

**Az autofágia és a mikroRNS expresszió in vivo és in vitro vizsgálata krónikus nem daganatos és daganatos májbetegségekben**

Doktori értekezés

**Szekerczés Tímea**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Schaff Zsuzsa, az MTA rendes tagja,  
professzor emerita

Hivatalos bírálók: Dr. Tóth Erika, Ph.D., Osztályvezető  
főorvos  
Dr. Pápay Judit, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság

elnöke: Dr. Sági Zoltán, D.Sc., egyetemi tanár  
tagjai: Dr. Sebestyén Anna, Ph.D., tudományos  
főmunkatárs  
Dr. Vajda Katalin, Ph.D., főorvos

Budapest  
2020

## 1. Bevezetés

A májbetegségek jelentős egészségügyi problémát jelentenek világszerte, mind gyakoriság, mind halálozás szempontjából. A krónikus hepatitis (CH) és cirrózis az egyik fő kockázat tényező a hepatocelluláris karcinóma (HCC) és a kolangiokarcinóma (CC) kialakulásának szempontjából. A májbetegségekben zajló celluláris és molekuláris folyamatok megértése segítséget jelenthet ezen betegségek patogenezisének a megítélésében, hozzájárulhat a megfelelő terápiás stratégia kiválasztásához és a kezelésre adott válasz előrejelzéséhez is.

Az elmúlt évek új kutatási irányai közül a mikroRNS szabályozás és az autofágia szerepének vizsgálata kiemelt fontosságúnak tűnik májbetegségekben. Mindét folyamat kulcsszerepet játszik a máj normál működésének fenntartásában és kóros elváltozásuk összefüggésbe hozható a májban kialakuló gyulladással, a kötőszövet felszaporodásával, a szerkezeti átépüléssel, valamint a malignus transzformációval.

A CH formái közül a krónikus hepatitis C (CHC) esetében igazolták, hogy a hepatitis C vírus (HCV) replikációjában, a fertőzött sejtek túlélésében, valamint az okozott betegség progressziójában is szerepet játszik az autofágia. Ismereteink az autoimmun hepatitis (AIH) esetén az autofágiára vonatkozóan azonban korlátozottak.

A máj malignus elváltozásaiban az autofágia hiányosságai a károsodott mitokondriumok felhalmozódásához is vezethetnek, következményes túlzott ROS termeléssel, ami a tumor progresszióját segíti. Az autofágia a karcinogenezis során azonban mind tumorszuppresszorként, mind promóterként

működhet. Az eddigi adatok szerint az autofágia CC-ban is fontos szerepet játszik, azonban ennek pontos mechanizmusa, összefüggése egyéb sejtbiológiai folyamatokkal nem tisztázott, így további vizsgálatok szükségesek ezen területen.

## 2. Célkitűzés

A fenti ismeretek figyelembevételével fogalmaztuk meg célkitűzéseinket, melyek a krónikus májbetegségek, ezen belül a krónikus hepatitis különböző formáinak, így a CHC és az AIH, valamint egyes jó (fokális noduláris hiperplázia - FNH) és rosszindulatú (HCC, CC) májdaganatok molekuláris alapjainak jobb megismerését célozta. A közös összekötő kapocs ezen nem-daganatos és daganatos kórképek között az autofágia és a mikroRNS expresszió szabályzásának vizsgálata volt.

Munkánk kiindulását emberi anyag – biopsziás minták és sebészi rezekátumok – képezték. Az ezeken tett ismereteink sarkaltak további in vitro vizsgálatokra CC- és HCC-eredetű sejtvonalakon, melyekkel az autofágia szabályzás, valamint terápiás válasz jobb megismerését céloztuk.

A fenti szempontok alapján a **célkitűzésünk** során a **következő kérdésekre** kerestük a választ:

1. Az autofágia, a mitokondriális tömeg és a mikroRNS expresszió különbözik-e az eltérő etiológiájú CH-ben – így a CHC és AIH-ben - és az összefügg-e a szteatózissal, a fibrózis stádiumával és a nekroinflammáció fokozatával?
2. Van-e különbség a mikroRNS expresszióban a nem-tumoros, premalignus, benignus és malignus májváltozások között és igazolható-e jellegzetes mintázat az egyes elváltozásokban?
3. Az egyes autofág fehérjék expressziója különbözik-e CC és HCC esetén és van-e változás a környező nem-daganatos májhoz viszonyítva? A változás összefügg-e detektálható mitokondriális diszfunkcióval?

4. Az autofág markerek és mitokondriális fehérjék jellemzik-e a különböző anatómiai kiindulású, így az intrahepatikus (iCC), perihiláris (pCC), disztális CC-t (dCC) és a tumor differenciáltsági fokát, valamint tükrözik-e az eltérő patogenezist?
5. Van-e összefüggés a betegek túlélése és a vizsgált autofág fehérjék expressziója között CC és HCC esetén?
6. Mutatkozik-e eltérés in vitro iCC, extrahepatikus CC és HCC eredetű sejtvonalak mitokondriális morfológiája és a fluoreszcensen jelölt autofagoszómáiban?
7. Indukálható-e és van-e különbség az autofágia Rapamycinnel vagy kemoterápiás szerekkel való indukciójában a különböző eredetű sejtvonalakban? Befolyásolható-e autofág-inhibitor alkalmazásával az egyes sejtvonalak kezelésre adott proliferációs válasza?

### **3. Módszerek**

#### **Betegek és szövetszövetminták**

Vizsgálatainkhoz összesen 279 db formalinnal fixált paraffinba ágyazott (FFPE) sebészeti rezekátumot, valamint máj tűbiopsziás anyagot választottunk ki a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Rákkutató Intézet és II. sz. Patológiai Intézet archívumából. Az elemzett 63 tűbiopsziás mintából a diagnózis 45 esetben krónikus hepatitis C (CHC), 18 esetben autoimmun hepatitis (AIH) volt. A mikroRNS expresszió vizsgálatához a szövetszövetmintákat 22 FNH, 45 májcirrózis, 24 HCC és 15 normál anyagból gyűjtöttünk.

A szövetszöveti multiblokkok (TMA - „tissue microarray”) készítéséhez 70 kolangiokarcinóma (CC) és 31 CC körüli nem tumoros májszövetet és 9 hepatocelluláris karcinóma (HCC) mintát használtunk. Az CC szövetszövetmintákat intrahepatikus, perihiláris és disztális kategóriákba osztottuk ismételt áttekintéssel.

#### **RNS szintű vizsgálatok**

A mikroRNS kifejeződésének meghatározásához az szövetszövetmintákból totál RNS izolálást végeztünk RNeasy FFPE kit (Qiagen, Venlo, Németország) segítségével a gyártó által javasolt utasítások szerint, mikroRNS-re optimalizált módon. A relatív expressziót reverz transzkripciót követően, TaqMan MicroRNA Assay alapú, valós idejű kvantitatív PCR reakcióval határoztuk meg.

## **Immunhisztokémiai vizsgálatok**

Az immunhisztokémiai reakciókat CHC és az AIH esetekből származó túbiopszával nyert FFPE mintákon végeztük. A HCC, CC és a környező, tumor körüli májszövetből a 3D Histech (Budapest, Hungary) cég automatizált TMA Master készüléke segítségével TMA-kat készítettünk. A használt primer antitestek a következők voltak: Beclin1 (poliklonális nyúl, Santa Cruz), LC3 (poliklonális nyúl, Novus Biologicals), p62 (monoklonális egér, AbCam), TOMM20 (monoklonális egér, Santa Cruz), COX4 (monoklonális egér, Santa Cruz) és Ki-67 (monoklonális egér, DAKO). Az immunhisztokémiai reakciókat HRP Multimer alapú biotin mentes detektálási technikával működő Ventana Benchmark XT (Ventana Medical Systems Inc., Tucson, AZ, USA) automatizált immunfestő automatában a gyártó protokolljának megfelelően állítottuk be.

A citoplazmás kifejeződést mutató Beclin1, LC3, p62, TOMM20, COX4 immunreakciók erősségét (0 – 5 pont) és kiterjedését (0 – 5 pont) szemikvantitatíve értékeltük. A nukleáris megjelenésű Ki-67 reakció esetén a pozitív reakciók kiterjedését százalékosan értékeltük.

## **Sejttenyésztés, in vitro vizsgálatok**

A mitokondriális hálózat és az autofágia vizsgálatához 3 sejtvonalat használtunk: a HuH-28 (iCC eredetű); TFK-1 (eCC eredetű), valamint a HepG2 (HCC eredetű), amelyeket a Heidelbergi Egyetem, Patológia Intézet (Stephanie Roessler) bocsájtott rendelkezésünkre.

## **Kezelések és in vitro vizsgálatok**

Immunfluoreszcens technikával a mitokondriális morfológia és az autofágia detektálását végeztük a fenti sejtvonalakon. A mitokondriumok fluoreszcens meghatározásához Mitotracker Orange CMTMRos (Life Technologies Eugene, Oregon, USA) és a Mitoview Green-t (Biotium Inc.; Fremont, Kalifornia, USA) alkalmaztuk. Az autofágia detektálásához 50  $\mu\text{M}$  kloroquinnel (CQ, Sigma-Aldrich Saint Louis, Missouri, USA) is kezeltük a sejteket 24 h keresztül és a mikroszkópos megjelenítéséhez Monodansyl-cadaverint (MDC, Sigma Aldrich) alkalmaztuk. A sejtek Rapamycin (Rapa, Sigma-Aldrich), mint mTOR gátló és a kemoterápiás szerek általi autofágia indukálhatóság vizsgálatához a sejtvonalatokat 24 h keresztül inkubáltuk 0,2  $\mu\text{M}$  Rapa-nel, 50  $\mu\text{M}$  CQ-nel és a két szer kombinációjával. A kemoterápiás szerek vizsgálatokor az 5-Fluoro-uracillal (5-FU, Sigma-Aldrich), (0, 10, 50, 200, 400  $\mu\text{M}$  koncentrációkkal) és Sorafenib-bel (Santa Cruz Biotechnology, Heidelberg, Németország) (0, 5, 10, 15, 20  $\mu\text{M}$  koncentrációkkal) 48 és 72 órán keresztül végeztük a kezelést. A kezelések után az LC3 I, LC3 II és a p62 fehérje expresszióját Western blot technikával vizsgáltuk.

Az 5-FU (10-400  $\mu\text{M}$ ) és Sorafenib (5-25  $\mu\text{M}$ ) kezelés esetén vizsgáltuk a sejtvonalak életképességét (Szulforodamin B teszt). A kemoterápiás szerekkel végzett kezelést autofágia inhibitorral, CQ kiegészítve vizsgáltuk a sejtvonalak proliferációját.



## **Statisztikai analízis**

Nem parametrikus próbákat alkalmaztunk: a két csoport összehasonlításakor a Mann-Whitney U tesztet, míg több csoport összevetése kapcsán Kruskal-Wallis tesztet és post hoc analízist. A fehérjék egymásra gyakorolt hatását, a fehérje és a mikroRNS expressziók közti összefüggést, valamint az immunreakciók és a klinikopatológiai jellemzők közti kapcsolatot a Spearman Rank korrelációs teszttel vizsgáltuk. A túlélési analízist (OS, teljes túlélést) Kaplan-Meier módszerrel végeztük, a kapott túlélési görbék összehasonlításához pedig Log-rank tesztet választottuk. Az in vitro vizsgálatok esetében a kezelések IC50 értékét nem-lineáris regresszió módszerével határoztuk meg. A statisztikai analíziseket GraphPad Prism (verzió 5.01; Kalifornia, USA) és Statistic v.13 (Stat-Soft Inc.,Tulsa, Oklahoma, USA) szoftverrel készítettük. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük az eredményeket, ha a  $p \leq 0,05$  volt.

#### **4. Eredmények**

##### **A krónikus hepatitis C (CHC) és autoimmun hepatitis (AIH) összehasonlítása az autofágia, mitokondriális tömeg és a mikroRNS expresszió vizsgálata szempontjából**

Az immunreakciók értékelése során szignifikánsan magasabb LC3 ( $p < 0,01$ ), p62 ( $p < 0,0001$ ) és a TOMM20 ( $p < 0,0001$ ) expressziót figyeltünk meg AIH-ban a CHC esetekhez képest. Az egyes hisztopatológiai paraméterek vonatkozásában, a súlyos fokú és az enyhe szintű gyulladást mutató AIH esetek közt szignifikáns különbséget tapasztaltunk az vizsgált fehérjék expressziójában.

A mikroRNS-ek relatív expressziójának elemzése során a miR-224, -155 és -204 expressziója statisztikailag nem különbözött az CHC és az AIH minták között, azonban a miR-101 ( $p < 0,0001$ ) emelkedett volt CHC-ban az AIH-hoz képest. A miR-224 szintek pozitívan korreláltak ( $p < 0,05$ ) a szteatózissal CHC-ben. Emelkedett miR-155 expresszió ( $p < 0,05$ ) volt megfigyelhető a magasabb fibrózis stádiumú CHC csoportban az alacsonyabb fibrózist mutató CHC csoporthoz képest.

##### **Az FNH, cirrózis, HCC és a környező nem-daganatos máj mikroRNS expressziójának összehasonlítása**

A nem-daganatos májhoz képest a miR-34a és a miR-224 szintje megemelkedett FNH-ban, cirrózisban és HCC-ben is ( $p < 0,001$ ). A miR-17-5p, a miR-18a és a miR-210 szintje csökkent FNH-ban ( $p < 0,03$ ), a miR-17-5p és a miR-221 cirrózisban ( $p < 0,01$ ), a miR-223 pedig HCC-ben a nem-daganatos májszövethez képest ( $p < 0,0001$ ). FNH-ban a miR-

18a, a miR-21 és a miR-222 expressziója csökkent mind cirrózissal, mind HCC-vel összehasonlítva ( $p < 0,01$ ); míg a miR-195, a miR-210 a cirrózishoz ( $p < 0,04$ ) és a miR-17-5p, a miR-221 pedig a HCC-hez képest mutatott csökkenést ( $p < 0,04$ ). Összehasonlítva a cirrózist a HCC-vel, cirrózisban emelkedett miR-195 szintet és csökkent miR-221 expressziót detektáltunk ( $p < 0,02$ ). Emellett a miR-18a, a miR-21 és a miR-222 szintje szintén csökkent az FNH-ban, azonban csak a HCV-fertőzéssel összefüggő cirrózis mintákhoz viszonyítva ( $p < 0,04$ ).

### **Autofágia és mitokondriumok humán kolangiokarcinóma (CC) és a hepatocelluláris karcinóma (HCC) mintákban**

Az immunhisztokémiaiilag detektált Beclin1, LC3, p62, TOMM20 és COX4 expresszió összehasonlítása során az iCC szignifikáns eltérést mutatott LC3, p62 és TOMM20 szintjében ( $p < 0,001$ ), míg az eCC csak a TOMM20 és LC3 szintje emelkedett ( $p < 0,05$ ) meg a környező területhez képest. Az eCC felosztásakor a pCC p62 ( $p < 0,05$ ), míg a dCC COX4 szintje ( $p < 0,05$ ) változott a környező területhez viszonyítva. Csökkent p62 és emelkedett a TOMM20 expressziót találtunk eCC-ban az iCC-hoz képest ( $p < 0,05$ ). Emelkedett TOMM20 szint volt jelen eCC-ban a HCC-val való összehasonlításkor ( $p < 0,05$ ). Az iCC, pCC és dCC klasszifikáció szerint a TOMM20 expressziója megnövekedett pCC-ban ( $p < 0,05$ ) és dCC-ban ( $p < 0,01$ ), míg a p62 csökken dCC-ban ( $p < 0,05$ ) az iCC-hoz képest. HCC mintákkal való összehasonlításkor a dCC esetek p62 és TOMM20 expressziója ( $p < 0,05$ ), valamint iCC ( $p < 0,05$ ) és pCC ( $p < 0,01$ ) Beclin1 szintje mutatott különbséget.

A Ki-67 immunhisztokémiai eredményeinek vizsgálatakor a medián érték iCC esetében 15 %, pCC és HCC is esetében 25 %, míg dCC esetében 70 % volt. A Ki-67 expressziója az egyes dCC minták között is nagy eltéréseket mutatott, így a Ki-67 mediánt felhasználva a dCC eseteket felosztottuk magas és alacsony proliferációs aktivitású csoportokra. A magas Ki-67 expressziójú dCC tumorokban lecsökkent a Beclin1 ( $p < 0,05$ ), a LC3 ( $p < 0,01$ ), a COX4 ( $p < 0,05$ ) és megemelkedett a p62 szintje ( $p < 0,001$ ) az alacsony Ki-67 expressziót mutató dCC tumorokhoz képest.

Az elemzések során az LC3 expressziója és a pCC esetek differenciáltsági foka között pozitív korrelációt tapasztaltunk ( $p < 0,05$ ), amely azt mutatta, hogy a magasabb fokozatú pCC esetekben az LC3 szintje is várhatóan magasabb lesz.

A túlélés és a vizsgált fehérjék expressziója között csak a dCC esetében kaptunk összefüggést. A magasabb Beclin1 expressziót és alacsony Ki-67 expressziót mutató dCC esetekhez hosszabb átlagos túlélés társult ( $p < 0,05$ ).

### **A mitokondriális morfológia és az autofágia vizsgálata in vitro intrahepatikus, extrahepatikus CC és HCC eredetű sejtvonalakon**

A festett mitokondriumok morfológiájának fluoreszcens mikroszkóp alatt történő ábrázolása különbségeket derített fel az iCC (HuH-28), eCC (TFK-1) és a HCC (HepG2) eredetű sejtvonalakban Mitotracker Orange CMTMRos (vörös, narancssárga) és Mitoview Green (zöld) reakciók kapcsán. A HepG2-ban a vörös és a zöld szín is tubuláris eloszlású mitokondriális hálózatot mutatott. A HuH-28 és a TFK-1

sejtekben ez a hálózat sokkal rövidebb mitokondrium-láncokat tárt fel.

Az autofágiás vakuóomok Monocadaverin (MDC) fluoreszcens festékekkel citoplazmatikusan, pontszerű fluoreszcens jelként mutatkoznak. Az MDC hatására a kontroll HuH-28, TFK-1 sejtvonalak inkább diffúz reakciót, míg a CQ-val kezelt HuH-28, TFK-1 sejtek granuláris intracitoplazmás reakciót mutattak. A HepG2 esetében a kezeletlen sejtekre a diffúz, míg a CQ-val kezelt HepG2 sejtekre a diffúz és néhol pontozott reakció volt jellemző.

### **Rapamycin hatásának vizsgálata az autofágia folyamatára**

Összehasonlítottuk az LC3 II szintjét a kiindulási ([Kontroll+CQ]-[Kontroll]) és az indukált [Rapa+CQ]-[Rapa]) autofágia között, és megállapítottuk, hogy az indukált autofágia különbsége nagyobb volt a HepG2 és a HuH-28 esetében (5,2 és 6,9) a kiindulási állapothoz képest (2,5 és 5,6). A TFK-1-ben azonban az indukált autofágia különbsége alacsonyabb volt (6,6), mint a kiindulási állapotban. A p62 szintje emelkedett a HepG2-ben a Rapa+CQ után (1,4×), a HuH-28-ban a CQ-t és a Rapa+CQ-t (1,5× és 1,7×) és a TFK-1-ben a CQ-kezelés után (1,5×). A kezelések többi részében a p62 expressziója változatlan volt, vagy kissé csökkent.

### **A kemoterápiás szerek hatása az autofágiára**

Az LC3 II/I szintje 10 μM 5-FU kezelést során a kontrollhoz képest megnőtt a HuH-28-ban 72 óra múlva több mint 3,8×-sával, HepG2-ban 48 óra múlva több mint 3,9×-sával, 72 óra múlva pedig 3×-ával. A p62 expressziójának minimum 1,6× mértékű csökkenését figyeltük meg HuH-28-

ban 72 órás 5-FU kezelés követően a kontrollhoz képest. Míg p62 szintje változatlan maradt a kontrollhoz képest a TFK-1-ben 72 órás és a HepG2-ben 48 és 72 órás 5-FU kezelés után.

A 72 órás Sorafenib-kezelés során, emelve a koncentrációt 5  $\mu$ M-ről 20  $\mu$ M -ra, az LC3 II/I szintje dóziszfüggő módon emelkedett meg a HuH-28-ban. A TFK-1 és a HepG2 esetében az LC3 II/I szintje mind 48, mind 72 óra alatt csökkent. A p62 expressziója változatlan maradt a HuH-28-ban, míg TFK-1-ben 72 órás Sorafenib kezelés követően a p62 szintje megemelkedett, több mint 2 $\times$ -ével, a HepG2-ban pedig mind 48, mind 72 óra elteltével produkált több mint 1,5 $\times$ -es emelkedést.

### **A kemoterápiás szerek hatása a sejtek proliferációjára**

Az 5-FU-t és a Sorafenibet CQ-val kombinálva, csökkentették a HuH-28 IC50-értékeit 48 és 72 óra alatt. A TFK-1-ben az 5-FU CQ-val kombinálva csökkentette az IC50 értéket 48 órás kezelés során, de 72 óra múlva ez a csökkenés nem volt már tapasztalható. Továbbá TFK-1 esetében a Sorafenib CQ-val történő kombinációja sem vezetett hirtelen IC50 csökkenéséhez. Az egyszeres 5-FU kezelés IC50 értékéhez képest a HepG2 sejtvonal 72 órás 5-FU+ 50  $\mu$ M CQ-kombinációs kezelés IC50 értéke enyhén csökkent.

## 5. Következtetések

1. Elsőként azonosítottunk **eltérő autofágiás aktivitást** (LC3, p62) és eltérő **mitochondriális tömeget** (TOMM20) **a különböző etiológiájú - CHC és AIH - krónikus hepatitisben**, amely a két különböző kórokú krónikus hepatitis közti eltérő molekuláris etiopatomechanizmust tükrözi.

2. Elsőként figyeltünk meg összefüggést az autofagolizoszómális szinten **gátolt autofágia** (magnövekedett p62 expresszió) és a **nekroinflammáció között AIH-ben**, ami kiterjedt gyulladáshoz, túlzottan aktivált immunválaszhoz és fokozott nekrozishoz vezetett.

3. Összefüggést mutattunk ki a **mikroRNS szabályozás és CHC progressziója** között, mivel kapcsolatot találtunk a miR-224 szintje és a szteatózis mértéke, valamint a miR-155 expressziója és a fibrózis stádiuma között.

4. **Eltérő mikroRNS mintázatot mutattunk ki FNH, cirrózis és HCC mintákban**. A miR-21 és a miR-222 fokozott expresszióját cirrózisban és HCC-ben detektáltunk a FNH-hoz képest. A miR-34a és a miR-224 szintje cirrózisban, HCC-ben és FNH-ban is megnőtt, jelezve, hogy ezeknek a mikroRNS-eknek a változása a máj jóindulatú és a rosszindulatú proliferációs folyamataival állhat összefüggésben.

5. **Eltérő autofág és a mitochondriális fehérjék expressziós mintázata jellemzi a CC egyes altípusait, így az iCC, pCC, dCC-t**. Az **LC3 szint a tumor differenciáltsági fokával** függött össze pCC minták esetében.

6. A károsodott autofágia jeleként emelkedett LC3 és p62 autofág fehérje szintet mutattunk ki iCC-ban és emelkedett p62 szintet pCC-ben a környező májhoz képest. A TOMM20 expressziója összefüggést mutatott a Beclin1 és LC3 expresszióval iCC, pCC esetében, ami a **mitokondriális károsodás és autofágia összefüggését** jelzi

7. Kimutattuk, hogy a **Ki-67-tel detektált magasabb proliferációt és csökkent Beclin1 szintet mutató dCC esetek túlélése rosszabb (OS), amely felveti ezen fehérjék prognosztikai markerként való felhasználását dCC-ben.**

8. Az in vitro végzett vizsgálatok során **eltérő mitokondriális morfológiát és eltérő bazális autofágia** tártunk fel az iCC, eCC és HCC eredetű sejtvonalakban.

9. Az mTOR gátlószer, **Rapamycin kezeléssel autofágia indukciót értük el iCC és HCC eredetű sejtvonalakban.** Megfigyeltük, hogy HuH-28 esetében Sorafenib és 5-FU, míg HepG2 esetében 5-FU kezelés váltott ki autofágia aktivitást és a folyamat gátlása csökkentette a sejtek életképességét. A TFK-1 (eCC eredet) sejtvonal Rapamycin és a kemoterápiás szerekre adott autofágia indukciója elmaradt, ami arra utal, hogy az **autofágia jelátviteli útja eltérő a különböző eredetű CC sejtvonalakban és ez a különbség esetlegesen in vivo is érvényesülhet.**



## 6. Saját publikációk jegyzéke

### *A tézisek alapjául szolgáló közlemények:*

**Szekerczés T.** Gógl A., Illyés I., Mandl J., Borka K., Kiss A., Schaff Zs., Lendvai G. & Werling K. (2020) Autophagy, Mitophagy and MicroRNA Expression in Chronic Hepatitis C and Autoimmune Hepatitis Pathology and Oncology Research <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00799-y>  
IF: 2,826\*

Lendvai G. **Szekerczés T.**, Illyés I., Dóra R., Kontsek E., Gógl A., Kiss A., Werling K., Kovalszky I., Schaff Zs., Borka K. (2020) Cholangiocarcinoma: Classification, Histopathology and Molecular Carcinogenesis. Pathology and Oncology Research 26:3-15. (Összefoglaló cikk)  
IF: 2,826\*

Lendvai G., **Szekerczés T.**, Gyöngyösi B.; Schlachter K.; Kontsek E.; Pesti A.; Patonai A., Werling K., Kovalszky I., Schaff, Z., Kiss A. (2019) MicroRNA Expression in Focal Nodular Hyperplasia in Comparison with Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. Pathology and Oncology Research 25:1103-1109.  
IF: 2,826

***Az értekezés témájától független közlemények:***

Lendvai G., **Szekerczés T.**, Selvam A., Szakos A., Kontsek E., Schaff Zs., Björnstedt M., Kiss A. (2020) The effect of methylselenocysteine and sodium selenite treatment on microRNA expression in liver cancer cell lines. Pathology and Oncology Research <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00870-8>

IF: 2,826\*

**Szekerczés T.**, Galamb Á., Varga N., Benczik M., Kocsis A., Schlachter K., Kiss A., Ács N., Schaff Zs., Jeney Cs., Lenvai G., Sobel G., (2020) Increased miR-20b level in high grade cervical intraepithelial neoplasia Pathology and Oncology Research <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00852-w>

IF: 2,826\*

Sarnyai F., **Szekerczés T.**, Csala M., Sümegi B., Szarka A., Schaff Z., Mandl J. (2020) BGP-15 Protects Mitochondria in Acute, Acetaminophen Overdose Induced Liver Injury. Pathology and Oncology Research (3): 1797-1803

IF:2,826\*

**Szekerczés T.**, Galamb, A., Kocsis A., Benczik M., Takacs T., Martonos A., Jaray B., Kiss, A., Jeney C., Nyiri M., Schaff Z., Sobel G. (2019) Dual-Stained Cervical Cytology and Histology with Claudin-1 and Ki-67 Pathology and Oncology Research 25:477-486.

IF:2,826

Benczik M., Galamb A., Koiss R., Kovacs A., Jaray B. ; Szekely, T ; **Szekerczés T.**, Schaff Z., Sobel G., Jeney C.

Claudin-1 as a Biomarker of Cervical Cytology and Histology  
(2016) Pathology and Oncology Research 22:179-188.  
IF: 1,736

\*várható impakt faktor érték