

# Adenoid cysticus emlő- és nyálmirigy carcinomák miRNS- expressziós és immunhisztokémiai vizsgálata

Doktori tézisek

**dr. Virágh-Kiss Orsolya**

Semmelweis Egyetem

Patológiai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kulka Janina, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Méhes Gábor, Ph.D., intézetvezető egyetemi  
docens

Dr. Sebestyén Anna, Ph.D, tudományos főmunkatárs

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Fehér Erzsébet, D.Sc., professor emerita

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kovács Ilona, Ph.D., osztályvezető főorvos

Dr. Nagy Péter, D.Sc., egyetemi tanár

Budapest

2015

1

## 1. BEVEZETÉS

Emlőből és nyálmirigyekből kiinduló adenoid cysticus carcinoma (breast-derived adenoid cystic carcinoma/bACC és salivary gland-derived adenoid cystic carcinoma/sACC) hisztomorfológiailag azonos képet mutat, azonban prognózisuk jelentősen eltér. Míg a bACC eseteket kedvező klinikai lefolyás jellemzi, a sACC több éves túlélése kedvezőtlen. A két szervből kiinduló ACC eltérő prognózisához hozzájárulhatnak az eltérő szöveti környezet adottságai, valamint a sACC sokszor rejtett lokalizációjú, tünetmentes fejlődése is. Mindezekon felül molekuláris, valamint genetikai elváltozások is befolyásolhatják a biológiai képet. Az ismert jellegzetességek között említhetjük az ACC-k jelentős arányában kimutatható c-kit expressziót, valamint a MYB/NFIB fúziós gén jelenlétét, mely utóbbi egy ismert transzlokáció (t(6;9)(q22-23;p23-24)) következtében alakul ki. Az ACC-kban eddig megismert molekuláris és genetikai elváltozások jelentős hányada azonban vagy csupán egy-egy esetben igazolódott, vagy bACC és sACC esetekben egyaránt kimutatható. Az emlőből és nyálmirigyekből kiinduló ACC eltérő klinikai kimenetelének hátterében finom szabályozási mechanizmusok kulcsfontosságúak lehetnek. A mikroRNS-ek (miRNS-ek) rövid, egyláncú, szövetspecifikus, fehérjét nem kódoló molekulák, melyek számos sejtéletteni folyamatban szerepet játszanak. Az expressziójukban mutatkozó változások jelentős ingadozást okozhatnak a homeosztázisban, ezzel élettani folyamatok megváltozását idézhetik elő. Ma már ismert, hogy malignus folyamatokban is jelentős szerepet játszanak.

Kutatócsoportunk bACC és sACC esetek eltérő klinikopatológiájának hátterében egyes gének működését alapvetően befolyásoló miRNS-ek szerepét feltételezte, mivel génekre kifejtett hatásaik révén az általuk kódolt fehérjék expresszióját is megváltoztathatják.

## 2. CÉLKITŰZÉS

### **Bevezető vizsgálatunk céljai:**

- bACC és sACC, valamint normál emlő és nyálmirigy szövetek miRNS expressziós profiljának vizsgálata
- a vizsgált mintákban egyaránt expresszálódó miRNS-ek, valamint az egyes vizsgálati csoportok között speciális eloszlást mutató miRNS-ek azonosítása
- kiválasztott miRNS-ek lehetséges célgénjeinek azonosítása nyilvános adatbázisok segítségével, valamint kapcsolódó jelátviteli folyamatok és potenciálisan érintett fehérjék feltérképezése nyilvános adatbázisok segítségével

### **Későbbi vizsgálatunk célja:**

A későbbi munkafázis során magasabb esetszámon terveztük:

- a korábbi analízis eredményei alapján kiválasztott miRNS-ek expressziójának további vizsgálatát
- lehetséges célgének által kódolt fehérjék szemikvantitatív meghatározását
- az egyes vizsgálati csoportokban kapott eredmények összehasonlítását, és
- bACC és sACC esetek ösztrogén receptor (ER), progeszteron receptor (PgR), humán epidermális növekedési faktor 2 (Her2) és Ki67 expressziójának vizsgálatát.

### 3. MÓDSZEREK

**Bevezető analízis**ünk alapjául 2-2 bACC és sACC eset, valamint 1-1 normál emlőszövetből és nyálmirigyszövetből származó eset szolgált. A minták formalin-fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) szövetblokkjaiból 10-10 db 5 µm-es metszet készült. Szükség esetén a Hematoxylin-Eosin (HE) festett metszetek alapján makrodisszekciót végeztünk, melyet követően RNS izolálás történt (Qiagen RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) segítségével. Ezek után minőségellenőrzés következett (6000 Pico Chip Kit (Agilent, Palo Alto, CA, USA); Bioanalyzer készüléken futtatva), melyet követően az izolátumokat Affymetrix® GeneChip® miRNA Array (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA, AF-901325) felületén található komplementer RNS-szalakkal hibridizáltattuk. A vizsgált mintában jelen lévő miRNS a kötődés következtében kibocsátott fényintenzitás alapján vált detektálhatóvá. Ennek kvantifikációját speciális software (miRNA QC Tool software-t; Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) segítségével végeztük. Ezt követően kiválasztottuk azokat a miRNS-eket, melyek minden vizsgált mintában jelen voltak és azok potenciális célgénjeit az IPA® (Ingenuity Pathway Analysis) program segítségével azonosítottuk. További célgén keresés speciális eloszlást mutató miRNS-ek esetében történt, melyhez egy nyilvánosan elérhető online adatbázist, a miRecords felületet használtunk.

**További vizsgálatunk**ban egyrészt további miRNS expressziós vizsgálatokat, másrészt fehérje szintű vizsgálatokat végeztünk nagyobb esetszámon (16 sACC, 14 bACC, 11 normál nyálmirigy és 9 normál emlőszövet esetében). **miRNS expressziós vizsgálatok** során a korábbi analízisben kiválasztott miRNS-ek expresszióját határoztuk meg. Anyagmintáink ebben az esetben is FFPE szövetblokkok voltak, melyekből RNS izolálást (Life Technologies teljes RNS izoláló kit; AM1975) és kvantifikációt (NanoDrop 1000 Spektrofotométert (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) követően qPCR vizsgálatot

végeztünk miRNS specifikus primerek és TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription Kit (Life Technologies; katalógusszám: 4440047) felhasználásával, LightCycler 480 Instrument II (Roche Applied Science) készüléken futtatva.

***Fehérje expressziós vizsgálataink*** egyrészt az azonosított miRNS-ek potenciális célgénjei által kódolt fehérjékre vonatkozóan történtek, másrészt a bACC tumorok specifikus klinikopatológiai jellegzetességeiből adódóan, az emlő rosszindulatú daganatai diagnosztikája során rutinszerűen alkalmazott fehérjék expressziós vizsgálataira terjedtek ki. Eseteinkben és normál kontroll szöveteinkben is meghatároztuk azok cyclin D1 és Bcl-2 fehérje expresszióját, valamint tumoros esetekben vizsgáltunk ER, PgR, Her2, valamint Ki67 fehérje kifejeződést. Eredményeink statisztikai elemzéséhez ANOVA (variancia-analízis/ANalysis Of VAriance) és Tukey-tesztet alkalmaztunk a STATISTICA program (v 9.1, StatSoft Inc., Tulsa, OK), vagy GraphPad PRISM. program (v 5.001, GraphPad Software Inc, La Jolla, CA) segítségével. A p-érték  $<0,05$  feltétel teljesülésekor a tekintettük a különbséget szignifikánsnak.

Vizsgálatainkat a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (TUKEB) 101/2012-es számú etikai engedélyben foglaltaknak megfelelően végeztük.

## 4. EREDMÉNYEK

**Bevezető vizsgálatunk** során vizsgált 847 humán mikroRNS között 57 olyan miRNS-t azonosítottunk, melyek expressziója minden vizsgált mintában megfigyelhető volt. Nyolc miRNS sACC esetekben fokozott expressziót mutatott (miR-17\*, miR-125a-3p, miR-134, miR-181a-2\*, miR-206, miR-379, miR-382 és miR-1275), míg a miR-1234 a sACC tumorokban nem expresszáldott, az összes többi vizsgált mintában jelen volt. További 572 miRNS egyik vizsgált mintában sem volt detektálható. Egy következő lépésben az összes vizsgált mintában detektálható 57 miRNS egymással, valamint célgénjeikkel való interakciójának vizsgálatára IPA<sup>®</sup> útvonal elemzést végeztünk. Ezek alapján bACC esetekben elsősorban a *TP53*, a *DGCR8*, a *LAMTOR3*, az *AKT*, valamint a *PRIM1* gének érintettsége merült fel. sACC esetekben ugyanez az analízis a *PTEN*, a *PIK3CA*, az *ESR1*, az *IGFRI*, valamint a *FOXO1* gének szerepét valószínűsítette.

További célgén elemzéshez kiválasztottuk azokat a miRNS-eket, amelyek megoszlása normál és tumoros emlő-, valamint nyálmirigy szövetekben speciális volt: „A” alcsoportba soroltuk azokat, melyek expressziója saját kontroll szövetükhöz viszonyítva emlőből származó ACC esetekben csökkent, nyálmirigy eredetű ACC esetekben pedig nőtt: *let-7b*; *let-7c*; *miR-17*; *miR-20a*; *miR-24*; *miR-195*; *miR-768-3p*., „B” alcsoportba azok a miRNS-ek kerültek melyek expressziója emlő eredetű tumorokban fokozott, nyálmirigy eredetű ACC esetekben pedig csökkent volt saját kontroll szövetükhöz képest: *let-7e*; *miR-23b*; *miR-27b*; *miR-193b*; *miR-320a*; *miR-320c*; *miR-768-5p*; *miR-1280*; *miR-1826*.

További potenciális miRNS-ek célgén interakciókat a miRecords adatbázis alapján kerestünk, kizárólagosan validált kapcsolatok figyelembe vételével. Ebben az elemzésben több száz további lehetséges célgén azonosítottunk, melyek között sejtciklust szabályozó gének (*CCND1*, *CDK4*, *CDK6*, *CDC25A*), apoptózisban szerepet játszó gének (*BCL2*, *BCL2L11*), transzkripciósi faktorok (*E2F1*, *E2F2*,

E2F3) és további, daganatokban többé-kevésbé ismert szerepet betöltő célgén, így a VEGFA, HMGA2, NOTCH1, vagy a MYC gének érintettsége merült fel.

**Magasabb esetszámra kiterjesztett vizsgálatainkhoz** a bevezető vizsgálatok eredményei alapján 19 miRNS-t választottunk ki, melyek expresszióját normál emlő- és nyálmirigy szövetekben, valamint bACC és sACC szövetekben vizsgáltuk (*let-7b; let-7c; miR-17; miR-20a; miR-24; miR-195; miR-768-3p, let-7e; miR-23b; miR-27b; miR-193b; miR-320a; miR-320c; miR-768-5p; miR-1280; miR-1826, miR-17\**; *miR-379; miR-125a-3p; miR-382; miR-134; miR-1275; miR-206; RNU43 és RNU48*).

*Emlőből származó* tumoros szövetekben a *miR-17* és a *miR-20a* expresszióját szignifikánsan magasabbnak találtuk kontrolljaikhoz képest ( $p_{miR-17\_bN\_vs\_bACC}=0,017$  és  $p_{miR-20a\_bN\_vs\_bACC}=0,024$ ). A két miRNS expressziójában nem tapasztaltunk lényegi különbséget sem sACC és kontrolljaik, sem emlőből és nyálmirigyből származó ACC esetek, sem pedig a kontroll csoportok között.

*Nyálmirigyből származó* minták összehasonlításakor két olyan miRNS-t detektáltunk, melyek expressziója sACC esetekben szignifikánsan alacsonyabb volt, mint kontrolljaikban: *let-7b* és *miR-193b*. ( $p_{let-7b\_sN\_vs\_sACC}=0,032$  és  $p_{miR-193b\_sN\_vs\_sACC}=0,023$ ). E két miRNS expressziójában nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést további csoportok összehasonlításakor.

*Normál emlő- és nyálmirigy szövetek* összehasonlítása során a *miR-23b* és a *miR-27b* magasabb expressziót mutatott normál nyálmirigyekben, mint normál emlőszövetekben ( $p_{miR-23b\_bN\_vs\_sN}=0,007$  és  $p_{miR-27b\_bN\_vs\_sN}=0,024$ ). További betegcsoportok összehasonlításakor ezen két miRNS expressziója nem különbözött szignifikánsan.

A két tumoros csoport (bACC és sACC) között egyik vizsgált miRNS tekintetében sem mutatkozott szignifikáns különbség.

A validációs vizsgálatok során tumoros és normál szövetek között szignifikáns eltéréseket mutató miRNS-ek (*miR-17; miR-20a; let-7b és miR-193b*)

mindegyike által regulált célgének között a miRWalk adatbázis alapján a MYC, a CCND1 és a BCL2 géneket találtuk. A miRTarBase adatbázis alapján a négy miRNS egyetlen közös célgénje a CCND1 volt. Ezen három gén által kódolt fehérjék: a *c-myc*, *cyclin D1* és *Bcl-2* expressziójának meghatározását terveztük **immunhisztokémiai vizsgálatokkal**. A *c-myc* fehérje kimutatására alkalmazott immunhisztokémiai reakciókat a protokoll többszörös megváltoztatása ellenére sem sikerült optimalizálnunk, így ezen fehérjére vonatkozóan nem születtek eredmények.

Az emlőből származó szövetek ***cyclin D1*** expressziójának összehasonlításakor magasabb fehérje expressziót tapasztaltunk bACC-ban mint kontroll csoportjukban ( $p_{cyclinD1\_bN\_bACC} < 0.0001$ ). Nyálmirigy eredetű szövetek összehasonlítása során hasonlóképpen magasabb *cyclin D1* expressziót tapasztaltunk sACC-ban, mint normal nyálmirigyekben ( $p_{cyclinD1\_sN\_sACC} < 0.0001$ ).

A ***Bcl-2*** fehérje expressziójának analízise során hasonló tapasztalataink voltak: emlőből származó tumormintákban magasabb *Bcl-2* expresszió mutatkozott, mint normál emlőszövetekben ( $p_{cBcl-2\_bN\_bACC} = 0.005$ ) és nyálmirigyből származó szövetek közül szintén a tumoros esetek mutattak fokozott *Bcl-2* expressziót normál kontroll csoportjukhoz képest ( $p_{Bcl-2\_sN\_sACC} = 0.042$ ).

A tumoros csoportok (bACC és sACC) összehasonlítása során sem a ***cyclin D1*** fehérje expresszióban ( $p_{cyclinD1\_bACC\_sACC} = 0,113$ ), sem a *Bcl-2* expresszióban ( $p_{Bcl-2\_bACC\_sACC} = 0,110$ ) nem találtunk jelentős eltérést, ahogyan kontroll csoportok *cyclin D1* és *Bcl-2* expressziója sem különbözött lényegesen ( $p_{cyclinD1\_bN\_sN} = 0,126$ ) ( $p_{Bcl-2\_bN\_sN} = 0,068$ ).

Az elvégzett ***ER***, ***PgR***, ***Her2*** és ***Ki67*** immunhisztokémiai reakciók analízise során kapott eredményeink az irodalmi adatoknak megfeleltek. Egy-egy esetben tapasztaltunk enyhe *ER*, valamint *PgR* pozitivitást. Sem bACC, mind sACC eseteink nem expresszálták a *Her2* fehérjét. Két sACC esettől eltekintve alacsony volt a proliferáló tumorsejtek aránya mind bACC, mind sACC esetekben.



## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

Munkám során elsőként végeztem párhuzamos miRNS expressziós profil meghatározást emlő- és nyálmirigy-eredetű adenoid cysticus carcinoma esetekben (bACC és sACC). A vizsgálat bevezető fázisában olyan miRNS-eket azonosítottunk, melyek mind bACC, mind sACC esetekben, mind normál emlő és nyálmirigy szövetekben egyaránt expresszálódtak és a különböző vizsgálati csoportok között speciális eloszlást mutattak. Az azonosított miRNS-ek potenciális célgénjei között IPA<sup>®</sup> és a miRecords adatbázisok alapján felmerült többek között a *CCND1*, *CDK4*, *CDK6*, *CDC25A*, ***BCL2***, *BCL2L11*, *E2F1*, *E2F2*, *E2F3*, *VEGFA*, *HMG2A*, *NOTCH1* és ***MYC***, gének érintettsége.

Validációs vizsgálataink alapján a *miR-17* és *miR-20a* fokozott expressziót mutatott bACC esetekben a normál emlőszövetekhez viszonyítva. Továbbá, a *let-7b* és *miR-193b* szintje sACC esetekben alacsonyabbnak bizonyult, mint kontroll szöveikben. A *miR-23b* és a *miR-27b* expressziója normál nyálmirigy mintákban meghaladta a normál emlőszövetekben mért expressziót. A bACC és sACC esetek miRNS expressziójának statisztikai elemzése a két tumor között nem mutatott ki szignifikáns eltérést.

A *miR-17*, a *miR-20a*, a *let-7b* és a *miR-193b* miRNS-ek mindegyike által szabályozott közös célgénként azonosítottuk a *CCND1-t*, a *BCL2-t* és a *MYC-t*. A szöveti minták *cyclin D1* és *Bcl-2* expressziójának immunhisztokémiai vizsgálata során e két fehérje expressziójában nem találtunk lényeges eltérést bACC és SACC eseteink között, expressziójuk a tumoros szövetekben egyaránt magas volt kontrolljaikhoz viszonyítva. Tumoros mintáink *ösztrogén receptor (ER)*, *progeszteron receptor (PgR)*, valamint *Her2* státuszának vizsgálata az irodalmi adatokkal egybevágó eredményt adott. Vizsgált tumoros eseteink többségében alacsony *Ki67* kötődési indexet észleltünk.

Összegezve, tanulmányunkban bizonyos miRNS-k expressziójának eltéréseit találtunk mindkét szerv ACC típusú daganataiban a normál szövetekhez képest, azonban a két szervből kiinduló ACC-k miRNS expressziója – legalábbis a vizsgálatunk tárgyát képező miRNS-ek tekintetében – nem különbözött szignifikánsan. Reményem szerint eredményeink - ha szerényen is - hozzájárulhatnak a bACC és sACC esetek eltérő klinikopatológiai tulajdonságainak háttérében rejlő epigenetikai jellegzetességek pontosabb megismeréséhez.

## 6. ÚJ EREDMÉNYEK

1. Munkám során elsőként végeztem párhuzamos miRNS expressziós profil meghatározást emlő- és nyálmirigy-eredetű adenoid cysticus carcinoma esetekben (bACC és sACC).
2. Kiindulási vizsgálatunkban elsőként azonosítottunk olyan miRNS-eket, melyek mind bACC, mind sACC esetekben, mind normál emlő és nyálmirigy szövetekben (bN és sN) egyaránt expresszálódtak és a különböző vizsgálati csoportok között speciális eloszlást mutattak.
3. Szintén kiindulási vizsgálatunkban azonosítottuk azokat a miRNS-eket, melyek csupán sACC esetekben expresszálódtak (miR-17\*, miR-125a-3p, miR-134, miR-181a-2\*, miR-206, miR-379, miR-382 és miR-1275), valamint egyetlen miRNS-t, amely sACC esetek kivételével minden vizsgálati mintában detektálható volt (miR-1234).
4. A fentiek alapján azonosított miRNS-ek esetében alkalmazott kiterjedt célgén elemzés alapján (IPA<sup>®</sup> és nyilvános miRNS-célgén interakciókat tartalmazó adatbázisok) a következő gének érintettsége merült fel: *BIM*, *BMPR2*, *BCL2*, *CCND1*, *CDC25A*, *CDK6*, *IL8*, *JAK1*, *MAP3K12*, *MEF2D*, *MYC*, *RUNX1*, *VEGFA*, *HMGA2*, *NOTCH1* és *PLAU*.

5. Validációs vizsgálataink során kapott eredményeink alapján elsőként számoltunk be két miRNS, a miR-17 és miR-20a fokozott expressziójáról bACC esetekben, míg a let-7b és miR-193b szintje sACC esetekben alacsonyabbnak mutatkozott normál kontrolljukhoz képest. A miR-23b és a miR-27b a normál nyálmirigy és emlő szövetekben mutatott eltérő expressziót. bACC és sACC esetek miRNS expressziójának statisztikai elemzése során nem találtunk szignifikáns eltérést a két tumor között.
6. A miR-17, a miR-20a, a let-7b és a miR-193b miRNS-ek mindegyike által szabályozott közös célgénként a miRWalk és miRTarBase adatbázisok alapján azonosítottuk.
7. Ezen célgének által kódolt fehérjék immunhisztokémiai vizsgálatai során a cyclin D1 és a Bcl-2 fehérjék expressziójának meghatározására nyílt módunk: a tumoros szövetekben mindkét fehérje expressziója egyaránt magasnak mutatkozott kontrolljaikhoz viszonyítva.
8. bACC mintáink ösztrogén receptor (ER), progesteron receptor (PgR), valamint Her2 státuszának meghatározása során bACC eseteink szinte kivétel nélkül tripla-negatív emlőtumoroknak bizonyultak. sACC eseteink kivétel nélkül negatív ER-, PgR-, valamint Her2-expressziót mutattak.
9. Egyes esetekben meghatároztuk tumoros mintáink Ki67-expresszióját is, mely alapján néhány kivételtől eltekintve mind bACC, mind sACC eseteink alacsony proliferációs aktivitást mutattak. A legmagasabb proliferációs aktivitást két mintában, mindkét esetben rosszul differenciált emlő eredetű adenoid cysticus carcinoma esetében láttunk.

## A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Kiss, O., Tőkés, A-M., Spisák, S., Szilágyi, A., Lippai, N., Székely, B., Szász, A.M., Kulka, J. (2015) „Breast- and Salivary Gland-Derived Adenoid Cystic Carcinomas: Potential Post-Transcriptional Divergencies. A Pilot Study Based on miRNA Expression Profiling of Four Cases and Review of the Potential Relevance of the Findings.” *Pathol Oncol Res* 21(1):29-44 IF=1,855
2. Kiss, O., Tőkés, A-M., Vranic, S., Gatalica, Z., Vass, L., Udvarhelyi, N., Szász, A.M., Kulka, J. (2015) „Expression of miRNAs in adenoid cystic carcinomas of the breast and salivary glands.” *Virchows Archiv* DOI: 10.1007/s00428-015-1827-3 IF=2,651
3. Kiss, O., Tőkés, A-M., Spisák, S., Szilágyi, A., Lippai, N., Szász, A-M., Kulka, J. (2013) „Mikro-RNS-expresszió vizsgálata adenoid cysticus emlő- és nyálmirigy-carcinomákban” *Orv Hetilap* 154(25):963-8

## A DISSZERTÁCIÓTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK

1. Madaras, L., Kovács, K.A., Szász, A.M., Kenessey, I., Tőkés, A-M., Székely, B., Baranyák, Z., Kiss, O., Dank, M., Kulka, J. (2014) „Clinicopathological features and prognosis of pregnancy associated breast cancer - a matched case control study.” *Pathol Oncol Res* (3):581-90 IF=1,855
2. Madaras, L., Baranyák, Z., Kulka, J., Szász, A-M., Kovács, A., Lan, P.H., Székely, B., Dank, M., Nagy, T., Kiss, O., Harsányi, L., Barbai, T., Kenessey, I., Tőkés, A-M. (2013) „Retrospective analysis of clinicopathological characteristics and family history data of early-onset breast cancer: a single-institutional study of Hungarian patients.” *Pathol Oncol Res*(4):723-9 IF=1,806

**AZ ÉRTEKEZÉSEL ÖSSZEFÜGGŐ, LEKTORÁLT FOLYÓIRATBAN  
MEGJELENT, IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK:**

1. O Kiss, S. Vranic, A. Ghazalpour, N. Udvarhelyi, L. Vass, Z. Gatalica, J. Kulka: Cyclin D1 and Bcl-2 expression of breast- and salivary gland-derived adenoid cystic carcinoma: An immunohistochemical study.  
Virchows Archiv (2014) 465 (Suppl 1):S118.
2. Orsolya Kiss, Anna-Mária Tőkés, A. Marcell Szász, Janina Kulka: Adenoid cystic carcinoma of salivary glands and the breast: May their different clinical course be attributed to posttranscriptional divergencies?  
Virchows Archiv 463:(2) p. 103. (2013)
3. Kiss Orsolya, Tőkés Anna-Mária, Szász A. Marcell, Kulka Janina: A miR-17, miR-20a, let-7b és miR-193b mikro-RNS-ek lehetséges szerepe emlőből és nyálmirigyekből származó adenoid cysticus carcinoma esetekben  
Magyar Onkológia, 2013, 57 (1. szuppl.), 46.
4. Gábori Eszter: Emlő- és nyálmirigy eredetű adenoid cysticus carcinomák miRNS profilja (témavezető: Kiss Orsolya)  
Orvosképzés, 2013, 88 (1), 202.