

tovari.jozsef_19_22

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A tumor környezetének hatása a daganatok
progressziójára**

Dr. Tóvári József



**Országos Onkológiai Intézet
Onkológiai Kutató Központ**

Budapest, 2022

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Célkitűzések	5
3. Anyagok és módszerek	6
3.1 In vitro sejtes vizsgálatok	6
3.2 Molekuláris biológiai vizsgálatok.....	6
3.3 Sejtmozgás- és sejtvázrendszer-vizsgálatok	6
3.4 Fehérjeaktivitási mérések	6
3.5 Áramlási citometriai mérések	7
3.6 Western-blot analízisek	7
3.7 Állatkísérletek.....	7
3.8 Klinikai minták	7
3.9 Statisztikai elemzések.....	8
4. Eredmények	8
4.1 Humán fibroszarkóma-sejtek motilitásának modellezése két- és háromdimenziós rendszerekben.....	8
4.2 Tumorsejtek motilitásának befolyásolása heparinszármazékokkal	9
4.3 A hipoxia hatása a daganatsejtek motilitására és áttétképzésére ..	10
4.4 Endoteliális prekursorsejtek szerepe tüdőrákok beereződésében .	11
4.5 A hipoxia korrekciójára használt rHuEPO-k szerepe a daganatok beereződésében és hatása a kemo- és a sugárkezelés hatékonyságára	11
4.6 Az EPOR-expresszió szerepe előrehaladott tüdő-adenokarcinómákban	12
5. Új megállapítások	13
6. Köszönetnyilvánítás	15
7. Publikációk	17

7.1. Az értekezés alapját képező, a PhD fokozat elnyerése (1999) után született közlemények.....	17
7.1.1. Lektorált nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények	17
7.1.2. Magyar nyelvű közlemények	19
7.2. Egyéb, a PhD fokozat elnyerése után született közlemények.....	20
7.2.1. Lektorált nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények	20
7.2.2. Magyar nyelvű közlemények	32
10.3 Egyéb, a PhD fokozat elnyerése előtt született közlemények	34
7.3 Tudományometriai adatok (MTMT)	37

1. Bevezetés

A malignus betegségeket ugyan alapvetően genetikai betegségeként azonosítjuk, azonban a daganatsejtek szaporodása és a betegség előrehaladása elválaszthatatlan a tumorsejtek és azok környezetének kapcsolatai nélkül. A tumorsejtek proliferációjában, anyagsere-sajátosságaiban, sejthalálában számos genetikai eltérést (mutációk, expressziós változások), valamint szabályozási-szignalizációs zavart írtak már le, de az olyan jelenségek hatása a tumorok progressziójára, mint a tumorok beereződése, tápanyag- és oxigénellátottsága, adhéziós és migrációs tulajdonságai, valamint kapcsolataik az extracelluláris mátrixszal és a környezetben található sejtekkel ma még kevésbé ismert folyamatok. Pedig ezek jobb megismerése elengedhetetlen lenne a hatékonyabb terápiás lehetőségek kifejlesztésében.

A daganatok mikrokörnyezetét nagyrészt a daganatsejtek maguk hozzák létre, vagy a tumorok által generált kapcsolatok készítetik a gazdaszövet megváltozásait. A kialakuló daganat szöveti mikrokörnyezete (TME) osztdó és elhaló tumorsejtekből, tumorstrómából, tumort infiltráló erekből, a beszivárgó gyulladós sejtekből és számos egyéb sejtípusból, auto- és parakrin molekuláris szignálokból áll. Ez egy egyedülálló környezet, amely a daganat progressziója során jelenik meg a gazdaszövettel való interakciójának eredményeként. Létrejöttét, fennmaradását és változásait alapvetően a tumorsejtek alakítják számtalan molekuláris és sejt eseményen keresztül. Ezek között általánosan elfogadottként szerepel a korlátlan szaporodás, kitérés a növekedésgátlás alól, a lokális szöveti invázió és az áttétek megjelenése, az apoptózisrezisztencia, az érképződés beindítása, a proliferatív szignálok folyamatos fenntartása, a sejt energiaháztartásának átalakulása, immunrezisztencia, a genom instabilitása és mutációk felhalmozódása, valamint gyulladós reakciók fokozódása.

Az utóbbi két-három évtizedben az innovatív terápiás fejlesztéseknek köszönhetően számtalan új, targetspecifikus hatóanyag került be a klinikai gyakorlatba. Ezek nagy része egy-egy, a tumorsejtekben expresszálódó, azok proliferációját fokozottan támogató célmolekulát támad, amelyek az eltérő szöveti eredetű daganatokban más

és más fehérjét jelentenek. Az újfajta terápiás megközelítéseknek köszönhetően több, addig nagyon rossz választ adó daganat esetében (melanóma, tüdőrák) jogos remények keletkeztek a kezelések hatékonyságának növekedésével kapcsolatosan, azonban a klinikai lefolyások gyakran cáfolják azokat. Ennek legfőbb oka az, hogy a terápiák alkalmazása szinte kizárólag a primer daganat biológiai sajátosságain alapszik, ugyanakkor a malignus halálozások kimagasló többsége az áttétek kialakulása miatt következik be. Ezért az áttétképzés folyamata, az azokban szereplő molekuláris események mind jobb megismerése lehet az egyik kulcsa a sikeresebb terápiák fejlesztésének.

2. Célkitűzések

Kutatásaim főleg a daganatsejtek mozgásának jobb megismerésére irányultak, vizsgálva a mozgás befolyásolását és annak hatását az áttétképzésre. Mivel a daganatsejteket az inváziójuk során többféle környezeti hatás éri, a kutatások közel két évtizede alatt többféle külső körülményt vizsgáltunk, melyek hatással lehetnek a daganatok áttétképzésére. Ezek között célként szerepeltek

1. a daganatsejtek mozgásának vizsgálata háromdimenziós modellben, fókuszálva az aktinhálózat és az adhéziónak a dinamikájára
2. a heparinkezelésekkel kapott eredményeink alapján még kisebb oligoszacharidok hatásának vizsgálata a tumorsejtek mozgására és metasztázálására
3. hipoxia hatásainak vizsgálata a daganatsejtek *in vitro* mozgására és *in vivo* kísérletes áttétképzésére
4. a daganatszövet növekedése során a főleg a hipoxia indukciója miatt kialakuló egyik angiogenezistípus, a vaszkulogenezis vizsgálata klinikai mintákban
5. hipoxia/anémia korrekciójára alkalmazott rekombináns eritropoetin (rHuEPO) hatásának vizsgálata *in vitro* és *in vivo*

kísérletes tumormodellekben, valamint az EPO-receptor (EPOR) expressziója esetleges klinikai relevanciáinak leírása.

3. Anyagok és módszerek

3.1 In vitro sejtes vizsgálatok

A kutatásaimban számos szöveti eredetű daganatsejtet és többféle sejtalapú technikát használtunk hatóanyagok, kezelések tumorelles hatásának vizsgálatára. Ezek között szerepeltek proliferációs tesztek (MTT, SRB), kolonizációs esszé, apoptózis- és sejtadhéziós (extracelluláris mátrix proteinekhez, vagy endoteliális sejtekhez) vizsgálatok. A sejteket normoxiás és hipoxiás (1%, 5% O₂) körülmények között is vizsgáltuk.

3.2 Molekuláris biológiai vizsgálatok

A vizsgálatok során PCR és kvantitatív PCR teszteket végeztünk egyes gének (VEGFR, HIF1, RhoA, Rac1, cdc42, EPOR, CD133, VE-cadherin, VEGFR, VEGFA, CD34) expresszióinak és azok változásainak kimutatására, valamint shRNS-sel géncsendesítést alkalmaztunk a motilitás és a hipoxia kapcsolatának vizsgálatakor.

3.3 Sejtmozgás- és sejtvezrendszer-vizsgálatok

A sejtek motilitását 2D és 3D rendszerekben vizsgáltuk. Ehhez módosított Boyden-kamrát, valamint „time-lapse” videómikroszkópiát használtunk. Az adhéziókat GFP-vinculinnaal jelenítettük meg, a sejtvez egyes elemeit immuncitokémiai jelölésekkel és fluoreszcens mikroszkópiával, valamint elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. A motilitást többféle hatóanyaggal (citokinek, oligoszacharidok, heparinszármazékok, HIF-gátlók) befolyásoltuk. Az inváziós vizsgálatok esetében a kamra membránját Matrigellel vontuk be.

3.4 Fehérjeaktivitási mérések

Az egyes vizsgált enzimek (miozin-foszfataz-1, RhoA) aktivitásának változásait a kezelések alatt gyári kitekkel határoztuk meg, a gyártó előírásainak megfelelően.

3.5 Áramlási citometriai mérések

Keringő endoteliális prekursor sejteket (CD34+/VEGFR2+, vagy CD133+), valamint az EPOR expresszióját különböző sejteken áramlási citométerrel (Partec, BeckmanCoulter) határoztuk meg.

3.6 Western-blot analízisek

A RhoA, Rac1, cdc42, HIF-1 α fehérjéket az izolálásuk után HRP-konjugált másodlagos antitestekkel kemilumineszcens előhívó rendszerrel detektáltuk a blotmembránon.

3.7 Állatkísérletek

A vizsgálatok során többféle állatmodellt alkalmaztunk. A kísérleteket és az állatok elhelyezését a hatályos nemzetközi standardok és hazai előírásoknak megfelelően végeztük, az Intézeti Állatjóléti Bizottság jóváhagyásával. A vizsgálatokban szövetenyszeti sejteket használtunk szubkután oltással, lép-máj kolonizációs és farokvéna-tüdőkolonizációs technikákkal. A mintákat a kísérletek végén immunhisztokémiai és rutin patológiai technikákkal elemeztük.

3.8 Klinikai minták

A keringő EPC-k számát és az EPC-specifikus gének szintjét a diagnózis időpontjában és a megfelelő daganatellenes kezeléseket után 53 NSCLC beteg perifériás véréből határoztuk meg. A mintában 28 férfi és 25 női beteg volt, medián életkora 58 év (tartomány: 45-67 év). Az NSCLC betegeket radiológiai és patológiai vizsgálatok alapján soroltuk be. Kontroll vérmintákat 14 egészséges önkéntestől vettünk. 23 laphámsejtes, 26 adenokarcinóma és 4 adenoskvamózus karcinómás beteg volt a bevont populációban.

Az EPOR-expresszió mértékét és változását 43 előrehaladott stádiumú (stage III-IV) adenokarcinómás NSCLC beteg bronchoszkópos kefe mintáiban határoztuk meg. A diagnózis felállításához használt bronchoszkópos kefe mintákat -80°C-on tároltuk az RNS izolálásáig. Minden betegtől két mintát vettünk, egyet a tumorszövetből, egyet pedig a tumortól távolabb eső, normál endobronchiális felszínről. Minden mintát, a felhasználást megelőzően citológus elemzett. A kohorszunkba 19 férfi- és 24 nőbeteget vontunk be, átlagéletkoruk 61 év.

3.9 Statisztikai elemzések

A normalitás ellenőrzésére Shapiro-Wilks próbát használtunk. Az *in vitro* és az *in vivo* adatokra a megfelelő Student-féle t-próbát, ANOVÁ-t, kiegészítve *post hoc* Scheffé-teszttel, vagy Bonferroni-, vagy Dunn-teszteket, Mann-Whitney U- és Kruskal-Wallis teszteket használtunk.

A kategorikus adatokat Fisher exact teszttel és Chi-négyzet-próbával számoltuk. A teljes túlélést (OS), mint időintervallumot a diagnózis pillanatától a halál időpontjáig határoztuk meg. A betegek teljes túlélési analízisét Kaplan-Meier módszerrel végeztük el és log-rank teszttel határoztuk meg a különbségek szignifikanciáját. A klinikai paraméterek multivariációs analízisét Cox regressziós modellel készítettük.

Statisztikailag szignifikáns különbségnek azokat az eseteket tüntettük fel, ahol $p < 0,05$. A statisztikai elemzéseket CSTAT, PASW Statistics 18.0 (Predictive Analytics Software, SPSS Inc., Chicago, IL), GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Inc., San Diego, CA) és Statistica 7.0-11.0 szotverekkel végeztük el (StatSoft, Tulsa, OK).

4. Eredmények

4.1 Humán fibroszarkóma-sejtek motilitásának modellezése két- és háromdimenziós rendszerekben

A vizsgálatainkban HT1080 humán fibroszarkóma-sejteket használtunk. Videómikroszkópia segítségével megállapítottuk, hogy a tumorsejtek nem a fibroblasztokra jellemző morfológiát vesznek fel a mozgásuk során, hanem a hal keratinocitákéra jellemzőt. A videómikroszkóppal detektált motilitás során új adhéziók kizárólag a sejtek frontján keletkeznek a GRE (graded radial extension) modellnek megfelelően, ami azt jelenti, hogy az előre mozgás során látszólag kicsit oldalra mozognak. Ezeket az adhéziós plakkokat az elmozdulás irányára merőleges, enyhén ívelt aktinszálak kötik össze, ezek vastagsága erősödik a sejtben hátrafelé, amiknek végül a sejt oldalsó hátsó felén található adhéziók feltépésében van szerepük. A miozin is főleg a frontális régióba koncentrálódik, ami a mozgás fenntartásához szükséges erő generálásában vesz részt az aktinokkal. A

kétdimenziós eredményeket 3D modellekben is megerősítettük, ahol az elektronmikroszkópos eredmények is azt mutatták, hogy a mozgási erőt biztosító aktinmolekulák a sejtek frontján szerveződnek csak filamentumokba, és adhéziók is csak ebben a sejtrészben találhatóak. A Boyden-kamra membránjának pórúsán áthaladó sejt a túloldalon kiterül, ahol ezt a spreadinget egy minden irányba történő mozgásként foghatjuk fel. A vimentinfilamentumok mind a 2D, mind a 3D rendszerekben a sejtmagot körülvevő az aktinban gazdag vezető lamella mögött lokalizálódtak a mozgás során. Eredményeink azt mutatják, hogy a klasszikus fibroblaszt alak esetében leírt farki adhézióknak és vastag aktinkötegeknek nincs szerepük a fronton keletkező húzóerő létrehozásában, sőt inkább hátráltatják a sejtmozgást.

4.2 Tumorsejtek motilitásának befolyásolása heparinszármazékokkal

Irodalmi adatok felvetették a heparin és származékainak lehetséges antimetasztatikus hatását. A mi vizsgálatainkban azt tapasztaltuk, hogy mind a nem frakcionált (UFH), mind a kis-mólsúlyú heparinok (LMWH) szignifikánsan csökkentették humán melanómasejtek *in vivo* kolonizációját mind lép-máj, mind farokvéna-tüdő modellekben. Ez a gátlás nem a szerek antikoagulációs hatásától függött, mivel hirudinkezelés nem befolyásolta a melanómasejtek metasztatizálási képességét. A hatás felderítésekor azt tapasztaltuk, hogy a kezelések nem befolyásolták a sejtek *in vitro* proliferációját, azonban jelentősen csökkentették a sejtek motilitási és inváziós (mátrixdegradációs) képességét, valamint *in vitro* adhézióját extracelluláris mátrix komponensekhez és endotélsejtekhez egyaránt. Ezt megerősítettük *in vivo* kitapadási kísérletekkel is, ahol azt tapasztaltuk, hogy az egy dózisban előkezelt állatokban a tumorsejtek nem voltak képesek hatékonyan megtapadni a tüdő ereiben (adhézió) és extravazálni (mátrixdegradáció és motilitás) onnan a szöveti térbe.

További vizsgálatainkba kollaborációs partnerünk segítségével még kisebb (4-22 cukormolekulát tartalmazó) heparinszármazékokat vontunk be (dp4-dp22). Ezeknek már nincs koagulációt befolyásoló hatásuk, és azt tapasztaltuk, hogy vegyesen befolyásolták a sejtek *in vitro* proliferációját és motilitását. A sejtsztódást csak a dp18 csökkentette, a többi anyagnak nem volt hatása arra, míg a motilitást szinte mindegyik gátolta. Ezért kiválasztottunk kettőt (dp4, a legjobb mozgásgátló, és dp18, ami mind a

motilitást, mind a proliferációt gátolta), kontrollként használva a dp22-t, ami egyikre sem hatott, és tüdőkolonizációs vizsgálatokban azt tapasztaltuk, hogy mindkét szer, amely a motilitást befolyásolta, szignifikánsan csökkentette a melanómasejtek metasztatizálási képességét. A dp4 és a dp18 szignifikánsan csökkentette a kolóniák számát, a dp18, ami proliferációgátló is, még a kolóniák méretét is csökkentette. A dp22-nek nem volt hatása a metasztatizálásra. A hatás mögött itt is elsősorban a migrációgátlás áll, mivel az oligoszacharidok jelentősen csökkentették a miozin könnyűlánc foszfatázaktivitását.

4.3 A hipoxia hatása a daganatsejtek motilitására és áttétképzésére

A hipoxiás környezetről is voltak korábbi adatok arra vonatkozóan, hogy fokozhatja a tumorok agresszivitását (fej-nyaki daganatokban önálló prognosztikai marker). Ez főleg a rosszabb biológiai körülményekkel indokolható, de hogy ennek milyen közvetlen hatása van a sejtek motilitására, az még nem teljesen tisztázott. A mi vizsgálatainkba többféle szöveti eredetű sejtvonalat vontunk be, amelyek motilitási képességét hasonlítottuk össze normoxiás és hipoxiás körülmények között. Azt tapasztaltuk, hogy a hipoxia a sejtek proliferációját nem befolyásolta, de a sejtmozgást néhány sejtvonal esetében szignifikánsan fokozta. Azonban voltak olyan sejtvonalak, amik nem reagáltak motilitásváltozással a hipoxiára. Érdekesség, hogy ezek a sejtvonalak különböztek az alap motilitási képességeikben is: azoknak fokozta a hipoxia a motilitásukat, amelyek jól mozogtak eleve is, míg a lassabb sejtvonalak esetében nem történt változás. Ezért gén- és fehérjeexpressziós tesztekben vizsgáltuk a hipoxiaszenzor HIF-1 α -t, valamint a sejtmozgás szabályozásában fontos szerepet játszó kis G-fehérjéket (RhoA, Rac1, cdc42). Itt is azt az eredményt kaptuk, hogy a sejtek nem egyformán válaszolnak a hipoxiára. Két sejtvonalat kiválasztva (HT168-M1, humán melanóma, jól mozgó sejt, ami migrációfokozódással válaszolt a hipoxiára és a lassan mozgó HT29 humán vastagbélrák sejtvonal, ami nem reagált a hipoxiára) kolonizációs és metasztázis tesztekben vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a hipoxiamimikálás (CoCl₂-itálás) fokozta a melanómasejtek metasztatizálását, ami csökkenthető volt HIF-1 gátlószerral (chetomin), de a HT29 sejtek esetben sem a tüdőben, sem a májban nem volt

metasztázisszám-változás a hipoxia hatására. Tovább vizsgálva a HIF-1 szerepét a folyamatokban shRNS csendesítés után is elvégeztük a metasztázisvizsgálatot, azt tapasztalva, hogy a géncsökkentés eredményeként nincs metasztázisszám-növekedés a HT168-M1 tumorok esetében a hipoxiamimikálásra válaszként.

4.4 Endoteliális prekursorsejtek szerepe tüdőrákok beereződésében

A hipoxiára adott rendkívül sokrétű biológiai folyamatok egyike a tumorok beereződésének változása. Sokféle mechanizmus ismert arra, hogy hogyan alakulhatnak ki új erek a tumorokban, amelyek közül az egyik a csontvelői eredetű endoteliális prekursor sejtek (EPC-k) beépülése a formálódó erekbe. Humán nem kisesejtes tüdőrákos betegekben (NSCLC) áramlási citometriával határoztuk meg a keringő EPC-k számát (CD34/VEGFR2 kettős pozitív sejtek), majd korrelációs analíziseket végeztünk az EPC-szám és a betegség kimenetelével kapcsolatban. Azt tapasztaltuk, hogy jelentősen megemelkedett az EPC-k száma a daganatos betegek keringésében az egészséges kontrollokhoz képest, és érdekes, hogy azoknál, akik reagáltak a kezelésre, ez a szám csökkent, míg akik nem, azokban még nagyobb mértékben fokozódott. Ráadásul megállapítottuk, hogy a keringő EPC-k kezelés előtti száma korrelál a betegség kimenetelével: a magasabb EPC-szám szignifikánsan rosszabb túléléssel társult. Többváltozós korrelációs analízisben is azt az eredményt kaptuk, hogy a keringő EPC-szám független prognosztikai marker a vizsgált NSCLC betegcsoportban. A daganatok szövetmintáiban is sikerült kimutatnunk EPC-eket az intratumorális endotélborításban, ezek mennyisége azonban nem korrelált a keringésben mért számokkal.

4.5 A hipoxia korrekciójára használt rHuEPO-k szerepe a daganatok beereződésében és hatása a kemo- és a sugárkezelés hatékonyságára

A hipoxia korrekciójára régóta alkalmaznak rekombináns eritropoetint (rHuEPO-k). Kísérletes tumor xenograft modellekben is igazoltuk, hogy egerekben is helyreállítja a daganatok okozta anémiát az EPO-kezelés. Azonban ezek használata daganatos betegek esetében megkérdőjeleződött,

mivel a tumorsejtek expresszálhatják az EPO-receptort (EPOR), ami felveti annak lehetőségét, hogy az exogén EPO fokozhatja a tumorsejtek proliferációját. A sok ellentmondó eredmény között a mi vizsgálatainkban azt tapasztaltuk, hogy még az EPOR-pozitív daganatsejtek osztódását sem befolyásolja az *in vitro* rHuEPO-kezelés. Ugyanakkor kemoterápiával kombinálva additív hatást detektáltunk *in vivo* daganatmodellekben. Mivel ezt a hatást nem lehetett *in vitro* is tapasztalni, felmerült, hogy ez nem közvetlenül a tumorsejteken, hanem azok környezetén alapul. Ismert volt, hogy az endoteliális sejtek is EPOR-pozitívak, ezért megvizsgáltuk a kísérletes tumorokban az rHuEPO-kezelés hatását az intratumorális endotéliumra. Az tapasztaltuk, hogy a kezelés hatására nagyobb átmérőjű erek alakulnak ki a daganatokban, amelyekben fokozott az endotélsejtek proliferációs indexe. Ráadásul a dilatált erek miatt sokkal jobb volt a kemoterápiás szer perfúziója a daganatszövetbe. Ezt többféle szöveti eredetű daganatmodell esetében is igazoltuk. Érdekes eredményünk volt, hogy az EPO-kezelés a sugárterápiára adott válaszban is pozitív befolyásoló faktor. Már *in vitro* tesztekben is fokozta a sugárkezelés hatását a sejtek apoptózisára és kolóniaképző képességére. Ezen felül kísérletes tumormodellekben is pozitívan befolyásolta az rHuEPO-kezelés a besugarazást, aminek lehetséges hátterében szintén az intratumorális erekre gyakorolt eltérő hatás lehet az egyik magyarázat: a kombinált kezelés szignifikánsan fokozta a besugarazás érroncsoló hatását.

4.6 Az EPOR-expresszió szerepe előrehaladott tüdő-adenokarcinómákban

Az ellentmondásos irodalmi adatok alapján nem csak kísérletes rendszerekben vizsgáltuk az EPOR-expresszió és a tumorprogresszió lehetséges kapcsolatát, hanem klinikai mintákban is elemeztük NSCLC-s betegekben. Korábban már ismert volt, és ezt a mi vizsgálataink is megerősítették, hogy a normál tüdőszövet EPOR-expressziójában is szignifikáns különbség van az egyes betegek között, ezért a tumorszövetben mért EPOR-génexpressziós értékeket normalizáltuk a beteg nem tumoros endobronchiális szövetében mért EPOR-expressziós szintekkel. A statisztikai kiértékelések után nem találtunk összefüggést az életkor, dohányzás, nem, stádium és a kezelések tekintetében a vizsgált betegcsoportban. Ugyanakkor azt tapasztaltuk, hogy a magasabb EPOR-

expresszióval rendelkező betegek túlélése szignifikánsan jobb volt, mint az alacsony expressziós szintű betegeké. Ráadásul multivariáns statisztikai analízis során (bevonva az általános prognosztikai változókat: életkor, nem, tumorstádium, dohányzási szokások) azt kaptuk, hogy a kezelés előtti EPOR-szint (a nemhez és az életkorhoz hasonlóan) a többi változótól független prognosztikai faktor.

5. Új megállapítások

1. A tumorsejtek mozgásának modellezése során elsőként mutattuk ki, hogy egy humán fibroszarkóma-sejtvonal nem a fibroblasztokra jellemző morfológiát mutat a kétdimenziós mozgása során, hanem a hal epidermiszsejtekére. Ezt a morfológiát az úgynevezett GRE-moddal lehet leírni, ahol az adhéziós pontok és az azokat összekötő, a mozgáshoz szükséges erőt generáló aktinszálak dinamikája jól jellemzett. Szintén elsőként írtuk le, hogy ez a kétdimenziós modell egy 3D vizsgálati rendszerben is helytálló és univerzálisnak tekinthető.

2. A tumorsejtek mozgásának befolyásolása témakörében végzett vizsgálataink eredményeként elmondható, hogy a heparinok (a nem frakcionált és a kismólsúlyú is) gátolják humán melanómasejtek *in vitro* migrációját és invázióját, valamint kísérletes rendszerekben az *in vivo* tüdőkolonizációját. Ez a gátlás nem függ össze a heparinok véralvadást befolyásoló hatásával, amit az is bizonyít, hogy 4-20 tagú oligoszacharidokkal is el tudtuk érni a tüdőkolóniák számának csökkenését a kezelésekre hatására. Az antitumorális hatásban inkább a daganatsejtek motilitási képességének, valamint a tüdőben történő kitapadásának a gátlása a fontos.

3. Leírtuk, hogy a hipoxiás környezet nem egyformán hat a különböző szöveti eredetű daganatsejtek migrációjára és áttétképzésére. A magasabb alapmotilitási képességgel rendelkező daganatsejtvonalak hipoxiában nagyobb *in vitro* mozgási aktivitást mutattak, amely hatással volt az *in vivo* áttétképző képességükre is, szemben a kevésbé mozgékony sejtvonalakkal, amelyek rezisztensek voltak a csökkent oxigénszint hatásaira. Kimutattuk,

hogyan ez a hatás HIF-1-függő, és a kis G-fehérjék (RhoA, Rac, cdc42) kulcsszerepet játszanak benne.

4. A hipoxiára adott egyik válasz az angiogenezis fokozódása. A tumorok beereződése számos mechanizmuson keresztül valósul meg, amelyek közül az egyik a csontvelői őssejtekből eredő endoteliális progenitorsejtek (EPC-k) beépülése a daganatok érrendszerébe. Vizsgálataink eredményeként elsőként számoltunk be arról, hogy klinikai tüdőrákmintákban ezeknek az EPC-knek diagnosztikus és prognosztikus jelentőségük van. A daganatos betegekben megemelkedik a keringő EPC-k száma (amik beépülnek a daganatokba is), amely a hatékony kezelésre csökkenést mutat, azonban a rosszabb prognózisú esetekben még magasabbra emelkedett. Ráadásul a magasabb kezdeti EPC-szám szignifikánsan rosszabb prognózissal járt a tüdőrákos betegek esetében.

5. A hipoxia korrekciójára gyakran használnak a klinikumban rekombináns humán eritropoetint (rHuEPO-k). Vizsgálataink érdekes eredménye volt, amit elsőként írtunk le, hogy az exogén rHuEPO-kezelés hatására fokozódik az intratumorális endotélsejtek proliferációja, amely tágultabb, de szabálytalanabb szerkezetű, nagyobb felszínű ereket eredményezett, úgy, hogy az erek száma közben nem változott. Ezzel párhuzamosan nagyobb területet értek el a daganatokban a kemoterápiás szerek, fokozva ezzel azok antitumorális hatását. Ez a jótékony hatás a sugárterápiában is megmutatkozott, az rHuEPO-kezelés fokozta a daganatsejtek *in vitro* apoptózisát, csökkentette a kolóniaképző képességét, és fokozta a kísérletes daganatok *in vivo* sugárérzékenységét.

6. Az rHuEPO-k klinikai alkalmazása kétségessé vált azután, hogy számos daganatsejten is kimutatható az EPO-receptor (EPOR). Azonban a mi vizsgálataink azt mutatták, hogy az EPOR-expresszió nem jelentett rossz prognózist a kísérletes modellekben: az exogén rHuEPO-kezelés, a szintén EPOR+ endoteliális sejtekkel ellentétben nem fokozta a daganatsejtek *in vitro* proliferációját, vagy *in vivo* növekedését. Ezt klinikai mintákban is igazoltuk, elsőként leírva, hogy III-IV. stádiumú tüdőadenokarcinómás betegek esetében épp az alacsonyabb EPOR-expresszió társult a rosszabb prognózissal.

6. Köszönetnyilvánítás

Legelőször szeretnék köszönetet mondani Tímár József professzor úrnak, aki diplomázó koromban befogadott a SOTE I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet „Metasztázis munkacsoportjába”, ahol a szakdolgozatom készítettem, és később a PhD kutatásaim is ott végezhettem. Az inspiráló közeg kialakításában, ami később a teljes tudományos pályafutásom meghatározója lett, kiemelkedő szerepe volt Dr. Kovalszky Ilonának és Dr. Paku Sándornak, akik a szakmai példamutatáson felül emberileg is sokat adtak nekem, és megtiszteltetés számomra, hogy a mai napig barátsággal fordulhatok hozzájuk. Hálás vagyok Lapis Károly professzor úrnak, valamint az intézet későbbi vezetőinek, Szende Béla és Kopper László professzor uraknak, hogy támogató légkörben végezhettem a kutatómunkám. Az intézet számos munkatársa nyújtott segítséget az akkori és későbbi munkámban, amit szívből köszönök mindegyik kollégának; név szerint is szeretném megemlíteni Jeney András professzor urat, Dr. Ladányi Andreát, Dr. Rásó Erzsébetet, Dr. Pápay Juditot, Dr. Tímár Ferencet, Dr. Dezső Katalint, Dr. Bugyik Edinát, Csorba Gézané Maricát, Oláh Lászlóné Julit, Egedi Krisztinát, Felletár Ildikót és Laczik Cecíliát, valamint PhD-s társaim: Dr. Dudás Józsefet, Dr. Babó Istvánt, Dr. Sebestyén Annát, Dr. Gallai Mónikát, később Dr. Barna Gábort.

A disszertációban szereplő legtöbb eredmény az Országos Onkológiai Intézetben végzett kutatásaim során keletkezett. Ezúton szeretném megköszönni a korábbi és a jelenlegi főigazgatónak, Dr. Kásler Miklós és Dr. Polgár Csaba professzor uraknak, valamint Dr. Nagy Péter professzor úrnak a kutatómunka támogatását és lehetőségének biztosítását az intézetben. Továbbá köszönettel tartozom a Tumorprogressziós Osztály korábbi munkatársainak, Dr. Dobos Juditnak, Csordás Pálnének és Sinka Ibolyának, akik a szakmai segítségen felül kiváló légkört teremtettek a laborban. Hálás vagyok a Molekuláris és Daganatpatológiai Centrum korábbi és jelenlegi vezetőinek, Dr. Szentirmay Zoltán professzor úrnak, Dr. Tóth Erikának és Dr. Szőke Jánosnak, valamint munkatársaiknak, hogy a napi rutinban a minták biztosításán és kiértékelésén felül mindig fordulhattam hozzájuk segítségért. Sokat tanultam és tanulok ma is tőlük. Köszönet illeti a klinikus kollégákat, Dr. Lővey Józsefet, Dr. Remenár

Évát és Dr. Dobra Mónikát, akik szakmai tudása nélkülözhetetlen volt a kutatásaimhoz, Kónya Miklóst a képi adatok rögzítésében és bemutatásában nyújtott segítségével, valamint Horváth Lászlóné Siha Mónikát a pályázataim szervezéséért.

Nem születhettek volna meg ezek az eredmények a Kísérletes Farmakológiai Osztály munkatársai nélkül, akik odaadó munkája elengedhetetlen a daganatmodellek kialakításában, a kísérletek kivitelezésében. Köszönet ezért Dr. Tátrai Enikőnek, Hegedűs Zitának, Hidvégi Anitának, Léner Violettnak, Bodrogi-Mayer Irénnek, Kovács Editnek, Bodrogi Zoltánnak, Szabó Józsefnének, Baliga Jánosnak, Honfiné Szabó Viktóriának, Strómajer Karolának, Kovaljovné Hegedűs Mónikának, Várnai Erzsébetnek és Juhász Jánosnénak.

Rendkívül hálás vagyok a korábbi és jelenlegi TDK- és PhD-hallgatóimnak is, elsősorban Dr. Kenessey Istvánnak, akivel a mai napig szoros kapcsolatban vagyok, Dr. Bereczky Báborkának, Dr. Szabó Baláznak, Dr. Rózsás Anitának, Dr. Ivan Randelovičnak, Dr. Cserepes Mihálynak, Bajtai Eszternek, Surguta Sárának, Vári-Mező Diánának, Vári Baláznak és Svajda Laurának.

Kiemelt köszönet illeti Parragné Derecskei Katalint, aki több mint 25 éve nagy türelemmel és kiemelkedő szakmai színvonalon segíti a kutatásaim.

Köszönöm az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet korábbi és jelenlegi vezetőinek, valamint a Daganatbiológiai Osztály munkatársainak, Dr. Döme Baláznak, Dr. Berta Juditnak, Dr. Török Szilviának, Kovács Ildikónak és Tisza Annának a sok éves kollaborációt és segítséget a kutatásaimban.

Végül szeretnék köszönetet mondani családomnak, szüleimnek, nővéremnek és családjának, feleségemnek és gyermekeimnek a feltétel nélküli, töretlen támogatásukért.

7. Publikációk

7.1. Az értekezés alapját képező, a PhD fokozat elnyerése (1999) után született közlemények

7.1.1. Lektorált nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények

1. Nelhübel GA, Cserepes M, Szabó B, Türk D, Kárpáti A, Kenessey I, Rásó E, Barbai T, Hegedűs Z, László V, Szokol B, Dobos J, Órfi L, **Tóvári J.** EGFR Alterations Influence the Cetuximab Treatment Response and c-MET Tyrosine-Kinase Inhibitor Sensitivity in Experimental Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Pathol Oncol Res.* 2021 May 3;27:620256. IF: 3,201
2. Tátrai E, Bartal A, Gacs A, Paku S, Kenessey I, Garay T, Hegedűs B, Molnár E, Cserepes MT, Hegedűs Z, Kucsma N, Szakács G, **Tóvári J.** Cell type-dependent HIF1 α -mediated effects of hypoxia on proliferation, migration and metastatic potential of human tumor cells. *Oncotarget.* 2017 Jul 4;8(27):44498-44510. IF (2016): 5,168; (2017): 0
3. **Tóvári J,** Futosi K, Bartal A, Tátrai E, Gacs A, Kenessey I, Paku S. Boyden chamber-based method for characterizing the distribution of adhesions and cytoskeletal structure in HT1080 fibrosarcoma cells. *Cell Adh Migr.* 2014;8(5):509-16. IF: 4,505
4. Rózsás A, Berta J, Rojkó L, Horváth LZ, Keszthelyi M, Kenessey I, László V, Berger W, Grusch M, Hoda MA, Török S, Klepetko W, Rényi-Vámos F, Hegedűs B, Döme B, **Tóvári J.** Erythropoietin receptor expression is a potential prognostic factor in human lung adenocarcinoma. *PLoS One.* 2013 Oct 14;8(10):e77459. IF: 3,534
5. Kenessey I, Keszthelyi M, Krámer Z, Berta J, Adám A, Dobos J, Mildner M, Flachner B, Cseh S, Barna G, Szokol B, Orfi L, Kéri G, Döme B, Klepetko W, Tímár J, **Tóvári J.** Inhibition of c-Met with the specific small molecule tyrosine kinase inhibitor SU11274 decreases growth and

metastasis formation of experimental human melanoma. *Curr Cancer Drug Targets*. 2010 May;10(3):332-42. IF: 4,771

6. Kenessey I, Simon E, Futosi K, Bereczky B, Kiss A, Erdödi F, Gallagher JT, Tímár J, **Tóvári J**. Antimigratory and antimetastatic effect of heparin-derived 4-18 unit oligosaccharides in a preclinical human melanoma metastasis model. *Thromb Haemost*. 2009 Dec;102(6):1265-73. IF: 4,451

7. Dome B, Timar J, Ladanyi A, Paku S, Renyi-Vamos F, Klepetko W, Lang G, Dome P, Bogos K, **Tovari J**. Circulating endothelial cells, bone marrow-derived endothelial progenitor cells and proangiogenic hematopoietic cells in cancer: From biology to therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Feb;69(2):108-24. IF: 5,269

8. **Tóvári J**, Pirker R, Tímár J, Ostoros G, Kovács G, Döme B. Erythropoietin in cancer: an update. *Curr Mol Med*. 2008 Sep;8(6):481-91. IF: 5,254

9. Lövey J, Bereczky B, Gilly R, Kenessey I, Rásó E, Simon E, Dobos J, Vágó A, Kásler M, Döme B, Tímár J, **Tóvári J**. Recombinant human erythropoietin alpha improves the efficacy of radiotherapy of a human tumor xenograft, affecting tumor cells and microvessels. *Strahlenther Onkol*. 2008 Jan;184(1):1-7 IF: 3,005

10. Döme B, Hendrix MJ, Paku S, **Tóvári J**, Tímár J. Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol*. 2007 Jan;170(1):1-15. IF: 5,487

11. Dome B, Dobos J, **Tovari J**, Paku S, Kovacs G, Ostoros G, Timar J. Circulating bone marrow-derived endothelial progenitor cells: characterization, mobilization, and therapeutic considerations in malignant disease. *Cytometry A*. 2008 Mar;73(3):186-93. IF: 3,259

12. Dome B, Timar J, Dobos J, Meszaros L, Raso E, Paku S, Kenessey I, Ostoros G, Magyar M, Ladanyi A, Bogos K, **Tovari J**. Identification and clinical significance of circulating endothelial progenitor cells in human

non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2006 Jul 15;66(14):7341-7. IF: 7,656

13. Bereczky B, Gilly R, Rásó E, Vágó A, Tímár J, **Tóvári J**. Selective antimetastatic effect of heparins in preclinical human melanoma models is based on inhibition of migration and microvascular arrest. *Clin Exp Metastasis.* 2005;22(1):69-76. IF: 2,811

14. **Tóvári J**, Gilly R, Rásó E, Paku S, Bereczky B, Varga N, Vágó A, Tímár J. Recombinant human erythropoietin alpha targets intratumoral blood vessels, improving chemotherapy in human xenograft models. *Cancer Res.* 2005 Aug 15;65(16):7186-93. IF: 7,616

15. Renyi-Vamos F*, **Tovari J***, Fillinger J, Timar J, Paku S, Kenessey I, Ostoros G, Agocs L, Soltesz I, Dome B. Lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis, prognosis, and angiogenic phenotype in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2005 Oct 15;11(20):7344-53. IF: 5,715

16. Paku S, **Tóvári J**, Lőrincz Z, Timár F, Döme B, Kopper L, Raz A, Tímár J. Adhesion dynamics and cytoskeletal structure of gliding human fibrosarcoma cells: a hypothetical model of cell migration. *Exp Cell Res.* 2003 Nov 1;290(2):246-53. IF: 3,949

7.1.2. Magyar nyelvű közlemények

1. Lövey J, Kenessey I, Rásó E, Dobos J, Vágó A, Kásler M, Futosi K, Döme B, Tímár J, Tóvári J. A rekombináns human erythropoietin-alpha fokozza a human laphámrák sugárérzékenységét preklinikai modellben. [Human recombinant erythropoietin-alpha increases the efficacy of irradiation in preclinical model]. *Magy Onkol.* 2007;51(1):53-61.

2. Tímár J, Paku S, Tóvári J, Döme B. Az antivaszkuláris terápia elvi alapjai. [Rationale of antiangiogenic therapy]. *Magy Onkol.* 2006;50(2):141-51.

3. Tóvári J, Bereczky B, Gilly R, Skopál J, Vágó A, Tímár J. Heparinkezelés hatása a melanoma áttétképzésére preklinikai modellben. [Heparin inhibits metastatization of experimental melanoma]. *Magy Onkol.* 2004;48(3):235-41.

7.2. Egyéb, a PhD fokozat elnyerése után született közlemények

7.2.1. Lektorált nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények

17. Schmidhuber S, Scheiblhofner S, Weiss R, Cserepes M, **Tóvári J**, Gadermaier G, Bezard E, De Giorgi F, Ichas F, Strunk D, Mandler M. A Novel C-Type Lectin Receptor-Targeted α -Synuclein-Based Parkinson Vaccine Induces Potent Immune Responses and Therapeutic Efficacy in Mice. *Vaccines (Basel)*. 2022 Aug 30;10(9):1432. IF: 4,961.

18. Kiss K, Hegedüs K, Vass P, Vári-Mező D, Farkas A, Kristóf Nagy, Molnár L, **Tóvári J**, Mező G, Marosi Gy. Development of fast-dissolving dosage forms of curcuminoids by electrospinning for potential tumor therapy application *Int J Pharm* 2022 Jan 5;611:121327. IF: 6,51.

19. Hegyesi H, Pallinger É, Mecsei S, Hornyák B, Kovácsházi Cs, Brenner Gábor B., Giricz Z, Pálóczi K, Kittel Á, **Tóvári J**, Turiak L, Khamari D, Ferdinandy P, Buzás E, Circulating cardiomyocyte-derived extracellular vesicles reflect cardiac injury during systemic inflammatory response syndrome in mice. *Cell Mol Life Sci* 2022 Jan 20;79(2):84. IF: 9.207.

20. Cserepes M. ; Nelhübel G.A. ; Meilinger-Dobra M. ; Herczeg A. ; Türk D. Hegedüs Z.; Svajda L.; Rásó E. ; Ladányi A. ; Csikó K.G. ; Kenessey I.; Szöör Á. ; Vereb G. ; Remenár É.; **Tóvári J**. EGFR R521K Polymorphism Is Not a Major Determinant of Clinical Cetuximab Resistance in Head and Neck Cancer. *Cancers* 2022 May 13;14(10):2407. IF: 6.575.

21. Szepesi Kovács D, Hajdu I, Mészáros G, Wittner L, Meszéna D, Tóth EZ, Hegedüs Z, Randelović I, **Tóvári J**, Szabó T, Szilágyi B, Milen M, Keserű GM, Ábrányi-Balogh P. Synthesis and characterization of new fluorescent boro- β -carboline dyes. *RSC Adv.* 2021 Apr 1;11(21):12802-12807. IF: 3.245.
22. Rácz GA, Nagy N, **Tóvári J**, Apáti Á, Vértessy BG. Identification of new reference genes with stable expression patterns for gene expression studies using human cancer and normal cell lines. *Sci Rep.* 2021 Sep 30;11(1):19459. IF: 4,996
23. Jarvas G, Szerenyi D, **Tovari J**, Takacs L, Guttman A. Modification of Hemodialysis Membranes for Efficient Circulating Tumor Cell Capture for Cancer Therapy. *Molecules.* 2021 Aug 10;26(16):4845. IF:4,927.
24. Hegedüs L, Okumus Ö, Livingstone E, Baranyi M, Kovács I, Döme B, **Tóvári J**, Bánkfalvi Á, Schadendorf D, Aigner C, Hegedüs B. Allosteric and ATP-Competitive MEK-Inhibition in a Novel Spitzoid Melanoma Model with a RAF- and Phosphorylation-Independent Mutation. *Cancers (Basel).* 2021 Feb 16;13(4):829. IF: 6,639
25. Erdélyi K, Ditrói T, Johansson HJ, Czikora Á, Balog N, Silwal-Pandit L, Ida T, Olasz J, Hajdú D, Mátrai Z, Csuka O, Uchida K, **Tóvári J**, Engebraten O, Akaike T, Børresen Dale AL, Kásler M, Lehtiö J, Nagy P. Reprogrammed transsulfuration promotes basal-like breast tumor progression via realigning cellular cysteine persulfidation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Nov 9;118(45): e2100050118. IF: 12,779.
26. Berta J, Török S, Tárnoki-Zách J, Drozdovszky O, **Tóvári J**, Paku S, Kovács I, Czirók A, Masri B, Megyesfalvi Z, Oskolás H, Malm J, Ingvar C, Markó-Varga G, Döme B, László V. Apelin promotes blood and lymph vessel formation and the growth of melanoma lung metastasis. *Sci Rep.* 2021 Mar 11;11(1):5798. IF: 4,996.
27. Tripodi AAP, Randelović I, Biri-Kovács B, Szeder B, Mező G, **Tóvári J**. In Vivo Tumor Growth Inhibition and Antiangiogenic Effect of Cyclic

NGR Peptide-Daunorubicin Conjugates Developed for Targeted Drug Delivery. *Pathol Oncol Res.* 2020 Jul;26(3):1879-1892. IF: 3,201.

28. Tanjore Ramanathan J, Lehtipuro S, Sihto H, **Tóvári J**, Reiniger L, Téglási V, Moldvay J, Nykter M, Haapasalo H, Le Joncour V, Laakkonen P. Prostate-specific membrane antigen expression in the vasculature of primary lung carcinomas associates with faster metastatic dissemination to the brain. *J Cell Mol Med.* 2020 Jun;24(12):6916-6927. IF: 5,31.

29. Rittler D, Molnár E, Baranyi M, Garay T, Hegedűs L, Aigner C, **Tóvári J**, Tímár J, Hegedűs B. Horizontal Combination of MEK and PI3K/mTOR Inhibition in BRAF Mutant Tumor Cells with or without Concomitant PI3K Pathway Mutations. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 16;21(20):7649. IF: 5,924

30. Naffa R, Vogel L, Hegedűs L, Pászty K, Tóth S, Kelemen K, Singh N, Reményi A, Kállay E, Cserepes M, **Tóvári J**, Grusch M, Enyedi Á. P38 MAPK Promotes Migration and Metastatic Activity of BRAF Mutant Melanoma Cells by Inducing Degradation of PMCA4b. *Cells.* 2020 May 13;9(5):1209. IF: 6,6. Független idéző: 10 Független idéző: 2 Összesen: 12

31. Jiménez-Orozco FA, Randelović I, Hegedűs Z, Vega-Lopez A, Martínez-Flores F, **Tóvári J**. In vitro anti-proliferative effect and in vivo antitumor action of daphnetin in different tumor cells. *Cir Cir.* 2020;88(6):765-771. IF: 0,361.

32. Hámori L, Kudlik G, Szebényi K, Kucsma N, Szeder B, Póti Á, Uher F, Várady G, Szüts D, **Tóvári J**, Füredi A, Szakács G. Establishment and Characterization of a Brca1^{-/-}, p53^{-/-} Mouse Mammary Tumor Cell Line. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 11;21(4):1185. IF: 5,924.

33. Gaál A, Garay TM, Horváth I, Máthé D, Szöllösi D, Veres DS, Mbuotidem J, Kovács T, **Tóvári J**, Bergmann R, Strelí C, Szakács G, Mihály J, Varga Z, Szoboszlai N. Development and In Vivo Application of a Water-Soluble Anticancer Copper Ionophore System Using a

Temperature-Sensitive Liposome Formulation. *Pharmaceutics*. 2020 May 20;12(5):466. IF: 6,321.

34. Dókus LE, Lajkó E, Randelović I, Mező D, Schlosser G, Kőhidai L, **Tóvári J**, Mező G. Phage Display-Based Homing Peptide-Daunomycin Conjugates for Selective Drug Targeting to PANC-1 Pancreatic Cancer. *Pharmaceutics*. 2020 Jun 22;12(6):576. IF: 6,321.

35. Cserepes M, Türk D, Tóth S, Pape VFS, Gaál A, Gera M, Szabó JE, Kucsma N, Várady G, Vértessy BG, Strelí C, Szabó PT, **Tovari J**, Szoboszlai N, Szakács G. Unshielding Multidrug Resistant Cancer through Selective Iron Depletion of P-Glycoprotein-Expressing Cells. *Cancer Res*. 2020 Feb 15;80(4):663-674. IF: 12,701.

36. Baranyi M, Rittler D, Molnár E, Shirasawa S, Jalsovszky I, Varga IK, Hegedűs L, Németh A, Dank M, Aigner C, **Tóvári J**, Tímár J, Hegedűs B, Garay T. Next Generation Lipophilic Bisphosphonate Shows Antitumor Effect in Colorectal Cancer In Vitro and In Vivo. *Pathol Oncol Res*. 2020 Jul;26(3):1957-1969. IF: 3,201.

37. Vas V, Kovács T, Körmendi S, Bródy A, Kudlik G, Szeder B, Mező D, Kállai D, Koprivanacz K, Merő BL, Dülk M, **Tóvári J**, Vajdovich P, Şenel ŞN, Özcan I, Helyes Z, Dobó-Nagy C, Buday L. Significance of the Tks4 scaffold protein in bone tissue homeostasis. *Sci Rep*. 2019 Apr 8;9(1):5781. IF: 3,998.

38. Vas V, Háhner T, Kudlik G, Ernszt D, Kvell K, Kuti D, Kovács KJ, **Tóvári J**, Trexler M, Merő BL, Szeder B, Koprivanacz K, Buday L. Analysis of Tks4 Knockout Mice Suggests a Role for Tks4 in Adipose Tissue Homeostasis in the Context of Beigeing. *Cells*. 2019 Aug 5;8(8):831. IF: 4,366.

39. Rittler D, Baranyi M, Molnár E, Garay T, Jalsovszky I, Varga IK, Hegedűs L, Aigner C, **Tóvári J**, Tímár J, Hegedűs B. The Antitumor Effect of Lipophilic Bisphosphonate BPH1222 in Melanoma Models: The Role

of the PI3K/Akt Pathway and the Small G Protein Rheb. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 3;20(19):4917. IF: 4,556.

40. Randelović I, Schuster S, Kapuvári B, Fossati G, Steinkühler C, Mező G, **Tóvári J**. Improved In Vivo Anti-Tumor and Anti-Metastatic Effect of GnRH-III-Daunorubicin Analogs on Colorectal and Breast Carcinoma Bearing Mice *Int J Mol Sci* 2019 20(19): 4763, 26 p. IF: 4.556

41. Rádai Z, Windt T, Nagy V, Füredi A, Kiss N, Randelović I, **Tóvári J**, Keglevich G, Szakács G Tóth S. Synthesis and anticancer cytotoxicity with structural context of an α -hydroxyphosphonate based compound library derived from substituted benzaldehydes *New J. Chem.* 2019. 43(35):14028-14035. IF: 3.288.

42. Madera-Sandoval RL, **Tóvári J**, Lövey J, Randelović I, Jiménez-Orozco A, Hernández-Chávez VG, Reyes-Maldonado E, Vega-López A. Combination of pentoxifylline and α -galactosylceramide with radiotherapy promotes necro-apoptosis and leukocyte infiltration and reduces the mitosis rate in murine melanoma. *Acta Histochem.* 2019 Aug;121(6):680-689. IF: 2,107.

43. Laszlo V, Valko Z, Ozsvár J, Kovács I, Garay T, Hoda MA, Klikovits T, Stockhammer P, Aigner C, Gröger M, Klepetko W, Berger W, Grusch M, **Tovari J**, Waizenegger IC, Dome B, Hegedus B. The FAK inhibitor BI 853520 inhibits spheroid formation and orthotopic tumor growth in malignant pleural mesothelioma. *J Mol Med (Berl).* 2019 Feb;97(2):231-242. IF: 4,427.

44. Kotlan B, Horvath S, Eles K, Plotar VK, Naszados G, Czirbesz K, Blank M, Farkas E, Toth L, **Tovari J**, Szekacs A, Shoenfeld Y, Godeny M, Kasler M, Liszky G. Tumor-Associated Disialylated Glycosphingolipid Antigen-Revealing Antibodies Found in Melanoma Patients' Immunoglobulin Repertoire Suggest a Two-Direction Regulation Mechanism Between Immune B Cells and the Tumor. *Front Immunol.* 2019 Apr 5;10:650. IF: 5.085.

45. Kiss K, Biri-Kovács B, Szabó R, Randelović I, Enyedi KN, Schlosser G, Orosz Á, Kapuvári B, **Tóvári J**, Mező G. Sequence modification of heptapeptide selected by phage display as homing device for HT-29 colon cancer cells to improve the anti-tumour activity of drug delivery systems. *Eur J Med Chem.* 2019 Aug 15;176:105-116. IF: 5,573.
46. Baska F, Sipos A, Órfi Z, Nemes Z, Dobos J, Szántai-Kis C, Szabó E, Szénási G, Dézsi L, Hamar P, Cserepes MT, **Tóvári J**, Garamvölgyi R, Krekó M, Órfi L. Discovery and development of extreme selective inhibitors of the ITD and D835Y mutant FLT3 kinases. *Eur J Med Chem.* 2019 Dec 15;184:111710. IF: 5,573.
47. Molnár E, Rittler D, Baranyi M, Grusch M, Berger W, Döme B, **Tóvári J**, Aigner C, Tímár J, Garay T, Hegedűs B. Pan-RAF and MEK vertical inhibition enhances therapeutic response in non-V600 BRAF mutant cells. *BMC Cancer.* 2018 May 8;18(1):542 IF: 2.933.
48. López RP, Randelović I, Raposo MDA, Pina A, Arosio D, **Tóvári J**, Mező, G, Dal CA, Pignataro L, Gennari C. Synthesis and Biological Evaluation of Paclitaxel Conjugates Involving Linkers Cleavable by Lysosomal Enzymes and $\alpha V\beta 3$ -Integrin Ligands for Tumor Targeting *Eur J Org Chem* 2018;(23): 2902-2909. IF: 3.029.
49. Laszlo V, Valko Z, Kovacs I, Ozsvár J, Hoda MA, Klikovits T, Lakatos D, Czírok A, Garay T, Stiglbauer A, Helbich TH, Gröger M, **Tovari J**, Klepetko W, Pirker C, Grusch M, Berger W, Hilberg F, Hegedus B, Dome B. Nintedanib Is Active in Malignant Pleural Mesothelioma Cell Models and Inhibits Angiogenesis and Tumor Growth In Vivo. *Clin Cancer Res.* 2018 Aug 1;24(15):3729-3740. IF: 8.911.
50. Kenessey I, Kramer Z, István L, Cserepes MT, Garay T, Hegedűs B, Dobos J, Tímár J, **Tóvári J**. Inhibition of epidermal growth factor receptor improves antitumor efficacy of vemurafenib in BRAF-mutant human melanoma in preclinical model. *Melanoma Res.* 2018 Dec;28(6):536-546. IF: 2,381

51. Csoboz B, Gombos I, Tatrai E, **Tovari J**, Kiss AL, Horvath I, Vigh L. Chemotherapy induced PRL3 expression promotes cancer growth via plasma membrane remodeling and specific alterations of caveolae-associated signaling. *Cell Commun Signal*. 2018 Aug 29;16(1):51. IF: 5,111.
52. Bugyik E, Szabó V, Dezső K, Rókusz A, Szücs A, Nagy P, **Tóvári J**, László V, Döme B, Paku S. Role of (myo)fibroblasts in the development of vascular and connective tissue structure of the C38 colorectal cancer in mice. *Cancer Commun (Lond)*. 2018 Jul 5;38(1):46.
53. Bánóczy Z, Keglevich A, Szabó I, Randelović I, Hegedüs Z, Regenbach FL, Keglevich P, Lengyel Z, Gorka-Kereskényi Á, Dubrovay Z, Háda V, Szigetvári Á, Szántay C Jr, Hazai L, **Tóvári J**, Hudecz F. The effect of conjugation on antitumor activity of vindoline derivatives with octaarginine, a cell-penetrating peptide. *J Pept Sci*. 2018 Oct;24(10):e3118. IF: 2,081
54. Torok S, Rezeli M, Kelemen O, Vegvari A, Watanabe K, Sugihara Y, Tisza A, Marton T, Kovacs I, **Tovari J**, Laszlo V, Helbich TH, Hegedus B, Klikovits T, Hoda MA, Klepetko W, Paku S, Marko-Varga G, Dome B. Limited Tumor Tissue Drug Penetration Contributes to Primary Resistance against Angiogenesis Inhibitors. *Theranostics*. 2017 Jan 1;7(2):400-412. IF: 8.537.
55. Keller-Pinter A, Ughy B, Domoki M, Pettko-Szandtner A, Letoha T, **Tovari J**, Timar J, Szilak L. The phosphomimetic mutation of syndecan-4 binds and inhibits Tiam1 modulating Rac1 activity in PDZ interaction-dependent manner. *PLoS One*. 2017 Nov 9;12(11):e0187094. IF: 2,766.
56. Gronewold A, Horn M, Randelović I, **Tóvári J**, Muñoz Vázquez S, Schomäcker K, Neundorff I. Characterization of a Cell-Penetrating Peptide with Potential Anticancer Activity. *ChemMedChem*. 2017 Jan 5;12(1):42-49. Erratum in: *ChemMedChem*. 2017 May 9;12 (9):712. IF: 3,009.

57. Füredi A, Tóth S, Szabó K, Pape VF, Türk D, Kucsma N, Cervenak L, **Tóvári J**, Szakács G. Identification and Validation of Compounds Selectively Killing Resistant Cancer: Delineating Cell Line-Specific Effects from P-Glycoprotein-Induced Toxicity. *Mol Cancer Ther.* 2017 Jan;16(1):45-56. IF: 5,365.
58. Füredi A, Szabó K, Tóth S, Cserepes M, Hámori L, Nagy V, Karai E, Vajdovich P, Imre T, Szabó P, Szüts D, **Tóvári J**, Szakács G. Pegylated liposomal formulation of doxorubicin overcomes drug resistance in a genetically engineered mouse model of breast cancer. *J Control Release.* 2017 Sep 10;261:287-296. IF: 7,877.
59. Donczo B, Szarka M, **Tovari J**, Ostoros G, Csanky E, Guttman A. Molecular glycopathology by capillary electrophoresis: Analysis of the N-glycome of formalin-fixed paraffin-embedded mouse tissue samples. *Electrophoresis.* 2017 Jun;38(12):1602-1608. IF: 2,569.
60. Kenessey I, Kóti K, Horváth O, Cserepes M, Molnár D, Izsák V, Dobos J, Hegedűs B, **Tóvári J***, Tímár J*. KRAS-mutation status dependent effect of zoledronic acid in human non-small cell cancer preclinical models. *Oncotarget.* 2016 Nov 29;7(48):79503-79514. IF: 5,168.
61. Kapuvári B, Hegedűs R, Schulcz Á, Manea M, **Tóvári J**, Gacs A, Vincze B, Mező G. Improved in vivo antitumor effect of a daunorubicin - GnRH-III bioconjugate modified by apoptosis inducing agent butyric acid on colorectal carcinoma bearing mice. *Invest New Drugs.* 2016 Aug;34(4):416-23. IF: 3,484.
62. Donczo B, Szigeti M, Ostoros G, Gacs A, **Tovari J**, Guttman A. N-Glycosylation analysis of formalin fixed paraffin embedded samples by capillary electrophoresis. *Electrophoresis.* 2016 Sep;37(17-18):2292-6. IF: 2,744.
63. Torok S, Vegvari A, Rezeli M, Fehniger TE, **Tovari J**, Paku S, Laszlo V, Hegedus B, Rozsas A, Dome B, Marko-Varga G. Localization of sunitinib, its metabolites and its target receptors in tumour-bearing mice: a

MALDI-MS imaging study. *Br J Pharmacol.* 2015 Feb;172(4):1148-63. IF: 5,259

64. Szabó A, Füredi A, Kolacsek O, Csohány R, Prókai Á, Kis-Petik K, Szabó A, Bősze Z, Bender B, **Tóvári J**, Enyedi Á, Orbán TI, Apáti Á, Sarkadi B. Visualization of Calcium Dynamics in Kidney Proximal Tubules. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Nov;26(11):2731-40. IF: 8,491.

65. Szabó A, Füredi A, Kolacsek O, Pergel E, Bősze Z, Bender B, Vajdovich P, **Tóvári J**, Homolya L, Szakács G, Héja L, Enyedi Á, Sarkadi B, Apáti Á, Orbán TI. Generation of a Homozygous Transgenic Rat Strain Stably Expressing a Calcium Sensor Protein for Direct Examination of Calcium Signaling. *Sci Rep.* 2015 Aug 3;5:12645. IF: 5,228

66. Szabo V, Bugyik E, Dezso K, Ecker N, Nagy P, Timar J, **Tovari J**, Laszlo V, Bridgeman VL, Wan E, Frentzas S, Vermeulen PB, Reynolds AR, Dome B, Paku S. Mechanism of tumour vascularization in experimental lung metastases. *J Pathol.* 2015 Feb;235(3):384-96. IF.: 7,381.

67. Garay T, Kenessey I, Molnár E, Juhász É, Réti A, László V, Rózsás A, Dobos J, Döme B, Berger W, Klepetko W, **Tóvári J**, Tímár J, Hegedűs B. Prenylation inhibition-induced cell death in melanoma: reduced sensitivity in BRAF mutant/PTEN wild-type melanoma cells. *PLoS One.* 2015 Feb 3;10(2):e0117021. IF: 3,057.

68. Connell JJ, Sugihara Y, Török S, Döme B, **Tóvári J**, Fehniger TE, Marko-Varga G, Végvári Á. Localization of sunitinib in in vivo animal and in vitro experimental models by MALDI mass spectrometry imaging. *Anal Bioanal Chem.* 2015 Mar;407(8):2245-53. IF: 3,125.

69. Schelch K, Hoda MA, Klikovits T, Münzker J, Ghanim B, Wagner C, Garay T, Laszlo V, Setinek U, Dome B, Filipits M, Pirker C, Heffeter P, Selzer E, **Tovari J**, Torok S, Kenessey I, Holzmann K, Grasl-Kraupp B, Marian B, Klepetko W, Berger W, Hegedus B, Grusch M. Fibroblast growth factor receptor inhibition is active against mesothelioma and

synergizes with radio- and chemotherapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Oct 1;190(7):763-72. IF: 12,996.

70. Nelhübel GA, Károly B, Szabó B, Lotz G, Kiss A, **Tóvári J**, Kenessey I. The prognostic role of claudins in head and neck squamous cell carcinomas. *Pathol Oncol Res.* 2014 Jan;20(1):99-106. doi: 10.1007/s12253-013-9665-6. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23856835. IF.: 1,855.

71. Berta J, Hoda MA, Laszlo V, Rozsas A, Garay T, Torok S, Grusch M, Berger W, Paku S, Renyi-Vamos F, Masri B, **Tovari J**, Groger M, Klepetko W, Hegedus B, Dome B. Apelin promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis. *Oncotarget.* 2014 Jun 30;5(12):4426-37. IF: 6,359.

72. Lövey J, Nie D, **Tóvári J**, Kenessey I, Tímár J, Kandouz M, Honn KV. Radiosensitivity of human prostate cancer cells can be modulated by inhibition of 12-lipoxygenase. *Cancer Lett.* 2013 Jul 28;335(2):495-501. doi: 10.1016/j.canlet.2013.03.012. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23523613. IF.: 5,016

73. Dobos J, Mohos A, **Tóvári J**, Rásó E, Lőrincz T, Zádori G, Tímár J, Ladányi A. Sex-dependent liver colonization of human melanoma in SCID mice--role of host defense mechanisms. *Clin Exp Metastasis.* 2013 Apr;30(4):497-506. IF: 3,725.

74. Manea M, **Tóvári J**, Tejeda M, Schulcz A, Kapuvári B, Vincze B, Mezo G. In-vivo antitumour effect of daunorubicin-GnRH-III derivative conjugates on colon carcinoma-bearing mice. *Anticancer Drugs.* 2012 Jan;23(1):90-7. IF: 2,232

75. Kenessey I, Bánki B, Márk A, Varga N, **Tóvári J**, Ladányi A, Rásó E, Tímár J. Revisiting CB1 receptor as drug target in human melanoma. *Pathol Oncol Res.* 2012 Oct;18(4):857-66. IF: 1,555.

76. Flachner B, Lőrincz Z, Carotti A, Nicolotti O, Kuchipudi P, Remez N, Sanz F, **Tóvári J**, Szabó MJ, Bertók B, Cseh S, Mestres J, Dormán G. A chemocentric approach to the identification of cancer targets. *PLoS One*. 2012;7(4):e35582. IF: 3,73

77. Szabó B, Nelhubel GA, Kárpáti A, Kenessey I, Jóri B, Székely C, Peták I, Lotz G, Hegedus Z, Hegedus B, Füle T, Döme B, Tímár J, **Tóvári J**. Clinical significance of genetic alterations and expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*. 2011 Jun;47(6):487-96. IF: 2,857.

78. Paku S, Dezsó K, Bugyik E, **Tóvári J**, Tímár J, Nagy P, Laszlo V, Klepetko W, Döme B. A new mechanism for pillar formation during tumor-induced intussusceptive angiogenesis: inverse sprouting. *Am J Pathol*. 2011 Sep;179(3):1573-85. IF: 4,89.

79. Manea M, Leurs U, Orbán E, Baranyai Z, Öhlschläger P, Marquardt A, Schulcz Á, Tejada M, Kapuvári B, **Tóvári J**, Mezo G. Enhanced enzymatic stability and antitumor activity of daunorubicin-GnRH-III bioconjugates modified in position 4. *Bioconj Chem*. 2011 Jul 20;22(7):1320-9. IF: 4,93.

80. Bugyik E, Dezsó K, Reiniger L, László V, **Tóvári J**, Tímár J, Nagy P, Klepetko W, Döme B, Paku S. Lack of angiogenesis in experimental brain metastases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011 Nov;70(11):979-91. IF: 4,258.

81. Berta J, Kenessey I, Dobos J, **Tovari J**, Klepetko W, Jan Ankersmit H, Hegedus B, Renyi-Vamos F, Varga J, Lorincz Z, Paku S, Ostoros G, Rozsas A, Timar J, Dome B. Apelin expression in human non-small cell lung cancer: role in angiogenesis and prognosis. *J Thorac Oncol*. 2010 Aug;5(8):1120-9. IF: 4,04.

82. Dome P, Teleki Z, Rihmer Z, Peter L, Dobos J, Kenessey I, **Tovari J**, Timar J, Paku S, Kovacs G, Dome B. Circulating endothelial progenitor

cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry*. 2009 May;14(5):523-31. IF: 15,049.

83. Dezso K, Bugyik E, Papp V, László V, Döme B, **Tóvári J**, Tímár J, Nagy P, Paku S. Development of arterial blood supply in experimental liver metastases. *Am J Pathol*. 2009 Aug;175(2):835-43. IF: 5,673.

84. Bogos K, Renyi-Vamos F, Dobos J, Kenessey I, **Tovari J**, Timar J, Strausz J, Ostoros G, Klepetko W, Ankersmit HJ, Lang G, Hoda MA, Nierlich P, Dome B. High VEGFR-3-positive circulating lymphatic/vascular endothelial progenitor cell level is associated with poor prognosis in human small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Mar 1;15(5):1741-6. IF: 6,747.

85. Amir E, Hughes S, Blackhall F, Thatcher N, Ostoros G, Timar J, **Tovari J**, Kovacs G, Dome B. Targeting blood vessels for the treatment of non-small cell lung cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2008 Aug;8(5):392-403. IF: 4,316.

86. Bogos K, Renyi-Vamos F, Kovacs G, **Tovari J**, Dome B. Role of retinoic receptors in lung carcinogenesis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008 Jul 14;27(1):18. IF: 1,184.

87. Deli T, Varga N, Adám A, Kenessey I, Rásó E, Puskás LG, **Tóvári J**, Fodor J, Fehér M, Szigeti GP, Csernoch L, Tímár J. Functional genomics of calcium channels in human melanoma cells. *Int J Cancer*. 2007 Jul 1;121(1):55-65. IF: 4,555.

88. Kiss J, Kunstár A, Fajka-Boja R, Dudics V, **Tóvári J**, Légrádi A, Monostori E, Uher F. A novel anti-inflammatory function of human galectin-1: inhibition of hematopoietic progenitor cell mobilization. *Exp Hematol*. 2007 Feb;35(2):305-13. IF: 3,147.

89. Tímár J, **Tóvári J**, Rásó E, Mészáros L, Bereczky B, Lapis K. Platelet-mimicry of cancer cells: epiphenomenon with clinical significance. *Oncology*. 2005;69(3):185-201. IF: 1,985.

90. Rásó E, **Tóvári J**, Ladányi A, Varga N, Tímár J. Ligand-mimetic anti-alphaIIb beta3 antibody PAC-1 inhibits tyrosine signaling, proliferation and lung colonization of melanoma cells. *Pathol Oncol Res.* 2005;11(4):218-23. IF: 1,162.

91. Rásó E, **Tóvári J**, Tóth K, Paku S, Trikha M, Honn KV, Tímár J. Ectopic alphaIIbbeta3 integrin signaling involves 12-lipoxygenase- and PKC-mediated serine phosphorylation events in melanoma cells. *Thromb Haemost.* 2001 Jun;85(6):1037-42. IF.: 4,91.

7.2.2. Magyar nyelvű közlemények

4. Mező G, Andrea TAP, Ivan R, Enyedi NK, Biri-Kovács B, **Tóvári J**. Asn-Gly-Arg szekvenciát tartalmazó ciklopeptidek alkalmazása a célzott tumorterápiában [Application of Asn-Gly-Arg sequence based cyclic peptides for targeted tumor therapy]. *Magy Onkol.* 2021 Jun 3;65(2):113-120.

5. Cserepes M, Nelhübel GA, Meilinger-Dobra M, Surguta SE, Rásó E, Ladányi A, Kenessey I, Szőőr Á, Vereb G, Remenár É, **Tóvári J**. Az EGFR extracelluláris módosulásainak hatása fej-nyaki daganatok cetuximabterápiájára. [Consequences of extracellular alterations of EGFR on cetuximab therapy in HNSCC]. *Magy Onkol.* 2021 Jun 3;65(2):188-195.

6. Nyíri K, Koppány G, Pálfy Gy, Vida I, Tóth Sz, Orgován Z, I Randelović, Baranyi M, Molnár E, Keserű GyM, **Tóvári J**, Perczel A, Vértessy G.B, Tímár J. Allélspecifikus inhibitorok nyomában: a RASopátia konzorcium célpontjában a KRAS fehérje onkogén mutációi [Allele-specific inhibitors of mutant kras are in the focus of rasopathy consortium]. *Magy Onkol.* 2019 Dec 9;63(4):310-323.

7. Mező G, Dókus L, Schlosser G, Lajkó E, Szász Zs, Randelovic I, Biri-Kovács B, **Tóvári J**, Kőhidai L. Hasnyálmirigy-tumort célzó terápiás irányítópeptidek összehasonlítása. [Comparison of therapeutic peptides targeting pancreatic cancer]. *Magy Onkol.* 2019 Dec 9;63(4):301-308.,

8. Mező G, Biri-Kovács B, Pethő L, S Schuster, Kiss K, Oláhné Szabó R, I Randelović, **Tóvári J.** Célzott tumorterápiára alkalmas peptidhatóanyag konjugátumok szerkezetének optimalizálása. [Optimization of peptide-drug conjugates for targeted tumor therapy] *Magy Onkol.* 2019 Dec 9;63(4):290-300.
9. **Tóvári J.** Betegekből származó tumormintákból képzett xenograftok lehetséges szerepe a hatékony, személyre szabott terápia kiválasztásában. [Potential role of patient-derived tumor xenografts (PDTXs) in the selection of optimal therapeutic strategy]. *Magy Onkol.* 2015 Dec;59(4):324-8.
10. Kapuvári B, Schulcz Á, Hegedűs R, Szabó I, Manea M, Vincze B, **Tóvári J**, Gacs A, Tejada M, Gaál D, Mező G. Módosított GnRH-III-antraciklin biokonjugátumok daganatnövekedést gátló hatásának tanulmányozása in vivo szubkután vs. ortotopikus rendszerekben. [Studying the tumor growth inhibitory effect of modified GnRH-III-anthracycline bioconjugates in subcutaneous vs. orthotopic models in vivo]. *Magy Onkol.* 2015 Dec;59(4):310-8.
11. Hegedűs B, Moldvay J, Berta J, Lohinai Z, Rózsás A, Cserepes MT, Fábíán K, Ostoros G, **Tóvári J**, Rényi-Vámos F, Tímár J, Döme B. Szemelvények a Semmelweis Egyetem, az Országos Onkológiai Intézet és az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet együttműködésén alapuló tüdőrák-kutatási programból. [Excerpts from the collaborative lung cancer research program of Semmelweis University, the National Institute of Oncology and Korányi Institute of TB and Pulmonology (2010-2015)]. *Magy Onkol.* 2015 Dec;59(4):282-5
12. Balázs M, Vízkeleti L, Ecsedi S, Ádány R, Rásó E, Hegedűs B, Ladányi A, **Tóvári J**, Tímár J. Hazai melanomakutatások: reményt keltő eredmények egy korábban reménytelen daganatban. [Melanoma research in Hungary: promising results in a previously orphan tumor]. *Magy Onkol.* 2015 Dec;59(4):275-81.

13. Szabó V, Bugyik E, Dezső K, **Tóvári J**, Döme B, Paku S. Tumorsejt-invázio/migráció szerepe kísérletes tüdőmetasztázisok ereződésében. [Role of tumour cell invasion/migration in the vascularisation of experimental lung metastases]. Magy Onkol. 2015 Dec;59(4):319-23.

14. Furedi, A ; Toth, S ; Hamori, L ; Nagy, V ; **Tovari, J** ; Szakacs, G. Állatmodellek szerepe a multidrogrezisztens tumorokat célzó kemoterápia fejlesztésében. [Relevance of animal models in the development of compounds targeting multidrug resistant cancer]. Magy Onkol. 2015 Dec;59(4):338-45.

15. Lövey J, Nie D, **Tóvári J**, Kenessey I, Kandouz M, Tímár J, Kásler M, Honn KV. Humán prosztatarák sugárérzékenysége fokozása szelektív 12-lipoxigenáz-gátlással preklinikai modellben. [Selective 12-lipoxygenase inhibition potentiates the effect of radiation on human prostate cancer cells in vitro and in vivo]. Magy Onkol. 2014 Sep;58(3):211-8.

16. Rózsás A, Ostoros G, Hegedűs B, Döme B, **Tóvári J**. Az erythropoietin jelátvitel szerepe humán nem-kissejtes tüdőrákban. Medicina Thoracalis (Budapest) 2013;6:21-30.

17. Dome, B ; Somlai, B ; Tamasy, A ; Peter, L ; **Tovari, J** ; Horvath, A ; Timar, J A cutan melanoma prognózisa és invázios marker expressziója. Metasztázis asszociált gének (nm23, CD44v3, MMP2) Orv Hetil 1999;140(5): 235-240.

10.3 Egyéb, a PhD fokozat elnyerése előtt született közlemények

92. Timár J, Tóth S, **Tóvári J**, Paku S, Raz A. Autocrine motility factor (neuroleukin, phosphohexose isomerase) induces cell movement through 12-lipoxygenase-dependent tyrosine phosphorylation and serine dephosphorylation events. Clin Exp Metastasis. 1999;17(10):809-16. IF: 2,000.

93. **Tóvári J**, Szende B, Bocsi J, Falaschi A, Simoncsits A, Pongor S, Erchegyi J, Steták A, Kéri G. A somatostatin analogue induces translocation of Ku 86 autoantigen from the cytosol to the nucleus in colon tumour cells. *Cell Signal*. 1998 Apr;10(4):277-82. IF: 2,608
94. Kovalszky I ; Dudas J ; Olahnagy J; Pogany G ; **Tovary J** ; Timar J ; Kopper L ; Jeney A. Inhibition of DNA topoisomerase I activity by heparan sulfate and modulation by basic fibroblast growth factor *Mol Cell Biochem* 1998 Jun;183(1-2):11-23. IF:1.273
95. **Tóvári J**, Paku S, Rásó E, Pogány G, Kovalszky I, Ladányi A, Lapis K, Tímár J. Role of sinusoidal heparan sulfate proteoglycan in liver metastasis formation. *Int J Cancer*. 1997 May 29;71(5):825-31. IF: 3,362.
96. Tímár J, **Tóvári J**, Szekeres K, Kagawa D, Honn KV. Key determinants of the invasion mechanism of melanoma. Role for a new signaling pathway. *Adv Exp Med Biol*. 1997;407:303-10. IF: 0,36.
97. **Tóvári J**, Bocsi J, Ladányi A, Lapis K, Timár J. The antitumor effect of Tiazofurin (TR) consists of anti-proliferative and anti-invasive elements. *Anticancer Res*. 1996 Nov-Dec;16(6A):3307-12. IF: 1,049.
98. Tímár J, **Tóvári J**, Pogány G, Ladányi A, Paku S, Rásó E, Bocsi J, Jeney A, Lapis K. The antimetabolite Tiazofurin (TR) inhibits glycoconjugate biosynthesis and invasiveness of tumour cells. *Eur J Cancer*. 1996 Jan;32A(1):152-9. IF: 2,017.
99. Timar J, Trikha M, Szekeres K, Bazaz R, **Tovari J**, Silletti S, Raz A, Honn KV. Autocrine motility factor signals integrin-mediated metastatic melanoma cell adhesion and invasion. *Cancer Res*. 1996 Apr 15;56(8):1902-8 IF: 8,958.
100. Lapis KY, Bocsi J, **Tóvári J**, Bartha I, Timár J, Rásó E. Antiinvasive effects of Tiazofurin on liver-metastatic human colon carcinoma xenografts. *Anticancer Res*. 1996 Nov-Dec;16(6A):3323-31. IF: 1,049.

101. Tímár J, Bazaz R, Kimler V, Haddad M, Tang DG, Robertson D, **Tovari J**, Taylor JD, Honn KV. Immunomorphological characterization and effects of 12-(S)-HETE on a dynamic intracellular pool of the alpha IIb beta 3-integrin in melanoma cells. *J Cell Sci.* 1995 Jun;108 (Pt 6):2175-86. IF: 4,827.
102. Tímár J, Diczházi C, Bartha I, Pogány G, Paku S, Rásó E, **Tóvári J**, Ladányi A, Lapis K, Kopper L, Jeney A. Modulation of heparan-sulphate/chondroitin-sulphate ratio by glycosaminoglycan biosynthesis inhibitors affects liver metastatic potential of tumor cells. *Int J Cancer.* 1995 Sep 15;62(6):755-61. IF: 3,403.
103. Ladányi A, Tímár J, Bocsi J, **Tóvári J**, Lapis K. Sex-dependent liver metastasis of human melanoma lines in SCID mice. *Melanoma Res.* 1995 Apr;5(2):83-6. IF: 1,57

7.3 Tudománymetriai adatok (MTMT)

Tóvári József tudományos és oktatási közleményeinek összefoglalása MTA V. Orvostudományi Osztály (2022.10.06)				
Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összesen
I. Folyóiratcikk ²	120	---	---	---
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	96	1804	2307
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, magyar nyelvű	---	13	14	20
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	11	542	604
rövid közlemény	---	0	0	0
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	2	---	---	---
idegen nyelvű	---	2	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény ⁴	10	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)	---	0	0	0

Tudományos közlemények összesen (I-IV)		132	2360	2931
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	132	---	2360	2931
V. További tudományos művek	12	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkek és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkek is	---	9	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	2	1	1
Oltalmak (szabadalmak)	---	1	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok ⁵	2	---	0	2
Összes hivatkozás ¹	---	---	2361	2934
Hirsch index ⁶	31	---	---	---
g index ⁶	53	---	---	---
Speciális tudományometriai adatok		Száma	Összes hivatkozás	
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²		9	324	
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²		21	531	
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (1999) teljes tudományos folyóiratcikkek száma		107	2610	
Az utolsó 10 év (2012 - 2022) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma		77	861	
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)		341	11,62%	
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		---	471 + 0	
Jelentés, guideline		0	0	
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷		0	0	