

Drog rezisztencia vizsgálata *Brcal*-hiányos egér emlőtumor modellen

Doktori tézisek

Hámori Lilla

Semmelweis Egyetem
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szakács Gergely, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Sebestyén Anna, Ph.D., egyetemi kutató
Dr. Helyes Zsuzsanna, Ph.D., DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kulka Janina, Ph.D., DSc. egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Papp Gergő, Ph.D., tudományos munkatárs
Dr. Szarka András, Ph.D., habil., DSc., egyetemi tanár

Budapest
2020

1. Bevezetés

Napjainkban a rák a második vezető halálozási ok a világon. 2018-ban a WHO adatai alapján 9.6 millió ember halálát okozta, a világon tehát minden hatodik ember valamilyen rákos megbetegedés következtében vesztette életét. Míg a tüdőrák mindkét nemet egyaránt érintő ráktípus, mely 2018-ban több, mint 2 millió ember életét követelte, addig nők esetében az emlődaganat a leggyakrabban előforduló típus.

Az emlőrák incidenciája évről évre növekszik, a szűrővizsgálatoknak és az új célzott terápiáknak köszönhetően a mortalitás viszont csökken. A hormonterápia és a célzott terápiák alkalmazása azokban az esetekben lehetséges, amelyekben az emlőtumor valamilyen specifikusan célozható markert expresszál, például ösztrogén- és/vagy progeszteron receptort vagy humán epidermális növekedési faktor receptor 2-t (HER2). A kialakuló emlődaganatok egy része azonban a tripla-negatív emlőrákok (TNBC) altípusába tartozik, melyek nem expresszálnak specifikus markereket, így ezekben az esetekben csak hagyományos kemoterápia alkalmazható, amelyre azonban az esetek többségében a terápia során rezisztencia alakul ki. A TNBC tumorok egy részében továbbá olyan, DNS hibajavító mechanizmusokban szerepet játszó gének mutációja is kimutatható, mint a *BRCA*.

A *BRCA1* és *BRCA2* gének csírvonalbeli hibájához köthető az öröklődő emlő- és petefészek rák kialakulása, a *BRCA* mutációt hordozó nőknél annak valószínűsége, hogy 80 éves korukig emlődaganat alakuljon ki, 80%. A kialakuló *BRCA1* deficiens emlődaganatokra agresszív fenotípus és rossz prognózis jellemző, kezelésük során platinavegyületekkel, illetve néhány éve PARP inhibitorokkal sikerek érhetőek el, azonban a gyógyulás esélyeit, a hagyományos kemoterápiához hasonlóan, rontja a terápia során kialakuló rezisztencia. A tumorsejtek citotoxikus szerekkel szembeni ellenálló képessége, rezisztenciája mögött különböző molekuláris mechanizmusok állhatnak, jelentős szerepet játszhatnak a tumor és a tumor mikrokörnyezet kölcsönhatásai, illetve az olyan komplex folyamatok, mint az epithelialis-mesenchymalis átalakulás, továbbá az áttétképzés és a rezisztencia kapcsolata is ismert. A kezelés során fellépő terápia rezisztencia mellett, a sikeres kezelés esélyeit rontja, amennyiben megfelelő target hiányában célzott terápia nem alkalmazható, ilyen a *BRCA1*-hiányos tripla-negatív emlőtumorok esete. A *BRCA1*-negatív emlőtumorok kezelése során

kialakuló rezisztencia további tanulmányozásához szükség van megfelelő modellrendszerekre.

Liu et al. 2007-ben létrehozott egy olyan egérmodellt, melyben a *Brcal* és *p53* gének kondicionális deléciója a citokeratin 14-pozitív hámsejtekben történik meg, mely a humán BRCA1-hez köthető emlődaganatokkal megegyező tulajdonságokkal rendelkező tumorok kialakulását eredményezi. A kialakuló *Brca1*^{-/-}; *p53*^{-/-} tumorok tehát mind molekuláris, mind hisztopatológiai tulajdonságaikban megegyeznek a humán *BRCA1*-hez köthető emlődaganatokkal, bazális markereket expresszálnak, mint a citokeratin 5 (CK5), és 14 (CK14), illetve tripla negatívak, tehát nem expresszálnak hormonreceptorokat sem HER2-t, valamint instabil genommal rendelkeznek.

A tumorsejtek molekuláris mechanizmusainak felderítéséhez elengedhetetlen in vitro tumormodelleket is alkalmazni. A tumorsejtek jellemzésének fontos lépése továbbá a genomi mutációk feltérképezése melyre teljes genom szekvenálás révén nyílik lehetőségünk. A tumoros mintákban a tumor heterogenitása megnehezíti a szekvenálási eredmények kezelését, ezért izogenikus sejtvonalak használata javasolt. Továbbá a sejtvonalak genetikailag módosíthatók is, például lentivirális transzdukcióval fluoreszcens fehérjét expresszáló tumorokat hozhatunk létre, amely költséghatékony és viszonylag egyszerű megoldást kínál a kialakuló, valamilyen genetikai módosításon már átesett (például *Brcal* és *p53* deléciót hordozó) tumorok további módosítására, hiszen nincs szükség új GEMM létrehozására.

Doktori munkám során célom egy olyan modellrendszer megalkotása volt, amely lehetővé teszi a *BRCA1*-deficiens emlőtumor tanulmányozását, a tumorok kialakulásának és a tumor-mikrokörnyezet kapcsolatának vizsgálatát, különös tekintettel a terápia során kialakuló rezisztenciára.

2. Célkitűzés

Doktori munkám céljával egy olyan modellrendszert kidolgozását tűztük ki, amely lehetővé teszi a *BRCA1*-hez köthető öröklődő emlődaganatok tanulmányozását. A kísérletek alapjául szolgáló egérmodellben *Brcal* és *p53* gének kondicionális deléciója révén spontán módon emlődaganatok alakulnak ki, amelyek a humán *BRCA1*-hez köthető öröklődő emlődaganatokkal, molekuláris és hisztológiai tulajdonságaik tekintetében is számos hasonlóságot mutatnak. Célunk új terápiák hatásának vizsgálata, a kialakuló rezisztencia mechanizmusának tanulmányozása és olyan modellek létrehozása volt, melyek lehetővé teszik a rezisztencia vizsgálatát. Ezeket a következő pontokban foglalmaztuk meg:

1. Pegilált liposzómális doxorubicin (PLD) hatásának vizsgálata *Brcal*^{-/-}; *p53*^{-/-} egér emlőtumor modellen.
2. *Brcal*^{-/-}; *p53*^{-/-} egér emlőtumor sejtvonal létrehozása és karakterizálása.
3. Ciszplatin rezisztencia molekuláris hátterének vizsgálata *Brcal*^{-/-}; *p53*^{-/-} egér emlőtumor sejtvonalon.
4. *Brcal*-deficiens tumorsejtek celluláris plaszticitásának vizsgálata.
5. *Brcal*^{-/-}, *p53*^{-/-} tumorok genetikai módosítása lentivirális transzdukción keresztül.

3. Módszerek

- Kísérleteinkhez genetikailag módosított FVB egértörzsből származó *Brcal*^{-/-}; *p53*^{-/-} tumorokat használtunk, melyek Dr. Sven Rottenberg (University of Bern) jóvoltából állnak rendelkezésünkre. A tumordarabok, illetve tumorsejtek beültetése altatás alatt történt, vad típusú FVB vagy GFP-t expresszáló FVB ((FVB.Cg-Tg(CAG-EGFP)B5Nagy/J)) egerek emlőszövetébe a kezelést, maximálisan tolerálható dózisu kezelőanyaggal, akkor kezdtük el, amikor a tumor mérete elérte a ~200 mm³. A kezelést 10 vagy 14 naponta ismételtük és amikor a tumor mérete elérte a ~2000 mm³-t az állatokat eutanáziában részesítettük.
- A primer tumorsejtek izolálásához a tumor fizikai darabolását követően, kollagenázt és diszpázt tartalmazó emésztő médiumot használtunk, fenntartásukhoz a CST sejtek tenyésztéséhez alkalmazott médiumot használtuk (DMEM/F12 + 10% FBS + 5mmol/L glutaminnal és 50 egység/mL penicillin/sztreptomycin) 5% lószérummal kiegészítve. A 4T1, MCF7, MDA-MB-231 sejtvonalak tenyésztése RPMI-t használtunk, minden sejtvonalat 37°C-on, 5% CO₂ mellett tenyésztettük.
- A CST sejtek és az MSC-k csont- illetve zsírsejt- irányú differenciáltatáshoz differenciáltató médiumot használtunk, majd a felhalmozódott lipidcseppeket olajvörös festékkel mutattuk ki a zsírsejtekben, a csont irányú differenciációt pedig a sejtek által termelt, majd lerakódott extracelluláris kalciumot festő alizarinvörös festékkel igazoltuk.
- A *K14cre;Brcal*^{F/F};*p53*^{F/F} egértörzsben található szövet-specifikus *Brcal* deléció jelenlétének ellenőrzéséhez a delécióra specifikus primereket használtunk. A *Brcal*-deletált minták esetében képződő végtermék nagyobb (594bp), mint a normál, nem sérült *Brcal*-gyel rendelkező minták esetén (390bp), ezért ezeket 1%-os agaróz gélen megfuttatva ellenőrizhető, hogy az adott sejtek a beültetett tumorból vagy a vad típusú gazdaállatból származnak-e.
- A sejteket 6-, illetve 24-lyukú lemezre kiültetve követtük a sejtek növekedését, illetve motilitását a JuLI Stage Real-Time Cell History Recorder (NanoEnTek, Seoul, Korea) termosztátba helyezhető automata video mikroszkóp segítségével.

- Az RNS izoláláshoz Direct-zol® MiniPrep kittet (Zymo Research) használtunk a gyártó által megadott módon. A cDNS átírást Promega Reverz Transcription System segítségével végeztük, 500ng RNS-t írtunk át cDNS-sé. A Real-Time PCR vizsgálatokhoz endogén kontrollként GAPDH TaqMan® próbát (ThermoFisher) használtunk. Az E-cadherin, vimentin, citokeratin 8 és citokeratin 14 gének mRNS expresszióját a megfelelő TaqMan® primerekkel kvantifikáltuk.
- Az epithelialis és mesenchymalis markerek, illetve a γ H2AX fókuszok ellenőrzését a sejtekben immuncitokémiai vizsgálatok során végeztük, a sejteket 8-lyukú kamrára ültettük ki, mosást követően 4%-os PFA-val fixáltuk, blokkoltuk, majd az elsődleges antitesttel egy éjszakán át jelöltük. Mosást követően a másodlagos jelölést következett, a sejtmagokat DAPI-val festettük és konfokális mikroszkóppal ellenőriztük a fehérje jelenlétét vagy hiányát.
- A CST sejtek és a MSC összehasonlítása során ellenőriztük a szekretált faktorok mennyiségi meghatározását, melyhez a Mouse Inflammatory Cytokines Multi-Analyte ELISA kittet (Qiagen) használtuk a gyártói protokoll szerint.
- A teljes genom szekvenálásból nyert adatok elemzése során meghatároztuk a heterozigóta mutációk triplet bázisszubsztitúciós spektrumát a CST sejtben, ellenőriztük a kópiaszám változásokat, valamint a COSMIC adatbázis alapján a CST-re jellemző lévő mutációs mintázatokat is feltérképeztük.
- A citotoxicitási tesztekhez a sejtek viabilitását PrestoBlue® reagenssel (Life Technologies), a gyártó által megadott protokoll szerint, spektrofotometriás módszerrel mértük EnSpire mikrolemes olvasóval (Perkin Elmer). A mért adatok elemzését Prism szoftverrel végeztük a szigmoidális dózis-válasz modellt alkalmazva. Az IC50 értékeket görbe illesztés statisztikai elemzéssel nyertük.
- A tumorsejtek genetikai módosítását lentivirális transzdukcióval végeztük, melyhez a második generációs lentivírus vektort és a csomagoló plazmidot (pMD2.G and psPAX2) az Addgene-től szereztük be. CST sejteket GFP-t (pRRL-EF1-eGFP-WPRE) vagy mCherry-t (pRRL-EF1-mCherry-WPRE) expresszáló lentivírus felülúszóval transzdukáltunk a következők szerint: lentivírus partikulumok előállításához HEK293T sejteket transzfektáltunk kalcium-foszfát ko-precipitációs módszerrel.

- Az mCh⁺ CST és GFP⁺ stróma sejtek szétválogatásához FACS Aria III cell szortert (BD Biosciences, San Jose, California, US) használtunk. Az áramlási citometriai adatok összegyűjtése és analízise FACSDiva 8.02 szoftverrel történt.

4. Eredmények

Pegilált liposzómális doxorubicin (PLD) hatásának vizsgálata $Brcal^{-/-}; p53^{-/-}$ egér emlőtumor modellen.

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk $K14cre;Brcal^{F/F};p53^{F/F}$ egérmodellben kialakuló $Brcal^{-/-}; p53^{-/-}$ tumorok PLD-re adott válaszát, ortotopikus transzplantáció révén vad típusú FVB egerek tejlécébe 1-2 mm átmérőjű méretű tumordarabokat ültettünk. A 200 mm³ mérethatár elérését követően az állatokat maximálisan tolerálható dózisu DOX (8 állat, 5 mg/kg) vagy pegilált liposzómális doxorubicinnel (PLD) (10 állat, 8 mg/kg) kezeltük, illetve létrehoztunk egy a kontroll csoportot is, mely fiziológiás sóoldatot kapott. A DOX kezelés az állatok medián túlélését 49.5 napra emelte a kontroll csoporthoz (fiziológiás sóoldat) képest, míg a PLD-vel történő kezelés hatására a medián teljes túlélés háromszorosára, 151.5 napra nőtt. DOX kezelés hatására minden esetben kialakult a rezisztencia, míg PLD hatására csupán a tumorok felében detektáltunk rezisztenciát és annak kialakulásához jóval hosszabb időre volt szükség.

A PLD hatékonyságának megértése céljából megvizsgáltuk a két vegyület farmakokinetikai tulajdonságait. A doxorubicin formulációja révén létrehozott PLD lehetővé tette a 60%-kal magasabb MTD alkalmazását, amely így a beadást követően 35-ször nagyobb maximális csúcs koncentrációhoz vezetett a beadás után 5 perccel (DOX koncentráció 885.67 ± 240 ng/ μ l, illetve PLD koncentráció 31600 ± 6023 ng/ μ l). A beadást követően a DOX szintje hamar csökkenni kezdett, míg a PLD koncentrációja még 7 napon keresztül olyan magas maradt, amely a DOX maximális csúcs koncentrációjával összevethető. Így az AUC érték ~2600-szor magasabb volt a PLD esetében, mint a DOX-nál. A PLD tehát magas koncentrációban adható és hosszú ideig marad a keringési rendszerben.

$Brcal^{-/-}; p53^{-/-}$ egér emlőtumor sejtvonal létrehozása, karakterizálása és a ciszplatin rezisztencia molekuláris hátterének vizsgálata $Brcal^{-/-}; p53^{-/-}$ egér emlőtumor sejtvonalon.

A ciszplatin rezisztencia molekuláris hátterének feltárásához a $Brcal^{-/-}; p53^{-/-}$ egér emlőtumorból sejtvonalat alapítottunk, melyet karakterizáltunk, majd, egysejt klónok létrehozásával kialakított homogén populáció révén lehetőséget teremtettünk a

ciszplatin kezelés hatására kialakuló genetikai változások részletes tanulmányozására teljes genom szekvenálás által.

A *Brcal*^{-/-}; *p53*^{-/-} egér emlőtumorból stabil sejtvonalat alapítottunk, melyet CST-nek neveztünk el. A CST sejtek tumorsejt eredetét háttérét a *Brcal* deléció jelenlétével igazoltuk. A karakterizálás során két humán (MCF7 és MDA-MB-231) és egy egér (4T1) emlőtumor sejtvonallal hasonlítottuk össze a CST sejteket. Megállapítottuk, hogy a CST sejtek a tumorsejtekre jellemzően gyorsan osztódnak, illetve megtartották tumorképző potenciáljukat. A *BRCA1* mutációt hordozó sejtekre jellemzően, a CST sejtekben a felhalmozódó kettős szál töréseket a γ H2AX fókuszok megnövekedett számával igazoltuk. Teljes genom szekvenálás révén, vad típusú FVB egér genomjával összehasonlítva a CST genomot, kimutattuk a SNV-k magas számát és a gyakori kópiaszám változást. Az SNV-k további analizéséhez, a mutációs spektrum meghatározásához a daganatokra jellemző szomatikus mutációkat tartalmazó adatbázist, a COSMIC-ot használtuk. Megállapítottuk, hogy a HR elégtelen működésére jellemző mutációs mintázatok (signature) jelen vannak (signature 3 és signature 8), akárcsak a különböző tumorokban, köztük emlőrák esetében is kimutatható, oxidatív stresszt jelentő signature 18.

A CST sejtvonal megalapításával lehetőségünk nyílt arra, hogy *Brcal*^{-/-}; *p53*^{-/-} tumorsejtből kialakuló tumorokon teszteljük a ciszplatin hatását. A CST sejtekből egysejt klónokat hoztunk létre majd GFP-t expresszáló FVB egerekben, emlőtumorok kialakulását indukáltuk, majd a tumorokat MTD ciszplatinnal kezeltük. Többszöri ciszplatin kezelés hatására rezisztens tumorokat tudtunk létrehozni. A ciszplatin rezisztens *Brcal*-negatív tumorsejtekből sejtvonalat alapítottunk, és bemutattuk, hogy az izolált tumorsejtek megtartják rezisztenciájukat. A kialakult ciszplatin rezisztencia mögött álló molekuláris mechanizmusok tanulmányozására, amennyiben azokat mutáció okozza, genom szekvenálás révén lehetőségünk nyílt. Létrehoztunk tehát egy új, in vivo indukált ciszplatin rezisztencia modellt, mely lehetőséget biztosít a ciszplatin rezisztencia további vizsgálatára a későbbi kutatások során.

Brcal-deficiens tumorsejtek celluláris plaszticitásának vizsgálata.

A CST sejtek izolálásával egyidőben egér mesenchymalis őssejteket is izoláltunk és karakterizáltunk. Az MSC-k validálása markermintázat és differenciációs vizsgálatok révén történt.

A CST sejtekben a *Brcal* delécio szövetspecifikus, a citokeratin 14 pozitív hámsejtekben történik meg. A CST sejtek morfológiája ugyanakkor mesenchymalis sejtekre jellemző, így a CST karakterizálás során mesenchymalis markereket is vizsgáltunk. Immuncitokémiai és mRNS vizsgálat során bebizonyítottuk, hogy a CST sejtek mesenchymalis markereket (vimentin) hordoznak, epithelialis sejtekre jellemző E-cadherint azonban nem expresszálják. Bebizonyítottuk, hogy a CST sejtek az MSC-kre jellemző marker mintázatot hordoznak, és a CST sejtek is képesek csont- és zsírsejt irányba differenciálódni, mely a CST sejtek mesenchymalis őssejt jellegét igazolja.

A CST sejtek plaszticitását bizonyítja továbbá, hogy mesenchymalis-epithelialis átalakulásra képesek spontán módon, immuncitokémiai eljárás révén igazoltuk, hogy a kultúrában egyszerre vannak jelen vimentint expresszáló mesenchymalis CST sejtek és E-cadherin-pozitív CST sejtek.

Brcal^{-/-}; p53^{-/-} tumorok genetikai módosítása lentivirális transzdukció révén.

Lentivirális transzdukció révén genetikailag módosítottuk, majd a fluoreszcens fehérjét expresszáló CST sejteket karakterizáltuk. Igazoltuk, hogy az így létrehozott CST-mCherry tumorsejtek tulajdonságait nem befolyásolta a lentivirális módosítás.

A CST-mCherry sejtek GFP-t expresszáló FVB egérbe ültetése révén alkalmunk nyílik a tumor és a stróma sejtek egyidejű vizsgálatára. A kezeletlen kontroll tumorok 60 nap elteltével elérték a kritikus méretet, így az állatokat eutanáziában részesítettük és a tumorokat eltávolítottuk, majd további vizsgáltuk. A tumorsejtek és stróma sejtek arányának megállapításához a tumorokból enzimatis emésztés révén sejtszuspenziót hoztunk létre és a sejteket FACS segítségével szortoltuk. A szortolás eredményeként kaptunk egy mCherry pozitív CST sejt populációt és egy GFP pozitív populációt, mely a host (GFP⁺ FVB egér) stróma sejtjeit tartalmazta.

A CST-mCherry tumorok egy részét maximálisan tolerálható dózisu (6 mg/kg) ciszplatinnal kezeltük (14 naponta). Míg a kezeletlen kontroll állatok esetében a tumorok a 60. napra elérték a 2000 mm³-t, amelynél az állatokat terminálni kellett, addig a ciszplatinnal kezelt tumorok reagáltak a kezelésre, a 100. napon, csupán 3 kezelést követően sem érték el még, az 500 mm³-t sem.

Bebizonyítottuk tehát, hogy a lentivirálisan módosított, fluoreszcens fehérjével megjelölt CST-mCherry sejtek tumorképző potenciálja és drog érzékenysége nem

változik, a tumorok tehát alkalmasak a ciszplatin kezelés hatásának vizsgálatára, klinikailag releváns modellként szolgálnak és lehetővé teszik a terápiára adott válasz további tanulmányozását, valamint ez a rendszer a tumorsejtek és a mikrokörnyezet kapcsolatának vizsgálatára is lehetőséget biztosít.

5. Következtetések

1. Bebizonyítottuk, hogy pegilált liposzómális doxorubicin (PLD) kezelés megnövelte a relapszus mentes és teljes túlélést *BRCA1*-hez köthető öröklődő emlődaganat klinikailag releváns egér modelljén.
2. *Brcal*^{-/-}; *p53*^{-/-} egér emlőtumorból sikeresen alapítottunk sejtvonalat (CST), melyet karakterizáltunk, igazoltuk tumorképző potenciálját és további terápiák tesztelésére való alkalmasságát.
3. CST sejtekből ciszplatin rezisztens tumorokat hoztunk létre, ezzel megalkottunk egy új, klinikailag releváns, in vivo indukált ciszplatin rezisztencia modellt, amely alkalmas a ciszplatin rezisztencia molekuláris mechanizmusainak tanulmányozására.
4. A CST sejtek plaszticitását több szinten is igazoltuk. Bemutattuk, hogy a CST sejtek tumorsejtekre jellemző tulajdonságaik mellett (tumorigének, gyorsan osztódnak), mesenchymalis sejtekre jellemző karakterisztikával rendelkeznek: mesenchymalis sejt markert (vimentin) expresszálnak, hámsejtekre jellemző markereket (E-cadherin, CK8) ellenben nem. Igazoltuk továbbá, hogy a CST sejtek, a mesenchymalis őssejtekre jellemző marker mintázattal jellemezhetők, valamint képesek zsír- és csont irányba is differenciálódni, tehát multipotens sejtek.
5. *Brcal*^{-/-}, *p53*^{-/-} tumorokat genetikailag módosítottuk. Létrehoztunk egy olyan rendszert a CST sejtek lentivirális transzdukciója révén, mely lehetővé teszi az mCherry-t expresszáló *Brcal*-KO tumorsejtek (CST-mCh) és a mikrokoznyezetet alkotó GFP⁺ stróma sejtek kapcsolatának vizsgálatát. A rendszer továbbá alkalmas a különböző terápiás anyagok tumor-mikrokoznyezetre kifejtett hatásának vizsgálatára, ezáltal a drog rezisztencia kutatására is.

6. Saját publikációk listája

Disszertációhoz kapcsolódó publikációk:

Lilla Hámori, Gyöngyi Kudlik, Kornélia Szebényi, Nóra Kucsma, Bálint Szeder, Ádám Póti, Ferenc Uher, György Várady, Dávid Szüts, József Tóvári and András Füredi, Gergely Szakács, *Establishment and Characterization of a Brca1^{-/-}, P53^{-/-} Mouse Mammary Tumor Cell Line*. International Journal of Molecular Sciences, 2020. **21** (4)
IF: 4,183

András Füredi, Kornélia Szebényi, Szilárd Tóth, Mihály Cserepes, **Lilla Hámori**, Veronika

Nagy, Edina Karai, Tímea Imre, Pál Szabó, Dávid Szüts, József Tóvári, Gergely Szakács: *Pegylated liposomal formulation of doxorubicin overcomes drug resistance in a genetically engineered mouse model of breast cancer*. Journal of Controlled Release, 2017 Sep 10;261:287-296
IF: 7,877

További publikációk

Bálint Szeder, Júlia Tárnoki-Zách, Dóra Lakatos, Virág Vas, Gyöngyi Kudlik, Balázs Merő, Kitti Koprivanacz, László Bányai, **Lilla Hámori**, Gergely Róna, András Czirók, András Füredi, László Buday; *Absence of the Tks4 Scaffold Protein Induces Epithelial-Mesenchymal Transition-Like Changes in Human Colon Cancer Cells*. Cells, 2019. **8** (11).
IF: 5,656

Magyar közlemény

Füredi András, Tóth Szilárd, **Hámori Lilla**, Nagy Veronika, Tóvári József, Szakács Gergely,
Állatmodellek szerepe a multidrogrezisztens tumorokat célzó kemoterápia fejlesztésében. Magyar Onkológia 59:338–345, 2015