

1. Bevezetés

A daganatos halálozás szinte kizárólag az áttétképzés következménye¹. A metasztatikus kaszkád folyamatának sikeres végrehajtásához a tumorok beereződésén felül elengedhetetlen a tumorsejtek letapadási-, mátrixbontó- és migrációs képessége²⁻⁴. A tumorsejtek motilitásának szabályozásában különböző kis G-fehérjék vesznek részt. A Rho GTP-ázok családjába tartozó Rac1, RhoA és cdc42 molekulák az aktin filamentumok kialakulása, polimerizációja-depolimerizációja révén kulcsfontosságú szerepet töltenek be a tumorok morfogenezise, sejtadhéziója és migrációja során⁵⁻⁷.

Ugyanakkor számos klinikai és kísérletes megfigyelés bizonyítja, hogy a nem megfelelő oxigénellátás (szöveti hypoxia) és az anaemia csökkenti az életminőséget és a kezelés kedvezőtlen kimenetelét is okozhatja, ugyanis a kevésbé oxigenizált tumorszövetek kisebb mértékben érzékenyek a sugárkezelésre és a kemoterápiára, valamint a rosszabb oxigénellátottság növeli az áttétképzés valószínűségét. A hypoxia egyik fő szabályozója a hypoxia-indukált faktor-1 alfa (HIF-1 α), amely alacsony oxigén-ellátottságú szöveti területeken aktiválódik. Normoxiás körülmények között a molekula ubiquitinálódik, és folyamatosan lebomlik. A szövetek oxigénhiányos állapota esetén azonban a HIF-1 α nem kerül degradációra, stabilizálódik, így képes bejutni a sejtmagba, ahol a HIF-1 β alegységgel heterodimer transzkripciós egységet alkotva számos gén aktivációját segíti elő (EPO, EPOR, VEGF, VEGFR, EGFR, NOS2, IGF-2, glükóz metabolizmus génjei, stb)⁸⁻⁹.

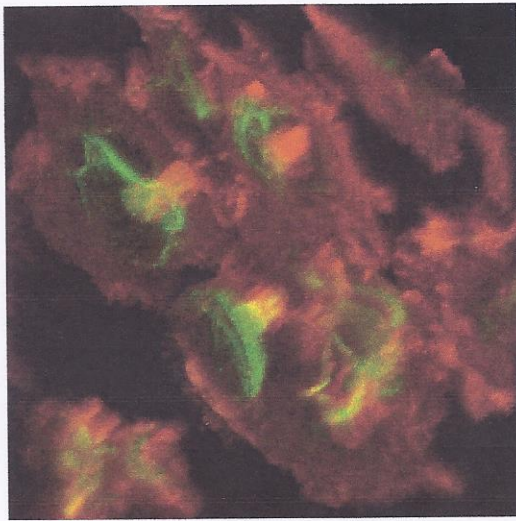
Azonban arról kevés információnk volt eddig (az is csak normál sejtekben), hogy a hypoxia (vagy a HIF-aktivitás) hogyan befolyásolja a kis G-fehérjék működését, ezáltal potenciálisan a sejtek motilitási képességét¹⁰. Ezért a jelen pályázat célkitűzése az volt, hogy megvizsgáljuk (1) a hypoxia hatását a kis G-fehérjék aktivitására és ezáltal a sejtek mozgására különböző szöveti eredetű tumorsejtekben *in vitro* körülmények között, valamint (2) *in vivo* kísérletes tumormodellekben és (3) humán tumormintákban.

2. Az elért eredmények bemutatása

2.1. Humán tumorsejt mozgásának modellezése 3D rendszerben.

Egy korábbi posztdoktori OTKA pályázat befejezéseként alapkutató vizsgálatokat végeztünk a sejtek mozgásának leírására HT1080 fibrosarcoma tumorsejteken. Kettős immuofluoreszcens jelölési technikákat használva megállapítottuk, hogy az aktinfilamentumok és a mikrotubulusok szorosan együtt haladtak a sejtmozgás alatt, ugyanakkor az intermedier filamentumok (a vimentint vizsgálva) valószínűleg az aktinhoz kötöttek, viszont a vezető él és a mikrofilamentumok frontja mögött, jól elkülöníthetően haladt a migráció során a sejtmaggal. Az **1. ábrán** konfokális mikroszkóppal készített képen látható, hogy a Boyden-kamra pórusán áthaladó sejtek vezető élén aktint találtuk, melyet tőle kissé elkülönülten a pórusba nyúló vimentinszálak követtek, körbefonva a sejtmagot. A felvétel konfokális mikroszkóppal HT1080 sejtekről készült, a felszeletelt síkokat egymásra vetítettük, és 45° dőlésszögben mutatjuk.

1. *Ábra. Vimentin és aktin jelölés mozgó tumorsejtben.*



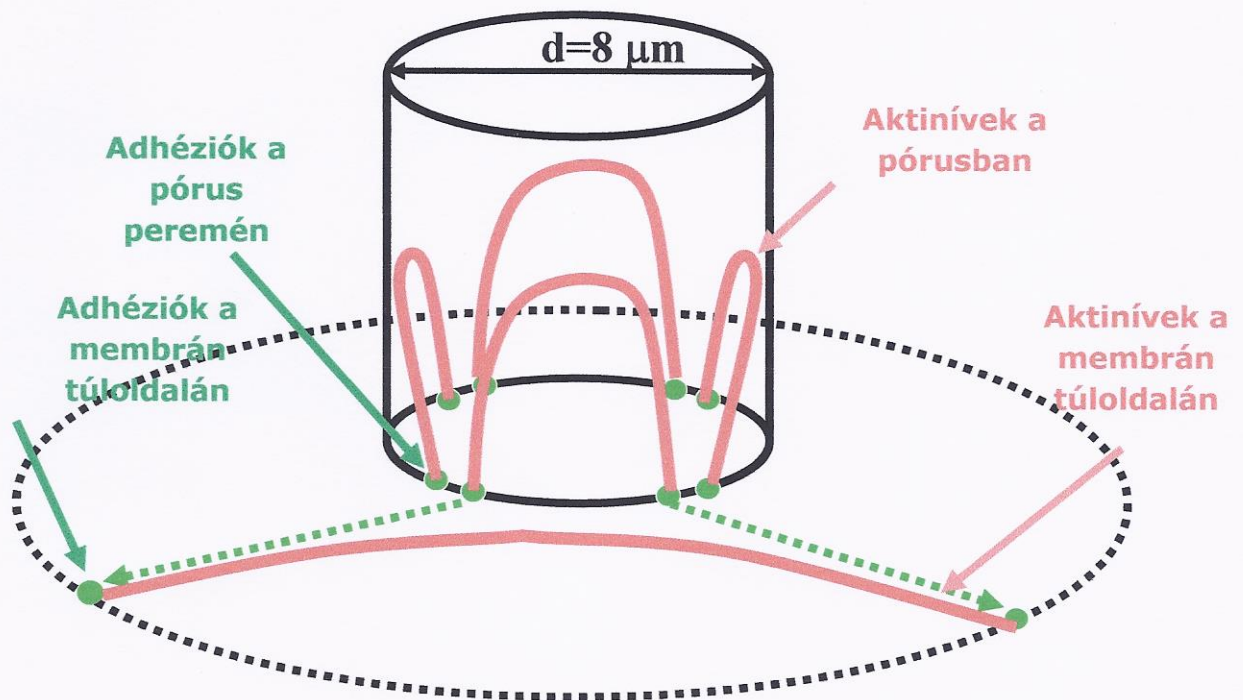
A mikrofilamentum- és a mikrotubulus-rendszer kapcsoltságára korábbi irodalmi adatok is utaltak. Mindkét citoszkéletális elem intenzív dinamikával rendelkezik, és fontos feladatuk van a sejtek polaritásának kialakításában, valamint a sejtek alakjának módosításában. Vizsgálatainkban 2D migráció során tubulin jelöléssel azt találtuk, hogy a mikrotubulusok a mozgó tumorsejtben valóban a félkör alakú vezető él felé irányultak. A sejt széléig kizárólag a sejt hátsó részének két oldalán futottak ki (**2. ábra**). Szerepük valószínűleg a már szükségtelen adhéziók végső felszedésében, megszüntetésében áll.

2. *ábra. Mikrotubulus-rendszer migráló fibrosarcoma tumorsejtben.*



A kísérletes eredményeink alapján egy modellt állítottunk fel a 3D mozgás során tapasztalható adhéziós plakkok és a különböző filamentrendszer dinamikájáról (**3. Ábra**). Három dimenzióban az aktinszálak a letapadási pontokhoz kapcsolódtak, a pórus belsejében csak a plazmamembrán alatt voltak megtalálhatóak, a migráció ideje, és a kiterülés folyamata alatt is. A póruson keresztüli migráció után a sejtek újból kiterültek, a folyamat a már korábban jól jellemzett 2D rendszernek megfelelően zajlik. Eredményeinket a *Cell Adhesion and Migration* folyóiratban (IF. 4.505) publikáltuk¹¹.

3. ábra: HT1080 tumorsejtek mozgásának 3D modellje.

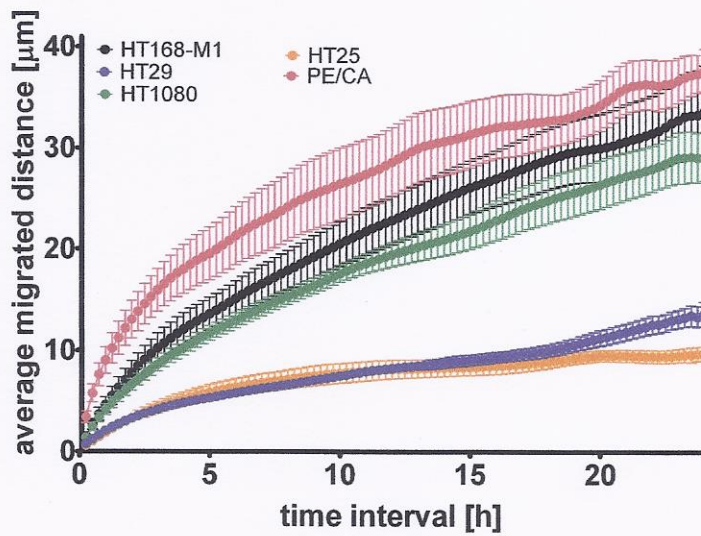


2.2. A hypoxia hatása humán daganatsejtek migrációjára és áttétképzésére.

A hypoxiás körülmények fenntartásához a pályázat elején beszereztünk egy hypoxia kamrát (Billups-Rothenberg MC-101), és megszerveztük a megfelelő gázkeverékek folyamatos ellátását (Messer). A videómikroszkópos mérésekhez szintén szükséges volt a hypoxiás körülmények biztosításának megoldása, amelyben nem csak a légkör állandó gázeloszlását kellett biztosítani, hanem a gázcserét, valamint a hőmérséklet és a páratartalom szabályozását is. Vizsgálatainkba humán melanóma (HT168-M1), vastagbél- (HT25 és HT29), fej-nyaki laphámrák (PE/CA-PJ15) és fibroszarkóma (HT1080) sejtvonalak vontunk be. A hypoxia kialakításához a sejteket 5% és 1% oxigént és 5% CO_2 -t tartalmazó nitrogén gázban inkubáltuk a hypoxia kamrában 72 órán át. Ezt követően *in vitro* proliferációs- (MTT- és SRB-tesztek), valamint módosított Boyden-kamrával és videómikroszkópiával migrációs teszteket végeztünk a sejtekkel.

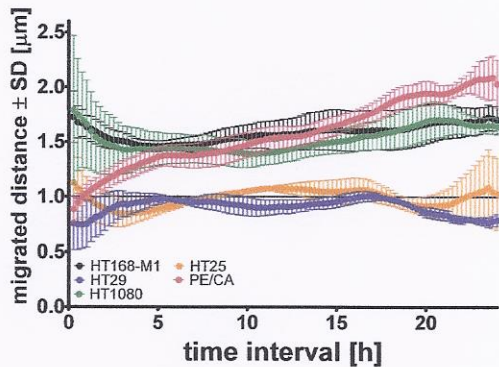
Videómikroszkópiás vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy a sejteknek eltérő az alap motilitási aktivitása (4. ábra). A colon carcinoma sejtek alig mozognak, míg a három másik vizsgált sejtvonal kifejezett mozgási készséggel rendelkezik. A további vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a hypoxia is eltérően hat a sejtek mozgási képességére. A sejteket 24 órát normoxiás körülmények között tartottuk, majd 72 órára lecseréltük a gázkeveréket csökkentett oxigén tartalmú gázra. Azok a sejtek, amelyek magasabb alap mozgási készséggel rendelkeztek, azoknak fokozódott a mozgási aktivitása a hypoxiás (5 és 1%-os oxigén koncentráció) körülmények között, míg az alacsony motilitási képességgel rendelkező sejtek esetében nem volt megfigyelhető az aktivitás fokozódása (5. ábra, Az ábrán az „1” érték jelenti a normoxiás motilitási képességgel megegyező mozgási aktivitást). Ezeket az eredményeket megerősítettük a Boyden-kamrás vizsgálatainkkal is.

4. ábra. A vizsgált tumorsejtek alap motilitási képessége.

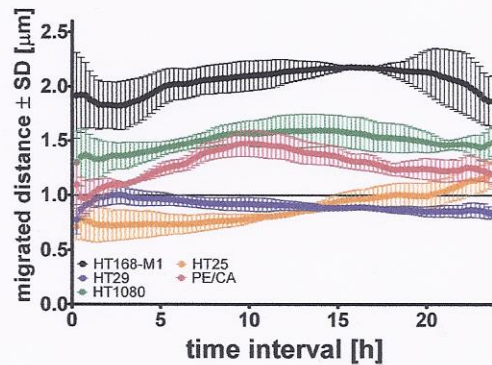


5. ábra. A hypoxia hatása (a: 5%, b: 1% O₂ koncentráció) a sejtek motilitásának változására

a



b



A hypoxia a tumorsejtek proliferációját is különböző mértékben befolyásolta, de a változások a HT1080 sejtvonalat leszámítva nem voltak szignifikánsak. (1. Táblázat).

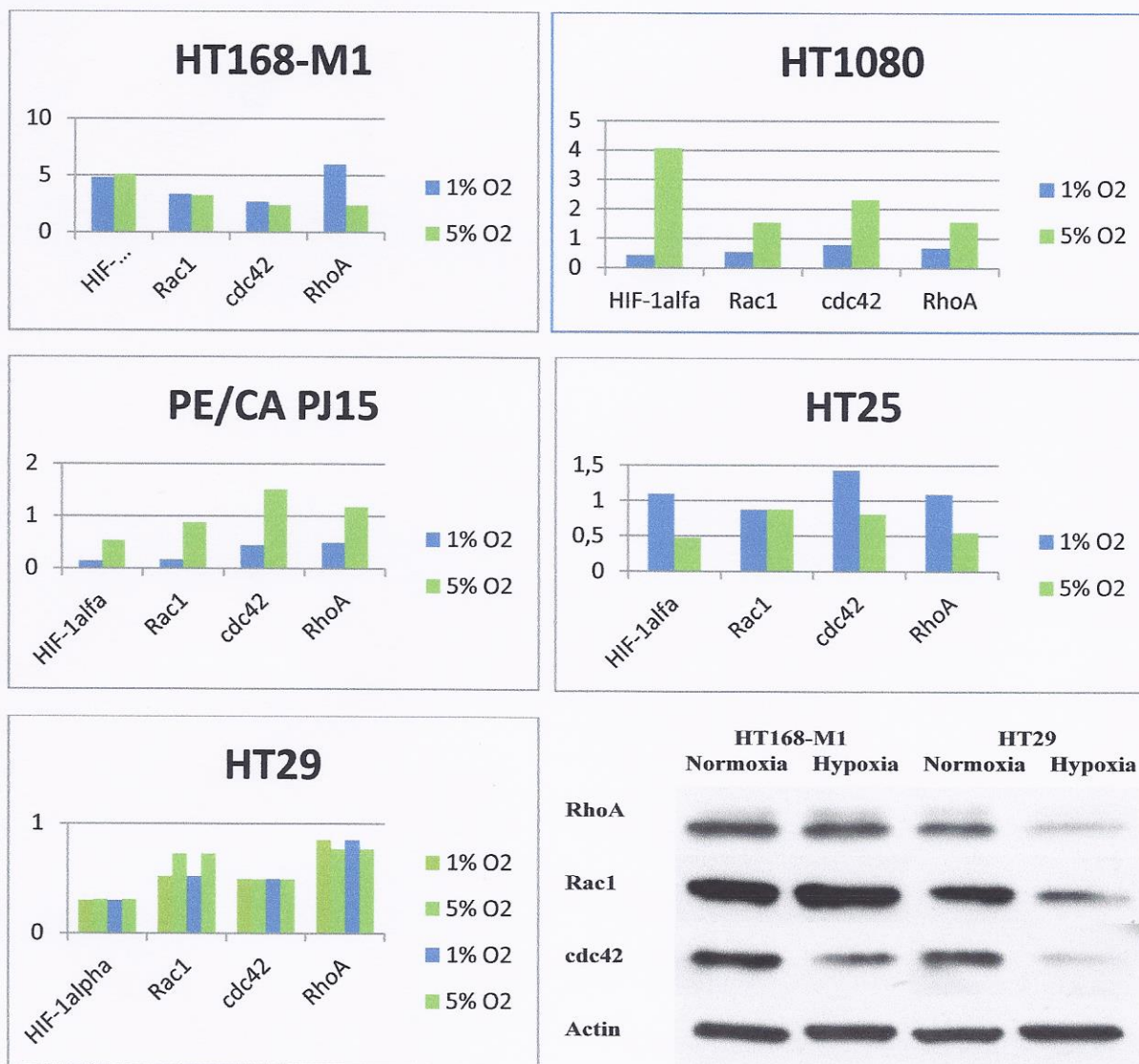
1. Táblázat. A hypoxia hatása a tumorsejtek in vitro proliferációjára.

Sejtvonal	5% oxigén koncentráció	1% oxigén koncentráció
HT168-M1	121 ± 4,9	110 ± 1,4
HT1080	154 ± 16,9	65 ± 16,5
HT25	126 ± 8,4	107 ± 5,6
HT29	88 ± 6,2	66 ± 16,9
PE/CA PJ15	107 ± 2,7	106 ± 5,3

Meghatároztuk, hogy a kis-G fehérjék milyen expressziós változást mutatnak mind RNS, mind fehérje szinten a hypoxia hatására, valamint a RhoA aktivitást hypoxiás körülmények

között. Azt tapasztaltuk, hogy a jobban migráló sejtekben a kis-G fehérjék mennyisége általában emelkedik a hypoxia hatására, valamint a RhoA aktivitása is fokozódik, ugyanakkor a kevésbé motilis sejtekben csökkenést tapasztaltunk. Ráadásul még a HIF1 α génexpressziója is csökkent ezekben a sejtekben a hypoxia hatására (6. ábra, 2. Táblázat).

6. ábra. A HIF1 α és a kis-G fehérjék expressziójának változása hypoxiában („1” a normoxiás expressziós szint)

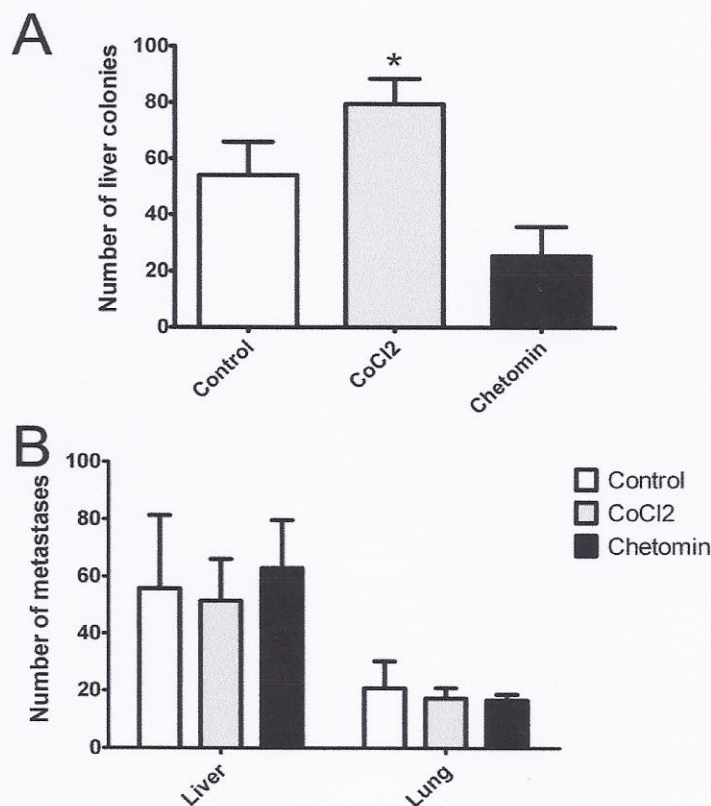


2. Táblázat. A hypoxia hatása a tumorsejtek RhoA aktivitására.

Sejtvonal	5% oxigén koncentráció	1% oxigén koncentráció
HT168-M1	150,47 \pm 1,9	130,83 \pm 1,0
HT1080	171,7 \pm 10,2	100,25 \pm 0,4
HT25	119,8 \pm 21,2	95,05 \pm 9,5
HT29	77,44 \pm 4,2	75,8 \pm 7,8
PE/CA PJ15	104,83 \pm 1,6	112 \pm 5,7

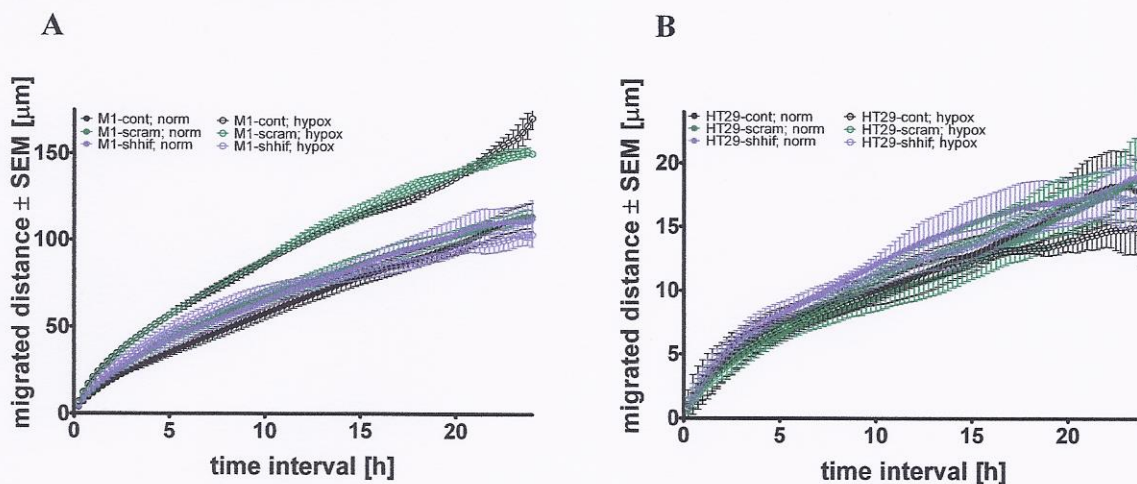
A munka további szakaszában két olyan vonalat választottunk a vizsgált tumorsejtvonalak közül, ahol az egyikben magas az alap motilitási képesség (HT168-M1), míg a másikban alacsony (HT29, kiemelések vastagon a táblázatokban). A HT168-M1 sejtvonal esetében a hypoxia jelentősen növelte a motilitási képességét, mind a Boyden-kamrás, mind a videómikroszkópos rendszerben. Ezzel párhuzamosan emelkedett a HIF-1 α és a vizsgált kis G-fehérjék génexpressziója is mindkét hypoxiás körülmény hatására. Ráadásul, *in vivo* áttétképzési kísérletekben a mesterséges hypoxia (CoCl₂-aktiváció) fokozta az áttétképzést is, míg csökkent a HIF-gátló (chetomin) hatására (7. ábra). Ugyanakkor az *in vitro* rendszerben nagyon kis mértékben migráló HT29 humán colon carcinoma sejtek mozgása tulajdonképpen nem változott a hypoxia hatására, csökkent a HIF1 α és a vizsgált kis G-fehérjék génexpressziója és a RhoA aktivitása, és ezzel jól korrelálva az *in vivo* kísérletekben sem mutatkozott különbség a tüdő-, és a májjátétek számában a hypoxiás rendszerben (7. ábra).

7. ábra. A hypoxia és a HIF gátlás hatása HT168-M1 (A) és HT29 (B) sejtek *in vivo* metasztatizálására.

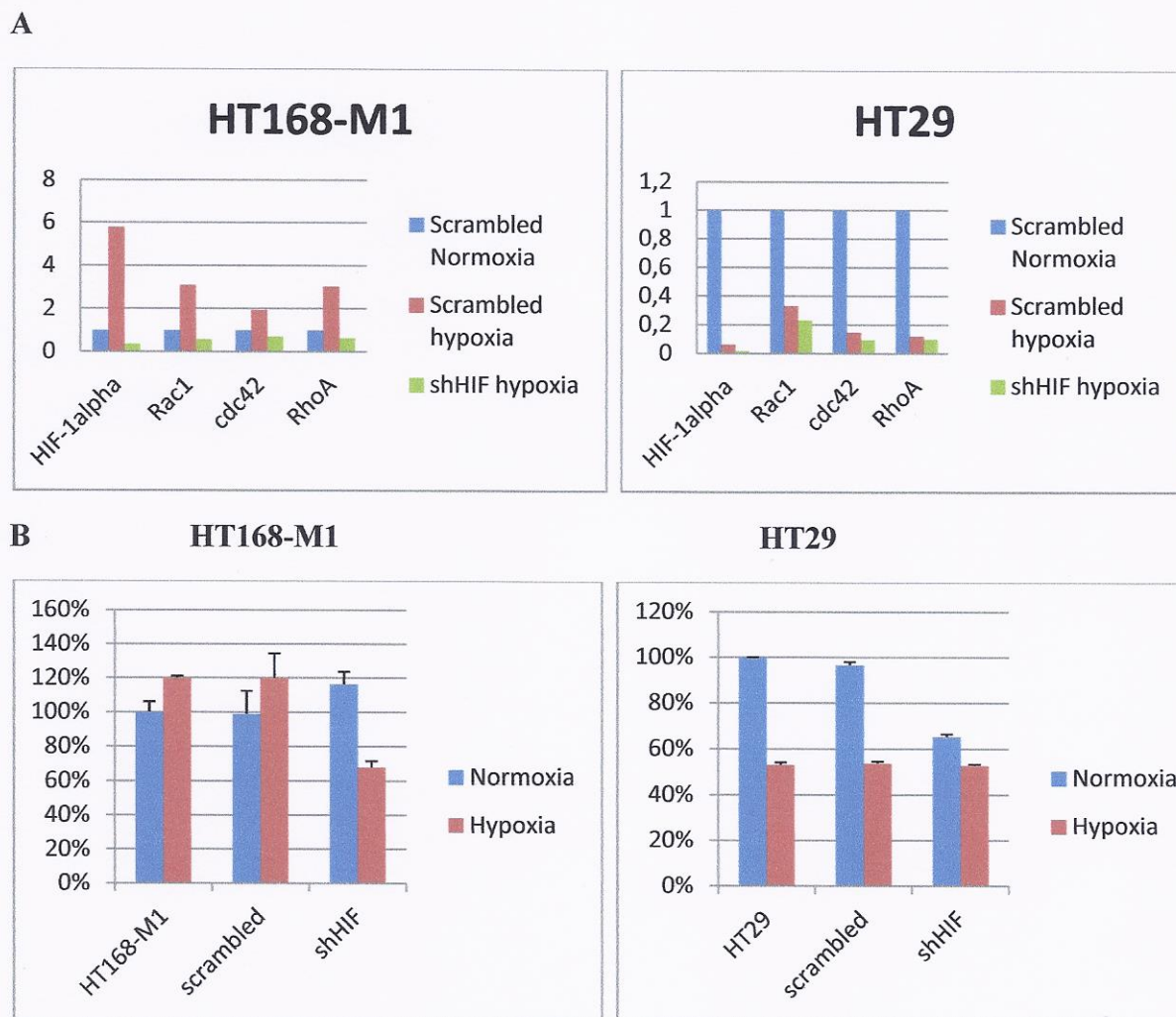


A munka folytatásaként, hogy bizonyítsuk a HIF1 α szerepét a kis-G fehérjék aktivitásában és ezáltal a migrációban-áttétképzésben, géncsökkentés technikát alkalmazva csökkentettük a két tumorsejtben a HIF1 α expresszióját. A vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a géncsökkentés önmagában nem változtatta meg a tumorsejtek mozgási aktivitását, ugyanakkor a korábban megfigyelt fokozódás a HT168-M1 sejtek esetében a hypoxia hatására a géncsökkentett vonalban nem volt kimutatható (8. ábra). Sőt, a kis G-fehérjék expressziójában és a RhoA aktivitásában megfigyelt változások is gátlhatóak voltak ebben a sejtvonalban a géncsökkentéssel (9. ábra). Ugyanakkor a HT29 sejtvonal esetében nem volt kimutatható változás a géncsökkentés hatására.

8. ábra. A HIF gén csendesítésének hatása HT168-M1 (A) és HT29 (B) sejtek motilitására hypoxiában

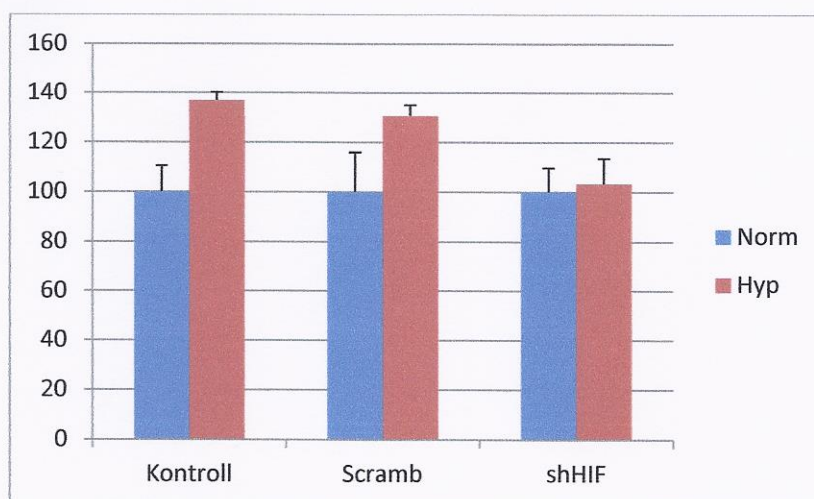


9. ábra. A HIF gén csendesítésének hatása a kis-G fehérjék expressziójára (A) és a RhoA aktivitására HT168-M1 és HT29 sejtekben



A HT168-M1 sejtvonal esetében, ahol a hypoxia mimikálása fokozta az *in vivo* áttétképzést, a géncsendesítés után azt tapasztaltuk, hogy ez a fokozódás elmarad a hypoxia hatására (10. ábra). Mindez azt bizonyítja, hogy a HIF1 α valóban szerepet játszik a tumorsejtek mozgásának és ezáltal a metasztatizálásának szabályozásában is, azonban ezt nem minden sejtben teszi egyformán.

10. ábra. A HIF1 α gén csendesítésének hatása a HT168-M1 sejtek metasztatizálására hypoxia indukálása mellett



Összességében a kapott eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a hypoxia hatással van a tumorsejtek *in vitro* motilitási képességére, valamint *in vivo* metasztatizálására. Azonban ez a hatás nem minden sejtvonal esetében egyforma mértékű és irányú, ezért nem lehet egyértelmű következtetést levonni a csökkent oxigéntartalom és a sejtválaszok megnyilvánulása között.

Eredményeinkről az elkészült publikáció bírálat alatt van a *Cancer Research* folyóiratban.

2.3. A hypoxia korrekciója és a HIF által szabályozott molekulák vizsgálata humán tüdődaganatokban

Korábbi, OTKA által támogatott vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy több irodalmi adattal ellentétben a hypoxia szabályozása alatt álló EPO receptor expressziója kísérletes daganatsejteken nem befolyásolja a tumorok proliferációját. Ráadásul, az exogén EPO kezelés jelentősen javítja a kemoterápiás szerek hatékonyságát kísérletes tumorokban, mivel fokozza az intratumorális erek méretét, ezáltal a daganatszövet perfúzióját. Mostani vizsgálatainkban humán tüdő adenocarcinóma mintákban megállapítottuk, hogy a normál szövethez képest magasabb EPOR expressziót mutató daganatos betegek túlélése szignifikánsabb jobb, mint a csökkent EPOR szintet mutató betegeké¹².

A tüdődaganatok esetében a pályázat keretében kerestük a lehetséges kapcsolatot a kis-G fehérjék és a HIF1 α génexpressziója és a metasztatikus kialakulása között. Ezért 65 beteg mintáit vizsgáltuk, amit úgy osztottunk két csoportra, hogy a primer diagnózis után mennyi időn belül jelentek meg áttétek a betegeken. Molekuláris biológiai vizsgálataink azt

mutatják, hogy a tüdőrákok esetében a Rac mRNS szintje lehet egyfajta prediktív markere a metasztázisok gyors kialakulásának. A többi vizsgált gén esetében nem találtunk korrelációt. Jelenleg folyik még a colon rákok és a melanóma anyagok hasonló feldolgozása is.

Szintén tüdőrák mintákon vizsgáltuk a HIF-által szabályozott apelin molekula szerepét a tumor-indukálta neoangiogenezisben. Megállapítottuk, hogy az apelinnek hatása van a nyirokerek proliferációjára is, ráadásul humán minták elemzése azt mutatta, hogy az apelin receptor expressziója összefügg a daganatok nyirokerezettségével és a nyirokcsomó áttétek kialakulásával¹³.

2.4. A hypoxiára adott egyik válasz, az angiogenezis vizsgálata kísérletes daganatokban

A hypoxiára adott egyik legfontosabb válasz az angiogenezis indukálása. A jelen pályázat egyik résztvevőjének laboratóriumában a pályázatunk keretében vizsgáltuk az angiogenezis sajátosságait különböző kísérletes metasztázis-modellekben. Megállapítottuk, hogy a különböző szöveti eredetű daganatok (melanóma, colon carcinoma, fibrosarcoma) tüdőmetasztázisaiban ugyan kissé eltérő módon, de egységesen érinckorporációval zajlik az áttétek beereződése¹⁴. Ez azt jelenti, hogy a daganatáttétek a már meglévő érhálózatot használják a növekedésük fenntartására, új erek képződése minimális. Ez különösen azért fontos megfigyelés, mert az antiangiogén terápia megválasztásánál fontos tudni, hogy az adott daganatban van-e ér endoteliális sejtsztódás, ami gátlása abban az esetben, amikor a daganat az ereket pl. érinckorporációval képi, nagy valószínűséggel hatástalan lesz.

2.5. Anti-angiogén terápia szerek kimutatása daganatmintákban MALDI spektroszkópiával

Kollaborációs partnereinkkel közösen egy új területen kezdtünk kutatásokba. A daganatellenes szerek hatástalansága gyakran azon is múlik, hogy a hatóanyagok nem megfelelő mennyiségben jutnak el a daganatsejtekhez. Azonban a szerek kimutatása bármiféle detektálható jelölés nélkül nem egyszerű. Ezért új kutatási irányként elkezdtük annak a lehetőségét vizsgálni, hogy MALDI tömegspektroszkópiával ki lehet-e mutatni antiangiogén szereket kísérletes daganatokban. Az első kísérleti eredmények igen biztatóak, mivel sikerült a Sunitinibet (orális tirozin-kináz gátló) kimutatni a kísérletes daganatokban, ráadásul metszeteken a lokalizációját is meg lehetett állapítani a tumorszöveten belül. Ez azért fontos, mert a hypoxiás területek jelölésével megállapítható, hogy a daganatellenes hatóanyagok elérik-e az alacsonyabb oxigénellátottságú tumorterületeket is. Ezek az új eredmények nagyon biztatóak, és jövőbeni kutatási témák elindítását alapozták meg.^{15,16}

2.6. HIF által szabályozott molekulák szerepe fej-nyaki daganatokban

Fej-nyaki daganatokban a hypoxia önálló prognosztikus marker. Jelen pályázat keretében vizsgáltuk a HIF által szabályozott epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) és a daganatok progressziójának lehetséges kapcsolatát. Az EGFR szignál több ponton kapcsolódik a HIF jelátvitellel, ami felveti a kétféle útvonal együttes gátlásának lehetőségét. Eredményeink azt mutatták, hogy ebben a lokalizációban sem az EGFR, sem a legfőbb jelátviteli molekulája a Ras oncogén nem hordozza a klasszikus, más lokalizációkban leírt mutációkat. Az EGFR esetében azonban a betegek egy jelentős részében volt kimutatható az extracelluláris domén nagy szakaszának hiánya (vIII mutáció), amely az antitest-terápia rezisztenciáját okozhatja. Ezt kísérletesen be is bizonyítottuk: a vIII mutáns sejtvonal rezisztens az antitest-terápiára, ezért az ilyen tumoroknál más terápia útvonalak (pl. anti-HIF) keresése elengedhetetlen¹⁷.

A tumorsejtek migrációjában és ezáltal a metasztatizálásában is elengedhetetlen a különböző sejtkapcsoló molekulák megfelelő dinamikája. A fej-nyaki daganatok esetében vizsgáltuk egy sejtkapcsoló molekulacsalád, a claudinok szerepét humán mintákban. Ezek a molekulák fontos szerepet töltenek be a sejtek egymás közötti kapcsolatainak kialakításában, amelyek megváltoznak a hypoxia hatására, valamint a sejtek mozgása/metasztatizálása közben. Azt tapasztaltuk, hogy több claudin expresszója nem különbözik a normál hámszövet képest (claudin 3, 4, 8, 10), azonban a claudin 1 és 7 expressziója szignifikánsan magasabb a tumorokban. Az igazán érdekes eredmény az, hogy a claudin 2 expressziója szignifikánsan csökkent a tumorok esetében, ami ráadásul korrelál a tumorok progressziójával, a rosszabb túléléssel¹⁸.

2.7. A pályázat témájával szorosan nem összefüggő egyéb eredmények

A pályázat futamideje alatt több olyan párhuzamos kutatás is folyt, amelyekben a pályázat végrehajtása során is alkalmazott vizsgálati technikák és módszerek kerültek alkalmazásra. Így vizsgáltuk a hypoxia által befolyásolt sugárkezelés érzékenyíthetőségét prosztata tumor¹⁹ és mesothelioma modellekben²⁰, a vese proximális tubulusaiban a Ca²⁺-szignált ischemia utáni reperfüzióban²¹, valamint új megállapításokat tettünk a melanóma progressziója és terápia-rezisztenciája területén^{22,23}.

Publikációk (kiemelve a pályázat keretében készült cikkek)

¹ Poste, G., Fidler, I.J.: The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature* 283: 139-146. 1980.

² Liotta, L.A., Rao, C.N., Barsky, S.H.: Tumor invasion and extracellular matrix. *Lab. Invest.* 49: 636-649. 1983.

³ Stossel, T.P.: On the crawling of animal cells. *Science* 260: 1086-1094. 1993.

⁴ Bray, G., White, J.G.: Cortical flow in animal cells. *Science* 239: 883-888. 1988.

⁵ Ridley, A. J. Rho family proteins: coordinating cell responses. *Trends Cell Biol.* 11, 471-477. 2001.

⁶ van Aelst, L. and D'Souza-Schorey, C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev.* 11, 2295-2322. 1997.

⁷ Hall, A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science* 279, 509-514. 1998.

⁸ Wenger, R.H. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. *FASEB J.*, 16, 1151-1162. 2002.

⁹ Wang, G.L., Jiang, B.H., Rue, E.A., Semenza, G.L. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 90, 4304-4308. 1993.

¹⁰ Beata Wojciak-Stothard, Lillian Yen Fen Tsang, and Sheila G. Haworth. Rac and Rho play opposing roles in the regulation of hypoxia/reoxygenation-induced permeability changes in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288: L749-L760, 2005.

¹¹ **Tóvári J, Futosi K, Bartal A, Tátrai E, Gacs A, Kenessey I, Paku S. Boyden chamber-based method for characterizing the distribution of adhesions and cytoskeletal structure in HT1080 fibrosarcoma cells. *Cell Adh Migr* 8(5): 509-16. 2014. IF.: 4.505.**

¹² **Rózsás A, Berta J, Rojkó L, Horváth LZ, Keszthelyi M, Kenessey I, László V, Berger W, Grusch M, Hoda MA, Török S, Klepetko W, Rényi-Vámos F, Hegedűs B, Döme B, Tóvári J. Erythropoietin receptor expression is a potential prognostic factor in human lung adenocarcinoma. *PLoS One* 14;8(10): e77459. 2013. IF.: 3.730.**

- ¹³ Berta J, Hoda MA, Laszlo V, Rozsas A, Garay T, Torok S, Grusch M, Berger W, Paku S, Renyi-Vamos F, Masri B, Tovari J, Groger M, Klepetko W, Hegedus B, Dome B. Apelin promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis. *Oncotarget* 30;5(12): 4426-37. 2014. IF.: 6.636.
- ¹⁴ Szabo V, Bugyik E, Dezso K, Ecker N, Nagy P, Timar J, Tovari J, Laszlo V, Bridgeman VL, Wan E, Frenzas S, Vermeulen PB, Reynolds AR, Dome B, Paku S. Mechanism of tumour vascularization in experimental lung metastases. *J Pathol* 235(3): 384-96. 2015. IF.: 7.429.
- ¹⁵ Connell JJ, Sugihara Y, Török S, Döme B, Tóvári J, Fehniger TE, Marko-Varga G, Végvári Á. Localization of sunitinib in in vivo animal and in vitro experimental models by MALDI mass spectrometry imaging. *Anal Bioanal Chem* 407(8): 2245-53. 2015. IF.: 3.436.
- ¹⁶ Torok S, Vegvari A, Rezeli M, Fehniger TE, Tovari J, Paku S, Laszlo V, Hegedus B, Rozsas A, Dome B, Marko-Varga G. Localization of sunitinib, its metabolites and its target receptors in tumour-bearing mice: a MALDI-MS imaging study. *Br J Pharmacol* 172(4): 1148-63. 2015. IF.: 4.842.
- ¹⁷ Szabó B, Nelhubel GA, Kárpáti A, Kenessey I, Jóri B, Székely C, Peták I, Lotz G, Hegedus Z, Hegedus B, Füle T, Döme B, Tímár J, Tóvári J. Clinical significance of genetic alterations and expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 47(6): 487-96. 2011. IF.: 2.871.
- ¹⁸ Nelhübel GA, Károly B, Szabó B, Lotz G, Kiss A, Tóvári J, Kenessey I. The prognostic role of claudins in head and neck squamous cell carcinomas. *Pathol Oncol Res* 20(1): 99-106. 2014. IF.: 1.555.
- ¹⁹ Lövey J, Nie D, Tóvári J, Kenessey I, Tímár J, Kandouz M, Honn KV. Radiosensitivity of human prostate cancer cells can be modulated by inhibition of 12-lipoxygenase. *Cancer Let.* 28;335(2): 495-501. 2013. IF.: 4.258.
- ²⁰ Schelch K, Hoda MA, Klikovits T, Münzker J, Ghanim B, Wagner C, Garay T, Laszlo V, Setinek U, Dome B, Filipits M, Pirker C, Heffeter P, Selzer E, Tovari J, Torok S, Kenessey I, Holzmann K, Grasl-Kraupp B, Marian B, Klepetko W, Berger W, Hegedus B, Grusch M. Fibroblast growth factor receptor inhibition is active against mesothelioma and synergizes with radio- and chemotherapy. *Am J Respir Crit Care Me.* 190(7): 763-72. 2014. IF.: 11.986.
- ²¹ Szebényi K, Füredi A, Kolacsek O, Csohány R, Prókai Á, Kis-Petik K, Szabó A, Bősze Z, Bender B, Tóvári J, Enyedi Á, Orbán TI, Apáti Á, Sarkadi B. Visualization of Calcium Dynamics in Kidney Proximal Tubules. *J Am Soc Nephrol* Mar 18. pii: ASN.2014070705. 2015. IF.: 9.466.
- ²² Garay T, Kenessey I, Molnár E, Juhász É, Réti A, László V, Rózsás A, Dobos J, Döme B, Berger W, Klepetko W, Tóvári J, Tímár J, Hegedus B. Prenylation inhibition-induced cell death in melanoma: reduced sensitivity in BRAF mutant/PTEN wild-type melanoma cells. *PLoS One* 10(2): e0117021. 2015. IF.: 3.534.
- ²³ Dobos J, Mohos A, Tóvári J, Rásó E, Lőrincz T, Zádori G, Tímár J, Ladányi A. Sex-dependent liver colonization of human melanoma in SCID mice--role of host defense mechanisms. *Clin Exp Metastasis.* 30(4): 497-506. 2013. IF.: 3.520.