

A mikro környezet szerepe a hám eredetű daganatok progressziójában

Doktori tézisek

Fullár Alexandra

Semmelweis Egyetem
Patológiai Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kovalszky Ilona, D.Sc., egyetemi tanár
Konzulens: Dr. Dudás József, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Répássy Gábor, D.Sc., egyetemi tanár
Dr. Balázs Margit, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szalai Csaba, D.Sc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Réz Gábor, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Joó József Gábor, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2015

1. BEVEZETÉS

A rosszindulatú daganat egy összetett, heterogén rendszer, melynek kialakulásában az evolúciós és genetikai mutációk halmozódása mellett a daganat mikrokörnyezetének is jelentős szerep jut. A daganatok valódi természetét csak akkor érthetjük meg, ha a tumorsejteket szöveti környezetükkel együtt vizsgáljuk.

A hám eredetű daganatok esetében a fizikai és kémiai karcinogének mellett a vírusok daganatkeltő hatása jelentős. Az általunk vizsgált két hámeredetű daganat - a fejnnyaki és méhnyaki laphámrákok - többségére jellemző valamely magas kockázatú humán papillomavírus fertőzöttség, mint a HPV-16 és HPV-18.

A hám jó vagy rosszindulatú átalakulása szövettanilag jól nyomonkövethető. A dysplasia enyhe formájától a súlyosabb állapotok felé a hám rétegződése felbomlik. A daganatsejtek áttörve a bazális membránt közvetlen kapcsolatba kerülnek a stróma fő alkotóival, a fibroblasztokkal. A strómális fibroblasztok olyan heterogén sejtek összessége, melyek szintetizálják, fenntartják, valamint glikoproteinekből és proteoglikánokból háromdimenziós hálózattá szervezik az extracelluláris mátrixot. A tumorsejtek és fibroblasztok között kialakult dinamikus kapcsolat hatására a fibroblasztok aktiválódnak, tumor-asszociált fibroblasztokká válnak, a tumorsejtek pedig elköteleződnek az invazív állapot felé. Az invazív karcinómák gyakori kísérője a kötőszövetes állomány felszaporodása, melyet részben az aktivált fibroblasztok, részben a daganatsejtek termelnek.

A mátrix metalloproteinázok (MMP-k) fontos szerepet játszanak mind a bazális membrán, mind a stróma extracelluláris mátrixának proteolitikus bontásában, mely folyamat a malignus tumorok metasztatizálásához vezethet. Normál hámokban az amúgy alacsony MMP-7 és MMP-9 expresszió nő a sebgyógyulás és a hámsejtek malignus átalakulása során. A tetraspanin (CD151) köti az MMP-7 előalakját, segítve a mátrix degradációt. Az MMP-k aktivitását endogén inhibitorok, például a szöveti proteázgátló TIMP-ek szabályozzák.

A tumorsejtek áttétképzésük során különféle szöveti struktúrákon haladnak át, útközben a sejt-mátrix adhéziójuk és motilitásuk változik. Utat törnek maguknak a mátrixban és az erek falán keresztül. Ezen események során a sejt-kapcsolatok is

folyamatosan változnak, így a mátrix receptorok, mint az integrinek szerepe kulcsfontosságú. A különböző α és β alegységek összekapcsolódása során létrejött integrinek sejtfelszíni egységeikkel képesek kötni a kollagéneket, laminint, fibronektint, thrombospondint. Fontos receptor funkciót tölt be a CD44 is, mely számos daganattípusban elősegíti a rosszindulatú sejtek növekedését, migrációját és metasztázisát.

A tumorsejtek által termelt növekedési faktorok és citokinek parakrin úton serkentik, vagy gátolják a strómasejteket. Közülük a kettős funkcióval bíró TGF- β 1 tumorszupresszorként gátolja a hámsejtek proliferációját, és apoptózist indukál. Promóter szerepét növekedési faktorként érvényesíti: fokozza a fibroblasztok proliferációját, transzformációjukat myofibroblasztokká, majd azok mátrixtermelését.

2. CÉLKITŰZÉS

Elsődleges célunk a tumorok invazivitását befolyásoló strómális változások feltérképezése volt két, szövettanilag hasonló tulajdonságú, de eltérő lokalizációjú laphám daganatban. Ehhez méhnyakrák (CSCC7) sejteket normál (NF) és daganatos (TF) méhnyaki területről származó fibroblasztokkal, valamint szájüregi laphámrák sejteket (SCC-25) fogból eredetű normál fibroblasztokkal (PDL) tenyésztettük *in vitro* modellrendszerekben. Másodlagos célként az ép és a tumor-asszociált fibroblasztok eltérő működésének bizonyítását tűztük ki. Az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- Milyen eltérések mutatkoznak a bazális membrán és extracelluláris mátrix fehérjék lokalizációja, valamint intenzitása között az ép és daganatos méhnyaki kötőszövetben?
- Milyen expressziós különbségek mutathatók ki a normál és a tumor-asszociált fibroblasztok között?
- A fibroblasztok milyen mértékben befolyásolják a tumorsejtek életképességét és proliferációját?
- Milyen fibroblasztok által termelt faktorok segítik vagy gátolják a daganatok invázióját?
- A két daganattípus inváziós képessége milyen mértékben hasonlít vagy tér el egymástól?

3. MÓDSZEREK

A méhnyaki modellrendszer vizsgálatát a budapesti Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet Molekuláris Diagnosztika laboratóriumában, a fejnyaki témájú vizsgálatokat az innsbrucki Orvosi Egyetem Fül-Orr-Gége Klinikájának Onkológia-Molekuláris biológia laboratóriumában végeztük.

A méhnyaki fibroblasztok egy Wertheim-műtéten átesett beteg méhnyaki kötőszövetéből származnak. A méhnyak tumoros és a tumortól távoli ép területeiről kimetszett szöveti explantátumokat használva fibroblaszt tenyészeteket hoztunk létre. A CSCC7 sejtvonal a leideni, a PDL fibroblasztok a göttingeni egyetemről származnak, míg az SCC-25 laphámrák sejtvonalat vásároltuk.

A méhnyaki modellrendszer esetében kezdetben direkt kokultúra rendszerben vizsgáltuk a fibroblasztok és tumorsejtek közti kölcsönhatást, mely esetben a két sejt között fizikai kontaktus jön létre. Az NF, TF és CSCC7 sejteket, illetve a PDL és SCC-25 sejteket egymástól inzerttel elválasztott indirekt kokultúra rendszerben is tenyésztettük. A méhnyaki modellrendszer esetében a NF és TF az edény alján, a CSCC7 sejtek az inzertekben nőttek, míg a fejnyaki modellrendszer esetében az SCC-25 sejtek az edény alján, a PDL fibroblasztok pedig az inzertben nőttek.

A fejnyaki és méhnyaki modellrendszerekben tumorsejtek és az átalakulás különböző stádiumaiban lévő fibroblasztok közti dinamikus kapcsolatot

- proliferációs (SRB),
- inváziós (inváziós assay),
- migrációs (Boyden-kamra, migrációs assay),
- génexpressziós (qRT-PCR),
- fehérje expressziós (immuncitokémia, immunhisztokémia (TMA), kazeináz zymogram, zselatináz zymogram, Western blot, Dot blot, ELISA) módszerekkel vizsgáltuk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A méhnyaki modellrendszer vizsgálata:

4.1.1. Az extracelluláris mátrixkomponensek változása

A portio vaginalis uteri területéről származó 27 ép és 29 tumoros szöveti paraffinos blokkból szöveti array-t (TMA) állítottunk össze, melyből készült metszeteket SMA, laminin-1, laminin-5 és fibronectin immunhisztokémiai festésekkel vizsgáltuk. Az immunreakciók intenzitáskülönbségeinek statisztikai kiértékelése alapján az ép szövethez képest az SMA immunreakció intenzitása 5,2x-re (Mann Whitney teszt: $p < 0,0001$), a laminin-1 immunreakció 3,8x-re (Mann Whitney teszt: $p < 0,0001$), a fibronectin pedig 1,2x-re (Mann Whitney teszt: $p = 0,0031$) nőtt méhnyakrákban.

4.1.2. Proliferációs vizsgálatok

A fibroblasztokat és tumorsejteket tenyésztése során megfigyeltük, hogy a tumorsejtek jobban szaporodnak a fibroblasztokkal létrehozott direkt kokultúrában, mint monokultúrában.

A proliferációs vizsgálataink azt eredményezték, hogy az NF fibroblasztok proliferációját nem befolyásolta a CSCC7 sejtek kondicionált tápfolyadék, míg a CSCC7 sejtek szignifikánsan gyorsabban (Student-féle t -próba: $p < 0,0001$) proliferáltak az NF kondicionált felülúszójának hatására 96 órával a kitevést követően. A TF vs. CSCC7 kísérlet esetében a kondicionált felülúszók nem befolyásolták szignifikáns mértékben a sejtek proliferációját.

4.1.3. A kokultúra hatására bekövetkező mRNS expressziós változások

Ha a két fibroblaszt monokultúrák eredményeit hasonlítottuk össze, akkor a TF sejtekben a *FNI*, *ITGA3*, *MMP3* és *MMP14* gének expressziója csökkent, míg az *ITGB1*, *ITGB3* és *THBS1* szignifikáns mértékben nőtt NF-hez képest.

Ha a két fibroblaszt kokultúra eredményeit hasonlítottuk össze, akkor a TF/CSCC7 mintákban szignifikánsan csökken az *FNI*, *ITGA3*, *MMP14* és *TIMP1*, míg szignifikánsan nő a *THBS1* szintje

NF/CSCC7-hez képest. A tumorsejt oldalon csupán az *MMP7* szignifikáns expresszióbeli csökkenése jelentős.

4.1.4. A kokultúra hatására bekövetkező fehérje expressziós változások

A dot blot vizsgálataink során a TF sejtek sejt kultúra felülúszójában szignifikánsan több laminin-1, valamint szignifikánsan kevesebb laminin-5, fibronektin, kollagén III, CD44 és TIMP-1 szintet mértünk NF-hez képest. Az NF és CSCC7 sejtek közt létrejövő fizikai kapcsolat jelentős mértékben fokozta a tumorsejtek *MMP-7* termelését. A TF+CSCC7 mintákban szignifikánsan nőtt a laminin-1 és perlecan expresszió, míg szignifikáns mértékben lecsökkent a laminin-5, fibronektin, kollagén III, CD44, *MMP-7* és TIMP-1 szintje az NF+CSCC7 csoporthoz képest. Indirekt kokultúrában a fibroblaszt mintákban a vizsgált fehérjék szintje a kontroll mérések eredményétől alig tért el. Az indirekt sejt kölcsönhatás nem befolyásolta a tumorsejtek fehérjetermelését.

Kazein és zselatináz zymogrammal vizsgáltuk az *MMP-1*, *MMP-2* és *MMP-7* enzimaktivitását sejt kultúra felülúszóból direkt és indirekt kokultúrában. A pro-*MMP-1*-et csak a fibroblasztok termelik, mindkét kokultúras rendszerben a TF fibroblasztokban mértük a legmagasabb fehérjeszintet és a CSCC7 sejtek jelenléte csökkentette az expressziót. A zselatináz zymogramokon az *MMP-2* aktív és inaktív formáját egyaránt detektáltunk. A CSCC7 sejtek által termelt pro-*MMP-7* direkt kokultúrában egyértelműen csak az NF+CSCC7 mintákból volt kimutatható.

Az integrin $\alpha 4$ -et és $\alpha 5$ -öt csak a fibroblasztok, az integrin $\alpha 6$ -ot és $\beta 4$ -et csak a tumorsejtek, az integrin αv -t, $\beta 1$ -et, $\beta 3$ -at és $\beta 5$ -öt mindkét sejt típus expresszálja. A Western blot eredmények is azt mutatták, hogy a fibroblasztok és tumorsejtek közti fizikai kontaktus jobban befolyásolta a sejtek integrin expresszióját, mint az indirekt kokultúra. A TF sejtek jelenléte fokozta a CSCC7 sejtek fibronektin és laminin kötő integrinjeinek termelését.

A pro-*MMP-7* kötő és integrin stabilizáló CD151-et főként a CSCC7 sejtek, de a fibroblasztok is prezentálják felszínükön.

A CD44 membránfehérje vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy mind a fibroblasztok, mind a tumorsejtek termelnek olyan proteázokat, melyek hasítani képesek a fehérjét. A hasítás következtében létrejövő szolubilis forma a tápfolyadékból detektálható minden esetben.

4.1.5. Szabályozó mechanizmusok

A fibroblasztok myofibroblaszttá alakulásában fontos SDF-1 szabályozó szerepét méhnyaki modellrendszerünkben nem tudtuk kimutatni.

A mátrixfehérje termelést befolyásoló aktív TGF- β 1 szintjét felülűszóból ELISA-val vizsgáltuk. Csak a CSCC7 minták tartalmazták az immunreaktív TGF- β 1 fehérjét, expressziója 3,63x-ra nőtt (Mann Whitney teszt: $p < 0,0001$) az NF+CSCC7 direkt kokultúras mintában kontrollhoz képest.

4.1.6. Migráció

A fibroblasztok kondicionált tápfolyadékba nem idézte elő a tumorsejtek migrációját Boyden-kamrában.

A CSCC7 sejtek 25 μ g/ml laminin-1 kemoattraktáns hatására 2,7x (Mann Whitney teszt: $p < 0,0001$) jobban migráltak, mint az azonos koncentrációban használt fibronektinre 24 órás intervallumban.

4.2. A fejnnyaki modellrendszer vizsgálata:

4.2.1. A kokultúra hatására bekövetkező mRNS expressziós változások

A *FNI*, *ITGA4*, *THBS1*, *MMP2*, *MMP3*, *TIMP1* és *TIMP3* génexpressziót csak a fibroblaszt mintákban mértünk, míg az *ITGA6*-ot, *ITGB6*-ot, *CD44*-et, *MMP9*-et és *MMP14*-et csak a tumorsejtek expresszálták.

A PDL fibroblasztok és SCC-25 tumorsejtek kokultúras tenyésztése szignifikánsan növelte az *ITGA5*, *TGFB1*, valamint a vizsgált MMP-k és TIMP-ek génexpresszióját.

4.2.2. A kokultúra hatására bekövetkező fehérje expressziós változások

Paraffinba ágyazott szöveti metszetek fluorescens immunhisztokémiai festésével a CD44 és MMP-9 fehérjék lokalizációját mutattuk ki a tumorsejtek felszínén.

Az mRNS szintű eredményeket megerősítve az MMP-2 fehérje expresszió szignifikánsan nőtt (Mann Whitney teszt: $p < 0,05$) a kokultúrás tenyésztés hatására a fibroblaszt mintákban.

Mindkét sejtípus sejtliázumát és sejt kultúra felülűszóját egyaránt vizsgáló zselatináz tesztünkkel kimutattuk, hogy az MMP-9 tumorsejt specifikus funkcióval rendelkezik, mivel aktív formája csak az SCC-25 sejtekben fordul elő. Az MMP-2 inaktív formáját mindkét sejt termeli, de az aktív forma csak a tumorsejtek által termelt felülűszóban jelent meg. A monokultúrához képest a kokultúrában mind az MMP-9, mind az MMP-2 aktív formájának mennyisége nőtt az SCC-25 sejtekben, vagy azok környezetében.

Az MMP-k enzimaktivitását gátló TIMP-1 és TIMP-3 expressziója nőtt a fibroblaszt mintákban az SCC-25 sejtekkel való együtt tenyésztés hatására.

A kokultúrás tenyésztés mindkét sejtípusban növekedett integrin $\alpha 5$ expresszióbeli fokozódást idézett elő.

4.2.3. Szabályozó mechanizmusok

A méhnyaki modellrendszerben tapasztaltakkal ellentétben az SDF-1 szabályozó szerepe fontosnak bizonyult a fejnyaki modellrendszerben. Sejt kultúra felülűszóból végzett ELISA vizsgálatunkkal a fehérjeszint 2,1x szignifikáns növekedését (Kruskal-Wallis teszt: $p < 0,0001$) detektáltuk.

Az TGF- $\beta 1$ fehérje expressziója mind a PDL, mind az SCC-25 mintákban hasonlóan alakult (8,5-37,8 pg/ml). A két sejtípus indirekt kölcsönhatása nem befolyásolta az aktív fehérje szekrécióját.

A mátrix átalakulást szabályozó SDF-1 és TGF- $\beta 1$ hatásán túl munkacsoportunk korábbi eredményei alapján vizsgáltuk az IL- 1β szabályozó szerepét is. Az IL- 1β -át az SCC-25 sejtek termelték, receptora a fibroblasztok felszínén lokalizálódik. A PDL sejtek *MMP1* és *MMP3* génexpresszióját szignifikáns mértékben növelte

(Student-féle t -próba Welch korrekcióval: $**p<0,01$ és $*p<0,05$) a 24 órás 1,5 ng/ml IL-1 β kezelés.

4.2.3. Invázió és migráció

Inváziós és migrációs teszttel vizsgáltuk a kokultúra hatását az SCC-25 sejtek motilitására. A fibroblasztok indirekt jelenlétének hatására a tumorsejtek szignifikánsan nagyobb invazivitást mutattak (Student-féle t -próba Welch: $p<0,05$), és szignifikánsan több sejt vándorolt át a mátrigéllal bevont inzerten keresztül (Student-féle t -próba Welch korrekcióval: $p<0,01$) a kontroll tenyészetekhez képest.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Primer kultúrában a tumorsejtek csak a fibroblasztok jelenlétében életképesek.
2. A bazális membránt áttörő invazív daganatsejtek további terjedéséhez elengedhetetlen a strómális elemekkel való fizikai kontaktus. A normál fibroblasztok és a tumorsejtek direkt kapcsolata jelentős aktív TGF- β 1, MMP-7 és TIMP-1 szekréciót eredményez.
3. A normál fibroblasztok által termelt faktorok fokozzák, a tumor-asszociált fibroblasztok nem befolyásolják a méhnyakrák sejtek proliferációját.
4. A normál fibroblasztok a stróma fibrilláris elemeit és a mátrix degradáció szabályozó komponenseit temelik, melyek elengedhetetlenek a daganatsejtek lokális inváziójához.
5. A tumor-asszociált fibroblasztok az invazív tumorsejtek progresszióját és migrációját fokozott laminin-1 és perlekán, valamint csökkent kollagén IV termelésükkel segítik elő, miközben metalloproteázaik megbontják a bazális membrán szerkezetét, megemésztik az intersticiális stróma fibrilláris kollagénjeit. A leírtak a bazális membránfehérjék strómális lokalizációját eredményezik. Az elsősorban a laminin kötő integrinokkal rendelkező tumorsejtek a strómában rendezetlen hálózatként megjelenő laminin-1 mentén hatékony migrációra képesek. Méhnyakrákban a tumorsejtek által termelt laminin-5 kirajzolja a daganatfészkek határait.
6. A tetraspanin által membránhoz horgonyzott és aktivált MMP-7 vagy MMP-9 lehasítja a CD44 extracelluláris fragmentjét, mely csökkenti a daganatsejtek adhézióját és elősegíti terjedésüket.
7. Fejnyaki daganatokban a tumorsejtek által termelt citokinek, elsősorban az IL-1 β a fibroblasztok MMP-1 és -3, a TGF- β 1 pedig az MMP-2, TIMP-1 és TIMP-3 termelést szabályozzák.
8. A fibroblasztok elősegíthetik a tumorsejtek invázióját részben az MMP-k génexpressziójának parakrin szabályozása révén,

részben az MMP-k termelésével, mely egyben egy válaszreakció a tumorsejtek által termelt citokinek jelenlétére fejnyaki daganatokban.

9. A strómális elemek extracelluláris mátrix komponenseinek termelése elengedhetetlen a daganatsejtek inváziójához és progressziójához a laphámdaganatok esetében.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

6.1. Az értekezés témájában megjelent közlemények:

1. **Fullár A**, Dudás J, Oláh L, Hollósi P, Papp Z, Sobel G, Karászi K, Paku S, Baghy K, Kovalszky I. Remodeling of extracellular matrix by normal and tumor-associated fibroblasts promotes cervical cancer progression. BMC Cancer 15: Paper 256. (2015) **IF: 3,319**
2. Dudás J*, **Fullár A***, Romani A, Pritz C, Kovalszky I, Schartinger VH, Sprinzl GM, Riechelmann H. Curcumin targets fibroblast-tumor cell interactions in oral squamous cell carcinoma. Experimental Cell Research 319:(6) pp. 800-809. (2013) **IF: 3,372** *: Társ elsőszerzők
3. **Fullár A**, Kovalszky I, Bitsche M, Romani A, Schartinger VH, Sprinzl GM, Riechelmann H, Dudás J. Tumor cells and carcinoma-associated fibroblasts interaction regulates matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral squamous cell carcinoma. Experimental Cell Research 318:(13) pp. 1517-1527. (2012) **IF: 3,557**
4. Dudás J, **Fullár A**, Bitsche M, Schartinger VH, Kovalszky I, Sprinzl GM, Riechelmann H. Tumor-produced, active Interleukin-1 β regulates gene expression in carcinoma-associated fibroblasts. Experimental Cell Research 317:(15) pp. 2222-2229. (2011) **IF: 3,580**

6.2. Az értekezés témájától független közlemények:

1. Dudás J, Bocsi J, **Fullár A**, Baghy K, Füle T, Kudaibergenova S, Kovalszky I. Heparin and liver sulfate can resouce hepatoma cells from topotecan action. Biomed Research International 2014: Paper 765794. 8 p. (2014) **IF: 2,706**
2. **Fullár A***, Baghy K*, Deák F, Péterfia B, Zsák Y, Tátrai P, Schaff Zs, Dudás J, Kiss I, Kovalszky I. Lack of matrilin-2 favors liver tumor development via Erk1/2 and GSK-3 β pathways in vivo. PLOS One 9:(4) Paper ep3469. 11 p. (2014) **IF: 3,534** *: Társ elsőszerzők
3. Horváth Zs, Kovalszky I, **Fullár A**, Kiss K, Schaff Zs, Iozzo RV, Baghy K. Decorin deficiency promotes hepatic carcinogenesis. Matrix Biology 35: pp. 194-205. (2014) **IF: 3,648**
4. **Fullár Alexandra**, Baghy Kornélia, Deák Ferenc, Kiss Ibolya, Kovalszky Iona Hepatocarcinogenesis matrilin-2 hiányos egerekben. Orvosképzés 87:(1) pp. 9-20. (2012)
5. Péterfia B, Füle T, Baghy K, Szabadkai K, **Fullár A**, Dobos K, Zong F, Dobra K, Hollósi P, Jeney A, Paku S, Kovalszky I. Syndecan-1 enhances proliferation, migration and metastasis of HT-1080 cells in cooperation with syndecan-2. PLOS One 7:(6) Paper e39474. 13 p. (2012) **IF: 3,730**
6. Baghy K, Dezső K, László V, **Fullár A**, Péterfia B, Paku S, Nagy P, Schaff Zs, Iozzo R, Kovalszky I. Ablation of the decorin gene enhances experimental hepatic fibrosis and impairs hepatic healing in mice. Laboratory Investigation 91: pp. 439-451. (2011) **IF: 3,641**

6.3. Előadások és poszterek az értekezés témájában:

1. **Fullár Alexandra**, Dudás József, Kovalszky Ilona. Tumorsejtek és carcinoma-asszociált fibroblasztok együttműködése a fejnnyaki daganatok inváziójában. Fialal Patológusok Találkozója (FiPAT), Zamárdi, 2012. szeptember 21-22. Absztraktfüzet: 20. o. E.02
2. **Alexandra Fullár**, József Dudás, Ilona Kovalszky. Tumor cells and carcinoma-associated fibroblasts interaction regulates matrix metalloproteinases and their inhibitor sin oral squamous cell carcinoma. PhD Tudományos Napok, Budapest, 2012. április 12-13. Absztraktfüzet: 198. o. P/VI-4
3. **Fullár Alexandra**, Lakóné Vigh Renáta, Oláh Lászlóné, Dudás József, Kovalszky Ilona. Mátrix átalakulás jelentősége a méhnyakrák progressziójában. 70. Patológus Kongresszus, Siófok, 2011. szeptember 29-október 1. Absztraktfüzet: 10. o.
4. **Fullár Alexandra**, Lakóné Vigh Renáta. Mátrix átalakulás jelentősége a méhnyakrák progressziójában. PhD Tudományos Napok, Budapest 2011. április 14-15. Absztraktfüzet: 86. o. E/VI-2