

# A syndecan-1 és a TFPI-2 szerepe a méh fiziológiás és patológiás inváziós folyamataiban

Doktori értekezés

**Karászi Katalin Judit**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kovalszky Ilona, D.Sc., professzor emerita  
Konzulens: Dr. Than Nándor Gábor, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Börzsönyi Balázs, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Nagy Bálint, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tordai Attila, D.Sc., egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Pápai Zsuzsanna, Ph.D., címzetes egyetemi tanár  
Dr. Rónai Zsolt, Ph.D., egyetemi docens

Budapest  
2020

## 1. Bevezetés

A többsejtű szervezetekben a sejtek egymással és a körülöttük lévő sejtközöti állomány (extracelluláris mátrix, ECM) alkotórészeivel kommunikálnak. Az ECM egy dinamikus struktúra, amelyet szigorúan szabályozott események folyamatosan változtatnak. Az ECM-ben a struktúrális fehérjékből felépülő hálózathoz (kollagénváz) fehérje-poliszacharid komplexek (proteoglikánok) és multiadhezív fehérjék (fibronektinek és lamininek) kötődnek, melyek az ECM mindkét formájában, az intersticiális mátrixban és a bazális membránban, megjelennek.

A szöveti homeosztázisért a fibroblastok által szekretált mátrix metalloproteinázok (MMP), illetve ezeket szabályozó szöveti inhibitorok (TIMP) fontos szerepet játszanak. A fibroblastok a kötőszövet jellegzetes sejtjei, melyek nem csak az alapállomány termeléséért felelősek, hanem ECM bontó proteolitikus enzimek termelésével folyamatosan újrászervezik azt. Ennek a dinamikus egyensúlynak jó példája a sebgyógyulás folyamata, melyben a növekedési faktorok és a citokinek is fontos szerepet játszanak.

A fiziológiás inváziós folyamat és a tumoros invázió összehasonlításához kísérleteinkben a méhlepényt és a méhnyakrákot vizsgáltuk, mivel a trophoblast sejtek invazív képessége hasonlóságot mutat a rosszindulatú daganatsejtékéhez. Egészséges terhesség során az endometrium és myometrium trophoblast inváziója szigorúan szabályozott, mely leginkább az első trimeszterre jellemző. Ezen fiziológiás folyamat legkisebb zavara is patológiás terhességhez, például praeclampsiahoz (PE), illetve ennek egy súlyosabb formájához, a HELLP szindrómához (hemolízis, emelkedett májenzim értékek, alacsony trombocitaszám) vezethet. A PE a legsúlyosabb szülészeti kórképek közé sorolható, mivel az anyai - magzati megbetegedések és halálozások egyik vezető oka. A betegséget a

terhesség 20. hete után újonnan megjelenő magas vérnyomás, fehérjevizelés és ödéma alapján diagnosztizálják. Ezzel ellentétben a daganatok lokális inváziója szabályozatlan, patológiás folyamat, amely távoli áttéteket is képezhet.

A strómasejteknek és az ECM elemeinek jelentős szerepük van a tumor természetének formálásában. A tumorsejtek, hogy saját növekedésüket és inváziójukat biztosítsák, növekedési faktorok és citokinek termelésével átépítik a közvetlen környezetükben lévő ép szöveteket. Ezáltal kialakul a daganat strómája, amely tumor-asszociált fibrobastokból (TAF), endothel és gyulladásos sejtekből épül fel. A daganatsejtek és a környező stróma között állandó, dinamikus kapcsolat jön létre, a mátrixfehérjék közvetítésével. Ezért fontos a sejtfelszíni és az extracelluláris mátrixfehérjék vizsgálata.

Értekezésem fókuszában két, a pericelluláris mikrokörnyezet szabályozásában szerepet játszó fehérjemolekula, a szöveti faktor út inhibitor-2 (TFPI-2) és a syndecan-1, áll. A TFPI-2 legnagyobb mennyiségben a placentában van jelen, szerepe a terhesség fiziológias folyamataiban még nem teljesen tisztázott. Termelésében az endothel sejtek, sima izom sejtek, fibroblastok és hám eredetű sejtek vesznek részt, megtalálható a májban, a vázizomban, a szívben, a vesében és a hasnyálmirigyben. A TFPI-2 a szerin proteinázok gátlásával befolyásolja az extracelluláris mátrix átrendeződését, gátolja a kollagéneket bontó és a proMMP-eket aktiváló plazmint. Ezáltal a fibrinolízis gátlása mellett az inváziós folyamatokat is szabályozza. A syndecan-1 a pericelluláris tér eseményeit képes összekapcsolni az intracelluláris folyamatokkal, ezáltal szintén részese lehet a sejtinváziónak. Heparánszulfát láncaihoz a TFPI-2 valószínűleg kötődik, ami az utóbbi aktivitását fokozza.

## 2. Célkitűzés

Célunk az inváziós folyamatok összehasonlítása két, szövettanilag eltérő, de inváziós tulajdonságokkal jellemezhető szövetben. A fiziológiás és patológiás invázió eseményeinek összehasonlító vizsgálatához a méhlepényt választottuk, és ezt kívántuk összehasonlítani néhány, a méhnyakrák inváziója során bekövetkező daganat inváziós eseménnyel. Szöveti mikroarray-eket és szövettényészeti modelleket tanulmányozva az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- Megváltozik-e a TFPI-2 expressziója praeclampsias és HELLP szindrómás betegektől származó méhlepényekben a várandós kontrollokhoz képest?
- Tapasztalunk-e különbségeket az anyai TFPI-2 szérumkoncentrációkban praeclampsias betegekből?
- Amennyiben találunk változást, az összefüggésben lehet-e
  - a korai preeclampsia lepényi patogenezisével és a HELLP szindrómával,
  - a praeclampsias betegekből bekövetkezett syndecan-1 expressziós változásokkal?
- Milyen mechanizmusok állnak a *TFPI2* csendesítésének a hátterében méhnyakrákban?
- Van-e összefüggés a syndecan-1 jelenléte és a méhnyakrákos betegek túlélése között?
- Van-e jelentősége a syndecan-1 patológiás expressziójának és lokalizációjának méhnyakrákban?
- A két szövettípus inváziós képessége milyen mértékben hasonlít vagy tér el egymástól?

### 3. Módszerek

Vizsgálataink során a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, illetve a Maternity Szülészeti és Nőgyógyászati Magánklinika anyagából származó méhlepény és méhnyakrák mintákat, valamint anyai vérmintákat dolgoztunk fel.

A vizsgálatban részt vett harmadik trimeszteres várandósokat terhességi kor (35. hét előtt/után), majd a praeeklamsziára (PE) jellemző klinikai tünetek megjelenése alapján csoportosítottuk: 1) korai kontroll (n=5), 2) korai PE (n=7), 3) HELLP szindrómával társult korai PE (n=8), 4) késői kontroll (n=9), 5) késői PE (n=8). Néhány mintát első trimeszterben gyűjtöttünk. Rögtön a szülés után a megvizsgált méhlepények egy részét gyorsfagyasztottuk folyékony nitrogénben, és -80°C-on tároltuk felhasználásig, a többit pedig 10%-os formalinban fixáltuk, és beágyaztuk (FFPE minták). Az anyai vérsavót felhasználásig -80°C-on tároltuk.

A Wertheim-műtétből származó méhnyakrákból nyert szövetszövetminták egy részét szövettani és explantátumként, a másik részét FFPE mintákként dolgoztuk fel.

A morfológiai vizsgálatokhoz a H&E festett metszetek alapján méhlepény-bolyhokban gazdagabb területeket, illetve ép és méhnyakrákos területeket választottunk ki a szövetszöveti mikroarray (TMA) blokkok készítéséhez és immunhisztokémiához.

A műtéti leletek egy-egy betegből frissen eltávolított tumoros és ép területről származó méhnyakrákból nyert szövetszöveteket, 1-1 esetben nyirokcsomókat kisebb szeletekre aprítottuk, melyekből tenyészthető primer sejtkultúrák jöttek létre: normál fibroblast (NF), metasztatizáló asszociált fibroblast (MF), tumor-asszociált fibroblast (TF), saját tumor (T). Kísérleteinkhez a méhnyakrák sejtvonalakat (CSCC1 és CSCC7) a Leideni Egyetemről kaptuk. A tumor és mikroökönyezet közötti kölcsönhatás vizsgálatához direkt és indirekt kököltúra modelleket hoztunk létre méhnyakrák

sejtek (T, CSCC1, CSCC7) és fibroblast sejtek (NF, MF, TF) együtt-tenyésztésével közös tenyésztőedényben.

Immuncitokémiai vizsgálatokhoz a monokultúrákat és a direkt kokultúrákat fedőlemezekre növesztettük.

A Western blot vizsgálathoz a fagyasztott, majd folyékony nitrogénben porított méhlepény mintákat, illetve a méhnyakrák szövettenyészeti mintákat (mono- és kokultúrák, transzfektált sejt kultúrák) használtuk.

Az anyai szérumminták TFPI-2 koncentrációját humán TFPI-2 szendvics ELISA Kit-tel végeztük.

A génexpressziós vizsgálatokhoz DNS és RNS izolálás után PCR alapú módszereket alkalmaztunk, így nested PCR (HPV tipizálás), mRNS mikroarray, real-time PCR, DNS metiláció meghatározás (BS-PCR, MS-HRM, piroszekvenálás), *TFPI2*-t szabályozó miRNS-ek predikciója.

A prediktált és validált miRNS-ek közül a *miR-23a* mimikeket és inhibitorokat transzfektáltuk.

## 4. Eredmények

### Méhlepény minták vizsgálata

#### *Demográfiai és klinikai adatok*

Magas szisztolés és diasztolés vérnyomás illetve proteinuria volt megfigyelhető a PE-s betegcsoportokban. A kontroll csoportokba sorolt eseteinknél a vérnyomás értékek normálisak voltak, és nem jelent meg fehérje a vizeletben. A méhlepény súlya a betegcsoportokban szignifikánsan alacsonyabb volt a megfelelő kontroll csoportokhoz viszonyítva. Az újszülöttek születési súlya kisebb volt a betegcsoportokban a megfelelő kontroll csoportokhoz képest, és ez a különbség szignifikáns volt a késői csoportokban.

#### *TFPI-2 expresszió változása a terhesség előrehaladtával*

Egészséges terhességből származó méhlepényeknek a GEO adatbázisból nyert mikroarray expressziós adatait (azonosító szám: GDS4037) elemezve szignifikánsan növekvő *TFPI2* mRNS szint volt megfigyelhető a terhességi kor előrehaladtával (első kontra második trimeszter:  $p=0,07$ ; első kontra harmadik trimeszter:  $p=0,005$ ; második kontra harmadik trimeszter:  $p=0,006$ ). Ezt az adatot az első és a harmadik trimeszteres mintáink *TFPI-2* immunfestései is alátámasztották.

#### *A méhlepények TFPI-2 és syndecan-1 expressziója a terhesség harmadik trimeszterében*

A méhlepényben termelt *TFPI-2* mennyiségi változásaira voltunk kíváncsiak PE-ben és HELLP szindrómában. A kontroll csoporthoz képest azonos molekulásúllyal, de emelkedett expresszióval jelent meg a *TFPI-2* a betegcsoportokban.

A TMA-k immunhisztokémiai vizsgálata lehetőséget adott 37 harmadik trimeszteres placenta egyidejű vizsgálatára. Míg a harmadik trimeszterben a fiziológiás terhesség előrehaladtával a syncytiotrophoblast citoplazmatikus TFPI-2 expressziója nem mutatott jelentős különbséget a korai és a késői kontrollok között ( $p=0,75$ ), addig a korai kontroll csoporthoz képest növekedett TFPI-2 expressziót találtunk a korai betegcsoportokban (korai PE:  $p=0,001$ ; korai PE+HELLP szindróma:  $p=0,003$  vs. korai kontroll). A késői beteg- és kontroll csoportok között nem volt expressziós különbség (késői PE:  $p=0,26$  vs. késői kontroll).

A TFPI-2 expresszióját összehasonlítottuk a már korábban publikált syndecan-1 expresszióval. A syndecan-1 expressziója hasonlóan változott, mint a TFPI-2 expressziója, kivéve a késői csoportokat, ugyanis a syndecan-1 esetében a késői PE-ben is fokozott expresszió volt jelen a késői kontrollhoz képest.

A TFPI-2 festődés Densitoquant programmal történő értékelése megerősítette a szemikvantitatív értékelés eredményét.

*Összefüggés van a TFPI-2 expressziója, a méhlepények szövettani eltérése, és a klinikopatológiai paraméterek között*

A placenta szövettani eltéréseit anyai vaszkuláris malperfúziós (MVPM) értékkel fejeztük ki, amelynek értéke minél nagyobb, annál súlyosabb az elváltozás. A betegcsoportokban a kontrollokhoz képest magasabb átlag MVPM értéket eredményezett, és ez a különbség a korai csoportoknál szignifikáns volt.

A kontroll esetekben a TFPI-2 expresszió negatív összefüggésben volt a lepenyi MVMP értékkel ( $R=-0,18$ ,  $p=0,54$ ), a születési súllyal ( $R=-0,27$ ,  $p=0,36$ ) és a méhlepény súlyával ( $R=-0,52$ ,  $p=0,08$ ), azonban az eltérések nem voltak szignifikánsak. A PE-s esetekben a TFPI-2 expresszió szignifikánsan pozitív korrelációban volt a lepenyi MVMP értékkel ( $R=0,43$ ,  $p=0,04$ )



illetve negatív a születési súllyal ( $R=-0,68$ ,  $p=0,0003$ ) és a placenta súlyával ( $R=-0,74$ ,  $p=0,0001$ ).

*Az anyai szérumban TFPI-2 koncentrációja egészséges és kóros terhességben*

A fiziológiás terhesség előrehaladtával az anyai szérumban TFPI-2 koncentrációja enyhén növekedett (korai vs. késői kontroll:  $p=0,036$ ). A korai PE-s csoportokban ez a növekedés fokozódott a korai kontrollcsoporthoz képest, és a különbség szignifikánsnak bizonyult (korai PE:  $p=0,048$ ; korai PE+HELLP szindróma:  $p=0,19$  vs. korai kontroll). A késői csoportok között ugyanakkor nem volt különbség (késői PE:  $p=0,60$  vs. késői kontroll).

Ez a tény felveti annak a lehetőségét, hogy a TFPI-2 fokozott expressziója szerepet játszik a placenta nem megfelelő kialakulásában, ezzel elősegítve a PE létrejöttét.

## **A TFPI-2 jelentősége méhnyakrákban**

*Szövettenyésztési sejtek karakterizálása és morfológiája*

Morfológiai vizsgálatokhoz az általunk létrehozott NF, TF és MF fibroblast sejteket direkt kapcsolatba hoztuk a T és C tumorsejtekkel, majd H&E festéssel tettük láthatóvá azokat. Így az általunk létrehozott T primer tenyészet és a C sejtek összehasonlíthatóvá váltak. Mind a kettő epithelialis morfológiát mutatott és fészkeket képzett. Mindegyik fibroblast típus orsó alakú, sejtmagjuk kicsit megnyúlt, ovális. Összességében elmondható, hogy a T is valódi tumoros sejttenyészet, és sok szempontból hasonlít a CSCC7 sejtvonalra.

### *mRNS expressziós változások*

Három NF-TF párt teljes génextpressziós (mRNS) mikroarray vizsgálatokkal hasonlítottunk össze. A lehetséges közel 41000 gén közül 67 gén mutatott szignifikáns különbségeket (GEO azonosító szám: GSE148747). Így került figyelmünk központjába a *TFPI2*. Az mRNS array eredményét valós idejű PCR módszerrel validáltuk a primer sejtenyészeteken (NF, MF, TF, T) és a CSCC7 sejtvonalon (C). A TF (0,01x,  $p < 0,001$ ) és az MF (0,23x,  $p < 0,001$ ) *TFPI2* mRNS szintje szignifikánsan csökkent az NF-éhez képest. Sem a T, sem a C nem expresszálta a *TFPI2*-t.

### *A TFPI-2 fehérje változásai sejt kultúrákban és szöveti mintákban*

A monokultúrák fehérje szintű vizsgálata Western blottal megerősítette a génextpressziós változásokat. Direkt kokultúrákban (fibroblast+tumorsejt) a monokultúra modellekhez hasonló változásokat tapasztaltunk azzal a különbséggel, hogy a fibroblastok TFPI-2 expressziója csökkent a tumorsejt jelenlétében.

Az FFPE méhnyakrák mintákon a hám bazális rétegében erős sejtmagi festődést tapasztaltunk, ami később a teljes hámrétegben változó intenzitással jelent meg. Mérsékelt mennyiségű TFPI-2-t detektáltunk a citoplazmában. A méhnyak felszínéhez közel eső laphámrák és a tumorstróma sejteinek citoplazmájában is kimutatható volt változó mennyiségű TFPI-2. A felszíntől távolodva ez a mennyiség fokozatosan csökkent. A tumoros minta mélyebb rétegeiben már nem detektálható a fehérje sem a tumoros fészkekben, sem a kötőszövetben.

### *Epigenetikai szabályozó mechanizmusok*

Az általunk vizsgált 5 sejtenyészet/sejtvonal (NF, TF, MF, T, C) *TFPI2* gén promóter régiójának metilációs státuszát MS-HRM

és piroszekvenálás segítségével vizsgáltuk meg az általunk tervezett 4., 5. és 6. esszével. MS-HRM csak a tumorsejtekben mutatott metilációt, mind monokultúrában, mind indirekt kokultúrában. A piroszekvenálás megerősítette a méhnyakrák sejtek *TFPI2* gén metilációját. A 4 vizsgált CpG pontok közül a mi mintáink metilációs mintázata a CpG\_4-et valószínűsíti, mint lehetséges fő csendesítési hely a *TFPI2* esetében, mivel az NF, TF és MF nem mutat metiláltsági státuszt.

Más epigenetikus csendesítéssel kerestük a magyarázatot a TF fehérje expresszió eltűnésére. A *TFPI2* gént célzó miRNS-ek azonosításához miR adatbázisokat vettünk igénybe. Öt miRNS (*miR-616-3p*, *miR-646*, *miR-554*, *miR-3529-5p*, *miR-23a*) jött szóba. Csak a *miR-23a* expressziós profilja felelt meg a fibroblastok Western bloton tapasztalt fehérje expressziós mintázatának. Az NF sejtek *miR-23a-3p*, és *-5p* mimikeknek és inhibitoroknak, illetve ezek negatív kontrolljainak transzfekciója a *miR-23a-3p* lehetséges kulcsszerepére világít rá TF-ek *TFPI2* translációjának gátlásában.

#### *A HPV és a miR-23a kapcsolata*

Irodalmi adat alapján a HPV gátolni képes a *miR-23a*-t, így megvizsgáltuk a HPV E6 DNS jelenlétét a vizsgált beteg tumoros FFPE mintájában, a mintából létrehozott sejtenyészetekben (NF, TF, T), és a C57BL/6J-ben. A HPV16 egyértelműen kimutatható volt tumorokban, míg az összes fibroblast negatívnak bizonyult.

#### **A syndecan-1 vizsgálata méhnyakrákban**

##### *A syndecan-1 kóros lokalizációja*

Ép és daganatos méhnyak szövettani mintákon a syndecan-1 mellett a vimentin expresszióját is megvizsgáltuk. A vimentin az ép méhnyak kötőszövetében és a tumoros strómában is homogénen

festődött. A rákos terület strómális sejtei több vimentint tartalmaztak, mint a nem tumoros régiókból származó sejtek (1,6x,  $p < 0,0001$ ). Néhány tumorsejt citoplazmájában a vimentin is megjelent, ami az epithelialis-mesenchymalis átalakulást jelzi. A syndecan-1 a laphámsejtek felszínén expresszáldott. A tumorsejtek sejtfelszíni syndecan-1 intenzitása csökkent, és jelenléte az intersticiális stróma fibroblastjaiban is kimutatható volt. A méhnyakrák strómájában 7,3-szor több syndecan-1 volt, mint a környező tumormentes kötőszövetben ( $p < 0,0001$ ). A syndecan-1 megjelenhet a rákos sejtek citoplazmájában, ritkán a magjukban és perinukleáris membránjukban is.

### *Túlélés*

A túlélési csoportban lévő 51/55 beteg elemzése azt mutatta, hogy nincs jelentős összefüggés a strómális syndecan-1 expresszió és a túlélés között (log rank teszt:  $p = 0,2765$ ).

A sejtfelszíni syndecan-1 expresszió csökkenésének mértéke a szövettani grádust követi (Spearman-korreláció:  $p = 0,0055$ ,  $r = -0,3696$ ). A membrán syndecan-1 expressziójának elvesztése magasabb halálozási aránnyal járt (51/55). Az 5, 10 és 15 éves teljes túlélés 64,7% ( $p = 0,0374$ ), 60,8% ( $p = 0,1721$ ) és 49% ( $p = 0,3666$ ). A kezdeti túlélési előny a hetedik évig szignifikáns volt.

### *Kokultúra hatása a résztvevő sejtek viselkedésére*

NF-et és CSCC1-et külön és együtt tenyésztettük azonos sejtszámmal szélesztve. A tumorsejtek szaporodását a fibroblastok serkentették.

Egyidejűleg, az eredetileg syndecan-1-et nem termelő NF sejteket CSCC-1-gyel direkt kokultúrában tenyésztve az NF sejteken is megjelent a syndecan-1.

## 5. Következtetések

1. A TFPI-2 a méhlepényben elsősorban a syncytiotrophoblast citoplazmájában lokalizálódik.
2. Egészséges terhesség során a méhlepényben expresszált TFPI-2 mennyisége nő az első trimeszertől a harmadik trimeszterig, harmadik trimeszterben viszont nem változik a terhesség előrehaladtával. A harmadik trimeszter syncytiotrophoblast TFPI-2 expressziója fokozódik korai praeclampsiában, HELLP szindrómával szövődött esetekben vagy anélkül, a korai kontrollokhoz képest; a késői praeclampsiában viszont nem magasabb a késői kontrollokhoz képest.
3. A korai kontrollokhoz viszonyítva harmadik trimeszterben a terhesség előrehaladtával az egészséges terhesekben az anyai szérum TFPI-2 koncentrációja mérsékelten, míg a korai praeclampsiás eseteknél jelentősebb mértékben fokozódik.
4. Praeclampsiában a lepény TFPI-2 expressziója pozitív összefüggést mutat a placenta MVMP értékével, míg negatív kapcsolat mutatható ki a méhlepény súlyával és a születési súllyal.
5. Az anyai szérumban fiziológiás terhesség esetén a TFPI-2 és a syndecan-1 hasonló expressziós mintázatot mutat. Ugyanakkor praeclampsiás esetekben, mennyiségi változásuk ellentétes. Úgy tűnik, hogy a TFPI-2 akadályozza a syndecan-1 sheddingjét. A méhlepényben a terhesség harmadik trimeszterében emelkedett TFPI-2 expresszió korai praeclampsiás esetekben összefüggésben lehet a rendellenes placentációval, függetlenül a HELLP szindróma jelenlététől.
6. A *TFPI2* gén inaktiválása a méhnyakrák sejtek és tumor-asszociált fibroblastok együttműködésén keresztül történik,

két jól ismert epigenetikus szabályozási mechanizmust használva erre a célra. Az egyik a promóter metiláció a tumorsejtekben, a másik a *miR-23a* expresszió serkentése a fibroblastokban a tumorsejtek által termelt eddig ismeretlen faktorok hatására.

7. A daganat invázió gátlásában játszott stratégiai szerepe alapján a TFPI-2 tumorszuppresszornak tekinthető.
8. A végső klinikai eredménytől függetlenül immunhisztokémiai és immuncitokémiai megfigyeléseink megerősítették, hogy a tumorsejtek által kiváltott strómális syndecan-1 expresszió, hasonlóan egyéb daganatokhoz, gyakori esemény a méhnyakrákban is.
9. Bár az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a tumorsejtek szaporodását a strómális syndecan-1 serkenti, *in vivo* negatív hatásait nem sikerült bizonyítani, valószínűleg további szabályozó tényezők szerepe miatt.
10. A sejtfelszíni syndecan-1 expresszió jó prognosztikus faktor lehet.

## 6. Saját publikációk jegyzéke

*A tézisek alapjául szolgáló közlemények:*

Fullár A\*, **Karászi K\***, Hollósi P, Lendvai G, Oláh L, Reszegi A, Papp Z, Sobel G, Dudás J, Kovalszky I. (2020) Two ways of epigenetic silencing of TFPI2 in cervical cancer. *PLoS One*, 15(6): e0234873. (\*: *Megosztott első szerzős közlemény*) **IF: 2,740**

**Karászi K**, Vigh R, Máthé M, Fullár A, Oláh L, Füle T, Papp Z, Kovalszky I. (2020) Aberrant expression of syndecan-1 in cervical cancers. *Pathol Oncol Res*, doi: 10.1007/s12253-020-00816-0. [Epub ahead of print]. **IF: 2,826**

**Karászi K**, Szabo S, Juhasz K, Kiraly P, Kocsis-Deak B, Hargitai B, Krenacs T, Hupuczi P, Erez O, Papp Z, Kovalszky I, Than NG. (2019) Increased placental expression of Placental Protein 5 (PP5) / Tissue Factor Pathway Inhibitor-2 (TFPI-2) in women with preeclampsia and HELLP syndrome: Relevance to impaired trophoblast invasion? *Placenta*, 76: 30-39. **IF: 3,177**

Szabo S, Xu Y, Romero R, Fule T, **Karászi K**, Bhatti G, Varkonyi T, Varkonyi I, Krenacs T, Dong Z, Tarca AL, Chaiworapongsa T, Hassan SS, Papp Z, Kovalszky I, Than NG. (2013) Changes of placental syndecan-1 expression in preeclampsia and HELLP syndrome. *Virchows Arch*, 463(3): 445-58. **IF: 2,560**

*A tézisek témájához szorosan nem kapcsolódó közlemények:*

Szabó B, Németh K, Mészáros K, Szücs N, Czirják S, Reiniger L, Rajnai H, Krencz I, **Karászi K**, Krokker L, Patócs A, Butz H. (2020) Demethylation status of somatic DNA extracted from pituitary neuroendocrine tumors indicates proliferative behavior. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(6): dgaa156. **IF: 5,399**

Regős E, **Karászi K**, Reszegi A, Kiss A, Schaff Z, Baghy K, Kovalszky I. (2020) Syndecan-1 in Liver Diseases. *Pathol Oncol Res*, 26(2): 813-819. **IF: 2,826**

ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. (2020) Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*, 578(7793): 82-93. (1341 szerző) (kollaborációs közreműködés)

Walker AK\*, **Karászi K\***, Valentine H, Strauss VY, Choudhury A, McGill S, Wen K, Brown MD, Ramani V, Bhattarai S, Teo MTW, Yang L, Myers KA, Deshmukh N, Denley H, Browning L, Love SB, Iyer G, Clarke NW, Hall E, Huddart R, James ND, Hoskin PJ, West CML, Kiltie AE. (2019) MRE11 as a Predictive Biomarker of Outcome After Radiation Therapy in Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 104(4): 809-818. (\*: *Megosztott első szerzős közlemény*) **IF: 5,859**

Szenasi NL, Toth E, Balogh A, Juhasz K, **Karászi K**, Ozohanics O, Gelencser Z, Kiraly P, Hargitai B, Drahos L, Hupuczi P, Kovalszky I, Papp Z, Than NG. (2019) Proteomic identification of membrane-associated placental protein 4 (MP4) as perlecan and characterization of its placental expression in normal and pathologic pregnancies. *PeerJ*, 7: e6982. **IF: 2,379**



Felkai L, Bánusz R, Kovalszky I, Sági Z, Garami M, Papp G, **Karászi K**, Varga E, Csóka M. (2019) The Presence of ALK Alterations and Clinical Relevance of Crizotinib Treatment in Pediatric Solid Tumors. *Pathol Oncol Res*, 25(1): 217-224. **IF: 2,826**

Németh K, Szücs N, Czirják S, Reiniger L, Szabó B, Barna G, **Karászi K**, Igaz P, Zivkovic V, Korbonits M, Patócs A, Butz H. (2018) Survivin as a potential therapeutic target of acetylsalicylic acid in pituitary adenomas. *Oncotarget*, 9(49): 29180-29192.

Wedge DC, Gundem G, Mitchell T, Woodcock DJ, Martincorena I, Ghorri M, Zamora J, Butler A, Whitaker H, Kote-Jarai Z, Alexandrov LB, Van Loo P, Massie CE, Dentre S, Warren AY, Verrill C, Berney DM, Dennis N, Merson S, Hawkins S, Howat W, Lu YJ, Lambert A, Kay J, Kremeyer B, **Karászi K**, Luxton H, Camacho N, Marsden L, Edwards S, Matthews L, Bo V, Leongamornlert D, McLaren S, Ng A, Yu Y, Zhang H, Dadaev T, Thomas S, Easton DF, Ahmed M, Bancroft E, Fisher C, Livni N, Nicol D, Tavaré S, Gill P, Greenman C, Khoo V, Van As N, Kumar P, Ogden C, Cahill D, Thompson A, Mayer E, Rowe E, Dudderidge T, Gnanapragasam V, Shah NC, Raine K, Jones D, Menzies A, Stebbings L, Teague J, Hazell S, Corbishley C; CAMCAP Study Group, de Bono J, Attard G, Isaacs W, Visakorpi T, Fraser M, Boutros PC, Bristow RG, Workman P, Sander C; TCGA Consortium, Hamdy FC, Futreal A, McDermott U, Al-Lazikani B, Lynch AG, Bova GS, Foster CS, Brewer DS, Neal DE, Cooper CS, Eeles RA. (2018) Sequencing of prostate cancers identifies new cancer genes, routes of progression and drug targets. *Nat Genet*, 50(5): 682-692. **IF: 25,455**

Camacho N, Van Loo P, Edwards S, Kay JD, Matthews L, Haase K, Clark J, Dennis N, Thomas S, Kremeyer B, Zamora J, Butler AP, Gundem G, Merson S, Luxton H, Hawkins S, Ghori M, Marsden L, Lambert A, **Karaszi K**, Pelvender G, Massie CE, Kote-Jarai Z, Raine K, Jones D, Howat WJ, Hazell S, Livni N, Fisher C, Ogden C, Kumar P, Thompson A, Nicol D, Mayer E, Dudderidge T, Yu Y, Zhang H, Shah NC, Gnanapragasam VJ; CRUK-ICGC Prostate Group, Isaacs W, Visakorpi T, Hamdy F, Berney D, Verrill C, Warren AY, Wedge DC, Lynch AG, Foster CS, Lu YJ, Bova GS, Whitaker HC, McDermott U, Neal DE, Eeles R, Cooper CS, Brewer DS. (2017) Appraising the relevance of DNA copy number loss and gain in prostate cancer using whole genome DNA sequence data. *PLoS Genet*, 13(9): e1007001. **IF: 5,540**

Behjati S, Gundem G, Wedge DC, Roberts ND, Tarpey PS, Cooke SL, Van Loo P, Alexandrov LB, Ramakrishna M, Davies H, Nik-Zainal S, Hardy C, Latimer C, Raine KM, Stebbings L, Menzies A, Jones D, Shepherd R, Butler AP, Teague JW, Jorgensen M, Khatri B, Pillay N, Shlien A, Futreal PA, Badie C; **ICGC Prostate Group**, McDermott U, Bova GS, Richardson AL, Flanagan AM, Stratton MR, Campbell PJ. (2016) Mutational signatures of ionizing radiation in second malignancies. *Nat Commun*, 7: 12605. (*kollaborációs közreműködés*)

Grolmusz VK, **Karászi K**, Micsik T, Tóth EA, Mészáros K, Karvaly G, Barna G, Szabó PM, Baghy K, Matkó J, Kovalszky I, Tóth M, Rác K, Igaz P, Patócs A. (2016) Cell cycle dependent RRM2 may serve as proliferation marker and pharmaceutical target in adrenocortical cancer. *Am J Cancer Res*, 6(9): 2041-2053. **IF: 3,264**

Tarish FL, Schultz N, Tanoglidí A, Hamberg H, Letocha H, **Karaszi K**, Hamdy FC, Granfors T, Helleday T. (2015) Castration radiosensitizes prostate cancer tissue by impairing DNA double-strand break repair. *Sci Transl Med*, 7(312): 312re11. **IF: 16,264**

Szabo S, Mody M, Romero R, Xu Y, **Karaszi K**, Mihalik N, Xu Z, Bhatti G, Fule T, Hupuczi P, Krenacs T, Rigo J Jr, Tarca AL, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kovalszky I, Papp Z, Than NG. (2015) Activation of villous trophoblastic p38 and ERK1/2 signaling pathways in preterm preeclampsia and HELLP syndrome. *Pathol Oncol Res*, 21(3): 659-68. **IF: 1,940**

Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, Alexandrov LB, Tubio JMC, Papaemmanuil E, Brewer DS, Kallio HML, Högnäs G, Annala M, Kivinummi K, Goody V, Latimer C, O'Meara S, Dawson KJ, Isaacs W, Emmert-Buck MR, Nykter M, Foster C, Kote-Jarai Z, Easton D, Whitaker HC; **ICGC Prostate Group**, Neal DE, Cooper CS, Eeles RA, Visakorpi T, Campbell PJ, McDermott U, Wedge DC, Bova GS. (2015) The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature*, 520(7547): 353-357. (*kollaborációs közreműködés*)

Fullár A, Dudás J, Oláh L, Hollósi P, Papp Z, Sobel G, **Karászi K**, Paku S, Baghy K, Kovalszky I. (2015) Remodeling of extracellular matrix by normal and tumor-associated fibroblasts promotes cervical cancer progression. *BMC Cancer*, 15: 256. **IF: 3,265**

Kerr M, Scott HE, Groselj B, Stratford MR, **Karaszi K**, Sharma NL, Kiltie AE. (2014) Deoxycytidine kinase expression underpins response to gemcitabine in bladder cancer. *Clin Cancer Res*, 20(21): 5435-45. **IF: 8,722**

Várkonyi T, Nagy B, Füle T, Tarca AL, **Karászi K**, Schönleber J, Hupuczi P, Mihalik N, Kovalszky I, Rigó J Jr, Meiri H, Papp Z, Romero R, Than NG. (2011) Microarray profiling reveals that placental transcriptomes of early-onset HELLP syndrome and preeclampsia are similar. *Placenta*, 32 Suppl(0): S21-9. **IF: 3,693**

Than NG, Romero R, Meiri H, Erez O, Xu Y, Tarquini F, Barna L, Szilagyi A, Ackerman R, Sammar M, Fule T, **Karaszzi K**, Kovalszky I, Dong Z, Kim CJ, Zavodszky P, Papp Z, Gonen R. (2011) PP13, maternal ABO blood groups and the risk assessment of pregnancy complications. *PLoS One*, 6(7): e21564. **IF: 4,092**