

Génexpresszió alapú prediktív biomarkerek a szolid tumorok szisztémás terápiájában

Doktori tézisek

Pénzváltó Zsófia

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Gyórfy Balázs, PhD, tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Lukáts Ákos, PhD egyetemi adjunktus
Dr. Szüts Dávid, PhD, tudományos főmunkatárs

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sótonyi Péter, DSc, professor emeritus
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Patócs Attila, PhD, tudományos
főmunkatárs
Dr. Fedorcsák Imre, PhD, főorvos

Budapest
2014

1. Bevezetés

Disszertációmban a szolid tumorok szisztémás terápiával szembeni rezisztenciájával és annak előrejelzésére alkalmas biomarkerek fejlesztésével foglalkozom. A gyógyszeres kezeléssel szembeni rezisztencia gyakori jelenség minden tumor típusnál, és a sikeres terápia elsődleges akadálya. A beteg adott hatóanyagra való fogékonyságának előrejelzésével a terápia hatékonysága, költséghatékonysága maximalizálható és a beteget érő gyógyszerterhelés minimalizálható. A rezisztencia mechanizmusok megismerése pedig újabb lehetséges gyógyszer-célpontokat jelöl ki. A prediktív és prognosztikus biomarkerek a jelenlegi terápiás lehetőségek kontextusában a racionális terápia-tervezés fontos elemei és elterjedésük várhatóan sokat finomít a jelenlegi kezelési protokollokon.

A szisztémás kezelésekkal szembeni rezisztencia kimutatására alkalmas biomarkerek keresését két specifikus rendszeren végeztem: öt tirozin-kináz inhibitorral szembeni rezisztencia vizsgálata teljes génexpressziós adatok alapján, illetve a platina rezisztencia biomarkereinek azonosítása petefészek daganatokban.

2. Célkitűzések

A platina rezisztencia vizsgálatát célzó kísérletsorozatban a platina rezisztencia, illetve a platina kezelés utáni túlélés előrejelzésére alkalmas biomarkereket kerestem, ehhez az alábbi részcélok elérését tűztem ki:

- Adatbázis építése, mely platinával kezelt petefészek karcinómás betegekből származó tumor minták microarray és klinikai adatait tartalmazza.
- Az adatbázis alapján azon gének kiválasztása, melyek magas expressziója rossz terápiás válasszal társult.
- Meghatározni a biomarker gének expressziójának, illetve elcsendesítésének hatását a carboplatin rezisztenciára, sejtkultúrában.
- Az *in vitro* vizsgálatokban géncsendesítés vagy gyógyszeres gátlás által szenitizáló hatást elérő gének klinikai jelentőségének vizsgálata qRT-PCR-el és immunhisztokémiával, független klinikai mintákon.

A célzott tirozin-kináz inhibitorokkal szembeni rezisztencia biomarkereinek vizsgálata során a sunitinib, sorafenib, lapatinib, gefitinib és erlotinib gyógyszerekkel szembeni rezisztencia biomarkereit kerestem, amihez a következő részcélokat tűztem ki:

- 45 sejtvonal *in vitro* szenitivitásának vizsgálata az öt gyógyszerrel szemben.
- A sejtvonalak microarray adatai alapján a rezisztenciával és a szenitivitással asszociálhatóan eltérő expressziójú gének azonosítása, igazolása a sejtvonalakon.
- A sunitinib rezisztencia biomarkereinek klinikai igazolása immunhisztokémiával, vesesejtes karcinóma mintákon.

3. Módszerek

3.1. A carboplatin rezisztencia vizsgálata során használt módszerek

3.1.1. Adatbázis, bioinformatika

A GEO (Gene Expression Omnibus) és a TCGA (The Cancer Genome Atlas) adatbázisokban kerestem olyan adathalmazokat, melyekben petefészek karcinómás betegek microarray, kezelési és túlélési adatai elérhetőek. Ezekből építettük fel saját adatbázisunkat, melyben a microarray adatokat újrnormalizáltuk és ROC (Receiver Operating Characteristics) statisztikával azonosítottuk azokat a géneket, melyek magas expressziója a platina terápiára adott kedvezőtlen terápiás válasszal társult.

3.1.2. In vitro vizsgálatok

A bioinformatikai elemzésben legerősebb szignifikanciával és legmagasabb AUC (Area Under the Curve) értékkel rendelkező biomarker jelölteket *in vitro* környezetben vizsgáltam, négy petefészek daganat eredetű sejtvonalon (ES-2, CAO-3, OVCAR-3, SKOV-3).

A sejtvonalak gyógyszer érzékenységét MTT teszttel vizsgáltam. A carboplatin kilenc koncentrációjával kezeltem a 96 lyukú mikrotitráló lemezen tenyésztett sejteket 48 óráig. Minden koncentrációt hatszoros ismétlésben alkalmaztam. A 48 óra leteltével MTT festést végeztem és a kontroll sejtekhez viszonyított relatív túlélést számítottam minden kezelési

pontban. GraphPad Prism szoftver segítségével dózis-hatás görbéket illesztettem és az IC50 dózist számítottam.

Az egyes sejtvonalak carboplatin érzékenységének feltérképezése után azt vizsgáltam, hogy a biomarker jelölt gének elcsendesítése (siRNS-ekkel) hogyan befolyásolja a sejtvonalak carboplatin érzékenységét. Lipofectamine RNAiMax transzfekciós reagenssel és 30 nM siRNS koncentrációval végeztem a csendesítést, a csendesítési hatékonyságot qRT-PCR-el mértem. A nyolc vizsgált gént egyenként elcsendesítve megismételtem a gyógyszer érzékenységi vizsgálatot mind a négy sejtvonalon, hatszoros ismétlésben. A sejtvonalak IC50 dózisait alkalmaztam kezelési koncentrációként. Kontrollként negatív kontroll siRNS-el transzfektáltam.

Áramlási citometria segítségével vizsgáltam, hogy az előzőekben tárgyalt carboplatin kezeléssel kombinált géncsendesítés hogyan befolyásolja a sejtek apoptotikus aktivitását. Ehhez CAO-3 sejteken végeztem el a géncsendesítéssel kombinált carboplatin kezelést háromszoros ismétlésben és az apoptózist FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I teszttel vizsgáltam.

A MEK1 biomarker jelölt csendesítése szignifikáns érzékenyítést eredményezett és az apoptotikus sejtek arányát is növelte carboplatin kezelés hatására. A MEK1 inhibitorát a PD0325901-et SKOV-3 és ES-2 sejtvonalakon teszteltem, önmagában és carboplatinval kombinációban, az esetleges szenzitizáló hatás vizsgálata érdekében. A gyógyszer-érzékenységi teszthez a fent ismertetett MTT tesztet használtam.

3.1.3. Klinikai igazolás

Petefészek daganatos betegek friss-fagyasztott és paraffinba ágyazott TMA (szöveti microarray) mintáit gyűjtöttük klinikai igazolás céljából. A friss fagyasztott mintákból RNS-t izoláltam RNeasy kit használatával, DNáz emésztés, koncentráció és minőség ellenőrzés (NanoDrop, Bionalayzer) után reverz transzkripciót végeztem. A cDNS-ekből qRT-PCR-t végeztem a négy *in vitro* hatékony biomarker jelölt expressziójának vizsgálatára.

A TMA minták 4 µm vastagságú metszeteit deparaffinálás, feltárás és peroxidáz blokkolás után anti-MEK1 antitesttel (1:50 hígítás) inkubáltuk egy éjszakán át, majd a festődést a NovoLink detektáló kitel mértük. Betegenként négy minta festődésének átlagát vettük figyelembe a statisztikai kiértékelés során.

3.2. A tirozin-kináz inhibitorokkal szembeni rezisztencia vizsgálata során használt módszerek

3.2.1. In vitro vizsgálatok

45 változatos daganat típusokból származó sejtvonalat tartottam kultúrában. Öt klinikai alkalmazásban lévő tirozin-kináz inhibitorral (lapatinib, sorafenib, sunitinib, erlotinib, gefitinib) szembeni érzékenységüket teszteltem. A gyógyszerek három koncentrációját alkalmaztam a 96 lyukú mikrotitráló lemezen tenyésztett sejteken 72 óráig, majd MTT teszttel vizsgáltam a sejtek viabilitását. A kontrollhoz viszonyítva rezisztencia indexet számoltam minden sejtvonal esetén, minden gyógyszerrel szemben. A sejtvonalakat gyógyszerenként sorba

rendeztem a rezisztencia indexek alapján és kijelöltem a szenzitív, rezisztens és intermedier érzékenységű sejtvonalakat.

3.2.2. Bioinformatika, biomarker jelöltek azonosítása

A microarray adatokat a caArray adatbázisból származtatjuk, ahol a sejtvonalak génextpressziós mérése található meg háromszoros ismétlésben. A sejtvonalakhoz tartozó microarray adatokat újrnormalizáltuk és két statisztikai algoritmussal (Rank Products és Significance Analysis of Microarrays) kerestük azokat a géneket, melyek eltérő expressziója a leghatékonyabban elválasztotta a rezisztens és a szenzitív sejtvonalakat az egyes gyógyszereknél.

3.2.3. Biomarkerek validálása a sejtvonalakon

40 sejtvonalból izolált RNS-ből készített cDNS-en TaqMan valós idejű PCR-el mértük 95 kiválasztott gén expresszióját a Micro Fluidic Card System segítségével. A géneket úgy választottam ki, hogy a rezisztenciával korreláló legszignifikánsabb gének jelen legyenek, ez 63 biomarker jelölt. Emellett beemeltem géneket ($n = 32$) a korábbi irodalom alapján is: olyanokat melyek expresszióváltozása rezisztenciával asszociált, illetve a RAS jelátviteli út vonal egyes elemeit.

3.2.4. Klinikai igazolás

Sunitinib kezelésben részesülő vesesejtes karcinómás betegek kezelés előtti daganat mintáin igazoltuk a sunitinib rezisztenciával társuló biomarker találatainkat. Paraffinba ágyazott TMA mintákon végeztünk

immunhisztokémiai kiértékelést. Feltárás után a Ventana automatizált festő rendszerben RAB17 (hígítás: 1:200), LGALS8 (1:50), EPCAM (1:100) és CD9 (1:300) antitestekkel festettünk. Betegenként két minta átlagával dolgoztunk.

4. Eredmények

4.1. A carboplatin rezisztencia vizsgálata során elért eredmények

4.1.1. Adatbázis, bioinformatika

Összesen 1452 olyan beteget gyűjtöttünk össze, amelyek megfeleltek a kritériumainknak (elérhető terápiás válasz és túlélés jellemzés, a tumor mintából származó teljes microarray génexpressziós adattal). A betegek közül 1152 beteg kapott platina alapú terápiát. Az ROC elemzés eredményeként nyolc gént választottam ki, melyek kimagasló AUC értékkel és szignifikanciával rendelkeztek: JRK (AUC: 0,62; $p = 1,34 \times 10^{-7}$), CCT3 (AUC: 0,62; $p = 3,5 \times 10^{-7}$), RTF1 (AUC: 0,62; $p = 5,87 \times 10^{-7}$), MEK1 (AUC: 0,61; $p = 1,75 \times 10^{-6}$), FUBP1 (AUC: 0,61; $p = 2,25 \times 10^{-6}$), CNOT8 (AUC: 0,61; $p = 3,07 \times 10^{-6}$), NFATC2IP (AUC: 0,61; $p = 3,69 \times 10^{-6}$), CSDE1 (AUC: 0,6; $p = 4,18 \times 10^{-6}$). A rossz terápiás válasz elkülönítésében mutatott magas AUC érték (prediktív potenciál) mellett a JRK ($p = 3,2 \times 10^{-5}$), CNOT8 ($p = 2,2 \times 10^{-4}$), FUBP1 ($p = 0,014$) és MEK1 ($p = 0,0078$) gének magas expressziója a rosszabb túléléssel is korrelált, azaz prognosztikai értékkel is bír.

4.1.2. In vitro vizsgálatok

A vizsgált nyolc génből négyénél találtam a célgénnel csendesített, carboplatin kezelt csoportban szignifikánsan nagyobb mértékű sejtpusztulást (szignifikancia limit $p < 0,01$), mint a kontroll siRNS-el transzfektált, carboplatin kezelt csoportban, ezek a gének az RTF1, CNOT8, MEK1, CSDE1.

Az apoptózis tesztben vizsgáltam az RTF1, CNOT8, MEK1, CSDE1 siRNS-el transzfektált CAOv-3 sejtek apoptotikus aktivitását. A carboplatin kezelés a MEK1 csendesített sejtekben szignifikánsan megnövelte a kontroll siRNS-t kapott sejtekhez képest az apoptotikus sejtek arányát ($p = 0,0365$) (Annexin V pozitív sejtek) és lecsökkentette az élő sejtek arányát ($p = 0,0341$) (Annexin V és propidium jodid negatív sejtek).

A PD0325901 MEK1 inhibitor önmagában is hatékonyak bizonyult mindkét vizsgált sejtvonalon. A kombinációs kezelés (carboplatin és PD0325901) erősebb citotoxikus hatással bírt, mint a monoterápiák ($p < 0,0001$). A carboplatin szuboptimális, csak enyhe citotoxikus hatással bíró dózisát kombinálva PD0325901-el, rendkívül erős sejtpusztulást figyelhettünk meg ($p < 0,0001$).

4.1.3. Klinikai igazolás

34 carboplatin kezelésben részesült petefészek daganatos betegből gyűjtöttünk friss-fagyasztott mintát. A mintákon a négy legeredményesebb biomarker jelölt expresszióját mértem qPCR-el. A Kaplan-Meier

elemzésben azt találtam, hogy az alacsony MEK1 expresszió szignifikánsan korrelált a hosszabb relapszus-mentes túléléssel ($HR = 5,8; p = 0,003$).

59 platinakezelésben részesült betegből gyűjtöttünk kezelés előtt mintát, amelyet paraffinba ágyasztunk és szöveti microarray-t készítettünk belőlük, ezeken a mintákon végeztük el az immunhisztokémiai kiértékelést. A magas MEK1 festődési intenzitás szignifikánsan korrelált a rosszabb teljes túléléssel a platinakezelés után ($HR = 4,2; p = 0,03$).

4.2. A tirozin-kináz inhibitorokkal szembeni rezisztencia vizsgálata során elért eredmények

4.2.1. In vitro vizsgálatok

Feltérképeztem 45 sejtvonal érzékenységet öt tirozin-kináz inhibitorral szemben. Kijelöltem gyógyszerenként a szenzitív, rezisztens és intermedier érzékenységu sejtvonalakat.

4.2.2. Bioinformatika, biomarker jelöltek azonosítása

SAM és Rank products algoritmusokkal azonosítottuk a rezisztens és szenzitív sejtvonalakat eltérő expresszió alapján leghatékonyabban elkülönítő géneket.

4.2.3. Biomarkerek validálása a sejtvonalakon

A microarray elemzéssel kapott 63 biomarker jelölt közül 45 a PCR validálás során is képes volt jelezni a szenzitivitást/rezisztenciát $p < 0,05$ szignifikanciával, 23 gén esetén a szignifikancia 0,01 alatt maradt.

Az erlotinib rezisztenciával asszociált gének közül a legerősebb szignifikanciát az ITGB4 ($p = 0,005$) és a TFAP2C ($p = 0,004$), gefitinib esetén az ADA ($p = 0,003$), sorafenib esetén a FAT4 ($p = 0,011$), lapatinib esetén pedig a FURIN és az ME1 ($p = 0,011$) gének mutatták. Sunitinib esetén a legjelentősebb gének a KRT18 ($p = 0,001$), LGALS8 ($p = 0,019$), RAB17 ($p = 0,002$), CD9 ($p = 0,002$) és PPL ($p = 0,001$). Ugyanakkor, az irodalmi adatok alapján összeállított 32 elemet tartalmazó génlistából mindössze hét volt alkalmas arra, hogy a szenzitív és a rezisztens sejtvonalakat az expresszió alapján diszkriminálja. Csupán két gén (ANXA3 és RAB25) asszociált négy gyógyszerrel szembeni rezisztenciával.

4.2.4. Klinikai igazolás

39 vesesejtes karcinómából gyűjtöttünk mintát, olyan betegektől, akik sunitinib kezelésben részesültek. Kaplan-Meier analízist végeztünk a festődés és a túlélés kapcsolatának feltérképezésére. Az LGALS8, RAB17 és EPCAM gének expressziója a rezisztens sejtvonalakban alacsonyabb volt, mint a szenzitív sejtekben. Azt vártuk tehát, hogy a magas expresszió a szenzitív fenotípusnak kedvez és így jobb túléléssel társul. Az LGALS8 ($p = 0,026$) és a RAB17 ($p = 0,018$) gének esetén az erősebb immunhisztokémiai festődés, az EPCAM ($p = 0,01$) és az LGALS8 ($p = 0,01$) gének esetén a pozitívan festődő sejtek megnövekedett gyakorisága jobb túléléssel társult.

5. Következtetések

A doktori téziseim a következők:

1. A carboplatinnal szembeni kedvezőtlen terápiás választ előrejelző biomarker jelölteket azonosítottam, több mint ezer petefészek daganatos beteg génexpressziós és klinikai adatainak a felhasználásával.
2. *In vitro* vizsgálatok során kimutattam, hogy a MEK1 gén csendesítése, illetve farmakológiai gátlása a petefészek daganat eredetű sejtvonalakat érzékenyíti a carboplatin kezeléssel szemben. Független klinikai mintahalmazon RNS és fehérje szinten is igazoltam, hogy a MEK1 magas expressziója a carboplatin kezelésben részesült petefészek daganatos betegekben rossz túléléssel társul.
3. Meghatároztam öt, célzott terápiában alkalmazott tirozin-kináz gátlószerrel (lapatinib, sorafenib, sunitinib, erlotinib, gefitinib) szembeni rezisztencia génexpressziós mintázatát 45 daganatos sejtvonal vizsgálatával.
4. A sunitinib rezisztencia új biomarkereként azonosítottam az LGALS8, a RAB17 és az EPCAM géneket, amelyek szerepét vesesejtes karcinóma mintákon is igazoltam.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. Disszertációhoz kapcsolódó publikációk:

Pénzváltó Z., Lánckzy A, Lénárt J, Meggyesházi N, Krenács T, Szoboszlai N, Denkert C, Pete I, Győrffy B. (2014) MEK1 is associated with carboplatin resistance and is a prognostic biomarker in epithelial ovarian cancer. BMC Cancer, 14:837. IF: 3,319

Pénzváltó Z., Surowiak P, Győrffy B. (2014) Biomarkers for systemic therapy in ovarian cancer. Current Cancer Drug Targets, 14(3): p. 259-73. IF: 3,582

Pénzváltó Z., Tegze B, Szász AM, Sztupinszki Z, Liko I, Szendrői A, Schafer R, Győrffy B. (2013) Identifying resistance mechanisms against five tyrosine kinase inhibitors targeting the ERBB/RAS pathway in 45 cancer cell lines. PloS One, 8(3): p. e59503. IF: 3,534

Tegze B, Szállási Z, Haltrich I, Pénzváltó Z., Tóth Z, Liko I, Győrffy B. (2012) Parallel evolution under chemotherapy pressure in 29 breast cancer cell lines results in dissimilar mechanisms of resistance. PloS One, 7(2): p. e30804. IF: 3,730

Pénzváltó Z., Mihály Z, Győrffy B. (2009) Génexpresszió mérésén alapuló multigénos prognosztikai és prediktív előrejelzés emlőtumzorokban, Magyar Onkológia, 53(4): p. 351-9.

6.2. Előadások, poszterek:

Pénzváltó Z, Lániczky A, Lénárt J, Meggyesházi M, Krenács T, Szoboszlai N, Denkert C, Pete I, Gyórfly B: *Carboplatin rezisztenciát előrejelző biomarkerek azonosítása petefészek tumorokban*, Magyar Klinikai Onkológusok Társaságának Kongresszusa, Budapest, 2012

Gyórfly B, Lániczky A, Pete I, Denkert C, Krenacs T, Meggyeshazi N, Pénzváltó Z: *Inhibition of MEK1 increases carboplatin sensitivity in ovarian cancer*, American Society of Clinical Oncology, Chicago, 2014 (**J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5557)**)

Pénzváltó Z, Lániczky A, Gyórfly B: *Identifying predictive biomarkers of carboplatin resistance in ovarian cancer*, European Cancer Congress, Amsterdam, 2013, (**European Journal of Cancer 49, S737-S738**)

Pénzváltó Z, Lániczky A, Gyórfly B: *Biomarkers of platinum resistance in ovarian cancer*, 17th International AEK Congress, Heidelberg, 2013

Pénzváltó Z, Lániczky A, Gyórfly B: *A carboplatin rezisztencia prediktív biomarkerei petefészek tumorokban*, Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága 7. Kongresszusa, Budapest, 2013

Pénzváltó Z, Lániczky A, Gyórfly B: *Predictive biomarkers of carboplatin resistance in ovarian cancer*, Semmelweis Egyetem PhD Tudományos Napok, Budapest, 2013

Pénzváltó Z. *A RAS/ErbB útvonalon ható célzott terápiás szerekkel szembeni rezisztencia biomarkerek fejlesztése*, Magyar Klinikai Onkológusok Társaságának Kongresszusa, Budapest, 2012

Mihály Z, Pénzváltó Z, Gyórfly B: *Utilizing microarray for investigation of trastuzumab resistance biomarkers*, Magyar Klinikai Onkológusok Társaságának Kongresszusa, Budapest, 2012

Pénzváltó Z, Tegze B, Szász A M, Schäfer R, Gyórfly B. *Identifying resistance biomarkers against five clinically approved tyrosine kinase inhibitors in 45 cell lines*. **J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e21005)**, American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, 2012

Pénzváltó Z, Tegze B, Szász A M, Szendrői A, Győrffy B: *Az ErbB/Ras útvonalon ható öt célzott terápiás szerrel szembeni rezisztencia mechanizmusok azonosítása sejtvonal-panelen*, Magyar Humán-genetikai Társaság Kongresszusa, Szeged, 2012

Pénzváltó Z, Győrffy B: *Ovarian cancer: the role of the RTF1 gene in carboplatin resistance*, 2nd Pannonia Congress of Pathology, Siófok, 2012

Pénzváltó Z, Lánczky A, Győrffy B: *RTF1 gén a carboplatin rezisztens petefészkek karcinómában*, Semmelweis Egyetem PhD Tudományos Napok, Budapest, 2012

Pénzváltó Z, Tegze B, Szász AM, Sztupinszki Z, Likó I, Szendrői A, Győrffy B: *Öt tirozin kináz inhibitorral szembeni rezisztencia faktorok azonosítása 45 sejtvonalon*, Magyar Onkológusok Társaságának Kongresszusa, Budapest, 2011

Pénzváltó Z, Tegze B, Fekete T, Győrffy B: *Az ErbB/Ras útvonalon ható öt célzott terápiás szerrel szembeni rezisztencia mechanizmusok azonosítása sejtvonal-panelen*, Semmelweis Egyetem PhD Tudományos Napok, Budapest, 2010

Pénzváltó Z, Tegze B, Z Sztupinszky, Mihály Z.: *Az ErbB/Ras útvonalon ható öt célzott terápiás szerrel szembeni rezisztencia mechanizmusok azonosítása sejtvonal-panelen*, Magyar Klinikai Onkológusok Társaságának Kongresszusa, Budapest, 2010

Pénzváltó Z, Mihály Z.: *A doxorubicin kemorezisztencia és az intracelluláris lokalizáció összefüggéseinek vizsgálata*, Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, 2010

Mihály Z, Pénzváltó Z: *RAS izoformák szerepe a tirozin kináz inhibitorokkal szembeni rezisztencia előrejelzésére*, Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, 2010

Munkácsy G, Mihály Z, Pénzváltó Z, Tegze B, Győrffy B: *A RAS izoformák szerepének vizsgálata a rákos sejtvonalak gyógyszerrel szembeni rezisztenciájában*, Semmelweis Egyetem PhD Tudományos Napok, Budapest, 2010

Tegze B, Munkácsy G, Pénzváltó Z, B Győrffy: *Rezisztens sejtvonalak létrehozása MDA-MB-231 és MCF7 emlőrák sejtvonalakból a*

párhuzamosan kialakuló kemorezisztencia kialakulásának modellezésére, Semmelweis Egyetem PhD Tudományos Napok, Budapest, 2010

Pénzváltó Z, Mihály Z.: *Doxorubicin intracelluláris lokalizációja és a kemorezisztencia közötti összefüggés sejtvonalakban, Semmelweis Egyetem Tudományos Diákköri Konferencia, Budapest, 2010*

Mihály Z, Pénzváltó Z: *PSMB7 gén mint lehetséges új biomarker az emlőrák terápiájában, Semmelweis Egyetem Tudományos Diákköri Konferencia, Budapest, 2010*

Tegze B, Munkácsy G, Pénzváltó Z, Györffy B: *Rezisztens sejtvonalak kifejlesztése a kemorezisztencia kialakulásának párhuzamos modellezésére MDA-MB-231 és MCF7 emlőrák sejtvonalakból, Magyar Onkológusok Társaságának Kongresszusa, Budapest, 2009*

Pénzváltó Z, Tegze B, Teknős D, Györffy B: *Developing a New Method Relying on Doxorubicin Autofluorescence to Measure Intracellular Localization, XVIII. International Semmelweis Symposium, Budapest, 2009*

Pénzváltó Z, Zsigmond B: *Doxorubicin autofluoreszcenciájának felhasználása az intracelluláris lokalizáció mérésére, Eötvös Loránd Tudományegyetem Tudományos Diákköri Konferencia, Budapest, 2009*

Zsigmond B, Pénzváltó Z: *Transzfecció optimalizálása zöld fluoreszcens fehérje felhasználásával MCF7 mellrák sejtvonalon, Semmelweis Egyetem Tudományos Diákköri Konferencia, Budapest, 2009*