

dc\_1060\_15

## **MTA Doktori Értekezés Tézisei**

**Connexinek és sejtkommunikációs csatornáik tanulmányozása  
csontvelőben, nyirokszervekben, szövetregenerációban és  
daganatokban**

Krenács Tibor



SEMMELWEIS EGYETEM  
I. sz. PATOLÓGIAI és  
KÍSÉRLETI RÁKKUTATÓ  
INTÉZET

MTA - SEMMELWEIS EGYETEM  
TUMORPROGRESSZIÓS KUTATÓ  
CSOPORT

**Budapest, 2015.**

## 1. Bevezetés

A többsejtű lét alapfeltétele a sejtek közötti kommunikáció a sejtfunkciók összehangolása és a szöveti homeosztázis fenntartása érdekében. Az értekezés témájául a széles körben tanulmányozott receptor-ligand kapcsolatokon alapuló interakciókkal szemben a kevésbé ismert metabolikus direkt sejt-sejt kommunikációt választottam. Az ún. „gap junction” („rés-kapcsolat”) sejtmembrán csatornák az extracelluláris tér kizárásával hoznak létre citoplazma-citoplazma kapcsolatot ionok és <1,8 kDa méretű metabolitok (ATP, NAD<sup>+</sup>, nukleotidok, aminosavak), morfogének, linearizált oligo-peptidek, másodlagos hírvivők (cAMP, IP<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup>) közvetlen diffúziójához szomszédos sejtek között. A csatornákat emberben 21-féle connexin izotípus alkotja, 6 tetraspan connexin molekula képez egy félcsatornát (connexon) és a kapcsolódó sejtek több száz félcsatornából összeálló rendezett aggregátumai („gap junction”) biztosítják a sejtek közötti hatékony metabolikus kapcsolatot. A connexinek C terminális régiója a poszt-transzlációs szabályozás - transzport, membránba épülés, csatornanyitás, internalizáció, lebomlás és újrahasznosítás - legfontosabb támadáspontja, de a csatornák permeabilitását feszültség és pH változás közvetlenül is szabályozza. Mára a connexin csatornák szerepét a morfogenezistől, a sejt differenciáció, proliferáció és apoptózis szabályozásában, akciós potenciálok közvetítésében, a kompartmentális szövetfunkciók összehangolásában, valamint regenerációs és patológiai folyamatok széles körében igazolták. Connexin mutációkat csak nem-daganatos kórképek patogenezisében találtak. Ugyanakkor a csatornák és kommunikáció elvesztése malignus daganatokban, vagy kémiai tumor promoterek és onkogének hatására, ill. felülregulációjuk onkoszuppresszor hatásra, tumorgátló szerepüket veti fel. Újabban azonban kiderült, hogy részt vehetnek daganatsejtek tumorinváziót kísérő diapedezisében és áttéti lokalizációban is újraképződhetnek. Tehát szerepük daganatokban kontextus-függő és sok területen feltáratlan.

A connexinek és csatornáik alapvető élettani jelentőségét jelzi, hogy A) az egyedfejlődés során már a 4-sejtes szedercsírában megjelennek; B) az érett spermium és harántcsíkolt izomrostok kivételével minden magvas sejtben nagy számban keletkeznek; C) az izotípusoknak általában egy-egy kódoló exonból álló egyszerű génszerkezete van; és D) gerincesekben nagyfokú evolúciós konzerváltságot mutatnak.

## 2. Előzmények és célkitűzések

Vizsgálataink kezdetén, a 1990-es évek közepén publikált eredmények a connexin csatornákról és lehetséges szerepükről a csontvelőben és az immunrendszerben alig vagy egyáltalán nem voltak. A későbbiek során is csak részleges adatok voltak elérhetők a csatornákról regenerációs folyamatokban és daganatokban. A gyakran szubmikroszkópos (0,5-1  $\mu\text{m}$ ) „gap junction” csatornák szisztémás tanulmányozásához nagy felbontású fluoreszcens módszereket alkalmaztunk, kezdetben házilag készített, később kereskedelmi antitestekkel. Konfokális lézerpásztázó mikroszkópia mellett, többsíkú és többcsatornás fluoreszcens digitális mikroszkópia és a szöveti multiblokk („tissue microarray” – TMA) módszer kombinálásával nagyszámú minta permanens jeleit tudtuk a teljes metszet vastagságában, nagy felbontás mellett, akár automatizált képanalízissel is tanulmányozni. Vizsgált rendszereinkben állatkísérletekkel, sejt és génmanipulációs tesztekkel, a csatornák metabolit permeabilitását jelző festék-transzfer kísérletekkel, valamint klinikai végpont-analízis korrelációk kutatásával törekedtünk a struktúra és a funkció kapcsolatának megismerésére is.

### Az értekezés célkitűzései az alábbiak:

A connexinek és „gap junction” csatornáik előfordulásának és szerepének vizsgálata:

1. Csontvelőben, a vérképzésben és leukémiákban;
2. Másodlagos immunszervekben fókuszálva a csíracentrumra;
3. Lézer ablációt követő cornea regeneráció során;
4. Harántcsíkolt izomdifferenciálódás és regeneráció során;
5. Az óriássejtes csonttumor progressziójában; valamint
6. Normál emlőszövetben és emlőcarcinomák progressziójában.

### 3. Anyag és Módszer

**Normál szövetminták.** Az egér csontvelőminták 6 és 12 hetes C57BL/Sn10 állatokból; harántcsikolt izomminták Wistar patkányokból; emberi normocelluláris csontvelő, másodlagos nyirokszervek: reaktív nyirokcsomó, tonsilla, lép, vékonybél mucosa asszociált lymphoid szövet (MALT); normál morfológiájú emlő, máj, szív és agyszövet.

**Patológias szövetminták.** Epoxi műgyantába ágyazott 32 leukémiás Jamshidi csontvelő biopszia. Formalinban-rögzített, paraffinba-ágyazott 35 follikuláris lymphoma és 20 hozzájuk tartozó csontvelői minták; 123 óriássejtes csonttumor (89 primer és 34 recidív); 127 adjuvánsan kezelt emlőcarcinoma; 96 neoadjuvánsan kezelt emlőcarcinoma, 64 esetben mind pre-, mind posztoperatív mintákkal.

**TMA módszer.** Archivált szövetek reprezentatív területeinek 2-3 párhuzamos mintáiból készült 2 mm átmérőjű szövethengerek 70-mintás TMA blokkokban, több síkban felvett digitális metszeteken kiértékelve.

**Állatkísérletek.** Csontvelő abláció, 12-hetes C57BL/Sn10 egerekben 5-Fluorouracillal. Lokális immunizálás 8 hetes C57BL/6J egerekben csirke lizozimmal. Cornea abláció új-zélandi albino nyulakban 193 nm-es excimer lézerrel. Akut izomnekrózis, ill. izomregeneráció Wistar patkányokban notexin kígyóméreggel kiváltva.

**Sejttenyészetek.** Egér és emberi csontvelői stromasejtek (FBMD1 sejtvonal), ill. egér hosszúéletű csontvelőtenyészetek a connexin csatornák immun- és funkcionális festék-transzfer vizsgálatára. FDC-B-sejt tenyészetek, emberi tonsillából izolált alacsony denzitású sejtfrakcióból *ex vivo* csíracentrumok tenyésztésére és manipulálására. Patkány primer myoblast tenyészetek az izomdifferentiálódás követésére. Primer neoplasztikus stromasejtek óriássejtes csonttumorból és HDFa dermális fibroblastok.

**Transzmissziós és fagyasztva törés elektronmikroszkópia.** A kommunikációs csatornák ultrastukturális bizonyítására, ill. a korai izomdifferentiálódás és cornea regeneráció szubmikroszkópos vizsgálatára.

**Norhtern blot.** A Cx43 mRNS kifejeződés igazolására csontvelőben és nyirokszervekben.

**In situ hibridizáció.** Cx43 mRNS szöveti kimutatása tonsilla metszetekben. Kombinált centromerikus, ill. telomerikus próbák óriássejtes csonttumor neoplasztikus stromasejtek numerikus kromoszóma

eltéréseinek és genetikai instabilitásának igazolására, valamint HER2 pozitív emlőrákokban génamplifikáció igazolására.

**Kvantitatív RT-PCR.** A Cx43 mRNS szint összehasonlító elemzésére óriássejtes csonttumorból izolált neoplasztikus stromasejtek, ill. csontvelő stromasejtek, dermális fibroblastok között.

**Connexin mRNS expresszió *in silico* analízise.** „Online” adatbázisokból 1809 (Affymetrix, HGU 133A és HGU133+2 platformok), ill. 1899 (Illumina, HT-12v3 platform) emlőrákos beteg túlélési adataival összefüggésben.

**Western blot.** A Cx43 kifejeződés specificitásának igazolására izomdifferenciálódás során, ill. óriássejtes csonttumor neoplasztikus stromasejtekben, fibroblastokban és csontvelői stromasejtekben, a Cx43 foszforiláció vizsgálatával kiegészítve.

**Immunhisztokémia.** Connexin izotípusok, sejtciklus frakciók és sejttípusok *in situ* azonosítására immunperoxidáz, ill. immunfluoreszcens módszerekkel, antigének szimultán kimutatásával is.

**Áramlási citometria.** Kombinált festéktranszfer vizsgálatokra a sejtmembránba foglalt (DiL, piros), ill. connexin csatorna-permeábilis calceinnel (zöld) kettősen jelölt sejtek és jelöletlen sejtek együtt tenyésztése után a connexin csatornák működésének mérésére.

**Funkcionális festéktranszfer.** Ionoforézissel támogatott mikroinjektálással egyedi sejtekbe juttatott kisméretű (<700 Da) hidrofil fluoreszkáló festékek (lucifersárga, kaszkádkék) szomszédos sejtekbe jutásának vizsgálatára a connexin csatornákon keresztül.

**Génmanipuláció transzfekcióval.** A Cx43 gént és fehérjetermelést felülreguláló, ill. csatornákat domináns negatívan gátló génkonstrukciók bevitele fluoreszcens pIRES2-eGFP vektorral primer myoblastokba az izomdifferenciálódás vizsgálatához.

**Funkcionális csatornagátlás.** Gap27 connexin mimetikus peptiddel a connexinek dokkolásának és csatornafunkcióinak gátlása FDC-B-sejt tenyészetben.

**Digitális automatizált képanalízis.** Connexin expresszió és szubcelluláris lokalizáció összehasonlító szemikvantitatív elemzésére Image J, ill. HistoQuant programokkal.

#### **4. Eredeti megfigyeléseink összefoglalása és jelentősége a célkitűzések szerint:**

##### **4.1. Connexin csatornák normál, regenerálódó és leukémiás csontvelőben**

Emberi és egér csontvelőben elsők között igazoltuk:

- a connexin (Cx43) csatornákat endosteális és adventiciális stromasejteken, megakaryocytákon, adipocytákon, osteoblastokon és ritka eloszlásban hemopoetikus sejteken;
- a connexin (Cx43) csatornákat stromális és hemopoetikus sejtek közös határán.
- hogy, sejttenyészetben kétirányú heterocelluláris direkt sejt-sejt kommunikáció lehetséges a stroma-hemopoetikus sejtirány preferálásával;
- hogy szignifikánsan emelkedett a Cx43 csatornák száma a fiatal (6 hetes) állatok csontvelőjében a felnőtt (12 hetes) állatokéhoz képest, valamint 5-Fluorouracillal végzett csontvelő abláció utáni regenerációban, ill. fokozott fibrózissal járó leukémiákban a normocelluláris csontvelőhöz képest.

Eredményeinkkel elsők között bizonyítottuk, hogy a „gap junction” direkt sejt-sejt kommunikáció része a csontvelői vérképzés multifaktoriális szabályozó mechanizmusainak stroma-stroma, valamint stroma hemopoetikus sejt közvetlen metabolikus kapcsolatokkal. Igazoltuk a Cx43 csatornák szerepét a vérképzés korai szakaszában, amikor fokozott igény merül fel nagy mennyiségű progenitor sejt képzésére.

##### **4.2. Connexin csatornák a másodlagos nyirokszervekben különös tekintettel a nyiroktüszőkre**

Másodlagos nyirokszervekben elsőként igazoltuk:

- a connexin (Cx43) csatornák jelenlétét ultrastrukturális, mRNS és fehérje szintű bizonyítékokkal;
- a connexin (Cx43) csatornákat, nagy denzitásban a csíracentrumok FDC hálózatán és nyirokerek endothel hálózatán, kisebb számban csíracentrum B-sejteken és nyirokszövet stromasejtek hálózatán, és ritkán T-sejteken;

- hogy a Cx43 csatornák ismételt antigén-ingerre jelentősen felül-regulálódnak a formálódó csíracentrumok FDC hálózatán;
- a funkcionális direkt sejt-kommunikációt tenyésztett, *ex vivo* follikulusokra emlékeztető FDC-B-sejt csoportokban FDC-FDC, ill. FDC-B-sejtek között;
- hogy a Cx43 csatornák blokkolása Gap27 connexin mimetikus peptiddel gátolja az *ex vivo* csíracentrumok kialakulását, az FDC-B-sejt interakciót és e sejtek túlélését;
- hogy Cx43 csatornák follikuláris lymphomában is szerepet játszhatnak az FDC túlélésében, de nem mutatnak kapcsolatot a lymphoma progressziójával.

Egy addig az immunrendszerben nem ismert, Cx43 csatornák közvetítésével működő szabályozó rendszer létezését elsőként igazoltunk másodlagos nyirokszervekben (lép, nyirokcsomó, tonsilla palatina és MALT). A metabolikus kommunikáció az FDC hálózatban és FDC-B-sejtek között támogatja a Cx43 csatornák szerepét a csíracentrum ismételt antigén-ingerre bekövetkező kifejlődésének és B-sejt szelekciós funkcióinak összehangolásában. A Cx43 csatornák és így az FDC hálózat gátlása follikuláris lymphomában felveti a lehetőségét az FDC B-sejt túlélési faktor termelése és ezzel a lymphoma terápia-rezisztenciája mérséklésének.

#### **4.3. Connexin csatornák excimer lézer-ablációt követő cornea regenerációban**

Elsőként igazoltuk:

- a Cx26 csatornákat a corneában, ahol a bazális hámsejtek membránján jelentek meg, a Cx43 izotípus mellett. Mivel heteromer csatornákat a két izotípus nem képez, így szelektív permeabilitásuk révén alternatív metabolikus direkt sejt-sejt kapcsolatok lehetőségét kínálják;
- hogy excimer lézer-abláció után a regenerálódó cornea hám fokozott Cx26, Cx43 és epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) expressziót és átmeneti relokalizációt mutat, kiterjedve minden hámrétegre ideértve a sebfelszínre vándorló egysejt réteget is;

- hogy a nagy (6 mm-es) sebátmérő és extrém hámsejt igény miatt nemcsak a limbális, összejtgazdag régió, hanem a migráló hámsejtek is magas proliferációs aktivitást mutatnak.

Igazoltuk, hogy a hatékony cornea sebgyógyulás érdekében fokozott növekedési faktor hatásra a sebfelszínre vándorló hámsejtek erős proliferációs aktivitásuk mellett is megtartják képességüket a metabolikus kommunikációra. Ez a megfigyelés és a connexin csatornák átmeneti felülregulációja támogatja szerepüket a térben és időben magasszintű rendezettséggel zajló regenerációs folyamat koordinálásában.

#### **4.4. Connexin csatornák szerepe harántcsíkt izomdifferenciálódás és regeneráció során**

Patkány *in vivo* és *in vitro* izomdifferenciálódási modellekben igazoltuk, hogy:

- a Cx43 csatornák progresszíven képződnek a korai, proliferáló myogenikus sejtekből kiindulva a myoblastok prefúziós sorbarendeződéséig, majd gyorsan eltűnnek a myoblast fúziót követően;
- indukált izomregeneráció során myoblastokban a funkcionáló Cx43 csatornák progresszív felülregulációját a p21<sup>waf1</sup> és p27<sup>kip1</sup> ciklin-függő kináz inhibitor pozitív sejtfrakció szignifikáns és szinkron emelkedése kíséri a proliferációs Ki67 pozitív myoblast frakció rovására; és
- a génmanipulációval felülregulált Cx43 csatornák korai sejtfúziót és emelkedett számú myotubulust eredményeznek, míg a genetikailag gátolt csatornák fokozott myoblast proliferációt és késleltetett myotubulus képződést okoznak.

Eredményeink igazolják a Cx43 kommunikációs csatornák szerepét prefúziós, sorbarendeződött myoblastok sejtciklus kontrolljának összehangolásában, ami a hatékony szinciciális fúzió és myotubulus képződés alapfeltétele. Megfigyeléseink felvetik annak a lehetőségét is, hogy intakt stromális váz mellett a Cx43 kommunikációs csatornák farmakológiai felülregulálásával az izomkárosodást követő regeneráció felgyorsítható, ill. támogatható. A Cx43 csatornák szerepe a myoblast vándorlás összehangolásában és a myoblast fúzió közvetlen indukálásában sem zárható ki.



#### 4.5. Connexin 43 csatornák óriássejtes csonttumorban

Ismert volt, Cx43 csatornák kulcsszerepe a csontszövet fejlődésében és adaptációjában, amit a Cx43 mutációk okozta szisztémás csontfejlődési rendellenességek és osteolitikus léziók is igazoltak.

- Ezért tanulmányoztuk (elsőként) a connexin csatornákat óriássejtes csonttumorban (GCTB) és megállapítottuk, hogy a Cx43 fehérjét döntően a neoplasztikus stromasejtek és csak kismértékben a monocyta/macrophagok, ill. osteoclastok termelik.
- Szignifikánsan alacsonyabb Cx43 kifejeződést igazoltunk a tumorfészekben a környező reaktív stromához képest.
- Nagyszámú GCTB csonttumorban igazoltuk, hogy a Cx43 expresszió csökkenése szignifikánsan összefügg a daganat agresszívebb fenotípusával és rosszabb progressziómentes túlélésével.
- Reaktív stromasejtekhez képest GCTB stromasejtekben megállapítottuk a Cx43 fehérje hiányos foszforilációját és csökkent mértékű sejtmembrán transzportját.
- GCTB stromasejt tenyészetben igazoltuk a szignifikánsan csökkent metabolikus kommunikációt a reaktív stromasejtekhez képest.

Eredményeink alapján a csökkent Cx43 expresszió és a deregulált membráncsatornák a neoplasztikus GCTB stromasejtekben hozzájárulhatnak az osteoclastogenezis kontrolljának károsodásához, így a fokozott osteoclastogenezishez és ezzel arányos mértékben a GCTB klinikai progressziójához, valamint kedvezőtlenebb kimeneteléhez. Ezek alapján a Cx43 csatornafunkciók normalizálása a GCTB stromasejtek osteoclastogénikus kontroll funkciójának támogatása mellett az osteoclastgátló és a Cx43 csatornák közvetítésével működő biszfoszfonát (alendronát) kezelés hatékonyságát is javíthatja.

#### 4.6. Connexin csatornák normál emlőszövetben és emlőcarcinomában

- Normál emberi emlőmirigyben a Cx26 és Cx43 izotípusokon kívül elsőként mutattunk ki Cx30, Cx32 és Cx46 izotípusokat, specifikus sejttípusokhoz rendelve.
- Cx43 csatornák a myoepithel sejtekben, Cx26 és Cx32 csatornák a luminalis hámsejtekben, Cx30 csatornák a myoepithel sejtekben és a

luminális sejtek apikális régiójában, míg Cx46 csatornák mind a myoepithel, mind a luminalis sejtekben előfordultak.

- Egyezően az mRNS expressziós adatbázisok eredményeivel, primer emlőcarcinomában a Cx26, Cx32, Cx43 és C46 fehérjén kívül elsőként igazoltunk Cx30 izotípust fehérje szinten.
- Összhangban több ezer emlőcarcinomás beteg mRNS expressziós adatbázisokból *in silico* nyert eredményeivel, adjuvánsan kezelt emlőrákokban a Cx43 és Cx30 fehérje expressziója önálló pozitív, illetve negatív prognosztikus faktornak bizonyult.
- Az emelkedett Cx43 mRNS szint jobb túléléssel járt az ER pozitív, luminalis A, valamint grade 2-es emlőrákokban és rosszabb túléléssel társult ER negatív tumorokban.
- Az emelkedett Cx30 mRNS szint rosszabb túléléssel járt az ER pozitív és luminalis A, illetve luminális B tumorokban és jobb túléléssel társult az ER negatív, HER2 pozitív, ill. tripla negatív tumorokban.
- A neoadjuváns kemoterápiára csökkent Cx26 és Cx32, valamint az emelkedett Cx46 szintek a terápia hatékonyságát jelezték.
- Neoadjuváns terápia során a csökkent Cx26 fehérje szint, ill. az emelkedett Cx46 szint kedvezőbb prognózisú alcsoportokat különített el a poszt-terápiás klasszifikációk köztes, prognosztikusan nehezen megítélhető csoportjaiban, ahol a kemoterápia előtti Cx46 expresszió bizonyult az egyetlen független prognosztikus faktornak.

Eredményeink rámutatnak a connexinek complex, egymást kiegészítő szabályozására a normál emlőmirigyben, az emlő carcinogenezisében és az emlőrák progressziója során. A differenciált connexin kifejeződés az ismert diagnosztikus emlőcarcinoma alcsoportok további prognosztikus stratifikációját teszi lehetővé. Így Cx43 expresszió a grade 2-es tumorokat szignifikánsan eltérő relapszusmentes túléléssel (RFS), míg a Cx30 expresszió a grade 3-as tumorokat szignifikánsan eltérő teljes túléléssel (OS) járó alcsoportokra osztotta. Eredményeink összességében a Cx43 és Cx46 tumorszupresszor szerepét, míg a Cx26, Cx30 és Cx32 tumorprotektív szerepét támogatják primer kezelt emlőrákokban, daganat altípustól és progressziós állapottól függően. A connexin izotípusok expressziójának meghatározása emlődaganatokban, klinikailag is releváns kiegészítő információkkal szolgál az emlőcarcinoma patobiológiai viselkedésének, valamint a primer szisztémás terápia hatékonyságának előrejelzésében.

## 5. A tézisek rövid összefoglalása, eredeti megfigyeléseinek hasznosítása

A connexin („gap junction”) kommunikációs csatornákon <1,8 kDa méretű metabolitok és szabályozó molekulák közvetlenül közlekedhetnek kapcsolódó sejtek citoplazmái között. Szerepüket igazolták a morfogenezis, sejt differenciáció és proliferáció szabályozásában, valamint a kompartmentális szövetfunkciók összehangolásában. Ultrastrukturális és immunmorfológiai módszerekkel, állatkísérletekkel, sejt-, génmanipulációs és festék-transzfer tesztekkel, valamint klinikai végpont-analízisekkel vizsgáltuk a connexin csatornákat csontvelőben, az immunrendszerben, regenerációs folyamatokban és daganatokban. Normál, regenerálódó és leukémiás csontvelőben kimutattuk a Cx43 csatornákat csontvelői stromasejteken, megakaryocytákon, adipocytákon, osteoblastokon, valamint stromális és hemopoetikus sejtek között. Elsőként bizonyítottuk a kétirányú heterocelluláris metabolikus kapcsolatot a stroma-hemopoetikus sejtirány preferálásával és a Cx43 csatornák szerepét a vérképzés korai szakaszában, nagymértékű progenitor sejtigény kapcsán. Elsőként mutattunk ki connexineket nyirokszervekben és bizonyítottuk a Cx43 típusú csatornák felülregulációját antigén-inger hatására a csíracentrumok formálódó folliculáris dendritikus sejt (FDC) hálózatán és B-sejteken. Igazoltuk a metabolikus kommunikációt FDC-FDC és FDC-B-sejtek között és a csatornák gátlásával kritikus szerepüket e sejtek túlélésében. Lézer-ablációt követően igazoltuk, hogy a regenerálódó cornea hám erőteljes proliferáció és migráció mellett jelentős Cx26, Cx43 expressziót mutatva megtartja képességét a metabolikus kommunikációra. Indukált izomregenerációban a Cx43 csatornák és a p21<sup>waf1</sup>/p27<sup>kip1</sup> ciklin-függő kináz inhibitor pozitív myoblast frakció szinkron felülregulációja, majd a csatornák eltűnése myotubulusokban szerepüket igazolta a pre-fúziós myoblastok sejtciklusának szinkronizálásában, amit Cx43 génmanipulációs kísérletekkel is alátámasztottunk. Óriássejtes csonttumorban bizonyítottuk a Cx43 membráncsatornák deregulációját neoplasztikus stromasejteken, ami szignifikáns összefüggést mutatott a daganat kliniko-radiológiai progressziójával és kedvezőtlenebb kimenetelével. Emberi emlőmirigyben elsőként mutattunk ki Cx30, Cx32 és Cx46 izotípusokat, illetve, primer emlőcarcinomában Cx30 izotípust. Egyezően több ezer emlőcarcinoma mRNS expressziójának *in silico* analízisével a Cx43 és Cx30 fehérjeszintek önálló pozitív, illetve negatív prognosztikus faktornak bizonyultak. Neoadjuvánsan kezelt emlőcarcinomákban a csökkent Cx26 ill. emelkedett Cx46 szint kedvezőbb prognózisú alcsoportokat különített el a köztes poszt-terápiás alcsoportokban. A connexin csatornák feltérképezése segíti a normál sejt funkciók és szöveti szintű adaptációs válaszok megértését, továbbá klinikailag releváns információkkal szolgálhat a daganatok patobiológiai viselkedésének és kezelésük hatékonyságának előrejelzéséhez.

## 6. 1. Az értekezés alapját képező közlemények

1. Rajnai H, Teleki I, Kiszner G, Meggyeshazi N, Balla P, Vancsik T, Muzes G, Csomor J, Matolcsy A, **Krenacs T**: Connexin 43 communication channels in follicular dendritic cell development and in follicular lymphomas. *J Immunol Res*. 2015, 2015:528098.
2. Balla P, Maros ME, Barna G, Antal I, Papp G, Sapi Z, Athanasou NA, Benassi MS, Picci P, **Krenacs T**: Prognostic impact of reduced connexin43 expression and gap junction coupling of neoplastic stromal cells in giant cell tumor of bone. *PLoS One* 2015, 10(5):e0125316.
3. Teleki I, Szasz AM, Maros ME, Gyorffy B, Kulka J, Meggyeshazi N, Kiszner G, Balla P, Samu A, **Krenacs T**: Correlations of differentially expressed gap junction connexins Cx26, Cx30, Cx32, Cx43 and Cx46 with breast cancer progression and prognosis. *PLoS One* 2014, 9(11):e112541.
4. Teleki I, **Krenacs T**, Szasz MA, Kulka J, Wichmann B, Leo C, Papassotiropoulos B, Riemenschnitter C, Moch H, Varga Z: The potential prognostic value of connexin 26 and 46 expression in neoadjuvant-treated breast cancer. *BMC Cancer* 2013, 13:50.
5. Stelkovics E, Kiszner G, Meggyeshazi N, Korom I, Varga E, Nemeth I, Molnar J, Marczinovits I, **Krenacs T**: Selective *in situ* protein expression profiles correlate with distinct phenotypes of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Histol Histopathol*. 2013, 28(7):941-954.
6. Balla P, Moskovszky L, Sapi Z, Forsyth R, Knowles H, Athanasou NA, Szendroi M, Kopper L, Rajnai H, Pinter F, Petak I, Benassi MS, Picci P, Conti A, **Krenacs T**: Epidermal growth factor receptor signalling contributes to osteoblastic stromal cell proliferation, osteoclastogenesis and disease progression in giant cell tumour of bone. *Histopathology* 2011, 59(3):376-389.
7. Alberghini M, Kliskey K, **Krenacs T**, Picci P, Kindblom L, Forsyth R, Athanasou NA: Morphological and immunophenotypic features of primary and metastatic giant cell tumour of bone. *Virchows Arch*. 2010, 456(1):97-103.
8. Moskovszky L, Szuhai K, **Krenacs T**, Hogendoorn PC, Szendroi M, Benassi MS, Kopper L, Fule T, Sapi Z: Genomic instability in giant cell tumor of bone. A study of 52 cases using DNA ploidy, relocalization

- FISH, and array-CGH analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2009, 48(6):468-479.
9. Krenacs L, **Krenacs T**, Stelkovics E, Raffeld M: Heat-induced antigen retrieval for immunohistochemical reactions in routinely processed paraffin sections. *Methods Mol Biol.* 2010, 588:103-119.
  10. **Krenacs T**, Krenacs L, Raffeld M: Multiple antigen immunostaining procedures. *Methods Mol Biol.* 2010, 588:281-300.
  11. Gorbe A, Becker DL, Dux L, Stelkovics E, Krenacs L, Bagdi E, **Krenacs T**: Transient upregulation of connexin43 gap junctions and synchronized cell cycle control precede myoblast fusion in regenerating skeletal muscle in vivo. *Histochem Cell Biol.* 2005, 123(6):573-583.
  12. Gorbe A, Becker DL, Dux L, Krenacs L, **Krenacs T**: In differentiating prefusion myoblasts connexin43 gap junction coupling is upregulated before myoblast alignment then reduced in post-mitotic cells. *Histochem Cell Biol.* 2006, 125(6):705-716.
  13. Gorbe A, **Krenacs T**, Cook JE, Becker DL: Myoblast proliferation and syncytial fusion both depend on connexin43 function in transfected skeletal muscle primary cultures. *Exp Cell Res.* 2007, 313(6):1135-1148.
  14. **Krenacs T**, Bagdi E, Stelkovics E, Bereczki L, Krenacs L: How we process trephine biopsy specimens: epoxy resin embedded bone marrow biopsies. *J Clin Pathol.* 2005, 58(9):897-903.
  15. Ratkay-Traub I, Hopp B, Bor Z, Dux L, Becker DL, Krenacs T: Regeneration of rabbit cornea following excimer laser photorefractive keratectomy: a study on gap junctions, epithelial junctions and epidermal growth factor receptor expression in correlation with cell proliferation. *Exp Eye Res.* 2001, 73(3):291-302.
  16. Bagdi E, Krenacs L, **Krenacs T**, Miller K, Isaacson PG: Follicular dendritic cells in reactive and neoplastic lymphoid tissues: a reevaluation of staining patterns of CD21, CD23, and CD35 antibodies in paraffin sections after wet heat-induced epitope retrieval. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2001, 9(2):117-124.
  17. Rosendaal M, **Krenacs T**: Regulatory pathways in blood-forming tissue with particular reference to gap junctional communication. *Pathol Oncol Res.* 2000, 6(4):243-249.
  18. Ploemacher RE, Mayen AE, De Koning AE, **Krenacs T**, Rosendaal M: Hematopoiesis: Gap junction intercellular communication is likely to be

involved in regulation of stroma-dependent proliferation of hemopoietic stem cells. *Hematology* 2000, 5(2):133-147.

19. **Krenacs T**, Rosendaal M: Connexin43 gap junctions in normal, regenerating, and cultured mouse bone marrow and in human leukemias: their possible involvement in blood formation. *Am J Pathol.* 1998, 152(4):993-1004.
20. **Krenacs T**, Rosendaal M: Gap-junction communication pathways in germinal center reactions. *Dev Immunol.* 1998, 6(1-2):111-118.
21. **Krenacs T**, van Dartel M, Lindhout E, Rosendaal M: Direct cell/cell communication in the lymphoid germinal center: connexin43 gap junctions functionally couple follicular dendritic cells to each other and to B lymphocytes. *Eur J Immunol.* 1997, 27(6):1489-1497.
22. Rosendaal M, Mayen A, de Koning A, Dunina-Barkovskaya T, **Krenacs T**, Ploemacher R: Does transmembrane communication through gap junctions enable stem cells to overcome stromal inhibition? *Leukemia* 1997, 11(8):1281-1289.
23. **Krenacs T**, Rosendaal M: Immunohistological detection of gap junctions in human lymphoid tissue: connexin43 in follicular dendritic and lymphoendothelial cells. *J Histochem Cytochem.* 1995, 43(11):1125-1137.

## 6. 2. Könyvfejezet az értekezés témájában

1. **Krenacs T**, Teleki I Z, Kiszner G, Rosendaal M. 2013. Gap junctions and connexins in the hematopoietic-immune system: structural considerations. In: *Connexin communication channels: Roles in the immune system and immunopathology*. Evans. H. W., Kwak. B. R. & Oviedo-Orta E., ed. CRC Press, Boca Raton, FL pp15-36.

### 6.3. További fontosabb közlemények és könyvfejezetek

1. Szalay CI, Erdélyi K, Kökény G, Lajtár E, Godó M, Révész C, Kaucsár T, Kiss N, Sárközy M, Csont T, **Krenács T**, Szénási G, Pacher P, Hamar P: Oxidative/nitrative stress and inflammation drive progression of doxorubicin-induced renal fibrosis in rats as revealed by comparing a normal and a fibrosis-resistant rat strain. *PLoS One* 2015, 10(6):e0127090.
2. Fritzsching B, Fellenberg J, Moskovszky L, Sápi Z, **Krenacs T**, Machado I, Poeschl J, Lehner B, Szendrői M, Bosch AL, Bernd L, Csóka M, Mechtersheimer G, Ewerbeck V, Kinscherf R, Kunz P: CD8(+)/FOXP3(+)-ratio in osteosarcoma microenvironment separates survivors from non-survivors: a multicenter validated retrospective study. *Oncoimmunology* 2015, 4(3):e990800.
3. Leiszter K, Sipos F, Galamb O, **Krenács T**, Veres G, Wichmann B, Fűri I, Kalmár A, Patai ÁV, Tóth K, Valcz G, Tulassay Z, Molnár B: Promoter hypermethylation-related reduced somatostatin production promotes uncontrolled cell proliferation in colorectal cancer. *PLoS One* 2015, 10(2):e0118332.
4. Péntzváltó Z, Lánckzy A, Lénárt J, Meggyesházi N, **Krenács T**, Szoboszlai N, Denkert C, Pete I, Györffy B: MEK1 is associated with carboplatin resistance and is a prognostic biomarker in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 2014, Nov 18;14:837.
5. Valcz G, Patai AV, Kalmár A, Péterfia B, Fűri I, Wichmann B, Múzes G, Sipos F, **Krenács T**, Mihály E, Spisák S, Molnár B, Tulassay Z: Myofibroblast-derived SFRP1 as potential inhibitor of colorectal carcinoma field effect. *PLoS One* 2014, 9(11):e106143.
6. Kunz P, Fellenberg J, Moskovszky L, Sápi Z, **Krenacs T**, Machado I, Poeschl J, Lehner B, Szendrői M, Ruef P, Bohlmann M, Bosch AL, Ewerbeck V, Kinscherf R, Fritzsching B: Improved survival in osteosarcoma patients with atypical low vascularization. *Ann Surg Oncol.* 2015, 22(2):489-96.
7. Andocs G, Meggyeshazi N, Balogh L, Spisak S, Maros ME, Balla P, Kiszner G, Teleki I, Kovago C, **Krenacs T**: Upregulation of heat shock proteins and the promotion of damage-associated molecular pattern signals in a colorectal cancer model by modulated electrohyperthermia. *Cell Stress Chaperones* 2015, 20(1):37-46.
8. Kiszner G, Wichmann B, Nemeth IB, Varga E, Meggyeshazi N, Teleki I, Balla P, Maros ME, Penksza K, **Krenacs T**. Cell cycle analysis can

differentiate thin melanomas from dysplastic nevi and reveals accelerated replication in thick melanomas. *Virchows Arch.* 2014, 464(5):603-612.

9. Kunz P, Fellenberg J, Moskovszky L, Sápi Z, **Krenacs T**, Poeschl J, Lehner B, Szendrői M, Ewerbeck V, Kinscherf R, Fritzsching B. Osteosarcoma microenvironment: whole-slide imaging and optimized antigen detection overcome major limitations in immunohistochemical quantification. *PLoS One* 2014, 9(3):e90727.
10. Meggyeshazi N, Andocs G, Balogh L, Balla P, Kiszner G, Teleki I, Jeney A, **Krenacs T**: DNA fragmentation and caspase-independent programmed cell death by modulated electrohyperthermia. *Strahlenther Onkol.* 2014, 190(9):815-822.
11. Leiszter K, Galamb O, Sipos F, **Krenács T**, Veres G, Wichmann B, Kalmár A, Patai ÁV, Tóth K, Valcz G, Molnár B, Tulassay Z: Sporadic colorectal cancer development shows rejuvenescence regarding epithelial proliferation and apoptosis. *PLoS One* 2013, 8(10):e74140.
12. Kaucsár T, Révész C, Godó M, **Krenács T**, Albert M, Szalay CI, Rosivall L, Benyó Z, Bátkaí S, Thum T, Szénási G, Hamar P: Activation of the miR-17 family and miR-21 during murine kidney ischemia-reperfusion injury. *Nucleic Acid Ther.* 2013, 23(5):344-354.
13. Verbeke SL, Bertoni F, Bacchini P, Oosting J, Sciot R, **Krenács T**, Bovée JV. Active TGF- $\beta$  signaling and decreased expression of PTEN separates angiosarcoma of bone from its soft tissue counterpart. *Mod Pathol.* 2013, 26(9):1211-1221.
14. van Oosterwijk JG, Meijer D, van Ruler MA, van den Akker BE, Oosting J, **Krenács T**, Picci P, Flanagan AM, Liegl-Atzwanger B, Leithner A, Athanasou N, Daugaard S, Hogendoorn PC, Bovée JV. Screening for potential targets for therapy in mesenchymal, clear cell, and dedifferentiated chondrosarcoma reveals Bcl-2 family members and TGF $\beta$  as potential targets. *Am J Pathol.* 2013, 182(4):1347-1356.
15. Galamb O, Wichmann B, Sipos F, Spisák S, **Krenács T**, Tóth K, Leiszter K, Kalmár A, Tulassay Z, Molnár B. Dysplasia-carcinoma transition specific transcripts in colonic biopsy samples. *PLoS One* 2012, 7(11):e48547.
16. **Krenacs T**, Kiszner G, Stelkovics E, Balla P, Teleki I, Nemeth I, Varga E, Korom I, Barbai T, Plotar V, Timar J, Raso E: Collagen XVII is expressed in malignant but not in benign melanocytic tumors and it



can mediate antibody induced melanoma apoptosis. *Histochem Cell Biol.* 2012 138(4):653-667.

17. Fónyad L, **Krenács T**, Nagy P, Zalatnai A, Csomor J, Sápi Z, Pápay J, Schönleber J, Diczházi C, Molnár B. Validation of diagnostic accuracy using digital slides in routine histopathology. *Diagn Pathol.* 2012 Mar 31;7:35.
18. Rajnai H, Bödör C, Balogh Z, Gagyí E, Csomor J, **Krenács T**, Tóth E, Matolcsy A. Impact of the reactive microenvironment on the bone marrow involvement of follicular lymphoma. *Histopathology* 2012, 60(6B):E66-75.
19. Valcz G, Sipos F, **Krenács T**, Molnár J, Patai AV, Leiszter K, Tóth K, Wichmann B, Molnár B, Tulassay Z: Increase of  $\alpha$ -SMA(+) and CK (+) cells as an early sign of epithelial-mesenchymal transition during colorectal carcinogenesis. *Pathol Oncol Res.* 2012, 18(2):371-376.
20. Szasz AM, Nemeth Z, Gyorffy B, Micsinai M, **Krenacs T**, Baranyai Z, Harsanyi L, Kiss A, Schaff Z, Tokes AM, Kulka J: Identification of a claudin-4 and E-cadherin score to predict prognosis in breast cancer. *Cancer Sci.* 2011, 102(12):2248-2254.
21. Valcz G, **Krenács T**, Sipos F, Patai AV, Wichmann B, Leiszter K, Tóth K, Balogh Z, Csizmadia A, Hagymási K, Masszi T, Molnár B, Tulassay Z: Lymphoid aggregates may contribute to the migration and epithelial commitment of bone marrow-derived cells in colonic mucosa. *J Clin Pathol.* 2011, 64(9):771-775.
22. Baka Z, Barta P, Losonczy G, Krenács T, Pápay J, Szarka E, Sármay G, Babos F, Magyar A, Géher P, Buzás EI, Nagy G. Specific expression of PAD4 and citrullinated proteins in lung cancer is not associated with anti-CCP antibody production. *Int Immunol.* 2011, 23(6):405-414.
23. Maggiani F, Forsyth R, Hogendoorn PC, **Krenacs T**, Athanasou NA. The immunophenotype of osteoclasts and macrophage polykaryons. *J Clin Pathol.* 2011, 64(8):701-705.
24. Sipos F, Galamb O, Wichmann B, **Krenács T**, Tóth K, Leiszter K, Muzes G, Zágóni T, Tulassay Z, Molnár B: Peripheral blood based discrimination of ulcerative colitis and Crohn's disease from non-IBD colitis by genome-wide gene expression profiling. *Dis Markers* 2011, 30(1):1-17.
25. Tamás L, Szentkúti G, Eros M, Dános K, Brauswetter D, Szende B, Zsákovics I, **Krenács T**: Differential biomarker expression in head and

- neck cancer correlates with anatomical localization. *Pathol Oncol Res.* 2011, 17(3):721-727.
26. Egervári G, Márk A, Hajdu M, Barna G, Sápi Z, **Krenács T**, Kopper L, Sebestyén A. Mitotic lymphoma cells are characterized by high expression of phosphorylated ribosomal S6 protein. *Histochem Cell Biol.* 2011, 135(4):409-417.
  27. Pansuriya TC, Oosting J, **Krenács T**, Taminiau AH, Verdegaal SH, Sangiorgi L, Sciort R, Hogendoorn PC, Szuhai K, Bovée JV: Genome-wide analysis of Ollier disease: Is it all in the genes? *Orphanet J Rare Dis.* 2011, Jan 14;6:2.
  28. Conti A, Rodriguez GC, Chiechi A, Blazquez RM, Barbado V, **Krenacs T**, Novello C, Pazzaglia L, Quattrini I, Zanella L, Picci P, De Alava E, Benassi MS: Identification of potential biomarkers for giant cell tumor of bone using comparative proteomics analysis. *Am J Pathol.* 2011, 178(1):88-97.
  29. Szasz AM, Tokes AM, Micsinai M, **Krenacs T**, Jakab C, Lukacs L, Nemeth Z, Baranyai Z, Dede K, Madaras L, Kulka J: Prognostic significance of claudin expression changes in breast cancer with regional lymph node metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2011, 28(1):55-63.
  30. **Krenacs T**, Ficsor L, Varga SV, Angeli V, Molnar B: Digital microscopy for boosting database integration and analysis in TMA studies. *Methods Mol Biol.* 2010;664:163-175.
  31. Pazzaglia L, Conti A, Chiechi A, Novello C, Magagnoli G, Astolfi A, Pession A, **Krenacs T**, Alberghini M, Picci P, Benassi MS: Differential gene expression in classic giant cell tumours of bone: Tenascin C as biological risk factor for local relapses and metastases. *Histopathology* 2010, 57(1):59-72.
  32. Valcz G, **Krenács T**, Sipos F, Leiszter K, Tóth K, Balogh Z, Csizmadia A, Muzes G, Molnár B, Tulassay Z. The role of the bone marrow derived mesenchymal stem cells in colonic epithelial regeneration. *Pathol Oncol Res.* 2011, 17:11-16.
  33. Galamb O, Spisák S, Sipos F, Tóth K, Solymosi N, Wichmann B, **Krenács T**, Valcz G, Tulassay Z, Molnár B: Reversal of gene expression changes in the colorectal normal-adenoma pathway by NS398 selective COX2 inhibitor. *Br J Cancer* 2010, 102(4):765-773.

34. Szabó J, Bartók K, **Krenács T**, Szepesváry Z, Szende B: GnRH receptor and androgen receptor status and outcome of advanced prostate carcinomas. *Anticancer Res.* 2009, 29(2):681-684.
35. Galamb O, Sipos F, Spisák S, Galamb B, **Krenács T**, Valcz G, Tulassay Z, Molnár B. Potential biomarkers of colorectal adenoma-dysplasia-carcinoma progression: mRNA expression profiling and in situ protein detection on TMAs reveal 15 sequentially upregulated and 2 downregulated genes. *Cell Oncol.* 2009, 31(1):19-29.
36. **Krenacs T**, Zsakovics I, Diczhazi C, Ficsor L, Varga VS, Molnar B: The potential of digital microscopy in breast pathology. *Pathol Oncol Res.* 2009, 15(1):55-58.
37. Stelkovics E, Korom I, Marczinovits I, Molnar J, Rasky K, Raso E, Ficsor L, Molnar B, Kopper L, **Krenacs T**: Collagen XVII/BP180 protein expression in squamous cell carcinoma of the skin detected with novel monoclonal antibodies in archived tissues using tissue microarrays and digital microscopy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2008, 16(5):433-441.
38. Galamb O, Györffy B, Sipos F, Dinya E, **Krenács T**, Berczi L, Szőke D, Spisák S, Solymosi N, Németh AM, Juhász M, Molnár B, Tulassay Z. Helicobacter pylori and antrum erosion-specific gene expression patterns: the discriminative role of CXCL13 and VCAM1 transcripts. *Helicobacter* 2008, 13(2):112-126.
39. Papay J, **Krenacs T**, Moldvay J, Stelkovics E, Furak J, Molnar B, Kopper L. Immunophenotypic profiling of nonsmall cell lung cancer progression using the tissue microarray approach. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2007, 15(1):19-30.
40. Zhiponova MK, Pettkó-Szandtner A, Stelkovics E, Neer Z, Bottka S, **Krenács T**, Dudits D, Fehér A, Szilák L: Mitosis-specific promoter of the alfalfa cyclin-dependent kinase gene (Medsa;CDKB2;1) is activated by wounding and ethylene in a non-cell division-dependent manner. *Plant Physiol.* 2006, 140(2):693-703.
41. Krenacs L, Smyth MJ, Bagdi E, **Krenacs T**, Kopper L, Rudiger T, Zettl A, Muller-Hermelink HK, Jaffe ES, Raffeld M: The serine protease granzyme M is preferentially expressed in NK-cell, gamma delta T-cell, and intestinal T-cell lymphomas: evidence of origin from lymphocytes involved in innate immunity. *Blood* 2003, 101(9):3590-3593.

42. **Krenács T**, Dux L: Silver-enhanced immunogold labeling of calcium-ATPase in sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *J Histochem Cytochem.* 1994, 42(7):967-968.
43. Krenács L, Tiszlavicz L, **Krenács T**, Boumsell L: Immunohistochemical detection of CD1A antigen in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue sections with monoclonal antibody 010. *J Pathol.* 1993, 171(2):99-104.
44. **Krenács T**, Uda H, Tanaka S: One-step double immunolabeling of mouse interdigitating reticular cells: simultaneous application of pre-formed complexes of monoclonal rat antibody M1-8 with horseradish peroxidase-linked anti-rat immunoglobulins and of monoclonal mouse anti-Ia antibody with alkaline phosphatase-coupled anti-mouse immunoglobulins. *J Histochem Cytochem.* 1991, 39(12):1719-1723.
45. **Krenács T**, Krenács L, Bozóky B, Iványi B: Double and triple immunocytochemical labelling at the light microscope level in histopathology. *Histochem J.* 1990, 22(10):530-536.
46. Iványi B, **Krenács T**, Dobó E, Ormos J: Demonstration of bacterial antigen in macrophages in experimental pyelonephritis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1990, 59(2):83-88.
47. **Krenács T**, Stiller D, Krenács L, Bahn H, Molnar E, Dux L: Sarcoplasmic reticulum (SR) Ca<sup>2+</sup>(+)-ATPase as a marker of muscle cell differentiation: immunohistochemical investigations of rhabdomyosarcomas and enhancement of the immunostaining after sodium methoxide pretreatment. *Acta Histochem.* 1990, 88(2):159-166.
48. **Krenács T**, Molnár E, Dobó E, Dux L: Fibre typing using sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and myoglobin immunohistochemistry in rat gastrocnemius muscle. *Histochem J.* 1989, 21(3):145-155.
49. **Krenács T**, Lászik Z, Dobó E: Application of immunogold-silver staining and immunoenzymatic methods in multiple labelling of human pancreatic Langerhans islet cells. *Acta Histochem.* 1989, 85(1):79-85.
50. Iványi B, **Krenács T**, Petri S. Phagocytosis of bacteria by proximal tubular epithelium in experimental pyelonephritis. *Virchows Arch B* 1985, 50(1):59-70.

**7. Tudománymetriai adatok – MTMT szerint jóváhagyva**

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| Tudományos közlemények összesen: | 146 |
| Elsőszerzős folyóiratcikkek:     | 24  |
| Utolsó szerzős folyóirat cikkek: | 18  |

**Impakt faktor**

|                                                                       |         |
|-----------------------------------------------------------------------|---------|
| Az értekezés alapját képező közlemények:                              | 57,279  |
| A kandidátusi értekezésben (PhD)<br>nem szereplő további közlemények: | 181,521 |
| A kandidátusi értekezésben szereplő közlemények:                      | 12,7    |
| <b>Összesen:</b>                                                      | 251,5   |

**Hivatkozások száma**

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| Összes hivatkozás:            | 1357 |
| Független hivatkozások száma: | 1109 |

**Hirsch index**

21

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönöm Matolcsy András és Kopper László professzoroknak a lehetőséget, hogy a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetben ideális körülmények között dolgozhatok.

Hálás vagyok Ormos Jenő professzornak, hogy bevezetett a patológiai kutatás világába és Martin Rosendaal professzornak, hogy a University College Londonban a connexin csatornák felé fordította érdeklődésemet.

Köszönöm Dux László professzornak, a Szegedi Tudományegyetemen általa vezetett Multidiszciplináris Iskolában kínált inspiráló lehetőségeket és hallgatókat.

Hálás vagyok Kulka Janina professzor asszonynak és Szász Marcell doktornak a klinikai irányultságú diagnosztikai kutatási szemlélet átadásáért. Molnár Béla tudományos főmunkatársnak, hogy lendületével és ötleteivel mindig ösztönzően hatott munkámra.

Köszönettel tartozom Krenács László, Iványi Béla és Tímár József professzornak a tanulságos közös munkákért, valamint Sági Zoltán, Szendrői Miklós, Nick Athanasou és Pancras Hogendoorn professzoroknak az EuroBonet projektben folytatott, számomra nagyon hasznos együttműködésért.

Hálás vagyok a kiváló asszisztenseknek, akikkel együtt dolgozhattam: Makrainé Parsch Edit†, Tamási Anna, Lábdy Mária, Danyi Ferencné, Sarró Anikó, Dudás Ágnes, Fehér Edit, Geller Ildikó, Paulusz Mónika, Farkasné Kónya Gabriella, Csorba Gézané és Kaminszki Zsuzsa, Cserneký Mária, Laczik Cecilia.

Nagy köszönet jár PhD hallgatóimnak: Ratkay-Traub Imolának, Görbe Anikónak, Teleki Ivettnek, Meggyesházi Nórának, Balla Péternek, Kiszner Gergőnek, Maros Máténak, Vancsik Tamásnak és Kiss Évának, valamint TDK hallgatóimnak a közös erőfeszítésekért és a jó hangulatban végzett eredményes munkáért.

Köszönettel tartozom az Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetben és a Szegedi Patológiai Intézetben mostani és korábbi munkatársaimnak az együttműködésért.

Végül, nagyon hálás vagyok családomnak, szüleimnek, feleségemnek, gyermekeimnek türelmes támogatásukért, ami elengedhetetlen volt az eredményes munkámhoz.