

SZENT ISTVÁN EGYETEM

Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

**Claudin-1, -3, -4, -5 és -7 expressziós immunhisztokémiai
vizsgálatok kutyák daganatos szöveteiben
PhD-értekezés tézisei**

Készítette:

Dr. Jakab Csaba

Budapest

2012.

Szent István Egyetem
Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

Témavezető és témabizottsági tagok:

Prof. Dr. Rusvai Miklós témavezető
egyetemi tanár, az MTA doktora
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar, Kórbonctani és Igazságügyi
Állatorvostani Tanszék

Prof. Dr. Vetési Ferenc
nyugalmazott egyetemi tanár, az állatorvos-tudomány kandidátusa
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar, Kórbonctani és Igazságügyi
Állatorvostani Tanszék

Dr. Vajdovich Péter
egyetemi docens, PhD
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar, Belgyógyászati Tanszék és Klinika

Bevezetés

Az állatorvosi daganatpatológia, illetve diagnosztika makroszkópos és mikroszkópos metodikai skáláját, az utóbbi évtizedekben, egy új molekuláris patológiai módszer, az immunhisztokémia egészítette ki. Az eljárás az immunológiából jól ismert antigén-antitest reakción alapszik. Az immunhisztokémia során a különböző megbetegedések kórisméjének pontos meghatározása céljából strukturális, vagy funkcionális fehérjéket, glikoproteineket, vagy összetett szénhidrátokat, lipideket mutatunk ki a sejtekben, vagy az extracelluláris térben. E molekuláris patológiai eljárás mindemellett alkalmas a kórfolyamat kiterjedtségének a meghatározására, továbbá a kóros sejtek olyan biológiai paramétereinek megítélésére, amelyek a várható kórlefolyással, a megbetegedés kimenetelével állnak szoros kapcsolatban és vizsgálatukkal következtetések vonhatók le a prognózis, a sejtek és szövetek jellemzése céljából.

Célkitűzések

Immunhisztokémiai vizsgálataink során célul tűztük ki, hogy a kutyák ép és egyes daganatos szöveteiben a humanizált anti-**claudin-1**, anti-**claudin-3**, anti-**claudin-4**, anti-**claudin-5** és anti-**claudin-7** ellenanyagok keresztreakcióit teszteljük, illetve tanulmányozzuk kezdetben human külső pozitív kontrollok, majd általunk kiválasztott, kutyákból származó szövetekre alapozott, **külső** és **belső pozitív kontrollok** segítségével. Az immunhisztokémiai reakciók megfelelő kiértékeléséhez standard pozitív és negatív kontrollra van szükség. A pozitív kontroll a specifikus antitestkötődés megtörténtét hivatott bizonyítani, lehet a vizsgált metszeten belüli várhatóan pozitív struktúra (*belső kontroll*), vagy egy másik, párhuzamosan festett metszeten lévő ismert pozitívitás (*külső kontroll*). Enzimmel jelzett reagensek használatakor a mikroszkópban az enzim szubsztrátjának és az alkalmazott kromogénnek egymással való hatásából keletkező reakcióterméket látjuk. A pozitív kontroll készítésénél ellenőrizhetjük a laboratóriumban használt módszerünket, a reagenseket és önmagunkat. A gyakorlatban, ha ismeretlen daganatszövetet vizsgálunk, minden esetben olyan pozitív kontrollt kell mellékelnünk, amely biztosan tartalmazza a kimutatni kívánt antigént, vagy olyan normál szövetet, amely biztosan pozitív reakciót ad.

A humanizált anti-claudin antitestek megbízható immunreaktivitása esetén (a) **Tumordiagnosztikai vizsgálatokat** (az anti-claudin ellenanyagok kutyákból származó daganatok patológiai diagnosztikáját segítő, immunhisztokémiai markerként történő felhasználását); (b) **Tumorprogressiós vizsgálatokat** (kutya daganatokban bekövetkező, claudin expressziós mintázat változásának tanulmányozását); és (c) **Neovascularisációs, vasoproliferációs vizsgálatokat** (patológiás, tumor-indukálta neoangiogeneticus és nem

daganatos jellegű vasoproliferatív folyamatok tanulmányozását) kívántunk végezni az ellenanyagokkal.

Tumordiagnosztika.

Az első kutatási részben, az endothel-specifikus anti-**claudin-5** ellenanyag kutyák vérképző daganatainak azonosítására való alkalmasságát kívántuk vizsgálni, a korábban bevált endothel markerekkel, az anti-CD31-el és a von Willebrand faktorról összehasonlítva. A második kutatási részben, az anti-**claudin-7** antitest, kutyák epeúti daganataira való specifitását kívántuk tesztelni. A harmadik kutatási részben, az anti-**claudin-1** ellenanyag differenciál diagnosztikai marker szerepét kívántuk bizonyítani, a kutyák fusocellularis daganataiban, különösen a perifériás ideghüvely daganatokra és a perivascularis érfal tumorokra koncentrálva. Az eredményeinkre alapozva kialakított, új immunhisztokémiai panelek segítségével, a megbízható állatorvosi daganat diagnosztikai- és prognosztikus patológiát szándékoztuk fejleszteni.

Tumorprogressio.

A kutatás második részében a kutyák jóindulatú és rosszindulatú simplex emlőmirigy daganataiban, a low grade colorectalis adenocarcinomáiban, a hasnyálmirigy exocrin acinaris sejtes carcinomáiban és a perianalis (hepatoid-sejtes, circumanalis) mirigyeinek tumoraiban kívántuk tanulmányozni a **claudin-1, -3, -4, -5** és **-7** expressziós mintázatban bekövetkező változásokat, részben a tumorprogressió folyamatok, a carcinogenesis molekuláris hátterének vizsgálata és részben a human tumor modellek, molekuláris targetek esetleges felfedezése végett.

Angiogenesis vizsgálatok.

A kutatás harmadik részében az endothel specifikus anti-**claudin-5** antitest segítségével, kutyák emlőmirigy daganataiban kívántuk tanulmányozni a tumor-indukálta neoangiogenesis, illetve a mikroérsűrűséget, továbbá a peritumoralis (pericarcinomatous) nyirokerek tumoros invasióját (tumorembolisatio), a nem daganatos jellegű vasoproliferációkban, a kutyák májában kialakult portalis arteriolaris hyperplasiákban és idült gyulladásos neoangiogenesisben.

Anyag és módszer

A vizsgálatainkhoz a SZIE-ÁOTK Kórbonctani és Igazságügyi Állatorvostani Tanszékére 2004. január 1. és 2011. december 31-e között, diagnosztikai célból beküldött, kutyákból származó, műtétilag eltávolított, biopsiás és necropsiás daganatos vizsgálati anyagokat használtunk fel.

A mintákat szobahőmérsékleten, 24 órán át, 8 %-os pufferolt (PBS, pH 7.0) formaldehid-oldatban konzerváltuk. Az így nyert szövetmintákat *Shandon excelsior szövetelőkészítő*

automatával tettük alkalmassá a további feldolgozásra. Az automata szövettelőkészítőgép a 14 órás programja alatt 6 lépcsős felszálló alkohol-sorozat (4 x 1 óra, majd 2 x 1,5 óra) és 3 lépcsős felszálló xylol-sorozat (3 x 1 óra) után 3 lépésben (3 x 80 perc) 60 °C-os paraffinnal (*Shandon Histoplast Pelletised Paraffin Wax*) kontaminálta a szövetszövetmintákat. A szövettelőkészítést a paraffinos beágyazás követte. A paraffinos blokkokból 3-4 µm vastagságú metszeteket készítettünk, amelyeket haematoxylinnal és eosinnal festettünk meg, *Shandon Varistain 24-4 automata festőgép* segítségével. A metszeteket Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével analizáltuk.

A továbbiakban az immunhisztokémiai vizsgálatokhoz a metszeteket kétszer váltott xylolban (2x10 percen keresztül), majd háromszor váltott alkoholban (3x5 percen át 100%-os, 70%-os és 50%-os alkohol) deparaffináltuk, majd 1x-es PBS-sel való mosás után antigénfeltárást végeztünk. Az antigének feltárása magas hőmérsékleten, mikrohullámmal (30 perc, 800 W) történt, kiegészítve Target Retrieval Solution feltáró oldattal (DAKO, Glostrup, Dánia, pH 6). Az endogen-peroxidáz aktivitását 0,3%-os H₂O₂-dal, metanolban blokkoltuk 5 percen keresztül. A vizsgálatainkhoz felhasznált antitesteket táblázatban foglaltuk össze (**Táblázat**). Az immunhisztokémiai reakciókat avidin-biotin immunperoxidáz rendszerrel (DAKO LSAB2 Kit) és DAB (diamino-benzidin) kromogénnel tettük láthatóvá. A kontrasztfestés Mayer-féle haemalaunnal történt. A negatív kontroll metszeteket az elsődleges antitestek kihagyásával készítettük.

1. anti- <i>claudin-1</i> (polyclonalis nyúl ellenanyag, 1:100, Zymed Inc.)
2. anti- <i>claudin-3</i> (polyclonalis nyúl ellenanyag, 1:80, Zymed Inc.)
3. anti- <i>claudin-4</i> (monoclonalis nyúl ellenanyag, 1:100, Zymed Inc.)
4. anti- <i>claudin-5</i> (monoclonalis egér ellenanyag, 1:100, Zymed Inc.)
5. anti- <i>claudin-7</i> (polyclonalis nyúl ellenanyag, 1:80, Zymed Inc.)
6. anti- <i>CD31</i> (monoclonalis egér ellenanyag, 1:80, DAKO)
7 anti- <i>von-Willebrand faktor</i> (vWF) (monoclonalis egér ellenanyag, 1:50, DAKO)
8. anti- <i>vimentin</i> (monoclonalis egér ellenanyag, 1:200, DAKO)
9. anti- <i>α-smooth muscle actin</i> (α-SMA) (monoclonalis egér ellenanyag, 1:8000, Sigma)
10. anti- <i>S-100 protein</i> (polyclonalis nyúl ellenanyag, 1:50, DAKO)
11. anti- <i>neuron specific enolase</i> (NSE) (monoclonalis egér ellenanyag, 1:100, DAKO)
12. anti- <i>Melan-A</i> (monoclonalis egér ellenanyag, 1:50, DAKO)
13. anti- <i>cytokeratin AE1-AE3</i> (monoclonalis egér ellenanyag, 1:100 DAKO)
14. anti- <i>heavy caldesmon</i> (monoclonalis egér ellenanyag, 1:50, DAKO)
15. anti- <i>calponin</i> (monoclonalis egér ellenanyag, 1:30,000, Sigma)
16. anti- <i>desmin</i> (monoclonalis egér ellenanyag, 1:400, Novocastra)

Új tudományos eredmények

1. Az indirekt immunhisztokémiai vizsgálatok során bizonyítottuk, hogy a humanizált anti-claudin-1, -3, -4, -5 és -7 ellenanyagok kereszt reagálnak kutyákból származó elváltozásmentes, tumoros és gyulladásos szövetekben, továbbá kutyákból származó szövetekben megbízható pozitív kontrollokat szelektáltunk.

2. Az anti-claudin-5 ellenanyag alkalmas kutyák haemangiosarcomájának, orsósejtes haemangiómájának, valamint egyéb haemangioma komponenssel rendelkező, vegyes szöveti összetételű daganatainak patológiai és differenciál diagnosztikájára. Alkalmas továbbá kutyákból származó lépminták sinus rendszerét bélelő, nem continuális endothelium alaktani feltüntetésére, a lépben kialakuló neoplasticus és nem neoplasticus (lymphoid hyperplasia) eredetű haematómák elkülönítésére, valamint kiküszöböli a formaldehid konzerválások során elkövetett technikai hibákat,

3. Kutyák epeúti hámsejtjei és jóindulatú, valamint rosszindulatú daganatai claudin-7 pozitivitást mutatnak, amely alapján a differenciálatlan cholangiocellularis carcinoma a differenciálatlan máj carcinomától jól elkülöníthető. Kutyák orsósejtes daganatainak, perifériás ideghüvely tumorai és érfal eredetű tumorai elkülönítésére több antitestet tartalmazó immunhisztokémiai panelt dolgoztunk ki. A claudin-1, -3, -4, -5 és -7 konstitutív komponense kutyák intact emlőmirigy simplex hámsejtjeinek, míg az emlőmirigy daganatok carcinogenesis és tumorprogressioja során a claudin-1, -5 és -7 redukáltan, a claudin-3 és -4 fokozottan expresszálódik. A claudin-3 és/vagy -4 fokozott expresszió miatt a comparativ onkológiai kutatásokban kutyák simplex emlőrákja human modellként használható.

4. A claudin-3, -4, és -7 konstitutív komponense kutyák intact claudin-1 és -5 negatív colorectalis hámsejtjeinek, míg a colorectalis carcinogenesisben a claudin-1 fokozódó expressziójának van szerepe. A claudin-1, -3, -4, -5 és -7 kutyák intact hepatoid-sejtes mirigyhámsejtjeinek konstitutív komponense, míg a claudin-1 expresszió elvesztése a differenciálatlan hepatoid-sejtes carcinomák kialakulásában játszik szerepet. Kutyák intact pancreasban, az acinaris sejtek claudin-1, -3, -4, -5 és -7, az intact ductalis hámsejtek csak a claudin-7 expressziót mutatnak, míg a hasnyálmirigy acinaris sejtjeiből kiinduló carcinomák kialakulásában döntő folyamat a claudin-1, -3, -4 és -5 expresszió elvesztése.

5. Anti-claudin-1 ellenanyaggal kutyák intact májában a periportal területen a határoló lemezt alkotó májsejtekben és az azokat körülölelő 5-6 májsejt sorban membrán pozitívitas mutatható ki. Az ellenanyaggal kutyák idült gyulladásos folyamataiban lezajló érújdonképződés detektálható, az intact májszövetben a portalis mezők vascularis komponenseinek száma feltérképezhető. Ezzel a módszerrel megállapítottuk, hogy primer simplex emlőcarcinomákban nagyobb a mikroérsűrűség, mint a benignus simplex

adenomában és a simplex emlőmirigy carcinoma nyirokérbetörései megbízhatóan detektálhatók.

Összefoglalás

A *claudinok* 17-27 kDa molekulatömegű, tight junction (TJ) membránproteinek, amelyeknek szerepük van a hámsejtek, az endothelsejtek és a perineurialis fibroblastok fiziológiás, ill. patológiás paracellularis transzport folyamatainak szabályozásában, a luminalis barrier és a sejten belüli jelátviteli folyamatok fenntartásában. A claudinok és az egyéb TJ strukturális elemek szabályozzák a makromolekulák, fehérjék, lipidek, ionok, víz, növekedési faktorok ún. paracellularis transzportját, ill. permeabilitását. A humanizált anti-claudin-1, -3, -4, -5 és -7 ellenanyagokra alapozott, daganatpatológiai, indirekt immunhisztokémiai vizsgálataink három irányba bontakoztak ki, 1. *Tumordiagnosztikai*-, 2. *Tumorprogressiós*-, és 3. *Neovascularisatiós* vizsgálatok. Munkánk során, a SZIE ÁOTK Kórbonctani és Igazságügyi Állatorvostani Tanszék konvencionális (hagyományos) paraffinos blokkokba ágyazott, archivált, kutyákból származó daganatos szövetmintáit használtuk fel. Az immunhisztokémiai módszer kivitelezése a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. számú Pathologiai Intézetének Immunhisztokémiai Laboratóriumában történt.

A tumordiagnosztikai vizsgálataink során, a daganatpatológiában jól hasznosítható, immunhisztokémiai paneleket dolgoztunk ki, a kutyák haemangiosarcomájának, az orsósejtes- és a cholangiocellularis daganatainak eredményes, megbízható differenciál diagnosztikájához. Tumorprogressiós tanulmányaink során megvizsgáltuk a claudin-1, -3, -4, -5 és -7 integráns membránfehérjék szerepét a kutyák emlőmirigy daganatainak, low grade colorectalis carcinomájának, a hepatoid-sejtes neoplasiáinak és a pancreas exocrin acinaris sejtes carcinomáinak kialakulásában. A neovascularisatiós vizsgálatainkat egy új endothel markerre, a claudin-5 kimutatására alapoztuk. Segítségével tanulmányoztuk a kutyák különböző emlőmirigy daganatainak mikroérsűrűségét, a kutyák bőrében kialakult idült gyulladások indukálta érújdonszövetképződést és a *v. portae* keringési rendellenességeihez társult májbeli, portalis arteriola hyperplasiákat. Eredményeinket lektorált, impakt faktorral rendelkező, hazai és külföldi tudományos folyóiratokban publikáltuk.

A témában megjelent tudományos publikációk

1. **Jakab Cs.**, Halász J., Kiss A., Schaff Zs., Pekár M., Keszthelyi R., Meczker Á., Kulka J. (2007): Szöveti multiblokk (tissue micro-array-TMA) technika az állatorvosi onkopatológiai vizsgálatokban. Magy. Állatorv. Lapja 129, 310-315. **IF: 0.104***
2. **Jakab Cs.**, Dudás Gy.Z., Horváth É., Tóth A., Halász J. (2008): A májbiopsziás vizsgálatok jelentősége a kisállatpraxisban. Magy. Állatorv. Lapja 130, 39-47. **IF: 0.104***

3. **Jakab Cs.**, Halász J., Szász A.M., Batmunkh E., Kiss A., Schaff Zs., Rusvai M., Gálfi P., Kulka J. (2008): Expression and localistaion of claudin-1,-2, -3, -4, -5, -7, and -10 proteins in the normal canine mammary gland. *Acta Vet. Hung.* 56, 341-352. **IF: 0.624***
4. **Jakab Cs.**, Halász J., A Kiss, Schaff Zs., Szász A.M., Rusvai M., Zs Abonyi T.Zs., Kulka J. (2008): Evaluation of microvessel density (MVD) in canine mammary tumours by quantitative claudin-5 molecule immunohistochemistry. *Acta Vet. Hung.* 56, 495-510. **IF: 0.624***
5. **Jakab Cs.**, Halász J., Kiss A., Schaff Zs., Pekár M., Szabára Á., Kulka J. (2008): Claudin-5 fehérje expressziójának vizsgálata kutyák emlőmirigyeinek és emlőcarcinomáinak nyirokér endothelsejtjein immunhisztokémiai módszerrel. *Magy. Állatorv. Lapja* 130, 296-303. **IF: 0.104***
6. **Jakab Cs.**, Halász J., Kiss A., Szász A.M, Schaff Zs., Rusvai M., Kulka J. (2008): Külső pozitív kontrollok alkalmazása claudin-expressziós immunhisztokémiai vizsgálatokban. *Magy. Állatorv. Lapja* 130, 433-438. **IF: 0.104***
7. **Jakab Cs.**, Halász J., Szász A.M., Kiss A., Schaff Zs., Rusvai M., Gálfi P., Kulka J. (2008): Expression of claudin-1, -2, -3, -4, -5, and -7 proteins in benign and malignant canine mammary gland epithelial tumours. *J. Comp. Pathol.* 139, 238-245. **IF: 1.494***
8. **Jakab Cs.**, Halász J., Kiss A., Schaff Zs., Rusvai M., Gálfi P., Kulka J. (2009): Claudin-5 protein is a new differential marker for histopathological differential diagnosis of canine hemangiosarcoma. *Histol. Histopathol.* 24, 801-813. **IF: 2.404***
9. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Szabó Z., Szabára Á., Kulka J. (2009): Expression of claudin-4 molecule in benign and malignant canine hepatoid gland tumours. *Acta Vet. Hung.* 57, 463-475. **IF: 0.642***
10. **Jakab Cs.**, Szász A.M., Kiss A., Schaff Zs., Rusvai M., Szabára Á., Kulka J. (2009): Claudin-expressziós vizsgálatok kutyák solid emlőrákjának tüdőáttéteiben. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 33-41. **IF: 0.2***
11. **Jakab Cs.**, Schaff Zs., Kulka J., Szász A.M., Demeter Z., Gálfi P., Rusvai M. (2009): Angiogenesis. Irodalmi áttekintés 1. rész. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 373-380. **IF: 0.2***
12. **Jakab Cs.**, Balka Gy., Rusvai M., Gálfi P., Stark R., Kulka J. (2009): Orsósejtes haemangioma diagnózisa claudin-5 marker segítségével kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 402-407. **IF: 0.2***
13. **Jakab Cs.**, Schaff Zs., Kulka J., Szász A.M., Demeter Z., Gálfi P., Rusvai M. (2009): Angiogenesis. Irodalmi áttekintés 2. rész. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 417-426. **IF: 0.2***
14. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Kulka J. (2009): A gyulladós angiogenezis immunhisztokémiai vizsgálata claudin-5, CD31, α -SMA és calponin segítségével kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 477-482. **IF: 0.2***
15. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Szabó Z, Kulka J., Tátrai P. (2009): Claudin-expressziós vizsgálatok kutyák intakt emlőmirigyében konfokális mikroszkóppal. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 552-556. **IF: 0.2***
16. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Szabó Z., Csébi P., Szabára Á., Kulka J. (2009): Kutya lipidizált emlőrák nyirokérinváziójának vizsgálata claudin-5 és CD31 markerekkel. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 610-619. **IF: 0.2***

17. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Szabó Z., Csébi P., Kulka J., Tátrai P. (2009): Claudin-5 expressziós vizsgálatok kutyák haemangiosarcomájában konfokális mikroszkóppal. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 659-668. **IF: 0.2***
18. **Jakab Cs.**, Szász A. M., Kulka J., Rusvai M., Németh T., Gálfi P. (2009): Cutaneous mast cell tumour within lipoma in a boxer. *Acta Vet. Hung.* 57, 263-274. **IF: 0.642***
19. **Jakab Cs.**, Szász A.M., Kulka J., Baska F., Rusvai M., Gálfi P., Németh T. (2009): Secondary tumoural valvulopathy in dog. Case report. *Acta Vet. Hung.* 57, 63-67. **IF: 0.642***
20. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Mándoki M., Demeter Z., Szabó Z., Kulka J. (2010): Expression of claudin-5 molecule in hepatoid gland biopses. *Vet. Dermatol.* 21, 276 -281. **IF: 1.647***
21. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Szabó Z., Szabára Á., Kulka J. (2010): Expression of claudin-1, -2, -3, -4, -5 and -7 proteins in low grade colorectal carcinoma of canines. *Histol. Histopathol.* 25, 55-62. **IF: 2.502***
22. **Jakab Cs.**, Kiss A., Schaff Zs., Szabó Z., Rusvai M., Gálfi P., Szabára Á., Sterczér Á., Kulka J. (2010): Claudin-7 protein differentiates canine cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma. *Histol. Histopathol.* 25, 857-864. **IF: 2.502***
23. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Kulka J. (2010): Expression of claudin-7 molecule in canine hepatoid gland tumors. *Acta Vet. Brno* 79, 127-133. **IF: 0.534***
24. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Bíró N., Szabó Z., Gálfi P., Kulka J. (2010): Claudin-5 positive angioleiomyoma in the uterus of a degu (*Octodon degus*). *Acta Vet. Hung.* 58, 331-340. **IF: 1,264***
25. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Szabára Á., Szabó Z., Kulka J. (2010): Immunohistochemical detection of arteriolar hyperplasia in canine liver biopsy samples by claudin-5 marker. *Acta Vet. Hung.* 58, 423-430. **IF: 1.264***
26. **Jakab Cs.**, Németh T., Jerzsele Á., Horváth Á., ifj. Horváth L. (2010). Angiolipoma diagnózisa claudin-5 marker segítségével kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 145-150. **IF: 0.3***
27. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Balka Gy., Gálfi P., Sterczér Á. (2010): Klaudinexpressziós vizsgálatok kutyák májszövetében. Immunhisztokémiai tanulmány. 1. rész. Klaudin-1, -3 és -4 expresszió kutyák egészséges májszövetében. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 413-417. **IF: 0.3***
28. **Jakab Cs.**, Gálfi P., Jerzsele Á., Balogh L., Thuróczy J., Szász V., Sterczér Á. (2010): Klaudin-1 expressziós vizsgálatok kutyák cirumanalis mirigyeiben. Immunhisztokémiai tanulmány. *Expression of claudin 1 molecule in canine circumanal gland tumours. Immunohistochemical study.* *Magy. Állatorv. Lapja*, 132, 591-600. **IF: 0.3***
29. **Jakab Cs.**, Mándoki M., Szász V. (2010): Klaudin-5 és CD31 endothelialis markerrel végzett immunhisztokémiai vizsgálatok hullámos papagáj (*Melopsittacus undulatus*) ép artériái, kapillárisai és vénái endothelsejtjeiben. Immunhisztokémiai tanulmány. *Immunohistochemical analysis of endothelial cells of the intact arteries, capillaries and veins from buderigar (Melopsittacus undulatus) by claudin-5 and CD31 endothelial markers. Immunohistochemical study.* *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 613-618. **IF: 0.3***

30. **Jakab Cs.**, Szabára Á., Jakab L. (2010): Arteriovenosus haemangioma kutyanyelvben. Onkológiai eseteírás. Magy. Állatorv. Lapja 132, 722-727. **IF: 0.3***
31. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Halász J., Kulka J. (2011): Expression of claudin-5 in canine pancreatic acinar cell carcinoma – An immunohistochemical study. Acta Vet. Hung. 59, 89-100. **IF: 1,264***
32. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Szabó Z., Gálfi P., Marosán M., Kulka J., Gál J. (2011): First occurrence of claudin-7 positive synchronous spontaneous intrahepatic cholangiocarcinoma, adenocarcinoma and adenomas of the gallbladder in a Bearded dragon (*Pogona vitticeps*). Acta Vet. Hung. 59, 101-114. **IF: 1,264***
33. **Jakab Cs.** (2011): Klaudin-5 pozitív in situ haemangiosarcoma kutyában. Kórszövettani és immunhisztokémiai esettanulmány. Magy. Állatorv. Lapja 133, 280-284. **IF: 0.3***
34. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Demeter Z., Gálfi P., Szabó Z., Kulka J. (2011): Expression of claudin-4 molecule in canine exocrine pancreatic acinar cell carcinomas. Histol. Histopathol. 26, 1121-1126. **IF: 2.502 ***
35. Seregi A., **Jakab Cs.**, Manczur F. (2008): A mellékvesekéreg egyoldali elváltozásainak diagnosztikája és sebészi terápiája kutyában. Magy. Állatorv. Lapja 130, 521-530. **IF: 0.088***
36. Gál J., **Jakab Cs.**, Szabó Z., Pazár P., Psáder R., Roeber F., Hegyi Á., Lefler K.K., Farkas B., Mándoki M. (2009): Haemangioma in the oesophagus of a Red-eared Slider (*Trachemys scripta elegans*). Acta Vet. Hung. 57, 477-484. **IF: 0.642***
37. Gál J., Mándoki M., Sátorhelyi T., **Jakab Cs.** (2010): *In situ* complex adenocarcinoma on the femoral areae of the hind limb in an Asian Leaf Turtle (*Cyclemys dentata*). Acta Vet. Hung. 58, 431-440. **IF: 1.264***
38. Kovács K., **Jakab Cs.**, Szász A.M. (2009): Laser-assisted removal of a feline eosinophilic granuloma from the back of the tongue. A case report. Acta Vet. Hung. 57, 417-426. **IF: 0.642***
39. Légrády A. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Balka Gy., Kulka J. (2010): Kutya klaudin-5 pozitív perianalis collisiós vegyes bődaganata. Onkológiai eset ismertetése. Magy. Állatorv. Lapja 132, 461-465. **IF: 0.3***
40. Szász A.M., Tőkes A.M., Micsinai M., Krenács T., **Jakab Cs.**, Lukács L., Németh Zs., Baranyai Zs., Dede K., Madaras L., Kulka J. (2011): Prognostic significance of claudin expression changes in breast cancer with regional lymph node metastasis. Clin. Exp. Metast. 28, 55-63. **IF: 4.113***
41. Csébi P., Németh T., **Jakab Cs.**, Patonai A., Garamvölgyi R., Manczur F., Spitzner A., Arany-Tóth A., Kóbori L. (2011): Experimental results of using autologous rectus fascia sheath for venous patch grafts in dogs. Acta Vet. Hung. 59, 373-384. **IF: 1.264***
42. **Jakab Cs.**, Gálfi P., Jerzsele Á., Szabó Z., Németh T., Sterczer Á., Rusvai M., Ózsváry L. (2011e): Expression of claudin-1 in canine peripheral nerve sheath tumors and perivascular wall tumours. Histol. Histopathol. (Közlésre elfogadva) **IF: 2.502***

IF: 34.446

Egyéb közlemények referált lapokban

Magyar Állatorvosok Lapja

1. Gál J., Mándoki M., **Jakab Cs.**, Kiss K., Radványi Sz. (2002): *Pseudomonas aeruginosa* okozta hurutos-gennyes tüdőgyulladás zöld fapitonban [*Chondropyton (Morelia) viridis*]. Magy. Állatorv. Lapja 124, 739-741. **IF: 0.051***
2. Antal Á., Gál J., **Jakab Cs.** (2003): Kígyók fejlődési rendellenességei. Magy. Állatorv. Lapja 125, 233-238. **IF: 0.051***
3. Gál J., Mándoki M., **Jakab Cs.**, Sós E., Marosán M. (2003): Entamoebosis zöld leguánban (*Iguana iguana*). Magy. Állatorv. Lapja 125, 422-424. **IF: 0.051***
4. **Jakab Cs.**, Gál J., Kovács R.E. (2004): Gemistocytás astrocytoma esete 7 hónapos macskában. Magy. Állatorv. Lapja 126, 487-492. **IF: 0.158***
5. **Jakab Cs.**, Csébi P., Kovács R.E. (2004): Negyedik agykamrai plexus chorioideus papilloma esete tibeti masztiffban. Magy. Állatorv. Lapja 126, 743-750. **IF: 0.158***
6. Gál J., Vincze Z., **Jakab Cs.**, Ari Cs., Lefler K.K. (2005): Multiplex nyeles fibroma homoki tigriscápa (*Carcharias (Odontaspis) taurus*) állkapcsán. Magy. Állatorv. Lapja 127, 242-246. **IF: 0.114***
7. Pétsch M., **Jakab Cs.**, Balka Gy., Vörös K., Manczur F. (2005): Glomerulonephritis következtében kialakult pulmonalis thromboembolia kutyában. Magy. Állatorv. Lapja 127, 428-436. **IF: 0.114***
8. **Jakab Cs.**, Bánky Á., Kincses K., Balka Gy., Demeter Z. (2006): A kutyák bőrdaganatainak előfordulása és hisztopatológiai vizsgálata. Magy. Állatorv. Lapja 128, 140-150. **IF: 0.155***
9. Gál J., Szabó Gy., **Jakab Cs.**, Géczy Cs., Sátorhelyi T. (2006): Mór teknős (*Testudo graeca*) mellékpajzsmiriyében kialakuló adenocarcinoma metaplasziás laphámzsigetekkel. Magy. Állatorv. Lapja 128, 632-637. **IF: 0.155***
10. **Jakab Cs.**, Izing S., Veres S., Talpag B., Molnár J., Kutasi O. (2007): A lovak daganatos és nem daganatos bőrelváltozásainak előfordulása és hisztopatológiája – 1. rész. Sarcoid. Magy. Állatorv. Lapja 129, 515-524. **IF: 0.104***
11. **Jakab Cs.**, Fehér M., Kisgergely J., Szabára Á., Szabó Gy. (2007): Anaplasticus emlőcarcinoma és bőr mastocytoma együttes előfordulása boxer kutyában. Magy. Állatorv. Lapja 129, 623-628. **IF: 0.104***
12. **Jakab Cs.**, Veres S., Izing S., Szabó Gy. (2008): A lovak daganatos és nem daganatos bőrelváltozásainak előfordulása és hisztopatológiája – 2. rész. Immunhisztokémiai vizsgálatok sarcoidos mintákon. Magy. Állatorv. Lapja 130, 67-75. **IF: 0.088***
13. **Jakab Cs.**, Arany-Tóth A., Csébi P., Szász A.M., Rusvai M., Gálfi P., Kulka J. (2008): Nervus hypoglossusból kiinduló rosszindulatú perifériás ideghüvely daganat (MPNST) esete kutyában. Magy. Állatorv. Lapja 130, 671-679. **IF: 0.088***
14. **Jakab Cs.**, Szabára Á., Rohn E., Molnár J., Rusvai M. (2008): Ló villámcsapás okozta balesete. Magy. Állatorv. Lapja 130, 707-717. **IF: 0.104***

15. **Jakab Cs.**, Szentgáli Zs., Psáder R., Szász A.M., ifj. Horváth L., Horváth Á., Rusvai M., Gálfi P. (2008): Laryngealis chondrolipoma esete kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 130, 733-740. **IF: 0.088***
16. Heteyi Cs., **Jakab Cs.**, Mándoki M., Németh T. (2009): Scirrhusus, idült eosinophilsejtes gyomorgyulladás 7 éves, hím, keverék kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 91-100. **IF: 0.2***
17. **Jakab Cs.**, Csébi P., Szász A.M., Szabó Z., Patónai A. (2009): Krónikus, óriásredős gyomorgyulladás kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 601-609. **IF: 0.2***
18. Balogh B., **Jakab Cs.**, Demeter Z. (2009): Szájüregi, tüdő és bőr daganat egyidejű előfordulása boxer kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, **22-31**. **IF: 0.2***
19. Demeter Z., Palade E.A., **Jakab Cs.**, Hornyák Á., Rusvai M., Mándoki M. (2010): Végzetes kimenetelű macska parvovírus járvány egy kisszámú oroszlán (*Panthera leo*) csoportban Magyarországon. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 32-38. **IF: 0.3***
20. Szabára Á., **Jakab Cs.** (2010): A kutyák emlődaganatainak immunhisztokémiai vizsgálata cytotokeratin 14 segítségével. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 85-92. **IF: 0.3***
21. Balogh B., **Jakab Cs.**, Demeter Z. (2010): Cutan lymphoma és meningeoma szinkron előfordulása macskában. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 101-113. **IF: 0.3***
22. **Jakab Cs.**, Jerzsele Á., Szabára Á. (2010): A kutyák emlőrákjának őrszem (sentinel) nyirokcsomó áttéteinek vizsgálata pancytokeratin segítségével. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 163-170. **IF: 0.3***
23. Stark R., Gazsi N., Földvári N.Cs., **Jakab Cs.** (2010): Az epehólyag cisztás-mucinosusos hyperplasiája kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 176-185. **IF: 0.3***
24. **Jakab Cs.**, Szabára Á., Rusvai M., Kulka J. (2010): Faggyúmirigy irányú differenciálódás jeleit mutató szimplex emlőadenoma kutyában. Esetismertetés. *Simple mammary adenoma with sebaceous differentiation in a dog. Case report.* *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 265-271. **IF: 0.3***
25. Csébi P., **Jakab Cs.**, Ipolyi T., Arany T.A., Sére V. (2010): Kutya *Cryptococcus neoformans* okozta meningitise. Klinikopatológiai eset feldolgozása. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 341-348. **IF: 0.3***
26. Oppe N., **Jakab Cs.**, Szabó Z., Thuróczy J., Perge E., Balogh L., Gál J. (2010): Immunhisztokémiai vizsgálatok vadászgörényből (*Mustela putorius furo*) származó szövetekben. 1. rész. Immunhisztokémiai vizsgálatok vimentinnel. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 418-424. **IF: 0.3***
27. Szabó L., Balka Gy., **Jakab Cs.** (2010): Aortatest (glomus caroticum) chemodectoma, bilaterális heredaganat és cholangiocellularis cystadenoma együttes előfordulása idős kutyában. Onkológiai esetismertetés. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 537-544. **IF: 0.3***
28. Tóth P., **Jakab Cs.**, Balka Gy., Izing S. (2010): Esetek a Kórbonctani Múzeumból. 1. A pataporcok elcsontosodása. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 635-639. **IF: 0.3***
29. **Jakab Cs.**, Tóth P., Izing S. (2011): Granulosasejtes petefészekdaganat lovakban. Irodalmi áttekintés. *Magy. Állatorv. Lapja* 133, 195-199. **IF: 0.3***

30. Balka Gy., Hetyei Cs., **Jakab Cs.** (2011): Házimacska liliommérgezése. Esetismertetés. Magy. Állatorv. Lapja 133, 290-294. **IF: 0.3***
31. Szabára Á., **Jakab Cs.**, Mándoki M., Gál J. (2011): Nyelvgyulladás dzsungáriai törpehőrcsögbe (*Phodopus sungorus*). Patológiai eset ismertetése. Magy. Állatorv. Lapja 133, 295-298. **IF: 0.3***
32. **Jakab Cs.**, Kutasi P., Dunay M.P. (2011): Kutyák száj- és garatüregi daganatainak gyakorisága-retrospektív vizsgálata. Magy. Állatorv. Lapja 133, 353-364. **IF: 0.3***
33. **Jakab Cs.**, Gyöngy F., Mándoki M., Majoros G. (2011): Setariosis okozta hashártyagyulladás és helyi perineuritis szarvasmarhában. Esetismertetés Magy. Állatorv. Lapja 133, 387-395. **IF: 0.3***
34. Bálint K., Balogh L., Pöstényi Z., Kovács H.V., Polyák A., **Jakab Cs.**, Thuróczy J., Kollár E., Müller L., Andócs G., Jánoki G., Jánoki Gy., Szász A. (2011): A kutyák malignus melanomájának diagnosztikai és terápiás kérései. 2. rész. Magy. Állatorv. Lapja 133, 424-431. **IF: 0.3***
35. **Jakab Cs.**, Mándoki M., Szabára Á., Kollár E., Thuróczy J. (2011): Faggyúmirigy irányú differenciálódást mutató komplex emlőmirigy-carcinoma cocker spaniel kutyában. Kórszövettani esetismertetés. *Mammary complex carcinoma with sebaceous differentiation in a Cocker Spaniel. Histopathological case report.* Magy. Állatorv. Lapja 133, 481-488. **IF: 0.3***
36. **Jakab Cs.**, Mándoki M., Kutasi P., Dunay Miklós P., Németh T. (2011): Garatüregi nyeles angiofibrolipoma Magyar vizslában. Esetismertetés Magy. Állatorv. Lapja 133, 533-539. **IF: 0.3***
37. Csébi P., Balogh L., **Jakab Cs.**, Ipolyi T., Molnár P., Arany Tóth A. (2011): Intracranialis meningeoma macskában. Klinikopatológiai esetismertetés Magy. Állatorv. Lapja 133, 727-734. **IF: 0.3***
38. Hajdú P., Nagy B., Gál J., **Jakab Cs.** (2012): Generalizált áttétet képező, elsődleges méhmyxosarcoma esete házinyúlban. Magy. Állatorv. Lapja 134, 89-96. **IF: 0.3***

Acta Veterinaria Hungarica

39. Rita G., Petrási Zs., Hevesi Á., **Jakab Cs.**, Vajda Zs., Gobner P., Repa I. (2006): Magnetic resonance imaging technique for the examination of canine mammary tumours. *Acta Vet. Hung.* 54, 143-159. **IF: 0.541***
40. Gál J. **Jakab Cs.**, Balogh B., Tóth T., Farkas B. (2007): First occurrence of periosteal chondroma (juxtacortical chondroma) in *Uromastyx Maliensis* (Reptilia:Sauria: Agamidae) *Acta Vet. Hung.* 55, 327-331. **IF: 0.474***
41. Csébi P., **Jakab Cs.**, Jánosi K., Sellyei B., Ipolyi T., Szabó Z., Arany T.A., Németh T. (2010): Vertebral osteomyelitis and meningomyelitis caused by *Pasteurella canis* in a dog – Clinicopathological case report. *Acta Vet. Hung.* 58, 413-421. **IF: 1.264***
42. Becskei Zs., Aleksic-Kovačević S., Rusvai M., Balka Gy., **Jakab Cs.**, Petrović T., Knežević M. (2010): Distribution of porcine circovirus 2 Cap antigen in the lymphoid tissue of pigs affected by postweaning multisystemic wasting syndrome. *Acta Vet. Hung.* 58, 483-498. **IF: 1.264***

43. Sterczer Á., Németh T., Mándoki M., Gálfi P., **Jakab Cs.** (2011): A case of synchronous hepatocellular carcinoma and aortic body chemodectoma in a dog. Acta Vet. Hung. 59, 115-123. **IF: 1.264***
44. Balka Gy., **Jakab Cs.**, Szabó J. (2011): Endometrial adenoacanthoma in a dog. Acta Vet. Hung. 59, 225-236. **IF: 1.264***
45. Demeter Z., Palade E.A., Balogh É., **Jakab Cs.**, Farkas R., Tánczos B., Hornok S. (2011): First report on small babesia-like morphology of *Babesia canis*. Acta Vet. Hung. 59, 427-432. **IF: 1.264***
46. **Jakab Cs.**, Balka Gy. (2012): First occurrence of a malignant collision skin tumour with malignant melanoma and anaplastic sarcoma components in a dog. Acta Vet. Hung. 60. (Közlésre elfogadva) **IF: 1.264***

Egyéb külföldi cikkek

47. Andócs G., Helmu R., Balogh L., Fonyad L., **Jakab Cs.**, Szasz A. (2009): Strong synergy of heat and modulated electromagnetic field in tumor cell killing. Strahlentherap. Onkol. 185, 120-126. **IF: 3.35***
48. Palade E.A., Kisary J., Benyeda Zs., Mándoki M., Balka Gy., **Jakab Cs.**, Végh B., Demeter Z., Rusvai M. (2011): Naturally occurring parvoviral infection in Hungarian broiler flocks. Avian Pathol. 40, 191-197. **IF: 1.967***
49. Erzsébet P.-G., Edina Cs.-N., Krisztina Sz., **Csaba J.**, Péter G. (2011): Acute oxidative stress affects IL-8 and TNF- α expression in IPEC-J2 porcine epithelial cells. Inflamm. (Közlésre elfogadva) **IF: 1.77***
50. A. Jerzsele, K. Szeker, R. Csizinszky, **Cs. Jakab**, J J. Mallo, P. Galfi (2011): Efficacy of protected sodium butyrate, protected essential oils, their combination and *B. amyloliquefaciens* spore suspension against artificially induced necrotic enteritis in broilers. Poultry Science, (Közlésre elfogadva) **IF: 1.582***

IF: 29.182

Össz IF: 34.446+ 29.182 = 63.628

Köszönetnyilvánítás

Tudományos munkám anyagi és infrastrukturális feltételeinek maradéktalan biztosításában, valamint a Tanszékünkön tapasztalható kollegiális, baráti légkör megteremtéséért szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek, Prof. Rusvai Miklós tanszékvezetőnek.

Köszönettel tartozom Dr. Halász Judit human patológus kolléganőnek, aki 2008-ban javasolta, hogy végezsek immunhisztokémiai vizsgálatokat az akkori SOTE II. számú Pathologiai Intézetének Immunhisztokémiai Laboratóriumában validált, a kutatásaikban bevált, humanizált anti-claudin ellenanyagokkal, kutyákból származó emlőmirigy daganatokban.

Köszönöm Prof. Schaff Zsuzsának, Dr. Kulka Janinának és Dr. Kiss Andrásnak, hogy a Semmelweis Egyetem II. számú Pathologiai Intézetében lehetőséget biztosítottak számomra, a SZIE ÁOTK Kórbonctani és Igazságügyi Állatorvostani Tanszék konvencionális paraffinos blokkokban archivált, kutyákból származó tumoros mintáinak immunhisztokémiai vizsgálataira.

Köszönöm Pop Renáta szövettani asszisztens lelkiismeretes, megbízható munkáját.

Külön köszönöm türelmét, fáradozásait Pekár Magdolna szövettani asszisztensnek, aki az immunhisztokémiai metszetek elkészítésének fázisaiban nyújtott kiemelkedő segítséget.

Köszönöm Prof. Vetési Ferencnek, témabizottságom tagjának, hogy a Kórbonctani és Igazságügyi Állatorvostani Tanszékre kerülésemtől kezdve pártolta és segítette munkámat.

Külön köszönöm továbbá kollégáimnak, Dr. Mándoki Mírának, Dr. Palade Alinának, Dr. Gál Jánosnak, Dr. Balka Gyulának és Dr. Demeter Zoltánnak hogy a kutatáshoz szükséges mintagyűjtés céljából végzett munkáim során segítettek.

Köszönöm Családom, feleségem, gyermekeim türelmét és azt, hogy támogatásukkal, gondoskodásukkal lehetővé tették számomra, hogy minél több időt és energiát fordíthassak kutatásaimra.

Köszönöm Szüleim állatorvosi pályám kezdetétől tanusított, erőteljes támogatását.