

MEZENHIMÁLIS ÖSSEJTEK SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA A TUMOROK GYÓGYSZERREZISZTENCIÁJÁBAN

Doktori tézisek

Vajda Flóra

Semmelweis Egyetem

Molekuláris Orvostudományi Tagozat



Témavezető: Dr. Szakács Gergely, MD, PhD.

Társtémavezető: Dr. Füredi András, PhD.

Bíráló bizottság elnöke: Prof. Dr. Kulka Janina, MD, PhD.

Hivatalos bírálók: Dr. Kiss Judit, PhD.

Dr. Pongor Lőrinc, PhD.

Komplex vizsga bizottság elnöke: Dr. habil. Tóth Sára, PhD.

Komplex vizsga bizottság tagjai: Dr. Urbán Veronika, PhD.

Dr. Matula Zsolt, PhD.

Budapest

2024

1. Bevezetés

1.1. A tumorsejtekben kialakuló gyógyszer-rezisztencia mechanizmusok

A rákos megbetegedések közel 60%-ban alkalmaznak kemoterápiát, azonban a kezdeti kezelések sikeressége ellenére a terápiát túlélő tumor sejtek általában rezisztensé válnak. A kemoterápiás szerekkel szemben kialakult rezisztencia egyik leggyakoribb oka a későbbi sikertelen terápiáknak, ezért a mai napig kihívást jelent a gyógyszer-rezisztens tumorok kezelése.

A daganatok kiújulásában különböző sejtszintű folyamatok játszanak szerepet. Az el nem pusztult tumorsejtek újból szaporodásnak indulnak és egy következő kemoterápiás ciklusban a repopulált tumorsejtek rezisztencia mechanizmusai révén ellenállnak a korábban alkalmazott gyógyszer emelkedett dózisának vagy akár más szerkezetileg eltérő kemoterápiás szereknek is.

A rezisztencia kialakításában különböző molekuláris mechanizmusok játszanak szerepet. A rezisztens tumorsejtekben gyakran overexpresszálódnak az ABC-transzporterek családjába tartozó fehérjék (pl. MDR1/P-glikoprotein), amelyek kipumpálják a hatóanyagokat a citoplazmatikus térből, ezáltal csökkentve a kezelés hatékonyságát. A CYP-enzimcsalád tagjai főleg májsejtekben expresszálódnak, azonban a tumorsejtekben is kifejeződhetnek, ahol képesek a vegyületek biotranszformációjára, vagyis metabolikusan inaktíválni a különböző kezelőszereket. Számos esetben, így például imatinib

kezelés hatására, a rákos sejtekben különböző antiapoptotikus mitokondriális fehérjék (pl. Bcl2 és MCL-1) emelkedett szintjét találták, amely az apoptózis elkerülését eredményezi. A legtöbb hagyományos kemoterápiás szer jelentős mértékű DNS-károsodás útján vezet apoptózishoz vagy nekrozishoz, ezért a tumorsejtek hatékony DNS-hibafelismerő és javító fehérjék (ATM, BRCA1, BRCA2, RAD51 és PARP1) aktivitásának növelésével segíthetik saját túlélésüket. Epigenetikai változások, mint a DNS-metiláció, a hisztonmódosulások, a kromatin struktúra megváltozása és a nem-kódoló RNS-ek kifejeződése tartósan befolyásolhatják a gyógyszerérzékenységet azáltal, hogy a rezisztens géneket be- és kikapcsolják, valamint a kromatin szerkezetének módosításán keresztül szabályozzák a gyógyszerek DNS-hozzáférhetőségét. A tumorsejtek képesek a hatóanyagok által specifikusan célzott fehérjék kifejeződését szabályozni, pl. doxorubicin kezelés hatására a sejtek csökkentik a topoizomeráz II fehérje szintjét, ezzel csökkentve a kezelés hatékonyságát. A sejtciklus-gátlók (pl. paklitaxel, vinblasztin) csak a sejtciklus egy bizonyos fázisában hatnak, ezért ezek a szerek csak korlátozottan használhatók a sejtciklus különböző fázisaiban lévő daganat sejtek ellen.

1.2. A tumor mikrokörnyezete

Egy tumoros elváltozás nem tekinthető csak homogén tumorsejtekből álló szövetnek, valójában egy komplex, heterogén sejtálózat alkotja. Ezt nevezzük a tumor mikrokörnyezetének, melyben a tumorsejteken kívül, többek között, megtalálhatóak a fibroblasztok/mezenhimális őssejtek (mesenchymal stem cells, MSCs), különböző típusú

immunusejtek, a vérerek sejtjei extracelluláris mátrix rostokba ágyazódva.

A fibroblasztok/MSC-k, olyan sejtek, melyek fenntartják a kötőszövet szerkezeti integritását és szerepet játszanak a szövetregenerációban. Az MSC-k multipotens, „naív” állapotukban nagy mennyiségben megtalálhatók a zsírszövetben és a csontvelőben, azonban fokozott migrációs képességüknek köszönhetően, és a tumorsejtek által kibocsátott kemoattraktáns jelekre válaszul, képesek a tumor mikrokörnyezetébe vándorolni. A daganat fejlődésének korai szakaszában az MSC-k tumorelles hatása érvényesül: gátolhatják a tumorsejtek proliferációját és az angiogenezist, de akár apoptózist is indukálhatnak a tumorsejtekben. A különböző stimulusok hatására „primed” állapotba lépnek, kialakulnak a tumor-asszociált fibroblasztok (cancer associated fibroblast, CAF) és onnantól tumortámogató szerepet töltenek be. A daganatokban az MSC-k aránya akár a 90%-ot is elérheti, így jelentősen befolyásolva a kemoterápiára adott választ.

Az MSC-k kettős szerepének jobb megértésével, az MSC-tumorsejt interakciók mélyebb feltárásával, és a CAF sejteket célzó kezelési stratégiák kidolgozásával a jelenlegi terápiák hatékonysága jelentősen növelhető lenne.

2. Célkitűzések

A tumor mikrokörnyezetének jelentős hatása van a terápia kimenetelére. Doktori kutatásom során ezért célom volt a mikrokörnyezeti sejtek, az MSC-k és tumorsejtek kölcsönhatásának részletesebb vizsgálata és a tumorfejlődés egy korai szakaszának modellezése.

Ennek során a főbb célkitűzéseim a következők voltak:

- ▶ Humán MSC-k és tumorsejtek különböző kemoterápiás szerekkel történő kezelésre adott válaszánaak vizsgálata monokultúrában és ko-kultúrában.
- ▶ Kilenc különböző szerkezetű és hatásmechanizmusú vegyület citotoxikus hatásának összehasonlítása MSC és tumorsejteken.
- ▶ Az MSC-k és tumorsejtek különböző kemoterápiára adott válaszánaak vizsgálata: DNS kettős szálú törések, reaktív oxigéngyökök (ROS) képződésének, szenescencia és apoptózis folyamatánaak vizsgálata.
- ▶ MSC-k és tumorsejtek 2D és 3D szferoid ko-kultúráinaak létrehozása és jellemzése.
- ▶ MSC-k és tumorsejtek 2D és 3D ko-kultúráak gyógyszerérzékenységének vizsgálata és összehasonlítása.

3. Módszerek

3.1. Sejtvonalak és tenyésztésük

Humán donorokból izolált zsíreredetű, primer mezenhimális őssejtvonalak (Ad-MSK 1, 2, 3) egy csontvelői őssejt (BM-MSK), valamint kereskedelmi forgalomban elérhető HFF fibroblaszt és MCF-7, MES-SA és A431 tumorsejtvonalak gyógyszerérzékenységét hasonlítottam össze. A kísérletek egy részében a sejtek GFP, valamint mCherry fluoreszcens fehérjét kifejező változatát (Ad-MSK-GFP 3 és A431-mCherry) használtam. A sejteket 10% FBS, 1% L-glutamin, 0,1% gentamicin, 0,16ng/ml fibroblaszt növekedési faktort tartalmazó DMEM-F12 médiumban 37°C-on, 5% CO₂ mellett és 100% páratartalommal tartottuk fent.

3.2. Citotoxicitási vizsgálatok

MSK sejtekből 5x10³ sejtet, tumorsejtek esetén 4x10³ sejtet ültettem ki 96 lyukú szövettenyésztő edénybe, majd 24-órás letapadást követően bendamuszint, ciszplatin, doxorubicin, irinotekán, metotrexát, mitoxantron, nutlin-3, TPEN és vinblasztin meghatározott koncentráció sorával kezeltem. A sejtek életképességét PrestoBlue reagens használatával 5 napos esszében határoztuk meg. Ko-kultúra esetén az Ad-MSK-GFP és A431-mCherry sejtek saját fluoreszcenciáját (GFP és mCherry) mértük fluoriméteren. A dózis-hatás görbéket és IC₅₀ értékeket GraphPad Prism program segítségével illesztettük és számoltuk.

3.3. Sejtproliferáció analízis

CytoTell™ Green fluoreszcens festéket használtuk a proliferációs ráta vizsgálatához. A fluoreszcens jel a sejtek osztódásával egyenletesen hígul a leánysejtek között, így az osztódás mértéke a fluoreszcencia-intenzitás mértékével arányosan változik. A jel intenzitását áramlási citometriával (Attune Nxt™) mértük.

3.4. Növekedési kinetika vizsgálata 2D és 3D kultúrákban

Az Ad-MS-C-GFP és A431-mCherry 2D és 3D mono-és ko-kultúrák növekedését JuLI™ Stage élősejtmikroszkóppal rögzítettük 5 napon keresztül. A sejtek életképességét, morfológiáját követtük nyomon GFP és mCherry fluoreszcens jel alapján. A 2D-s konfluenciaértékek, valamint 3D-s fluoreszcencia-intenzitás adatok alapján a sejtek növekedési kinetikáját grafikusán ábrázoltuk.

3.5. DNS-károsodás vizsgálata

Kettős szálú DNS törések esetén a hibajavító mechanizmus első lépéseként a H2AX hisztonfehérje foszforilálódik. γ -H2AX antitesttel a DNS-lánc törései fókuszpontokként jelennek meg a sejtmagban immunhisztokémia festés során. A sejtek fixálását és blokkolását követően elsődleges ellenanyagként anti-H2AX (1:500), másodlagos ellenanyagként pedig Alexa-633 konjugált anti-kecske antitestet (1:250) használtunk. A sejtmagokat Hoechst (1:2000) fluoreszcens festékekkel jelenítettük meg. A DNS kettős szál töréseket Zeiss LSM 710 konfokális mikroszkóp, 400x nagyítása mellett vizsgáltam.

3.6. ROS képződés vizsgálata

A ROS szint detektálásához 96 lyukú szövettenyésztő lemezre ültettem 5×10^3 Ad-MS3 és 4×10^3 A431 sejtet. Kitapadást követően a sejteket HBSS pufferrel mostam, majd DCFH-DA festékkel inkubáltuk a gyártó utasításainak megfelelően. HBSS mosást követően tápoldatban oldott ciszplatinnal, doxorubicinnel és nutlin-3-mal kezeltem a sejteket 1 órán keresztül. (Pozitív kontrollként H_2O_2 kezelést alkalmaztam.) A reakciót jelző fluoreszcens jelet Olympus IX51 mikroszkóppal rögzítettem.

3.5. Apoptózis és szenescencia detektálás

Az apoptózist az Annexin-V molekula foszfatidil-szerin membránmolekulákhoz való kötődése alapján vizsgáltam. 5×10^4 Ad-MS3 és 4×10^4 A431 sejtet 12 lyukú szövettenyésztő edénybe ültettem. 24 óra inkubációt követően, ciszplatinnal, doxorubicinnel és nutlin-3-mal kezeltem a sejteket 5 napon keresztül. Ezt követően Annexin V-Pacific Blue reagenst és TO-PRO-3-mal jelöltem minden egyes mintát a gyártó utasításainak megfelelően. A mintákat Attune Nxt™ áramlási citométerrel vizsgáltam.

A szenescens sejtek kimutatását a Senescence β -Galactosidase Staining Kit segítségével végeztük. Fixálást követően a sejteket X-gal oldattal festettük 12 órán át, 37°C-on. A sejteket 70%-os glicerinnel oldattal vontuk be a fénymikroszkópos képalkotáshoz. A szenescens sejtekben kék színreakció jelzi a magas β -galaktozidáz enzim aktivitását.

3.7. Sejtek által termelt citokinek vizsgálata

A Human Cytokine Array Kit 36 különböző citokint és kemokint képes azonosítani a sejtek felülúszó mintájából antitest hibridizált membránon. 2×10^5 Ad-MS-C-GFP 3, 2×10^5 A431-mCherry sejtet és a két féle sejt 50%-50% arányú keverékét (összesen 4×10^5) helyeztem T25 sejtenyésző edénybe. 72 órán keresztül komplettált DMEM-F12 tápoldatban, majd 48 órán át szérumentes tápoldatban nőttek a sejtek. A membránokat a blokkolást követően a sejtek felülúszó mintáival inkubáltam a gyártó által biztosított reagensek mellett 4°C -on, 12 órán keresztül. Mosást követően ChemiDoc™ MP Imaging rendszerrel detektáltam a membránon hibridizált citokineket.

3.8. Szferoidok létrehozása

96 lyukú sejttaszító felületű mikrolemezre 1×10^4 sejtet ültettem ki lyukanként. A szferoidokat Ad-MS-C-GFP 3 és A431-mCherry sejtek különböző keverékeiben vizsgáltuk: 20%-80%, 50%-50% és 80%-20%, ami a betegeken megfigyelt tumorok különböző strómaarányait modellezik. DMEM-F12 tápoldatban 24-órás aggregációt követően kezeltük a sejteket különböző koncentrációjú ciszplatinnal és nutlin-3-mal. A szferoidok növekedési kinetikáját JuLI™ Stage élősejtmikroszkóppal követtük 5 napon keresztül. A szferoidok belső struktúráját kétfoton mikroszkóppal (Femto2D, Femtonics) vizsgáltam.

4. Eredmények

4.1. Drogérzékenység összehasonlítása

Kilenc különböző klinikailag releváns, hagyományos és új típusú kemoterápiás vegyületet teszteltem egészséges humán donorokból származó MSC és fibroblaszt vonalakon (Ad-MSC 1,2,3, BM-MSC és HFF), valamint daganat sejt vonalakon (MCF-7, MES-SA, A431). Attól függően, hogy melyik sejt típusra volt toxikusabb az adott kezelés, a vegyületeket 3 csoportba kategorizáltuk.

Az első csoportba azokat a vegyületeket soroltuk, melyeknek IC_{50} értéke magasabb volt az MSC sejtekben, mint a tumorsejtekben (MSC-k > Tumorsejtek), azaz toxikusabbak voltak a tumorsejtekre. Ide soroltuk a ciszplatint, irinotekánt, mitoxantront és a vinblasztint.

A második csoportba azok a szerek (bendamusztin, doxorubicin, metotrexát és TPEN) kerültek, amelyek esetén nem találtunk szignifikáns eltérést az IC_{50} -értékek között, tehát a sejtek hasonló gyógyszerérzékenységgel rendelkeztek (MSC-k = Tumorsejtek).

A harmadik csoportba tartozó nutlin-3-mal (p53-MDM2 gátlószer, csak a vad típusú p53-at kifejező sejtekre toxikus) szemben a p53^{-/-} mutáns tumorsejtvonal (A431) ellenállóbbnak bizonyult a vad típusú p53-mal rendelkező tumorsejtekhez (MCF-7, MES-SA) és MSC sejtekhez képest (MSC-k < Tumorsejtek (A431)).

Megvizsgáltuk az MSC-k és tumorsejtek proliferációs rátája közötti különbséget. Az eredmények azt mutatták, hogy a tumorsejtek citoplazmájából a gyors osztódás miatt hamarabb

hígul a CytoTell indikátor festék, mint az MSC sejtekből. Ezért az azonos tolerancia (MSCs = Tumorsejtek) nem magyarázható a hasonló proliferációval.

A sejtszintű vizsgálatokhoz a három csoportból kiválasztottunk 1-1 vegyületet: a ciszplatint, a doxorubicint és a nutlin-3-t. Az Ad-MSC-GFP 3 és A431-mCherry sejteket mindhárom vegyület esetében egy alacsony, egy közepes, és egy magas dózisu koncentrációval kezelve vizsgáltuk a sejtek növekedési kinetikáját videómikroszkópiával. A közepes és a magas dózisu ciszplatin és doxorubicin kezelés jelentősen csökkentette a tumorsejtek számát, szemben az MSC sejtekkel, melyekre csak a magas dózisok hatottak. A gyógyszerek alacsony koncentrációi viszont egyik sejttypusnál sem változtatták meg a növekedési kinetikát a kezeletlen mintákhoz képest. A nutlin-3 még magas koncentrációban sem volt hatással a p53^{-/-} A431 tumorsejtekre, azonban a közepes és magas dózis befolyásolta az MSC-k növekedését.

4.2. DNS-károsodás mértéke és ROS keletkezése

A kemoterápiás kezelésekről ismert, hogy jelentős DNS-károsodást okoznak és megemelik a ROS szintet a sejtekben. Megvizsgáltuk a DNS-kettőtörések számát, valamint a ROS szintet a sejtekben. A ciszplatin, doxorubicin és nutlin-3 kezelési koncentrációkat az A431 sejt IC₅₀ értékeihez igazítottuk, megvizsgálva, hogy egy adott tumorsejtre optimalizált dózis mennyire károsítja az MSC sejteket. A DNS-szálltörések, vagyis a fókuszpontok száma jelentősen magasabb volt A431 sejtekben, mint az MSC-kben. Nutlin-3 kezelés a tumorsejtekben markáns DNS-károsodást idézett elő, az

MSC-kben, viszont DNS kettősszál-törés nem volt látható, annak ellenére, hogy a citotoxicitási vizsgálatok szerint az A431 sejt rezisztens a vegyületre.

Nutlin-3 magas ROS szintet indukált mindkét sejttypusban, a ciszplatin és doxorubicin kezelés viszont nem emelte meg oxidatív stressz szintjét a vizsgálat ideje alatt.

4.3. Apoptózis

A kemoterápia célja az apoptotikus útvonalak aktiválása tumorsejtekben, ezért megvizsgáltuk, hogy 120 órás ciszplatin, doxorubicin és nutlin-3 kezelést követően milyen mértékű az apoptózis a két különböző sejttypusban. Az apoptotikus útvonalakat egy alacsony és egy magas dózisú ciszplatin, doxorubicin és nutlin-3 kezeléssel indukáltuk. Az A431 sejtek minden kezelést követően nagymértékű apoptózist mutattak, és csak alacsony dózisú nutlin-3-ra mutattak enyhébb választ. Az MSC sejtekben nem volt megfigyelhető apoptózis, sem alacsony, sem magas dózisú kezelés esetén.

4.4. Citokinszekréció

A sejtek által szekretált citokineket, mind mono-kultúrában mind ko-kultúrában megvizsgáltuk. Az alkalmazott humán citokin panellel az MSC-kben a következő szekretált faktorokat tudtuk kimutatni: SERPINE1/PAI-1, CCL2/MCP-1, IL-6, IL-8 és CXCL-1/GRO α . Ezeknek a citokineknek a relatív expressziója az A431-mCherry sejtekben, az MSC-khez képest, jelentősen alacsonyabb volt, míg a tumorsejtek esetében további három másik citokint is detektáltunk: MIF, GM-CSF-t. Ko-kultúrában új citokin szekréciója nem jelent meg, viszont

bizonyos fehérjék szintje (SERPINE1, CCL5/RANTES, IL-8, CXCL-1/GRO α) visszaesett. Meglepő módon, a sejtszám normalizált kiértékelés rámutatott, hogy a CCL2/MCP-1 és az IL-6 citokinek szintje jelentősen megemelkedett a ko-kultúrákban.

4.5. 2D ko-kultúra vizsgálatok

Megvizsgáltam, hogy az MSC-k jelenléte befolyásolja-e az A431 sejtek drogérzékenységét ko-kultúrában. Az életképesség méréséhez a sejtek saját fluoreszcenciáját (GFP és mCherry) használtam. Az 5. napon mért IC₅₀ értékek között nem találtam eltérést, a mono-kultúrában és ko-kultúrában (50%-50%-os arányban) növesztett tumorsejtek dózis-hatás görbéje hasonlóságot mutatott mind a kilenc kemoterápiás szer esetében. A sejtek különböző arányú keveréke (20%-80%, 50%-50%, 80%-20%), sem módosította a tumorsejtek ciszplatin és nutlin-3 érzékenységét, és nem volt hatással az A431 sejtek proliferációs képességére sem.

4.6. 3D ko-kultúra vizsgálatok

Ezt követően a tumor mikrokörnyezet modellezéséhez relevánsabb 3D szferoid sejt kultúrát hoztunk létre Ad-MSC-GFP 3 és A431-mCherry sejtekből. A sejtek aggregációját követően a 3D-s rekonstruált képekből megfigyelhető volt, hogy az MSC sejtek egy összefüggő belső sejtsomót alkotnak, melyet külső A431 tumorsejtekből álló sejtréteg vesz körbe.

A 3D monokultúrákban mind az MSC, mind az A431 szferoidok mérete és növekedési görbéje enyhén csökkent. Meglepő módon

ko-kultúrában növesztett tumorsejtek mérete nem csökkent, hanem növekedési kinetikájuk és proliferációjuk is fokozódott. A tumorsejtek gyógyszerérzékenysége megváltozott a 3D kokultúrákban. Magas dózisú ciszplatin és nutlin-3 kezelés hatására is képesek voltak a tumorsejtek túlélni az MSC sejtek felületén megtapadva, azonban ez a „védőhatás” a 2D-s vizsgálatok esetén nem volt kimutatható.

4.7. GFP⁺ és mCherry⁺ dupla pozitív sejtek megjelenése

Ko-kultúrákon végzett áramlási citometriás és mikroszkópos vizsgálataink kimutatták, hogy alacsony előfordulási gyakorisággal (~1,4%) megjelenik egy dupla pozitív, GFP-t és mCherry fluoreszcens fehérjét egyaránt kifejező sejtpopuláció. Ezek a sejtek többmagvúak és méretüket tekintve nagyobbak voltak, mint az A341 sejtek, ami arra utal, hogy valószínűleg az MSC kompartmentből származnak.

5. Konklúziók

- ▶ Az MSC-k magasabb toleranciát mutattak bizonyos vegyületekkel szemben, azonban meglepő módon érzékenyebbnek vagy hasonlóan érzékenynek bizonyultak más vegyületekkel szemben, mint a tumorsejtek (kivéve: nutlin-3 - A431 p53^{-/-}). Ezt a hatást nem lehetett a proliferációs ráta eltéréseivel indokolni.
- ▶ Az alkalmazott drogkezelések célja az apoptózis kiváltása, azonban az MSC-k nem mutattak apoptózist, ami arra utal, hogy ezek a sejtek más sejthalálútvonalakat vagy mechanizmusokat részesítenek előnyben.
- ▶ A kezelés által kiváltott DNS-károsodás és ROS-indukció valószínűleg szerepet játszanak a sejtek sorsának meghatározásában, vagyis az apoptózis előrejelzéséhez, azonban eredményeink rávilágítanak, arra hogy ez nem minden esetben korrelál a gyógyszerekre adott toxikus válasszal.
- ▶ 3D szferoid ko-kultúrában növesztett sejtek meghatározott szerveződést mutattak: belső MSC sejtcsomót egy külső A431 sejtréteg vett körbe.
- ▶ Az MSC-k és a tumorsejtek együttes tenyésztése új citokinek, kemokinek szekrécióját nem eredményezte, de némileg csökkentette bizonyos szekretált citokinek szintjét. Ezzel szemben a ko-kultúrákban jelentősen megnőtt a CCL2 és az IL-6 koncentrációja.
- ▶ 2D-ban az MSC-k és a tumorsejtek ko-kultúrája nem volt hatással a tumorsejtek túlélésére és gyógyszerérzékenységére, de 3D szferoidokban az MSC-k jelenléte menekítette a tumorsejteket és jelentősen növelte gyógyszer-toleranciájukat.

► Ko-kultúrában MSC morfológiájú dupla pozitív (GFP⁺ és mCh⁺) 'hibrid' sejtek jelentek meg, melyek a tumorsejtek MSC-általi bekebelezésével jöhettek létre.

6. Bibliográfia

Disszertációhoz kapcsolódó publikációk jegyzéke:

Vajda F, Bajtai E, Gombos B, Karai E, Hámori L, Szakács G, Füredi A. **Új stratégiák fejlesztése a gyógyszerrezisztens daganatok kezeléséhez.** Magy Onkol. 2021, 65(2):176-187.

Vajda F, Szepesi Á, Várady G, Sessler J, Kiss D, Erdei Z, Szebényi K, Német K, Szakács G, Füredi A. **Comparison of Different Clinical Chemotherapeutical Agents' Toxicity and Cell Response on Mesenchymal Stem Cells and Cancer Cells.** Cells. 2022; 11(19):2942.

Vajda F, Szepesi Á, Erdei Z, Szabó E, Várady G, Kiss D, Héja L, Német K, Szakács G, Füredi A. **Mesenchymal Stem Cells Increase Drug Tolerance of A431 Cells Only in 3D Spheroids, not in 2D Co-Cultures.** Int J Mol Sci. 2024 Apr 20;25(8):4515.

Egyéb publikációk:

Ujhelly O, Szabo V, Kovacs G, Vajda F, Mallok S, Prorok J, Acsai K, Hegedus Z, Krebs S, Dinnyes A, Purity MK. **Lack of Rybp in Mouse Embryonic Stem Cells Impairs Cardiac Differentiation.** Stem Cells Dev. 2015; 24(18):2193-205.

Gouveia RM, Vajda F, Wibowo JA, Figueiredo F, Connon CJ. **YAP, Δ Np63, and β -Catenin Signaling Pathways Are Involved in the Modulation of Corneal Epithelial Stem Cell Phenotype Induced by Substrate Stiffness.** Cells. 2019; 8(4):347.

Revízió alatt álló publikációk:

Vizvari Z, Gyorfi N, Gergo M, Varga R, Jakabfi-Csepregi R, Sari T, Furedi A, Bajtai E, Vajda F, Tadic V, Odry P, Karadi Z, Toth A., **Reproducibility Analysis of Self-Produced Live Cell Assays Using Novel Bioimpedance Measurement Technology**, Scientific Reports, 2024

Tóth S, Szlávik M, Mandel R, Fekecs F, Tusnady G; Vajda F; Varga N; Apáti Á, Paczal A. Kotschy A, Szakacs G. **Synthesis and systematic investigation of Lepidiline A and its gold(I), silver(I) and copper(I) complexes using in vitro cancer models and multipotent stem cells**. ACS Omega. 2024

