

## **RÉSZLETES BESZÁMOLÓ**

A pályázatban szereplő tervezett feladatokat a pályázatban megfogalmazott célkitűzéseknek megfelelően végeztük.

### **CÉLKITŰZÉS 1. AZ IN VITRO VIZSGÁLATOK ELVÉGZÉSÉHEZ MEGFELELŐ SZÁMÚ VÉRMINA GYŰJTÉS**

***Feladat 1.1. A vérbank folyamatos kiegészítése az újonnan diagnosztizált betegek vérmintáival.***

A pályázat beadása óta 21 új HANO-s beteget diagnosztizáltunk, így jelenleg 160 HANO-s beteget gondozunk, akiknek a diagnózist követően, illetve a nyomonkövető vizitek során eltett vérmintái rendelkezésünkre állnak. Minden betegről folyamatosan tovább gyűjtünk szérum, EDTA-plazma és citrát-plazma, valamint DNS mintákat.

***Feladat 1.2. HANO-C1-INH-s betegek roham alatti vérmintáinak gyűjtése legalább 50 roham kapcsán***

A pályázat beadása óta az ödémás rohamok során 187 új vérmintát gyűjtöttünk.

***Feladat 1.3. Korban és nemben egyeztetett 110 egészséges kontroll egyén vérmintáinak gyűjtése, illetve a meglévő vérbank kiegészítése.***

A pályázat beadása óta összesen 217 egészséges egyéntől gyűjtöttünk szérum, EDTA-plazma és citrát-plazma vérmintákat.

### **CÉLKITŰZÉS 2.: A HANO-S BETEGEK VÉRMINÁIBAN AZ ENDOTHÉL FUNKCIÓRA, KOMPLEMENT-, ÉS VÉRALVADÁSI RENDSZERRE JELLEMZŐ LABORATÓRIUMI PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA**

***Feladat 2.1. Az endothel sejtek funkciójára jellemző paraméterek: sE-Selectin, VWF koncentráció és kollagénkötő kapacitás, ET-1, ADM, AVP, ANP vizsgálata 100 HANO-s***

***beteg rohammentes plazmájában és 111 kontrollként szereplő egészséges egyén plazmájában.***

Megmértük 49 HANO-s beteg rohammentes időszakból származó és 50 egészséges kontroll egyén mintáiban a szolubilis E-selectin (sE-selectin), endothelin-1, von Willebrand faktor (VWF:Ag) szinteket és ez utóbbinak a kollagénkötő aktivitását (VWF:CBA). Azt találtuk, hogy az emelkedett sE-selectin szinten kívül nem térnek el a HANO-s és az egészséges egyének endothel funkciós paramétereit. Ez az eredmény a Journal of Clinical Immunology-ban publikálásra került.

*Czúcz J, Schaffer G, Csuka D, Walentin S, Kunde J, Prohászka Z, Farkas H, Cervenak L. Endothelial cell function in patients with hereditary angioedema: elevated soluble E-selectin level during inter-attack periods. J Clin Immunol. 2012. PubMed PMID: 22009003. Impakt faktor: 3.382*

Összehasonlítottuk 100 HANO-s rohammentes mintájában és 111 egészséges egyénben a VWF: Ag, VWF:CBA és az sE-selectin szinteket, ezzel kibővítve az előzőleg már leközölt összehasonlítás eredményeit. Azt találtuk, hogy a kibővített vizsgálatban ugyanúgy megfigyelhető a betegekben a sE-selectin szint emelkedése, ezen kívül még szignifikánsan magasabb volt a VWF:CBA szintjük is.

Az értónus szabályozásában és az érpálya sértetlenségének megőrzésében részvevő vazoaktív peptidek (pl.: endotelin-1 (ET-1), adrenomedullin (ADM), atriális natriuretikus peptid (ANP) és arginin vasopressin (AVP) szintjét vizsgáltuk 100 HANO-s beteg és 111 egészséges kontroll személy plazmaiban. Az ANP szintje csökkent a HANO-s betegek rohammentes időszakból származó mintáiban, az ADM, ET-1 és az AVP szintje viszont nem mutatott eltérést az egészséges kontrollokban mért szintektől.

A témában két cikket írtunk, elbírálásuk folyamatban van az alábbi újságokban:

*Erika Kajdácsi MSc, Péter K. Jani PhD, Dorottya Csuka PhD, Lilian Ágnes Varga PhD, Zoltán Prohászka MD, DSc, Henriette Farkas MD, DSc, László Cervenak PhD. Novel vasoregulatory aspects of hereditary angioedema: the role of arginine vasopressin, adrenomedullin and endothelin-1 című cikkünket a Journal of Clinical Immunology-ban elfogadták publikációra. Impakt faktor: 3.184*

a másik cikk “*Atrial natriuretic peptide as a novel biomarker of hereditary angioedema*” - Journal of Allergy and Clinical Immunology elbírálása folyamatban van.

***Feladat 2.2. Komplement aktivációra jellemző paraméterek: funkcionális C1-INH, C5a (kereskedelmi ELISA), C4, C1rC1sC1-inh, C3bBbP, SC5b-9 (in-house ELISA) vizsgálata 110 HANO-s beteg rohammentes plazmájában és 110 kontrollként szereplő egészséges egyén plazmájában.***

A funkcionális C1-INH szint és a C4 koncentráció a C1-INH hiányos állapotnak megfelelően a betegekben szignifikánsan csökkent szintet mutatott a kontrollokhoz képest. A klasszikus komplement aktivációs út első lépésének terméke, a C1rC1sC1inh szint viszont jelentősen emelkedett (kb. 7-szerese) volt a betegekben a kontrollokban mért szintekhez képest ( $p < 0,0001$ ). Ugyancsak a C1-INH általi szabályozás elégtelenségére utalt az, hogy a betegekben a C4 hasításakor keletkező C4a szintet is mintegy 1,5-szeresen magasabbnak találtuk a kontroll egyének plazmájában mért értékekhez viszonyítva ( $p = 0,02$ ). A komplement kaszkád további lépéseinél (C3bBbP, C3a, SC5b-9) alig tudtunk komplement aktivációs termékeket kimutatni, ami azt jelenti, hogy a HANO-s betegekre ugyanúgy nem jellemző intenzív komplement aktiváció, mint ahogyan az egészségesekre sem. Szignifikáns különbséget sem találtunk a betegek és kontrollok között, kivéve a terminális aktivációs út utolsó lépésénél detektálható SC5b-9 szint esetében, amely a betegekben valamivel alacsonyabb volt, mint a kontrollokban ( $p < 0,0001$ ). Ez utóbbinak azonban aligha lehet lényeges patofiziológiai jelentősége. Összességében tehát elmondható, hogy a klasszikus út aktiválódik HANO-ban, de a C3 centrális komponensnél, ahol az alternatív út aktivációjának bekapcsolódásával jelentős felerősödés következhetne be (amennyiben kedvezőek lennének a körülmények), már teljesen elakad. A tünetmentes HANO-s betegekre jellemző átlagos C1rC1sC1-INH szint szignifikánsan korrelált a vizsgált 5 egymást követő évben tapasztalt átlagos rohamszámmal ( $r = 0,352$ ,  $p < 0,001$ ), ugyanakkor a C3bBbP és SC5b-9 szintekkel nem találtunk ilyen összefüggést. Az eredményeket a rohamban mért komplement szintek eredményeivel (2.4/B feladat) együtt publikáljuk, kézirat beadása folyamatban van.

***Feladat 2.3. A koagulációs rendszer aktivációjára jellemző paraméterek: F1+2 és D-dimer (kereskedelmi ELISA) vizsgálata 110 HANO-s beteg rohammentes plazmájában és 110 kontrollként szereplő egészséges egyén plazmájában.***

A tervezett prothrombin fragmentum 1+2, D-dimer mérésen túl további további 9 koagulációs és fibrinolitikus paramétert (XI és XII Faktor, C1-inhibitor funkcionális aktivitás, , plazminogen, plazminogen aktivátor inhibitor-1 [PAI-1], trombin-anti-trombin III [TAT] komplex, fibrinogen koncentráció, valamint prothrombin idő és aPTT) vizsgálatunk kereskedelmi kittel. 38 beteg 62 ödemás rohamában és rohamon kívüli (tünetmentes) periódusban levett vérmintájában valamint korban, nemben illesztett 40 egészséges kontroll egyén vérmintájában végeztük el a méréseket. Összehasonlítva az egészséges egyénekkel szignifikánsan magasabb FXI and FXII aktivitást ( $p=0.0006$ ,  $p=0.005$ ), valamint D-dimer ( $p<0.0001$ ), protrombin fragmentum 1+2 ( $p<0.0001$ ), and TAT ( $p=0.0303$ ) szintet találtunk a HANO-s betegek tünetmentes időszakban levett vérmintáiban. Az eredményeket a rohamos és rohammentes mintákban mért koagulációs és fibrinolitikus paraméterekkel együtt publikáltuk.

*Csuka D, Veszeli N, Imreh É, Zotter Z, Skopál J, Prohászka Z, Varga L, Farkas H.*

*Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2015 Oct 9;10:132. doi: 10.1186/s13023-015-0351-5. PubMed PMID: 26452350; PubMed Central PMCID: PMC4600308. Impakt faktor: 3.358*

***Feladat 2.4. Az endothel sejtek funkciójára jellemző paramétereket sE-Selectin, VWF koncentráció és kollagénekötő kapacitás, ET-1, ADM, AVP, ANP C1-INH funkcionális aktivitás, C4, C5a, C1rC1sC1-inh, C3bBbP, SC5b-9, F1+2 és D-dimer meghatározása a HANO-C1-INH-s betegek rohamban levett vérmintájában.***

*A/ Az endothel sejtek funkciójára jellemző paramétereket sE-Selectin, VWF koncentráció és kollagénekötő kapacitás, ET-1, ADM, AVP, ANP meghatározása a HANO-C1-INH-s betegek rohamban levett vérmintájában.*

18 HANO-s beteg rohammentes időszakból származó mintáit hasonlítottuk össze saját roham alatt levett mintáikkal. Mind a négy általunk vizsgált endothel marker (vWF:Ag, vWF:CBA, E-selectin, ET-1) szintje szignifikánsan megemelkedett a betegek roham alatt levett vérmintáiban mérve. Fontos megemlíteni, hogy az endothel funkciózavar kifejezettebb a nem

dohányzó betegek körében. Egy adott beteg több rohamát vizsgálva az endothel sejt biomarkerek hasonló változást mutattak. Ezzel szemben különböző betegek rohamaiban a biomarker mintázat heterogén volt.

18 HANO-s beteg rohamon kívüli és roham alatt vett mintáit hasonlítottuk össze. A HANO-s betegek rohamos és rohammentes mintáit összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy az ET-1 és az ADM és az AVP szint megemelkedett. Ebben az összehasonlításban nem tapasztaltunk változást az ANP szintekben. Az eredményeket a *Journal of Allergy Clinical Immunology*-ban publikáltuk.

*Kajdácsi E, Jani PK, Csuka D, Varga LÁ, Prohászka Z, Farkas H, Cervenak L. Endothelial cell activation during edematous attacks of hereditary angioedema types I and II. J Allergy Clin Immunol. 2014 Jun;133(6):1686-91. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1072. Epub 2014 Feb 9. PubMed PMID: 24522092. Impakt faktor: 11.476*

A témában két további cikket írtunk,

*Erika Kajdácsi MSc, Péter K. Jani PhD, Dorottya Csuka PhD, Lilian Ágnes Varga PhD, Zoltán Prohászka MD, DSc, Henriette Farkas MD, DSc, László Cervenak PhD. Novel vasoregulatory aspects of hereditary angioedema: the role of arginine vasopressin, adrenomedullin and endothelin-1 című cikkünket a Journal of Clinical Immunology-ban elfogadták publikációra (Impakt faktor: 3.184)*

a másik cikk “*Atrial natriuretic peptide as a novel biomarker of hereditary angioedema*” - Journal of Allergy and Clinical Immunology elbírálása folyamatban van.

### ***B/ C1-INH funkcionális aktivitás, C4, C5a, C1rC1sC1-inh, C3bBbP, SC5b-9***

Vizsgálatunkba 21 HANO I és 6 HANO II típusú beteget vontunk be, akiktől rendelkezésünkre állt 39 rohammentes minta (évi kontroll vizit alkalmával levett) és 65 rohamos minta (roham során, a C1-INH koncentrációt beadása előtt levett). A kontroll csoportot 24 egészséges egyén alkotta. A komplement paraméterek szintjét házi ELISA és RID módszerekkel (C1rC1sC1-INH, C3bBbP, SC5b-9, C1q, C4, C1-INH, I-faktor, B-faktor), illetve kereskedelmi kitékkel (C1-INH aktivitás, C4a, C4d, C3a) határoztuk meg. Bár HANO-ban jellemzően magas a C1rC1sC1-INH szint, amint az a kontrollokkal való összevetésből is kiderül, továbbá ez a paraméter korrelál a betegség súlyosságával, roham során a marker

szintje nem emelkedik tovább. A C4a és C4d szintek tekintetében sem találtunk különbséget a tünetmentes és a rohamos állapot között, ugyanakkor szignifikánsan csökkent C3a ( $p=0,0048$ ), C3bBbP ( $p=0,018$ ) és SC5b-9 ( $p=0,044$ ) szinteket tapasztaltunk rohamos mintákban. A várakozással ellentétben a funkcionális C1-INH szint emelkedett a rohamok során (mely elsősorban a HANO I típusú betegekre jellemző), míg a többi natív komplement fehérje szintje nem változott. A funkcionális C1-INH szint emelkedése a rohamok során elsősorban a folyamatosan danazol profilaxisban részesülő betegek esetében volt jellemző, a másik alcsoportban nem emelkedett. Bár a C1-INH koncentráció nem emelkedett roham alatt, korrelált a funkcionális C1-INH szinttel ( $r= 0,4786$ ,  $p=0,0021$ ). Az eltérő lokalizációjú rohamokban mért komplement paramétereket vizsgálva a funkcionális C1-INH szint a perifériás rohamok során mutatott emelkedést, míg a C1rC1sC1-INH szint a szubmukózát érintő rohamok során emelkedett a tünetmentes állapothoz képest.

Az eredményeket konferenciákon publikáltuk, kézirat beadására a meglepő eredmények (rohamok során észlelt funkcionális C1-INH szint emelkedése) megerősítése és magyarázata után fog sor kerülni.

*Lilian A. Varga, Dorottya Csuka, George Füst, Zsuzsanna Zotter, Erika Szabó, Ibolya Czaller, Henriette Farkas Functional C1-inhibitor level increases during attacks of hereditary angioedema. Immunobiology 217 (2012) 1129–1222. Abstr.124.*

*Dorottya Csuka, PhD, Zsuzsanna Kelemen, MD, Lilian Varga, PhD, George Füst, MD, PhD, DSc, and Henriette Farkas, III, MD, PhD, DSc. Differences of Complement Activation Profile between Type I and Type II of Hereditary Angioedema Due to C1-inhibitor Deficiency. 2012 World Allergy Organization S162. Abstr. 458.*

***A komplement rendszer aktivációjának vizsgálatát kiegészítettük a fikolinok és a társuló szerin proteázok funkciójának vizsgálatával, dán kollégákkal együttműködve.***

Vizsgálatunkba 35 HANO-s beteget vontunk be, akik 112 alkalommal súlyos ödémás rohamokat éltek át. A rohamok során, illetve a tünetmentes időszakban gyűjtött mintákban meghatároztuk a fikolin-2, fikolin-3, fikolin-3/MASP-2 komplex, C1-INH, C4, C4d és C3a szinteket, valamint a fikolin-3 által közvetített lektin út aktiválódás (F3-TCC) mértékét.

A fikolin-3/MASP-2 komplex szintje emelkedett volt ( $p=0,0224$ ), ugyanakkor a F3-TCC mértéke csökkent volt ( $p=0,0002$ ) a rohamok során, a tünetmentes időszakhoz képest. A

tünetmentes időszakban szignifikáns korrelációt tapasztaltunk a F3-TCC mértéke és a fikolin-3 (R=0,2778, p=,0022), C1-INH (R=0,3152, p=0,0006), és C4 (R=0,5307, p<0,0001) szintek között. Rohamok során a fikolin-3/MASP-2 komplex szintje szignifikánsan korrelált a fikolin-3 (R=0,5319, p=0,0025), C1-INH (R=0,5391, p=0,0066) és C3a (R=-0,4981, p=0,0096) szintekkel. A fikolin-3/MASP-2 komplex szintje stabilnak bizonyult ugyanazon betegek négy egymást követő évben gyűjtött mintáiban (p=0,8614).Az eredményeket a *Molecular Immunology*-ban, a *Journal of Allergy and Clinical Immunology*-ban és a *Journal of Immunology*-ban publikáltuk.

*Csuka D, Munthe-Fog L, Skjoedt MO, Kocsis A, Zotter Z, Gál P, Varga L, Farkas H, Füst G, Garred P. The role of ficolins and MASPs in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Mol Immunol. 2013 Jul;54(3-4):271-7. doi: 10.1016/j.molimm.2012.12.015. Impakt faktor: 3.003*

*Csuka D, Munthe-Fog L, Hein E, Zotter Z, Prohászka Z, Farkas H, Varga L, Garred P. Activation of the ficolin-lectin pathway during attacks of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2014 Dec;134(6):1388-1393.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.030. Epub 2014 Jul 16. PubMed PMID: 25042985. Impakt faktor: 11.476*

*Hansen CB, Csuka D, Munthe-Fog L, Varga L, Farkas H, Hansen KM, Koch C, Skjødt K, Garred P, Skjoedt MO. The Levels of the Lectin Pathway Serine Protease MASP-1 and Its Complex Formation with C1 Inhibitor Are Linked to the Severity of Hereditary Angioedema. J Immunol. 2015 Oct 15;195(8):3596-604. doi: 10.4049/jimmunol.1402838. Epub 2015 Sep 14. PubMed PMID: 26371246. Impakt faktor: 4.922*

*C/ F1+2 és D-dimer meghatározása a HANO-s betegek rohamban levett vérmintájában.*

Összehasonlítva a tünetmentes periódusból származó vérmintákban mért paramétereket a roham alatt mért értékekkel azt találtuk, roham alatt a FXII (p=0,0315) and C1-INH aktivitás (p=0,0002), valamint a D-dimer (p<0,0001), protrombin fragmentum 1+2 (p=0,0005) és a TAT (p=0,0028) koncentráció szignifikánsan nőtt a roham alatt. PAI szint (p=0,0076), protrombin idő (p=0,0026), és az aPTT (p=0,0096) szignifikánsan csökkent az ödémás roham alatt összehasonlítva a tünetmentes időszakban levett vérmintában mért értékekkel. A C1-INH és a FXII aktivitás, valamint a D-dimer szint szignifikánsan emelkedett volt azokban a rohamokban, amelyek multilokalizációsak voltak (összehasonlítva az egy testrészt érintő

rohammal), valamint azokban az esetekben, amikor a roham a szubkután szöveteket érintette (szemben a szubmukózus lokalizációval). Az eredményeket az *Orphanet Journal of Rare Disease*-ban publikáltuk.

*Csuka D, Veszeli N, Imreh É, Zotter Z, Skopál J, Prohászka Z, Varga L, Farkas H. Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2015 Oct 9;10:132. doi: 10.1186/s13023-015-0351-5. PubMed PMID: 26452350; PubMed Central PMCID: PMC4600308. Impakt faktor: 3.358*

### **CÉLKITŰZÉS 3.: A HANO-C1-INH-S BETEGEKBEN AZ ENDOTHÉL SEJTEK FUNKCIÓJÁNAK IN VIVO VIZSGÁLATA FMD ALKALMAZÁSÁVAL.**

Eddigi vizsgálatainkkal az angioneurotikus ödéma C1-INH hiányában kialakult, hereditér formájában határoztuk meg a betegek szív- és érrendszeri veszélyeztetettségének mértékét és non-invazív módszerekkel határoztunk meg jellemző paramétereket.

Vizsgálatunk két nagyobb részre osztható: a beteg endothel-funkciójának meghatározása, valamint echocardiográfiás vizsgálat a szív működésének leírására.

Az endothel működésének vizsgálatát fiatal, kardiovaszkuláris betegségekből nem szenvedő HANO-s betegeken határoztuk meg. Ezeket a paramétereket egészséges, valamint magas koleszterinszintű kontrollok adataival hasonlítottuk össze. Az endothel működését ultrahangos módszerrel, FMD (flow mediated dilatation = véráramlás okozta tágulás) vizsgálattal határoztuk meg. Értékeljük a vizsgált emberek azon laboratóriumi paramétereit, melyek befolyásolhatják az érfal működését (koleszterin, triglicerid, vércukor). Figyelembe vettük az ismert szív- és érrendszeri veszélyeztető tényező, a dohányzás hatását is.

33 HANO-s beteg metabolikus státuszra vonatkozó laboratóriumi leleteit valamint FMD értékeit hasonlítottuk össze egészséges kontroll személyekkel. A betegeket danazol szedő és nem szedő csoportra osztottuk. 13 beteg szedett danazol legalább 7 évig. 20 beteg nem kapott anabolikus szteroid profilaxist. A BMI, az össz- és LDL koleszterinszintje szignifikánsan emelkedett, a HDL szintje szignifikánsan csökkent volt a danazol szedő csoportban a nem kezelt betegekkkel összehasonlítva. A danazol szedő betegek BMI értéke szignifikánsan magasabb a kontrollok BMI értékénél. Az FMD értékek nem voltak



emelkedettek a danazollal kezelt betegekben (9.02%) összehasonlítva a nem kezelt csoporttal (10.04%), illetve nem volt szignifikáns különbség a HANO-s betegek és a kontrollok FMD értéke között.

Az előzetes eredményeket a 8th C1 Inhibitor Deficiency Workshop-on és Magyar Immunológiai Társaság XL. Vándorgyűlésén poszter formájában bemutattuk be. Az eredmények publikálásra kész állapotban vannak.

*Zsuzsa Nébenführer, Erika Szabó, Katalin Keltai, András Zsáry, Dorottya Csuka, Zsuzsanna Zotter, Lilian Varga, László Cervenak, Henriette Farkas. Flow-mediated dilation: assessment of endothelial cell function in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. The Journal of Angioedema Vol. 1, Issue 1, 2013.*

Nagyobb HANO-s betegcsoporton (összesen 77 betegen) végeztünk bővebb szív- és érrendszeri vizsgálatot a betegek szokásos éves kontrollja alkalmával. A rendszeresen kontroll során meghatározott kardiovaszkuláris laboratóriumi paraméterek mellett a szív diasztolés funkcióját vizsgáltuk echocardiográfiás jellemzők (mitrális beáramlás E/A értéke, szöveti Doppler sebességek) segítségével. EKG vizsgálat során a morfológiai eltérések mellett meghatároztuk a görbén mérhető időintervallumokat (PQ, QRS, QT). 30 beteg vérnyomását a karon és a lábon is mértük és meghatároztuk a boka-kar indexet. A kapott eredmények értékelésénél figyelembe vettük a betegek egy részénél ismert magasvérnyomás-betegséget, a dohányzás, valamint a betegek által szedett, a koleszterinszintre befolyással bíró terápiák fennállását.

Ezen eredmények statisztikai értékelése folyamatban van.

***Folytattuk a HANO-s betegek klinikai adatainak elemzését, és az adatok értékelését, amelyek a laboratóriumi munkához és az elemzésekhez adtak megfelelő háttérrel.***

Ezekből több publikáció is megjelent, amelyeket az alábbiakban sorolunk fel (az OTKA támogatást mindegyikben feltüntettük) :

1. *Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabó E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Füst G, Harmat G. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. J Allergy Clin Immunol. 2012 PubMed PMID: 23063583. Impakt faktor: 12.047*

2. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, Jakab L, Varga L, Harmat G, Karádi I. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey. *Allergy*. 2012. PubMed PMID: 23025435. Impakt faktor: 5.883
3. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Varga L, Füst G. Prophylactic therapy in children with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 PubMed PMID: 23014586. Impakt faktor: 12.047
4. Bors A, Csuka D, Varga L, Farkas H, Tordai A, Füst G, Szilagyi A. Less severe clinical manifestations in patients with hereditary angioedema with missense CIINH gene mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 PubMed PMID: 23265861. Impakt faktor: 12.047
5. Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, Fust G, Varga L, Farkas H. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Mar 28;9:44. doi: 10.1186/1750-1172-9-44. PubMed PMID: 24678771; PubMed Central PMCID: PMC3977696. Impakt faktor: 3.358
6. Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, Varga L, Farkas H. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec 5;9:205. doi: 10.1186/s13023-014-0205-6. PubMed PMID: 25475444; PubMed Central PMCID: PMC4268897. Impakt faktor: 3.358
7. Veszeli N, Csuka D, Zotter Z, Imreh É, Józsi M, Benedek S, Varga L, Farkas H. Neutrophil activation during attacks in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Dec 10;10(1):156. doi: 10.1186/s13023-015-0374-y. PubMed PMID: 26654922; PubMed Central PMCID: PMC4674948. Impakt faktor: 3.358