns ($p=0,001$) különbséget találtunk a tumoros szövetben a miR-21 és miR-143 esetén, míg a miR-34a a kontroll szövetben volt ($p=0,001$) volt felülreprezentált.

	Daganat (Átlag±szórás)	Kontroll (Átlag±szórás)	Változás (x)	p érték
hsa-miR-21	0.0002±0.0003	$1 \times 10^{-5} \pm 5 \times 10^{-7}$	+20.000	0.015
hsa-miR-143	0.0272±0.0118	$0.0019 \pm 5 \times 10^{-5}$	+14.315	0.0001
hsa-miR-196a	0.0059±0.0124	0.0065±0.0005	-1.101	0.8310
hsa-miR-203	0.0176±0.0135	$0.0017 \pm 5 \times 10^{-5}$	+10.352	0.0001
hsa-miR-205	0.0345±0.0195	$0.0069 \pm 1 \times 10^{-5}$	+5.000	0.0001
hsa-miR-221	0.6005±0.5608	0.1081±0.0069	+5.555	0.0010

I. táblázat: Nyelvcsőrákos és normál szövetek miR-expressziója

	p érték	átlag különbség	std hiba különbség	Különbség megbízhat.tart. 95%	
				alsó	felső
miR-21	,001	,766269444	,123685142	,516292449	1,016246440
miR-34a	,001	-,931963611	,072517897	-1,078527747	-,785399475
miR-93	,137	,345581056	,227520379	-,114254783	,805416894
miR-143	,001	,657252781	,073024443	,509664877	,804840685
miR-203	,299	,106699167	,101415705	,098269620	,311667953
miR-205	,797	-,036902000	,142314295	-,324529919	,250725919
miR-223	,165	,047320956	,033486567	-,020357921	,114999832

II. táblázat: Gyomorrák és normál szövet miR expressziója

2. A daganatos szövetekből kivont miR-ek expressziós különbséget mutattak az egyes életmódi tényezők alapján képzett csoportok között.

A differencia mértéke szignifikáns volt **nyelőcsőrákos** mintákban:

- erős és a mérsékelt ivók között a miR-143 (p=0,002), a miR-203 (p=0,001), miR-205 (p=0,016) volt szignifikáns.

	Alkoholfogyasztás		Változás (x)	p érték
	nagyivó (Átlag±szórás)	nemivó (Átlag±szórás)		
hsa-miR-21	0.0002±0.0003	0.0001±4x10 ⁻⁶	+2.000	0.4210
hsa-miR-143	0.0264±0.0127	0.0381±0.0049	-1.443	0.0020
hsa-miR-196a	0.0065±0.0134	0.0026±2x10 ⁻⁵	+2.500	0.2490
hsa-miR-203	0.0153±0.0134	0.0327±0.0011	-2.137	0.0001
hsa-miR-205	0.0327±0.0207	0.0463±0.0009	-1.415	0.0160
hsa-miR-221	0.6133±0.5905	0.8811±0.0043	-1.436	0.0800

III. táblázat: Nyelőcsőrákos erős és mérsékelt vagy nem ivók miR-expressziója

- a dohányos és nem dohányosok között a miR-205 mérései között volt szignifikáns differencia. A miR-205 magasabb volt a dohányosoknál.

	Dohányzás		Változás (x)	P érték
	dohányos (Átlagn±szórás)	nemdohányos (Átlagn±szórás)		
hsa-miR-21	0.0002±0.0004	6x10 ⁻⁵ ±6x10 ⁻⁵	+3.333	0.072
hsa-miR-143	0.0259±0.0133	0.0231±0.0076	+1.121	0.510
hsa-miR-196a	0.0073±0.0148	0.0019±0.0007	+3.842	0.192
hsa-miR-203	0.0164±0.0125	0.0091±0.0148	+1.802	0.196
hsa-miR-205	0.0358±0.0193	0.0145±0.0204	+2.468	0.009
hsa-miR-221	0.6535±0.6125	0.3583±0.3698	+1.823	0.135

IV. táblázat: Nyelősórakos dohányzók és nem dohányzók miR-expressziója

- kombinált abúzosokat is vizsgáltunk, azzal nem élők, illetve a csak egyik vagy másik életmódi tényezőt követők mintáinak miR-expressziós különbségei vonatkozásában.
 - o A miR-203, és a miR-143 esetén detektáltunk szignifikáns különbséget (p=0,001 és p=0,001, p= 0,012). .A nagyivó és dohányos csoport a miR-143 és miR-203 alacsonyabb elválasztását igazolta a nem ivó és nem dohányos csoporttal szemben.
 - o A miR-205 a nagyivó és nem dohányos csoportban volt szignifikánsan alacsonyabb (p=0,001) azzal a csoporttal szemben ahol kombinációban találtak a kedvezőtlen hatású életmódi tényezőket.
 - o Ahol csak dohányzó, de alkoholt nem fogyasztó páciensekből állt a csoport, ott a miR-143 és miR-203 volt szignifikánsan magasabba dohányzó és alkoholt is fogyasztóminták csoportjában mérteknél (p=0,012 és p=0,001).
- nem megfelelő és megfelelő szociális státusz között a miR-143 (p=0,001) és a miR-203 (p=0,001) volt szignifikánsan alacsonyabb a rossz szociális helyzetűek esetén.

	Szociális helyzet		Változás (x)	P érték
	Rossz szociálishelyzet (Átlag±szórás)	Megfelelő szociális helyzet (Átlag±szórás)		
hsa-miR-21	0.0001±0.0001	0.0002±0.0005	-2.000	0,4320
hsa-miR-143	0.0037±0.0023	0.0304±0.0093	-8.216	0,0001
hsa-miR-196a	0.0041±0.0057	0.0082±0.0177	-2.000	0,4750
hsa-miR-203	0.0034±0.0026	0.0205±0.0136	-6.029	0,0010
hsa-miR-205	0.0329±0.0196	0.0366±0.0204	-1.112	0,6840
hsa-miR-221	0.4386±0.3453	0.914±0.6564	-2.083	0,0520

V. táblázat: Nyelősőrakban nem megfelelő és megfelelő szociális státusz miR-expressziója

A differencia mértéke szignifikáns volt **gyomorrrákos** mintákban:

- Szignifikáns miR szintkülönbségeket mértünk az alkoholfogyasztási szokások szerint megosztott két csoport között. miR-21 (p=0,001), miR-203(p=0,001), miR-205(p=0,003), miR-223(p=0,001) esetében.

	p érték	átlag különbség	std.hiba különbség	Különbség megbiz.tart. 95%	
				alsó	felső
miR-21	,001	,84591000	,16587000	,49873000	1,193090000
miR-34a	,175	,576351905	,408979156	-,279651307	1,432355116
miR-93	,254	,455033190	,3386560820	-,354047903	1,264114284
miR-143	,828	,101692857	,4620944603	-,865481962	1,068867676
miR-203	,001	,635459714	,076620230	,475091730	,795827699
miR-205	,003	,790991714	,232196364	,304999139	1,276984289
miR-223	,001	,594559214	,059987380	,469004186	,720114243

VI. táblázat: Alkoholfogyasztó és nem fogyasztó gyomorrrákos betegek miR-expressziója

- Magasabb miR-21 volt detektálható a dohányos daganatosokban, (p=0,001), a miR-143 pedig szignifikánsan (p=0,004) alacsonyabb volt ugyanitt. Többi miR tekintetében a mért különbség nem volt szignifikáns.

	p érték	átlag különbség	std. hiba különbség	Különbség megbízhat. tart. 95%	
				alsó	felső
miR-21	,001	1,14110000	,116770000	,898930000	1,383260000
miR-34a	,769	-,099516151	,334100106	-,792397363	,593365061
miR93	,206	-,430372821	,330116469	-1,114992477	,254246834
miR-143	,004	-1,002503571	,307936354	-1,641124483	-,363882659
miR203	,799	,031438270	,122255953	-,222105058	,284981597
miR-205	,526	,168821943	,262064633	-,374666841	,712310728
miR-223	,499	,025472269	,037064319	-,051394425	,102338962

VII. táblázat: Dohányzó és nem dohányzó gyomorrákos betegek miR-expressziója

- Az alacsony szociális helyzetű betegek mintáiban szignifikáns mértékű (p=0,049) magasabb kifejeződést mértünk a miR-21, és ugyancsak szignifikáns különbség volt (p=0,003) az alacsonyabb miR-143 expresszió esetén.

	p érték	átlag különbség	std.hiba különbség	Különbségmegbízhat.tart. 95%	
				alsó	felső
miR-21	,049	,297840000	,14139000	,00079000	,594890000
miR-34a	,533	,226331832	,356218236	-,522054912	,974718575
miR-93	,545	,146569396	,237398671	-,352186705	,645325496
miR-143	,003	,856748901	,254623241	,321805322	1,391692480
miR-203	,939	,010169011	,131726047	-,266577145	,286915167
miR-205	,308	-,201619398	,192097307	-,605200865	,201196620
miR-223	,582	,023744744	,042399823	-,065333980	,112823467

VIII. táblázat: Megfelelő és nem megfelelő szociális helyzetű gyomorrákos betegek miR-expressziója

- Vizsgáltuk, lakóhely szerint van-e kimutatható miR-expressziós különbség a gyomorrákos betegek között. Falun lakó betegekből származó mintákban szignifikáns különbséget detektáltunk. A miR-34a (p=0,032) és miR-143 (p=0,001) voltak alacsonyabbak.

	p érték	átlag különbség	std.hiba különbség	Különbség megbizhat.tart. 95%.	
				alsó	felső
miR-21	,698	,20822000	,532290000	-,87601000	1,292460000
miR-34a	,032	-1,631918333	,727892850	-3,112827472	-,151009194
miR-93	,969	,035298429	,907931313	-1,811901716	1,882498574
miR-143	,001	-2,544247625	,691385922	-3,950882860	-1,137612390
miR-203	,298	,797838038	,753544452	-,739026003	2,334702080
miR-205	,352	,263495657	,278202795	-,307329329	,834320642
miR-223	,562	-,018315167	,031230757	-,082096882	,045466549

IX. táblázat: Városi és vidéki gyomorrákos betegek miR expressziója

3. Vizsgáltuk a túlélés és a miR-expressziók összefüggését is gyomorrákos betegek mintáiban. Vizsgálatunkban a gyomorrákos mintákban mért miR-ek és a túlélés vonatkozásában szignifikánsan összefüggő eredményeket a miR-21, a miR-34a és a miR-205 találtunk.

	Chi négyzet	df	Sig.
miR-21	4,934	1	0,026
miR-34a	7,955	1	0,005
miR-93	2,088	1	0,148
miR-143	2,769	1	0,096
miR-203	0,428	1	0,513
miR-205	3,898	1	0,048
miR-223	0,087	1	0,768

X. táblázat: Vizsgált miR-ek és átlagos túlélés összefüggésének vizsgálata gyomorrák mintákban

KÖVETKEZTETÉSEK

1. Nyelőcsőrák minták eseteiben a leghatározottabban sikerült igazolni a feltételezést, mely szerint a daganatos szövetekben a vizsgált miR-ek markánsan különböznek a normál nyelőcső szöveti mintákban mérhető miR mennyiségektől.
A miR-21, miR-143, miR-203, miR-205, miR-221 erős szignifikanciával magasabb a tumoros mintákban.
2. Az eltérés a normál és gyomor mirigyhámrákos szövetminták miR szintjében megmutatkozott, de nem a várt mértékben. Szignifikáns mértékű különbség a miR-21 és miR-143, valamint a miR-34a értékében volt. A miR-93, miR-203, miR-205 és miR-223 differenciája nem volt szignifikáns.
3. Mindkét tumor esetében találtunk expressziós különbséget, a károsító hatású életmódi tényezőkkel élés tekintetében. Az alkohol hatására létrejött miR-expresszió szignifikáns jelenléte a miR-203, miR-205, miR-221, miR-223 vonatkozásában is következetesen jelen van, mindkét daganatféleségben.
4. A dohányzási szokás hatását kevésbé átütőnek mértük a saját mintáinkba, de volt értékelhető különbség. A miR-205, a miR-21 szignifikánsan magasabb szintjét mértük, míg a miR-143 alacsonyabb voltát detektáltuk.
5. A szociális helyzet különbözősége szintén mérhető miR szintkülönbséget mutatott, vagyis a társadalom egy bizonyos kohorsza, összefüggésben a foglalkoztatottság hiányával, nem egyszer az iskolázottság, vagy általános életviteli ismeretek hiányával, önmagában epigenetikai hatású, de ez a helyzet együtt járhat a károsító életmódi tényezők fokozott mértékű alkalmazásával is. A lakóhely vidéki vagy városi volta további rétegzés nélkül nem hozta ki markánsan ezt az életmóddal is kapcsolatban állható különbséget.

A kombinált, káros életmódi tényező használata a nyelőcső laphámrákban szenvedő betegek mintáiban is inkább az alkohol hatását fejezte ki az expressziós különbségmérésnél. Gyomorráknál a kombinációt nem vizsgáltuk.

Nem tapasztaltuk a kombinált abúzus használatnál az esetlegesen markánsabban, vagy együttesen több miR vonatkozásban is mérhető különbség jelenlétét.

Több összefüggésben is igazoltuk a miR-21 fontos szerepét a tumoros szövetekben. Szinte mindenütt bebizonyosodott ennek az onkomiR-nek a felülreprezentáltsága. Tapasztaltuk a miR-34a tumorszupresszor gén alulreprezentáltságát is, a daganatos mintákban. Azonban ismert, hogy az egyes miR szintek nem mindig ilyen egyszerű összefüggésben regulálódnak. Éppen ezeknek méréseknek, kutatásoknak gyűjtése folyik világszerte.

6. A miR expresszió és a betegek túlélésével kapcsolatban kutatásunkban megtaláltuk három miR-rel összefüggésben az irodalmi adatokban is taglalt relevanciát.

KÖZLEMÉNYEK

1. Stanitz E., Juhasz K., Gombos K., Gocze K., TothCs., Kiss I.
Alteration of miRNA Expression Correlates with Lifestyle, Social and Environmental Determinants in Esophageal Carcinoma.
ANTICANCER RESEARCH 35:(2) pp. 1091-1097. (2015)
Impakt faktor: 1,872
2. Stanitz E., Juhasz K., TothCs., Gombos K., Natali PG., Ember I.
Evaluation of MicroRNA Expression Pattern of Gastric Adenocarcinoma Associated with Socioeconomic, Environmental and Lifestyle Factors in Northwestern Hungary.
ANTICANCER RESEARCH 33:(8) pp. 3195-3200. (2013)
Független idéző: 9, függő idéző: 1, Összesen: 10
Impakt faktor: 1,826
3. Juhász Krisztina, Stánitz Éva, Horváth Tibor, Ember István
Humán nyelöcső és gyomor daganatok epidemiológiai és genomikai elemzése
MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 8:(4) p. S. 55. (2011)

Összesített impakt faktor: 3,698

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

1. Stánitz Éva, Tompity Tünde, Ungvári Erika, Pászti Judit
Endémiás MRSA-kolonizáció felderítése időskorúak otthonában
LEGE ARTIS MEDICINAE 23:(3-4) pp. 198-202. (2013)
2. Stánitz Éva, Vollaint Mária, Pászti Judit
Endémiás MRSA kolonizáció időskorúak otthonában
MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 8: p. S. 48. (2011)
3. Schneider Ferenc, Stánitz Éva, Kalácska Judit, Tompity Tünde, Gábor Beáta
Pertussis egy szombathelyi középiskolában. Egy járvány tanulságai
ORVOSI HETILAP 150:(33) pp. 1557-1561. (2009)
4. Bognár E., Nádas E., Dombi Zs., Végh Gy., Stánitz É., Fehér K., Szepes Farkas,
Ember I.
A bőrrák megelőzési lehetőségei magyar iskoláskorú populációban: Nyugat-
Magyarországi vizsgálatok
MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 2:(1) pp. 29-36. (2005)
5. Bognár Enikő, Nádas Edit, Dombi Zsuzsanna, Végh György, Stánitz Éva, Fehér
Katalin, Szepes Éva, Farkas Beatrix, Mina Lomuscio, Ember István
A bőrrák megelőzési lehetőségei magyar iskoláskorú populációban: Nyugat-
Magyarországi vizsgálatok
MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 2: p. 30. (2005)
6. Stánitz É., Hadarits F.
Funkcionális anatómia: Tanulási segédanyag egészségтанtanár szakos hallgatóknak
Szombathely: Berzsenyi Dániel Főiskola, 2003. 134 p. (ISBN 963 9290 94 7)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan emlékezem néhai Prof. Dr. Ember Istvánra, aki javasolta felvételemet, majd témavezetőm volt a Doktori Iskolában. Lehetővé tette az intézetében működő munkacsoportban a kutatás elvégzését. A kezdeti idők minden megtorpanása ellenére bízott bennem és további munkára bízott.

Köszönöm Prof. Dr. Kiss Istvánnak, aki témavezetőként folytatta velem a munkát, vállalta ezt, annak ellenére, hogy már egy kijelölt úton haladtak a vizsgálatok. Köszönöm, hogy minden segítséget megadott a befejezésig.

Nagy szeretettel gondolok a PTE ÁOK Megelőző Orvostani Intézet molekuláris epidemiológiai kutatócsoportjára, fiatal munkatársaira, és hálásan köszönöm nekik a közös munkát, segítséget, türelmet. Név szerint is kiemelve: Juhász Krisztina, Gombos Katalin, Gócze Kata kollégáimat. Természetesen köszönök minden közreműködést az asszisztenseknek, titkárnőknek.

Köszönettel tartozom a Vas megyei Kormányhivatal Népegészségügyi Főosztályán Dryja Jánosnának.

Végül köszönöm a kitartást és támogatást férjemnek, Dr. Hadarits Ferencnek.