

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**Új összefüggések a tumorbiológiában:
epigenetikai eltérések, mint jelátviteli módosítók**

Dr. Butz Henriett



Budapest, 2024.

Tartalomjegyzék

I. Bevezetés – Irodalmi háttér	4
II. Célkitűzések.....	5
II.1. miRNS-ek általi szabályozó mechanizmusok feltárása különböző daganatokban.....	5
II.2. miRNS-ek, mint potenciális extracelluláris biomarkerek vizsgálata.....	5
II.3. A metiláció-demetiláció, mint epigenetikai módosító mechanizmus vizsgálata hipofízis neuroendokrin tumorok viselkedésében.....	5
III. Módszerek	6
III.1. Betegminták.....	6
III.2. Molekuláris genetikai módszerek.....	7
III.3. Alkalmazott sejtvonalak, géntechnológiai és nukleinsav beviteli módszerek, <i>in vitro</i> funkcionális vizsgálatok és <i>in vivo</i> állatkísérletes módszerek.....	7
III.4. Bioinformatikai és statisztikai analízis	8
IV. Eredmények és Megbeszélés	9
IV.1. Epigenetikai eltérésekhez kötődő mechanizmusok és jelátviteli zavarok	9
IV.1.1. <i>A miRNS-ek és általuk befolyásolt mechanizmusok világossejtes veserák patogenezisében: aril-hidrokarbon receptor (AHR) jelátvitel, sejtproliferáció, migráció, invázió</i>	9
IV.1.2. <i>A miRNS-ek szerepének vizsgálata az antiangiogén terápiával szemben kialakult rezisztenciamechanizmusokban: epitheliális-mezenchimális átmenet és érinkorporáció</i>	9
IV.1.3. <i>A szöveti miRNS-ek sejtciklusban és mitokondriális funkcióban betöltött szerepének analízise hipofízis neuroendokrin tumorokban</i>	11
IV.1.4. <i>A glükokortikoid receptor-miRNS-Wnt szabályozás működésének vizsgálata hormonérzékeny daganatokban</i>	12
IV.2. miRNS-ek, mint potenciális extracelluláris biomarkerek vizsgálata	13
IV.2.1. <i>Vizelet exoszomális miRNS-ek azonosítása, mint diagnosztikus biomarkerek és parakrin mediátorok világossejtes veserákban</i>	13
IV.2.2. <i>A keringő (plazma és exoszomális) miRNS-ek mint potenciális tumormarkerek elemzése hipofízis neuroendokrin tumorokban</i>	14
IV.2.3. <i>A diagnosztikus pontosság növelése keringő miRNS-ek segítségével metasztatikus hasnyálmirigy neuroendokrin tumorokban</i>	15
IV.3. A metiláció-demetiláció, mint epigenetikai módosító mechanizmus vizsgálata hipofízis neuroendokrin tumorokban	16

<i>IV.3.1. A DNS metilációs és demetilációs eltérések és azok klinikopatológiai paraméterekkel való összefüggése</i>	16
<i>IV.3.2. Az epigenetikai módosítók hatásmechanizmusa és potenciális terápiás alkalmazása hipofízis neuroendokrin daganatokban</i>	17
V. Eredeti megfigyelések, új megállapítások	19
VI. Köszönetnyilvánítás	21
VI. Értekezés alapjául szolgáló közlemények és tudományosmetriai adatok	23
VI.1. Saját közlemények	23
<i>VI.1.1. Az értekezés alapját képező, a PhD fokozat elnyerése után született közlemények</i>	23
<i>VI.1.2. Egyéb, a PhD fokozat elnyerése után született közlemények</i>	25
<i>VI.1.3. A PhD fokozat elnyerése előtt született közlemények</i>	29
VI.2. Tudományosmetriai adatok (MTMT2, 2024.05.19)	29

I. Bevezetés – Irodalmi háttér

Régóta ismert, hogy a daganatok kialakulásában a DNS szekvenciájának megváltozása („mutáció”) alapvető szereppel bír, így a tumorbiológiai kutatások kezdetben a daganatok genetikai alapjaira összpontosítottak. Az 1990-es éveket követően egyre nagyobb figyelem irányult arra a felismerésre, hogy az epigenetikai változások is kritikusak lehetnek a tumorigenezisben, és daganatok nemcsak elromlott funkciójú gének, hanem kóros génexpresszió következtében, a szervezet homeosztázisát szabályozó komplex hálózatok működése zavara miatt is kialakulhatnak. Az a felismerés, hogy különböző szabályozási útvonalak számos daganattípusban érintettek kulcsfontosságú koncepció, amelyet elsőként Hanahan és Weinberg fogalmazott meg 2011-ben. Az általuk ismertetett daganatos jellemzők – „cancer hallmarks” – azóta is bővülnek, 2022-ben már 14 olyan tumor sejtek által megszerzett funkcionális jellemzőt foglaltak össze, amelyek elengedhetetlenek a rosszindulatú daganatok kialakulásához. Ezek a folyamatok teszik lehetővé a normál/egészséges állapotból a neoplasztikus/növekedési állapotba való transzformációt. Ezek között a tulajdonságok között szerepel immár az epigenetikai eltérések jelenléte, amely komplex szabályozó mechanizmusként hatással van az összes többi daganatjellemzőre is. Az utóbbi években számos összefoglaló közlemény jelenik meg a daganatok epigenetikai eltéréseiről, amelyek az utóbbi időben már, mint terápiás célpontok is előtérbe kerültek. Az epigenetikai változások ellentétben pl. a DNS mutációival, dinamikusan változnak, így egyfelől ezt a daganatos sejtek adaptív mechanizmusként használják ki, de ugyanennek köszönhetően kiváló terápiás célpontok is egyben, hiszen potenciálisan reverzibilisek és egy sikeres epigenetikai terápiával visszaállítható a sejtek normál működése.

Az újgenerációs szekvenálás és a multiomikai elemzések terén elért közelmúltbeli eredmények rámutattak, hogy a jelátviteli útvonalak szorosan összefonódnak, és olyan komplex hálózatokat alkotnak, amelyek teljes feltérképezése pontosabb célzott terápiák kialakítására használható. A daganatsejtek molekuláris változásai és a kapcsolódó jelátviteli útvonalak tették lehetővé olyan új daganatellenes „precíziós” terápiák felfedezését (pl. kis molekulájú inhibitorokal vagy monoklonális antitesteket alkalmazva az EGFR, VEGF vagy RET jelátvitel gátlására), amelyek napjaink legkorszerűbb kezelési formái.

Az epigenetikai mechanizmusokat négy fő kategóriába sorolhatjuk: i) DNS-metiláció, ii) kovalens és iii) nem kovalens hiszton módosulások, valamint iv) nem kódoló RNS-ek, beleértve a mikroRNS-ek (miRNS) általi szabályozási folyamatokat. Ezek a mechanizmusok együttesen szabályozzák a genom működését, a gének kifejeződését (génexpressziós mintázatot) a kromatin helyi szerkezeti dinamikájának megváltoztatásával. A DNS-metilációja és a hiszton fehérjemódosulatok biztosítják a génexpressziós minták normál homeosztázisát, melyet a miRNS-ek által képviselt finomhangoló szabályozás (ún. „fine tuning”) tesz teljessé. Ezeknek a módosításoknak az összessége meghatároz egy epigenetikai tájképet (epigenetic „landscape”), amely minden fajra és szövettípusra, különböző fejlődési szakaszokra és betegségállapotokra, beleértve a daganatokat is, jellemző.

Munkámban a különböző szintű genetikai, genomikai (DNS, mRNS, miRNS) és fehérje szintű adatokat integrálva a miRNS-ek és a metiláció-demetiláció ciklus eltéréseit vizsgáltam különböző biológiai viselkedésű daganatokban. A világossejtes veserák, hepatocelluláris karcinóma és hipofízis neuroendokrin tumorok esetében a daganatok progressziójában és a terápiarezisztencia hátterében álló mechanizmusokat tártam fel. Ezt követően a funkcionális vizsgálatokkal beazonosított miRNS-eket elemeztem könnyen hozzáférhető (ún. non-invazív) biológiai mintákban (veserákos, hipofízis és hasnyálmirigy neuroendokrin daganatos betegek szérum, plazma és vizeletmintáiban), azok potenciális diagnosztikai alkalmazhatóságának felmérésére.

II. Célkitűzések

II.1. miRNS-ek általi szabályozó mechanizmusok feltárása különböző daganatokban

- II.1.1. A miRNS-ek és általuk befolyásolt mechanizmusok elemzése világossejtes veserák patogenezisében
- II.1.2. A miRNS-ek szerepének vizsgálata az antiangiogén terápiával szemben kialakult rezisztenciamechanizmusokban
- II.1.3. A szöveti miRNS-ek által regulált molekuláris folyamatok analízise hipofízis neuroendokrin tumorokban
- II.1.4. A glükokortikoid receptor-miRNS-Wnt szabályozás működésének vizsgálata hormonérzékeny daganatokban

II.2. miRNS-ek, mint potenciális extracelluláris biomarkerek vizsgálata

- II.2.1. Vizelet exoszomális miRNS-ek azonosítása, mint diagnosztikus biomarkerek és parakrin mediátorok világossejtes veserákban
- II.2.2. A keringő (plazma és exoszomális) miRNS-ek mint potenciális tumormarkerek elemzése hipofízis neuroendokrin tumorokban
- II.2.3. Hagyományos tumormarker diagnosztikai pontosságának növelése keringő miRNS-ek segítségével metasztatikus hasnyálmirigy neuroendokrin tumorokban

II.3. A metiláció-demetiláció, mint epigenetikai módosító mechanizmus vizsgálata hipofízis neuroendokrin tumorok viselkedésében

- II.3.1. A DNS metilációs és demetilációs eltérések és azok klinikopatológiai paraméterekkel való összefüggéseinek vizsgálata hipofízis neuroendokrin tumorokban
- II.3.2. Az epigenetikai módosítók hatásmechanizmusa és potenciális terápiás alkalmazása hipofízis neuroendokrin tumorokban

III. Módszerek

III.1. Betegminták

A kísérletek során összesen 1260 humán mintát elemeztem, világossejtes veserák, hipofízis neuroendokrin tumor (PitNET) daganatszöveteket és folyadékbiopsziás mintákat, kiegészítve hasnyálmirigy neuroendokrin tumorról (pNET) és feokromocitómával (PPGL) rendelkező betegek szérummintáival az alábbiak szerint:

1. táblázat. Felhasznált kísérletes mintaszámok és mintatípusok

*: Egészséges kontrol (n=51) és benignus veseeltérés (n=25)

Minta típus:	FF	FFPE	Plazma	Szérum	Vizelet	PBMC
ccRCC	23	508	-	-	108	-
Kontrol (veseszövet*/vizelet)	23	85	-	-	76*	-
NF-PitNET	102	62	121	-	-	18
GH-PitNET	47	9	28	-	-	12
Plurihormonális PitNET	10	-	-	-	-	-
Hipofízis onkocitóma		7	-	-	-	-
Kontrol (hipofízis szövet/plazma/PBMC)	10	11	2	-	-	2
pNET	-	-	-	25	-	-
PPGL	-	-	-	20	-	-
Kontrol (szérum, egészséges személyektől)	-	-	-	29	-	-
Összesen:	215	682	151	74	108	30

ccRCC: világossejtes veserák; NF-PitNET: nem-funkcionáló hipofízis neuroendokrin tumor; GH-PitNET: növekedési hormont termelő hipofízis neuroendokrin tumor; pNET: hasnyálmirigy neuroendokrin tumor; PPGL: feokromocitóma-paraganglióma; FF: friss fagyasztott; FFPE: formalin-fixált paraffinba ágyazott; PBMC: perifériás vérből izolált mononukleáris sejt

A vizsgálatainkat minden esetben az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága, valamint a Nemzeti Népegészségügyi Központ hagyta jóvá, a mintákat az összes beteg és kontroll személy írásos beleegyezését követően nyertük (ETT-TUKEB 0618/15 és 4457/2012/EKU; Nemzeti Népegészségügyi Központ NPHC: 41189-7/2018/EÜIG; 67/PI/2012).

A kísérletes mintáinkat *in silico* adatokkal egészítettük ki a The Cancer Genome Atlas vagy az NCBI Gene Expression Omnibus adatbázisból:

- A ccRCC vizsgálatoknál összesen 1562 daganatszövet és 524 egészséges veseszövet gén és miRNS expressziós adatait elemeztem újra kiegészítve túlélési adatokkal.
- A PitNET minták jellemzéséhez összesen 289 PitNET és 37 egészséges kontrol hipofízis, valamint 57 glükokortikoid expozíciónak kitett szövet (csont, mellékvesekéreg, szinoviális fibroblaszt, zsírszövet, epidermális keratinocita, hipokampusz, hipotalamusz) és ezeknek megfelelő 82 kontroll minta nagyátersztőképességű (transzkriptom, protein és komparatív genomhibridizációs array) vizsgálatának adatait elemeztük újra és összesítettük az NCBI Gene Expression Omnibus adatbázisból.

- miRNS profil elemzéshez 14 neuroendokrin tumor (NET), 5 PPGL, 4 mellékvesekéregkarcinóma (ACC), 25 pajzsmirigydagánat, 163 PitNET, 244 pNET és 65 környező egészséges kontrolszövet, valamint 217 feokromocitóma szövet miRNS profilját vizsgáló tanulmány adatai kerültek re-analízisre.

III.2. Molekuláris genetikai módszerek

A DNS és különböző RNS frakciók kivonását kereskedelmi forgalomban kapható reagens készletekkel végeztük. Exoszóma preparáláshoz hagyományos kitéket és ultracentrifugálást alkalmaztunk, a validálást tunable resistive pulse sensing (TRPS) módszerrel, elektronmikroszkópiával és áramlási citometriával végeztük. Exoszómális RNS jelöléshez egyszálú RNS kötő festéket használtunk.

Az individuális gének és miRNS-ek expressziójának mérése reverz transzkripciót követő kvantitatív PCR-rel történt egyedi tervezésű primerek és SyBR Green master mix, vagy TaqMan assay-k segítségével.

DNS szekvenálást hagyományos Sanger módszerrel, mitokondriális DNS esetében újgenerációs szekvenálással végeztük.

A gén és expressziós profil meghatározásához, microarray, TaqMan array és újgenerációs szekvenálási platformot alkalmaztunk.

III.3. Alkalmazott sejtvonalak, géntechnológiai és nukleinsav beviteli módszerek, *in vitro* funkcionális vizsgálatok és *in vivo* állatkísérletes módszerek

Az *in vitro* vizsgálatainkban 8 különféle (világossejtes veserák, endothél, hipofízis neuroendokrin tumor, feokromocitóma és mellékvesekéreg karcinóma) sejtvonalat használtunk. A kezelésekhöz szunitinibet, acetil-szalicilsavat (Aszpirin, ASA), YM155-t (survivin inhibitor), TRAIL-t (human recombinant tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) és decitabint használtunk.

Hagyományos klónozással promoter, 3'UTR és expressziós vektorokat készítettünk: *Birc5*(survivin)-pcDNA3.1; *ACO2*(Aconitáz 2)-3'UTR-pGL3; *Pttg1*-5'UTR-pGL3. A plazmid, siRNS és miRNS transzfekcióhoz liposzóma alapú reagenseket alkalmaztunk GFP (green fluorescent protein)-tartalmú plazmid vagy fluorescens oligo transzfekciós kontrollak mellett. Az RNS-ek sejtek közötti átvitelét exoszóma transzferrel vizsgáltuk. A promoter aktivitás és génexpressziós hatás mérésére kettős luciferáz assay-t használtunk renilla luciferáz kontrollal.

A kezeléseket és transzfekció hatásait többféle viabilitás, proliferációs, apoptózis és nekrozis assay-vel, valamint migrációs és inváziós tesztekkel mértük.

Az *in vivo* xenograft kísérletekhez SCID és NSG egerekbe oltottunk GH3 és RC-4 B/C, 786O sejteket oltottunk szubkután és Hep3B sejteket ortotopikusan.

Fehérjeszintű vizsgálatokhoz hagyományos western blot módszert és szöveti microarray blokkokat használtunk immunhisztokémiai festésekkel.

A metiláció-demetiláció ciklus elemzéséhez az 5-metilcitozin és 5-hidroximetilcitozin szintek meghatározását HPLC-MS/MS technikával végeztük. A szteroidhormon mérésekhez szintén HPLC-MS/MS módszert alkalmaztunk.

III.4. Bioinformatikai és statisztikai analízis

A microarray adatok analíziséhez a Genespring GX 12 és 14.9 szoftvert (Agilent Technologies) alkalmaztunk.

A szövetspecifikus miRNS target predikcióhoz hét különböző targetpredikciós algoritmust használva egy többlépcsős szűrési eljárást alkalmaztunk.

A géntonológia, útvonal- és hálózatelemzéshez génkészlet dúsulási analízist (GSEA, gene set enrichment analysis) végezve a DAVID Bioinformatics Resources 6.7 és 6.8, Ingenuity Knowledge Base, a ToPPFun, Panther Classification System és a Generic Gene Ontology (GO) Term Mapper, STRING szoftvereket és adatbázisokat használtuk. A hierarchikus hálózatelemzéshez vertex sort algoritmust alkalmaztunk. A transzkriptomikai szabályozási összefüggéseket a TRRUST és a TFblast adatbázisból nyertük. A hálózatokat a Cytoscape 3.1.0. szoftver segítségével vizualizáltuk, a csomópontok színét és méretét a csomópontok grádusához, az élek színét és méretét pedig az élek közötti távolsághoz rendeltük.

A statisztikai elemzéshez a STATISTICA 7.0 (StatSoft, TIBCO Software) és a GraphPad Prism 6, és 6.02 programot (GraphPad Software Inc.) alkalmaztunk a következő tesztekkel: t-próba, Mann-Whitney, Wilcoxon rank sum teszt, varianciaanalízis (ANOVA), Pearson's vagy Spearman rank korreláció, hierarchikus klaszterelemzést euklideszi távolság vagy Kendall-Tau módszerrel, t-distributed stochastic neighbor embedding (t-SNE) analízis dimenzióredukciós algoritmusként, ROC (receiver operating characteristic) analízis, bináris logisztikus regressziós elemzés, 2x2 kontingencia tábla és Fisher egzakt teszt, Kaplan-Meier-túlélési analízis log-rank teszttel, hazard ráta (hazard ratio, HR) meghatározása Cox proporcionális hazard regressziós modellel.

IV. Eredmények és Megbeszélés

IV.1. Epigenetikai eltérésekhez kötődő mechanizmusok és jelátviteli zavarok

IV.1.1. A miRNS-ek és általuk befolyásolt mechanizmusok világossejtes veserák patogenezisében: aril-hidrokarbon receptor (AHR) jelátvitel, sejtproliferáció, migráció, invázió

Egy átfogó integratív elemzést végeztünk 28 publikációból összeállított, valamint nagy, nyilvánosan elérhető adathalmazok alapján. Géninterakciós hálózatot építettünk, amely 593 ccRCC és 389 normál veseminta 3 szintű (mRNS-, miRNS- és fehérje-expressziós profil) nagy áteresztőképességű vizsgálatok eredményén alapult. Validálásként saját minta-kohorszokat alkalmaztunk.

Kimutattuk, hogy az *AHR* (aril-hidrokarbon receptor) jelátvitel megváltozik ezekben a daganatokban. Az *AHR* aktivációja, amely többek között az ún. xenometabolizmusban vesz részt érzékelő receptorként, közvetíti a környezeti kémiai és genotoxikus ingereket a sejt számára. Vizsgálatunk alapján ccRCC szövetek fokozott *AHR* fehérje kifejeződése, legalább részben, a csökkent expressziójú miR-124-3p-nek köszönhető. Az *AHR* diagnosztikai és prognosztikai jelentőségét is bizonyítottuk több, független kohorszban.

Azonosítottuk a legfontosabb szereppel bíró tumorszuppresszor miRNS-eket a ccRCC patogenezisében. Ezek közül kiemelkedik a miR124-3p, amely alacsony expressziója összefüggött a betegek rosszabb betegségmentes és teljes túlélésével. Emellett a miR-124-3p tendenciaszerűen alacsonyabb expressziót mutatott a metasztázisokban, a primer tumorokhoz képest. A miR-124-3p tumorszuppresszor szerepét funkcionális vizsgálataink eredményei is megerősítették, melyekben igazoltuk a tumorsejtek migrációjára és inváziójára kifejtett hatásait.

Elsőként írtuk le veserákban a Caveolin 1 (*CAVI*) és Flottilin 1 (*FLOT1*) géneket, mint a miR-124-3p célmolekuláit. Kimutattuk, hogy ezek a fehérjék nagyobb mennyiségben vannak jelen a daganatokban a normál szövetekhez képest, valamint, hogy a magasabb *CAVI* és *FLOT1* expresszióval rendelkező betegek rosszabb teljes túlélést mutatnak, amely fordított korrelációban áll a miR-124-3p túlélésre gyakorolt hatásával. Funkcionális eredményeink bizonyították, hogy mind a Caveolin 1 (*CAVI*), mind a Flottilin 1 (*FLOT1*) részt vesz a sejtmigrációban és invázióban, ami megmagyarázza onkogén szerepüket a tumoros szövetekben.

IV.1.2. A miRNS-ek szerepének vizsgálata az antiangiogén terápiával szemben kialakult rezisztenciamechanizmusokban: epitheliális-mezenchimális átmenet és érinorporáció

A *szunitinib*-kezelésre kialakuló rezisztencia az áttétes ccRCC kezelésében nehezen áthidalható gondot jelent. A betegekben kialakuló drogrezisztencia hátterében álló mechanizmusok feltárása céljából *in vitro* és *in vivo* rezisztenciamodellt hoztunk létre. A kontroll, szenzitív és rezisztens daganatokat immunhisztokémiával és komplex transzkriptomikai (miRNS & mRNS szekvenálás) módszerekkel karakterizáltuk. Ezt követően funkcionális vizsgálatokkal miRNS target validálást

végeztünk, végül igazoltuk a miRNS-mRNS párok funkcióját a tumorsejtek migrációjában és inváziójában.

A génextpressziós adatok a szunitinib rezisztens daganatokban a sejt migrációval, az epiteliális-mezenchimális átmenetet (EMT) szabályozó útvonalak aktivációjára és az embrionális őssejtekre jellemző molekuláris eltérésekre utalt. A rezisztencia hátterében a PAX8 (Paired Box 8) csökkent expresszióját is kimutattuk. Ez a transzkripció faktor az embrionális vese fejlődéséhez nélkülözhetetlen, részt vesz az L1-CAM (L1 Cell Adhesion Molecule) adhézións molekula szabályozásában is, amely egyben az ccRCC fontos terápiás és prognosztikai fehérjeje is. Két csökkent expressziójú miRNS-t azonosítottunk a rezisztencia markereiként: a miR-663a-t és miR-1-t. Funkcionális vizsgálatokkal igazoltuk, hogy szabályozzák az *MDGAI* és *FRASI* gének kifejeződését, amelyeken keresztül fokozott sejt motilitás és csökkent sejt adhézións valósul meg.

A szunitinib rezisztencia hátterében nem tudtuk kimutatni az ún. angiogenezis rebound-ot (visszacsapást), mivel a szunitinib továbbra is hatással volt a növekedési faktor receptorokra a rezisztens tumorokban is. Az angiogenezis újra-aktivációja helyett a tumorsejtek a fenti molekuláris eltérések következtében fokozott migrációs potenciállal rendelkező fenotípust vettek fel, melyek a rezisztens tumorsejtek érinckorporációjához (ún. vessel co-option) vezettek.

A szunitinib mellett, egy másik angiogenezisgátló gyógyszerrel, a **szorafenibbel szemben kialakuló rezisztencia** okait is vizsgáltuk. A szunitinib rezisztenciavizsgálathoz hasonló kísérletet végeztünk: *in vivo* ortotopikus hepatocelluláris karcinóma xenograft modellt hoztunk létre, RNS és miRNS szekvenálást követően eredményeinket immunhisztokémiai módszerrel validáltuk.

Szöveti vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a szorafenib kezelés alatt a daganatok nem képesek érújdonképződésre még a gyógyszerrezisztencia állapotában sem, hasonlóan a szunitinib rezisztens daganatokhoz. Számos EMT-vel kapcsolatos gén expressziójának megváltozását ebben a modellben is kimutattuk, mely a rezisztens tumorokban a mezenchimális és pro-EMT markerek (pl. VIM, ZEB1 és ZEB2) fokozott kifejeződésében nyilvánult meg a kontroll vagy szorafenib érzékeny tumorokhoz képest. A tumorsejtek EMT-szerű molekuláris és fenotipikus változásokon mentek keresztül, amelyek lehetővé tették számukra, hogy infiltrálják a környező szöveteket, és további, a már meglévő parenchimális ereket keressenek (érbefogás vagy érinckorporáció). A migrációs fenotípus molekuláris hátterében álló EMT-szerű folyamatok szabályozásában a miRNS-ek a szorafenib rezisztencia esetében is szerepet kaptak.

Munkánkban elsőként írtuk le az érinckorporációt, mint adaptív mechanizmust a világossejtes veserák szunitinib és a hepatocelluláris karcinóma szorafenib rezisztenciájának hátterében. Morfológiai, immunhisztokémiai és molekuláris elemzésekkel bizonyítottuk, hogy a migrációs fenotípusra való áttérés szerepet játszik a rezisztenciában, és hogy a rezisztens daganatok agresszívebb, metasztatikus potenciállal rendelkező fenotípust szereznek.

IV.1.3. A szöveti miRNS-ek sejtciklusban és mitokondriális funkcióban betöltött szerepének analízise hipofízis neuroendokrin tumorokban

Számos tanulmány igazolta, hogy a sejtciklus diszregulációja szerepet játszik a PitNET daganatok patogenezisében, azonban ezek a vizsgálatok elsősorban a G1/S átmenetre fókuszáltak, és a G2/M átmenet szabályozásának szerepét munkánkat megelőzően nem vizsgálták. Korábbi eredményeim, melyben a WEE1 kináz posztttranszkripcionális, miRNS-ek általi szabályozásának jelentőségét írtam le, volt az első közlés ebben a témában. PhD munkámat folytatva végeztük el a G2/M átmenet tagjainak komprehenzív jellemzését, mely a sejtciklus G2/M átmenetének felgyorsulását azonosította, melyet a mitózist elősegítő gének emelkedett expressziója (chromosomal passenger complex (CPC) members *CDC8A* (Borealin), *BIRC5* (Survivin) and *AURKB*)) kísért. A *CDC25A* foszfatáz részt vesz a G1/S átmenetben is, fő feladata azonban a CDK1-ciklin B komplex defoszforilációja (aktivációja), ezáltal elősegíti a sejtciklus G2 és M fázisok közötti átlépést. Az NF-PitNET daganatokban emelkedett *CDC25A*, *CDC25C* és *CDK1* fehérje szinteket detektáltunk. DNS kópiaszám, mRNS, fehérje és transzkripció faktor analízisek eredményeként azonosítottuk a *CDC25A*-t célzó miRNS-eket, mint kóroki faktorokat ennek hátterében. A *CDK1*-t (miR-410 és a miR-24) és *CDC25A*-t (miR-424-et és miR-503) szabályozó miRNS-ek expressziója közül a miR-424-et és miR-503 fordítottan korrelált a tumormérettel. A *WEE1*, a *CDC25A* és *CDK1* miRNS-ek általi regulációját és szerepét elsőként írtuk le PitNET daganatokban.

A hipofízis onkocitóma az agyalapi mirigydaganatok rendkívül ritka, hátsó lebezyből (neurohipofízisből) kiinduló formája, mely ritkaságnak köszönhetően a patogenezisééről rendkívül kevés információ áll rendelkezésre. Ebben a tumortípusban elsőként vizsgáltuk a miRNS-expressziós profilt, és komplex bioinformatikai megközelítéssel, valamint *in vitro* funkcionális tesztekkel bizonyítottuk a miRNS-ek szerepét e ritka tumortípus kialakulásának hátterében.

A miRNS profil karakterizálás alkalmával a daganatokban szignifikánsan alacsonyabb globális miRNS expresszió volt kimutatható a kontroll szövetekhez képest, melynek hátterében csökkent DROSHA mRNS és fehérje mennyiséget azonosítottunk. A miRNS és transzkriptom eltérések útvonal és génontológia vizsgálatával, valamint funkcionális annotációs klaszterezéssel egy metabolizmussal és egy mitokondriumokkal kapcsolatos, miRNS-ek által szabályozott géncsoportot azonosítottunk.

A metabolikus útvonalak és az hipofízis onkocitómák korábban ismert patogenezisének figyelembevételével választottuk ki a mitokondriális Aconitáz 2 (*ACO2*) enzimet további vizsgálatra, mely mindkét hálózatunkban szerepelt. Az *ACO2* szignifikánsan magasabb expressziót mutatott a hipofízis onkocitómákban a normál szövethez képest. Az *ACO2*-t célzó két miRNS, a miR-744-5p és a miR-127-3p, jelentősen csökkent kifejeződése volt detektálható a daganatokban. A két miRNS funkciójának *in vitro* vizsgálata során a miR-744-5p hatására szignifikánsan csökkent luciferáz aktivitást észleltünk a kontrol miRNS-hez képest, nem így a miR-127-3p transzfekció esetén. Emellett azonban mindkét miRNS szintjének visszaállítása csökkent sejtproliferációt eredményezett.

Az hipofízis onkocitómákban downregulált miRNS-ek 40%-a a 14q32 régióban kódolt. Ezen miRNS funkcionális analíziséhez 70, endokrin daganatszöveten elvégzett, nagyáteresztőképességű miRNS expressziós mérést vizsgáló tanulmány adatait újraelmeztük és szintetizáltuk, majd bioinformatikai elemzésnek vetettük alá. A PitNET daganatokat, a papilláris pajzsmirigyrákot, a feokromocitómát és a mellékvesekéregrák egy sajátos alcsoportját a 14q32 klaszter által kódolt miRNS-ek csökkent expressziója jellemzi. Míg a hasnyálmirigy neuroendokrin tumorok, a mellékvesekéregrák többsége és a medulláris pajzsmirigyrákok ettől eltérően a 14q32 miRNS-eket fokozottan expresszálják. A feokromocitómában és a növekedési hormont termelő hipofízis neuroendokrin tumorokban azonban a 14q32 miRNS-klaszter tagjainak fokozott és csökkent expressziója egyaránt megfigyelhető. A 14q32 miRNS-ek funkcionális hatásának vizsgálatában feltártuk az érintett mechanizmusokat, amelyek közül az invazív viselkedés és metasztázis képésben is érintett TGF β , Ras és ErbB jelátvitel emelkedett ki.

IV.1.4. A glükokortikoid receptor-miRNS-Wnt szabályozás működésének vizsgálata hormonérzékeny daganatokban

A Wnt jelátvitel, amely amellet, hogy miRNS-ek általi szabályozásának szerepe van korábbi eredményeink alapján a daganatok angiogenezis gátlókkal szemben kialakított rezisztenciában, részt vesz a sejtproliferáció és differenciálódás, valamint tumorigenezis folyamatokban is.

Kísérletünkben három modellt alkalmaztunk a miRNS profilalkotás céljából. Vizsgáltuk a miRNS-expressziós mintázat változását a hormonálisan aktív Cushing-szindrómás betegekből nyert kortizol termelő mellékvesekéreg daganatokban a normál mellékveseszövetekhez képest. Elemeztük a miRNS-expresszió változását dexametazon-kezelés előtt és után szteroidtermelő mellékvesekéregrák (H295R) sejtekben és hormonálisan inaktív (hormont nem termelő) HeLa sejtekben. Eredményeinket humán glükokortikoid termelő és glükokortikoid célszövetekből származó független adatszetten validáltuk. Mindhárom modellben relatív alacsony számú megváltozott expressziót mutató miRNS-t detektáltunk: 5, 6, illetve 8 miRNS a mellékvesekéreg daganat szövetekben és a két vizsgált sejtvonalban). A kísérletek között csak egyetlen miRNS megváltozott expressziója volt közös: a miR-95-3p a kortizoltermelő daganatokban és HeLa sejtekben. A csekély miRNS eltérés ellenére a miRNS-ek által szabályozott jelátviteli útvonalak jelentős mértékben (19,5%-ban) átfedtek. Ezek között a legjelentősebbnek a Wnt, a MAPK és a TGF β jelátvitel adódott.

Eredményeink alapján a glükokortikoid termelő mellékvesekéreg daganatokban is valamelyest megmarad a glükokortikoidok visszacsatoló hatása a miRNS expresszióra, ami ennek következtében befolyásolja többek között a Wnt-szignalizációt is. A glükokortikoid érzékeny szöveteken (Cushing-betegekből származó csontszövet, valamint glükokortikoid hatás alatt álló primer csont-, szinoviális fibroblaszt-, szubkután és omentális zsírszövet, bőr és agysejtek) a glükokortikoidok által szabályozott

transzkriptom arány a szövettípusoktól függött. Mivel a Wnt jelátvitelre összpontosítottunk, három megközelítéssel vizsgáltuk a teljes transzkriptom változásaiban való részvételét: (i) globális génexpressziós profil génkészlet-dúsulási elemzés, ii) szűkített, legalább 6 különböző tanulmányban közösen megváltozott génprofil elemzés és iii) a Wnt-útvonal célzott analízis. Minden megközelítésben a Wnt-szignalizáció szignifikáns változását mutattuk ki glükokortikoid hatásra és emellett számos olyan miRNS-t azonosítottunk, amely ebben az útvonalban szerepet játszik. Bár a különböző modellekben a miRNS profil változása sejt/szövetspecifitást mutatott, az általuk szabályozott funkciók redundánsak voltak, köztük első helyen a Wnt jelátvitellel.

IV.2. miRNS-ek, mint potenciális extracelluláris biomarkerek vizsgálata

IV.2.1. Vizelet exoszomális miRNS-ek azonosítása, mint diagnosztikus biomarkerek és parakrin mediátorok világossejtes veserákban

A világossejtes vesekarcinóma (ccRCC) diagnózisának megerősítésére az invazív biopszián kívül jelenleg nincs más eszköz, ezért fontos klinikai és kutatási kérdés, hogy a vizelet miRNS-ek biomarkerként szolgálhatnak-e a ccRCC diagnózisának megerősítésére. Megállapítottuk, hogy a vizeletből izolált RNS frakcióban az exoszomális miRNS-ek specifikusabb markerek a “sejtmentes” miRNS-ekhez képest.

A vizelet exoszóma miR-126-3p és miR-449a kombinációja képes volt különbséget tenni a *normál egyének és a ccRCC-ben szenvedő betegek* között. Ez megnyitja annak lehetőségét, hogy a vizelet miRNS-eket noninvazív biomarkerként használjuk ccRCC-ben, és hogy a vizelet miRNS-vizsgálat akár az invazív biopsziát is helyettesítse a jövőben. A jelenlegi érzékenység mellett a betegek mintegy ~85%-ánál megspórolható az invazív biopszia szükségessége.

Adataink alapján a miRNS-mintázat a vizeletben nemcsak a *nagy*, hanem a *kis méretű daganatok* (≤ 4 cm, small renal mass – SRM) kimutatására és elkülönítésére is alkalmas. Specifikus miRNS kombinációkkal képesek voltunk elkülöníteni a jóindulatú és a kisméretű, de rosszindulatú daganattal rendelkező betegek vizeletmintáit, amely bár további validálásra vár, nagyban segítheti a korai intervenciót a rosszindulatú daganatok esetében. A miR-126-3p, miR-34b-5p, miR-150-5p, miR-449a és miR-486-5p kombinációi adták a legjobb diagnosztikus erőt.

Tanulmányunk az első, amely kimutatta az exoszomális miRNS-ek potenciális szerepét a sejt-kommunikációban RCC-ben, melyeket a veseráksejtek szekretáltak és mind a primer, az áttétes veseráksejtek, valamint az endotél sejtek is internalizáltak. Ezen miRNS-ek által regulált gének *in silico* vizsgálataink alapján szerepet játszhatnak a sejt-ciklusban, a tumorigenezisben és az angiogenezisben. A szakirodalom szerint a szekretált exoszómáknak anti- és pro-tumorigén szerepe lehet azért, hogy immunológiai vagy immunszuppresszív reakciókat indukálnak, apoptózist indukálnak, elősegítik a tumor invázióját és metasztázisát, vagy támogatják a túlélést és növekedést.

Összességében, bizonyítékot szolgáltatunk a vizelet miRNS-ek potenciális hasznosságának alátámasztására a ccRCC, különösen a kis méretű daganatok potenciális diagnosztikai eszközeként. Igazoltuk, hogy a miRNS-ek közvetíthetik a sejt-sejt kommunikációt veserákban a tumorsejtek és egyéb sejtek között is.

IV.2.2. A keringő (plazma és exoszómális) miRNS-ek mint potenciális tumormarkerek elemzése hipofízis neuroendokrin tumorokban

MiRNS profil szekvenálást végeztünk 36 párosított plazmamintán (10-10 FSH/LH+, 4-4 GH-termelő (GH) és 4-4 hormon-immunonegatív (HN) PitNET-tel rendelkező páciensekből), amelyeket a transzsfenoidális hipofízisműtét előtt és 3 hónappal azt követően nyertünk. Az PitNET csoportokban a plazma globális miRNS expresszió majdnem a fele volt az egészséges egyének plazmamintáiban detektáltakhoz képest ($2,3 \times 10^6$ vs. $1,3 \times 10^6$; $p=0,0392$). 29 miRNS expressziója a preoperatív plazmamintákban képes volt megkülönböztetni a különböző PitNET szövettani típusaival rendelkező betegeket a normál plazmamintáktól. 15 olyan plazma miRNS-t azonosítottunk, amelyek expressziója a különböző PitNET típusok között eltérő volt, valamint 14 olyan miRNS-t, amelyek az egészséges plazmában megváltozott expressziót mutattak a PitNET plazmamintákhoz képest.

Emellett elsőként vizsgáltuk és írtuk le ezekre a betegcsoportokra jellemző isomiR eltéréseket, melyek szintén képesek voltak elkülöníteni a különböző csoportokat.

Preoperatív, korai (1-3 nap) és késői (3 hónap) posztoperatív plazmaminták vizsgálatával azonosítottuk a miR-143-3p-t, amely a gondotróp nem-funkcionális PitNET daganatok biomarkere lehet. Elemzésünk kimutatta, hogy a miR-143-3p szignifikánsan nagyobb mennyiségben van jelen a preoperatív FSH/LH+ PitNET daganattal rendelkezők plazmamintáikban, akár a késői posztoperatív párujukhoz, akár a preoperatív HN mintákhoz képest. A miR-143-3p csökkenése az FSH/LH+ PitNET betegekre volt jellemző, függetlenül a daganat eltávolításának kiterjedésétől, és nem változott a plurihormonális, GH-termelő és hormon negatív SF1+ gonadotróp PitNET betegek plazmájában, függetlenül a recidív/reziduális státusztól.

Szintén igazoltuk, hogy a miR-143-3p a keringésben nem exoszómába zárva, hanem a legnagyobb valószínűség szerint fehérjéhez kötött módon van jelen.

A plazma potenciális hipofízis eredetű miRNS-einek meghatározásához a normál hipofízis és PitNET szövetek között eltérően expresszálódó miRNS-eket vetettünk össze a műtét előtti és utáni plazma- és normál mintáinkkal. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a PitNET szövetekben eltérően expresszálódó miRNS-ek rendkívül alacsony mennyiségben vannak jelen a plazmában, így biomakerként való alkalmazásuk kihívást jelent. Másrészt a műtét előtti és utáni plazmamintákban

eltérően expresszáldó miRNS-ek nem mutattak eltérő expressziót a PitNET szövetekben, ami felveti, hogy ezek a miRNS-ek nem közvetlenül az PitNET daganatokból származnak.

IV.2.3. A diagnosztikus pontosság növelése keringő miRNS-ek segítségével metasztatikus hasnyálmirigy neuroendokrin tumorokban

A kromogranin A (CgA) a neuroendokrin tumorok (NET) legszélesebb körben elfogadott biomarkere, de diagnosztikai pontossága függ a tumor típusától és a protonpumpagátlók (proton pump inhibitor, PPI) használatától. Ezért megvizsgáltuk a keringő miRNS-ek diagnosztikus értékét a CgA mellett hasnyálmirigy neuroendokrin tumoros betegekben (pNET). Emelkedett CgA-val járó PPGL betegek és egészséges egyének szérumban mintáit analizáltuk az azonosított miRNS-ek diagnosztikai hasznosságának tanulmányozásához. Összesen 74 szérumban gyűjtöttünk pNET-ben (n=25, nem funkcionáló), feokromocitómában/paragangliómában (PPGL, n=20) szenvedő betegektől, egészséges, normális CgA-val rendelkező személyektől (n=29), beleértve 5 egészséges személy 10 mintáját, aktuális PPI-kezelés előtt és azt követően.

A szérumban sejtszennyeződésének kizárását követően a miRNS profilt meghatározva, globálisan csökkent miRNS expressziót detektáltunk a betegmintákban a kontrollokhoz képest. 33 miRNS különböztette meg a pNET/PPGL betegeket a normál kontrolloktól, függetlenül a PPI-kezeléstől. Ezek közül 6 csökkent és 1 emelkedett expresszióval rendelkező miRNS-t választottunk ki további validálásra kiterjesztett mintaszetten.

Azonosítottuk a CgA-val, a tumor grádussal, valamint a betegségkötő csírvonalas genetikai variáns hordozással korreláló miRNS-eket.

A miRNS-ek kombinációira, valamint a CgA és a miRNS-ek kombinációira bináris logisztikus regressziós modelleket hoztunk létre. Összesen 6 miRNS-t (let-7b-5p, let-7i-5p, miR-143-3p, miR-30d-5p, miR-451a és miR-486-5p) vizsgáltunk egyedileg és kombinációkban. A pNET-csoportban a CgA-hoz képest a let-7b-5p, a miR-30d-5p, a miR-451a és a miR-486-5p a ROC-analízisben jobb diszkriminációt eredményezett a kontroll személyekhez képest függetlenül a PPI kezeléstől.

Klinikailag a legnagyobb kihívást a normál szérumban CgA-szinttel (<100 ng/ml) rendelkező pNET betegek diagnosztizálása jelenti. A CgA és 4 miRNS kombinációja azonban ezt a két csoportot is képes volt elkülöníteni, magas hatékonysággal (AUC: 0,904, szenzitivitás: 66,6%, specificitás: 96,5%).

A pNET-ben a szérumban kapott eredményeinket a szöveti miRNS-expresszió-változással összevetve 9 miRNS a pNET-ben és 3 miRNS a PPGL-ben mind a szövetekben, mind a szérumban eltérően expresszáldott. Ezek közül csak a miR-203a-3p volt mind a pNET-szövetben, mind a szérumban felülreprezentált. PPGL-ben a miR-16-5p és a miR-451a, mint feltételezett tumorszupresszor

miRNS-ek mind a szövetekben, mind a szérumban csökkent mennyiségben voltak kimutathatók, amely felveti esetleges daganatszöveti eredetüket.

IV.3. A metiláció-demetiláció, mint epigenetikai módosító mechanizmus vizsgálata hipofízis neuroendokrin tumorok viselkedésében

IV.3.1. A DNS metilációs és demetilációs eltérések és azok klinikopatológiai paraméterekkel való összefüggése hipofízis neuroendokrin tumorokban

Korábban a PitNET daganatokban a teljes genom metilációt olyan nagyáteresztőképességű metilációs vizsgálatokkal elemezték, amelyek "csak" a gének promótereinek bizonyos CpG-szigeteit célozták. Emellett ezek a módszerek nem képesek elkülöníteni a különböző citozin intermediereket, azokat egynek mérik, így a metiláció-demetiláció folyamatának elkülönítésére nem alkalmasak. Jelen munkánkban a teljes genomi DNS metilációs-demetilációs mértékét vizsgáltuk nagy teljesítményű folyadékromatográfiás tandem tömegspektrometriával (HPLC-MS/MS), amely érzékenysége mellett a különböző citozin intermedierek, mint például az 5-metilcitozin (5mC) és 5-hidroximetilcitozin (5hmC) megkülönböztetésére is képes.

Ezzel a módszerrel vizsgáltuk a PitNET daganatszövetek metilációs-demetilációs státuszát. Az 5hmC mennyiségét (és az 5hmC/5mC arányt) szignifikánsan magasabbnak találtuk a hormon-negatív (HN) PitNET-ekben az FSH/LH+ és GH+ tumorokhoz képest. A gonadotróp daganatok tekintetében az 5hmC (és az 5hmC/5mC) szintén emelkedett volt a HN-SF1+ daganatokban az FSH/LH+ tumorokhoz képest, melyek a gonadotróp vonal kevésbé differenciált állapotának tekinthetők. Emellett a magasabb proliferációs aktivitású PitNET daganatokban (a magasabb Ki-67 indexű mintákban) alacsonyabb 5hmC szintet (és a demetilációt jelző 5hmC/5mC arányt) észleltünk.

A sejtdifferenciálódás és a proliferáció két fontos folyamat, amelyek nagymértékben befolyásolják a DNS metilációs-demetilációs szintjét. A fejlődési folyamatokban az 5hmC-nek kulcsszerepe van, amely különbözik a 5mC szerepétől. Különösen a sejtek dedifferenciált állapotaiban dúsul az 5hmC a felnőtt szövetekhez képest. A sejtproliferáció vonatkozásában, az 5hmC csökkenését több olyan sejttípusban is megfigyelték, amelyek erősen proliferatívak a legkülönbözőbb daganattípusokban. Ennek háttérében kimutattuk a metiláció-demetiláció ciklusban részt vevő Tíz-tizenegy transzlokáz (TET) enzimek megváltozott expresszióját. A *TET2* és *TET3* gének és kofaktoruk az *UHRF2* expressziója szignifikánsan magasabb volt a magasabb proliferációs rátával rendelkező PitNET mintákban a kevésbé proliferatív tumorokhoz képest.

IV.3.2. Az epigenetikai módosítók hatásmechanizmusa és potenciális terápiás alkalmazása hipofízis neuroendokrin daganatokban

Eredményeink azt sugallják, hogy a metiláció megváltoztatása a PitNET-ek új terápiás megközelítése lehet. Ezért az FDA által jóváhagyott DNS-metiltranszferáz (DNMT) gátlóval, decitabinnal (5-aza-2'-deoxicitidin) kezeltünk PitNET daganat sejteket, amely mellett, hogy csökkenti az 5mC globális szintjét, a TET enzimek DNS-hez kötött frakciójának fokozása révén paradox módon az 5hmC növekedését is eredményezi. A decitabin kezelés hatására az 5mC szintje csökkent, az 5hmC szintje pedig nőtt mindkét PitNET sejtvonalban. Emellett a decitabin kezelés jelentősen visszaszorította a sejtek életképességét és a sejtproliferációt is.

Eredményeink alapján, azaz, hogy a PitNET daganatokban a DNS-demetiláció megváltozott, és korrelációt mutatott a proliferatív viselkedéssel és a differenciáltsági státusszal, valamint irodalmi adatok alapján, hogy az aszpirin epigenetikai hatást fejthet ki bizonyos daganatokban, az aszpirin kezelés komplex genomikai és epigenomikai következményeit vizsgáltuk a PitNET-ben, amelyre vonatkozóan korábban nem volt adatunk. Az aszpirin kezelést követően fokozott globális DNS-demetilációt figyeltünk meg hipofízis tumorsejtekben. Ezzel összhangban találtuk a DNS demetilációért felelős enzimek és kofaktoraik expresszióját (*Tet1*, *Tet2*, *Tet3* és *Uhrf2*). Érdekes módon a DNS metiláció és az azt szabályozó gének nem mutattak szignifikáns változást (*5mC*, *Dnmt1*, *Uhrf1*).

Transzkriptom szekvenálás rámutatott az ASA tumorellenes hatását szabályozó 10 legfontosabb génre (*Mad21l*, *Pcna*, *Ube2c*, *Mcm4*, *Chek2*, *Brcal*, *Smc4*, *Cdc45*, *Cdk2*, *Rbx1*), melyek a sejtproliferációt, a sejtosztódást, a DNS-károsodásra adott választ, valamint az ubiquitinációt szabályozzák. Ezenkívül a DNS-javításban és a genom stabilitásában szerepet játszó génextpressziós változásokat is azonosítottuk.

Az aszpirin (ASA) egy új hatásmechanizmusát írtuk le PitNET daganatokban. Igazoltuk, hogy az aszpirin (valamint a decitabin is) csökkentette a *Pttg1* promóter aktivitását és a *Pttg1* expresszióját. Emellett negatív korrelációt figyeltünk meg a *Pttg1* expresszió és 5hmC szint között, amely jelzi az aszpirin, a demetiláció és a *Pttg1* expresszió összefüggését. Ettől függetlenül az ASA hatása a p53 acetilációján keresztül fokozott p53 fehérje stabilitást és transzkripciós aktivitást eredményezett. A *Pttg1* gátolja a p53 aktivitást, mivel csökkenti a p53 fehérje stabilitását és elnyomja transzkripciós aktivitását. Az ASA általi globális demetiláció következtében szignifikáns transzkriptom változást találtunk, mely elsősorban sejtciklussal és proliferációval összefüggő géneket érintett, és melyet *in vitro* funkcionális vizsgálatokkal is megerősítettünk. Érdekes módon, emellett a PitNET sejtek migrációját is gátolta az aszpirin kísérleteinkben, melyről feltételezhető, hogy a *Pttg1* által szabályozott *Aurka* és *Aurkb* csökkent expressziójának köszönhető.

Ahogy az várható volt, a *Pttg1* fehérje által szabályozott gének is csökkent expressziót mutattak ASA kezelés hatására, amely szintén igazolja a *Pttg1* csökkent aktivitását. Az ASA által szabályozott

gének és a humán PitNET daganatokban diszregulált gének között nagy átfedést igazoltunk (20,15%), melynek alapján feltételezhetjük az aszpirin tumorgátló hatását ebben a daganattípusban.

A p53 mellett az ASA egy másik transzkripciós faktor, az E2f1 aktivitását is befolyásolta, amely kulcsfontosságú sejtciklus-szabályozó, és a G1/S átmeneten keresztül a sejtciklus progresszióját reguláló fehérjéket kódoló gének kifejeződését szabályozza. Ezt támogatták *in vitro* funkcionális eredményeink, köztük a Survivin csökkent expressziója és a sejtciklusanalízis. Géncsendesítéssel és kismolekula inhibitorral bizonyítottuk, hogy az aszpirin részben Survivin gátláson keresztül fejti ki daganatellenes hatását. Míg a Survivin gátlás a sejtciklus G2/M fázisában stoppot eredményezett, az ASA ettől függetlenül gátolta az S fázist is a CCNA2 és CDK2 fehérjéken keresztül. A human PitNET daganatokban emelkedett Survivin fehérje mennyiséget mutattuk ki az egészséges hipofízis szövetekhez képest, ami jelzi a Survivin jelentőségét ebben a daganattípusban és felveti szerepét, mint potenciális terápiás célpont.

Az epigenetikai terápiákra (ASA, decitabine és survivin inhibitor) tehát az agresszív, terápiareszisztens NF-PitNET-ek esetében, mint potenciális terápiás lehetőségekként tekinthetünk.

V. Eredeti megfigyelések, új megállapítások

miRNS-ek általi szabályozó mechanizmusok feltárása különböző daganatokban:

- Az általunk alkalmazott többszintű (DNS, mRNS-, miRNS- és fehérje), integratív bioinformatikai folyamat alkalmas volt új patomechanizmusok, valamint diagnosztikus és prognosztikus markerek azonosításához.
- Azonosítottuk a legfontosabb szereppel bíró tumorszuppresszor miRNS-eket világossejtes veserák patogenezisében, melyek közül a három központi funkciót ellátó miRNS (miR-124-3p, miR-200c-3p és miR-30a-5p) a tumor sejtek migrációját, s ezáltal a daganat progressziót szabályozza.
- Elsőként mutattunk rá az *AHR* tumorigenezisben betöltött szerepére világossejtes veserákban, melynek fokozott kifejeződése, legalább részben, a csökkent expressziójú miR-124-3p-nek köszönhető.
- Az *AHR* diagnosztikai és prognosztikai jelentőségét is bizonyítottuk több kohorszon.
- A miR-124-3p célmolekuláiként azonosítottuk a *CAVI* és *FLOT1* géneket, melyekről bizonyítottuk, hogy szerepük van a tumorsejtek migrációjában és inváziójában. Mind a miR-124-3p-t, mind a *CAVI*-t és *FLOT1*-t prognosztikai markerként is azonosítottuk világossejtes veserákban.
- Világossejtes veserák és hepatocelluláris karcinóma esetében elsőként írtuk le az erek koopciónát (érbefogást vagy érinkorporációt), mint rezisztenciamechanizmust az angiogenezis gátló szunitinib és szorafenib rezisztencia kialakulásának hátterében. Igazoltuk a daganatsejtek jellegzetes fenotípus váltását, mint adaptív mechanizmust, melyben a sejtmigráció központi szerepet tölt be.
- Világossejtes veserákban a szunitinib rezisztencia kialakulásában rámutattunk az *MDGA1* és *FRAS1* gének működésének miRNS-ek általi szabályozásának jelentőségére.
- Hipofízis neuroendokrin tumorokban igazoltuk a sejtciklus G2/M átmenetet szabályozó molekulák (*CDK1* és a *CDC25A*) és azok miRNS-ek általi szabályozásának szerepét a nem-funkcionáló daganatok patogenezisében.
- A hipofízis hátsó lebenyéből kiinduló onkocitómák esetében elsőként közöltük e ritka tumorokra jellemző globálisan csökkent miRNS expressziót és megváltozott miRNS expressziós mintázatot, mely részben a Droscha enzim csökkent mennyiségének volt köszönhető. Bizonyítottuk a miR-127-3p és miR-744-5p tumorszuppresszor funkcióját e daganattípus kialakulásában. Kimutattuk a mitokondriális Aconitáz 2-t (*ACO2*) célzó miR-744-5p szerepét az onkocitómák citrát-ciklus szabályozásában.
- Szintetizáltuk a 14q32 lókuszon kódolt miRNS klaszter expressziós mintázatát különböző endokrin daganatokban, mely a szövetspecifikus funkciót tölt be a daganatok progressziójában.
- Mellékvesekéreg daganatokban és a legkülönbözőbb glükokortikoid célszövetekben kimutattuk a glükokortikoidok hatására megváltozott Wnt jelátvitel működését, melyet – legalább részben – miRNS-ek közvetítenek.

miRNS-ek, mint potenciális extracelluláris biomarkerek vizsgálata:

- Igazoltuk, hogy a miRNS-ek alkalmazhatóak folyadékbiopsziás biomarkerként klinikai mintákon.
- Világossejtes veserákban vizeletből olyan exoszómális miRNS kombinációkat határoztunk meg, melyek szignifikánsan elkülönítik a daganatos mintákat az egészséges vizelettől és a jóindulatú vesedaganatokkal rendelkezők mintáitól.
- Igazoltuk, hogy a daganatsejtek miRNS tartalmú exoszómákat szekretálnak, melyeken keresztül környezetükben található sejtekkel kommunikálnak.
- Hipofízis neuroendokrin daganatok esetében először elemeztük a plazma miRNS-ek expressziós szintjét és isomiR profilját a különböző típusú daganattal rendelkező betegektől származó pre- és posztoperatív mintákban. A miR-143-3p-t a betegek nyomonkövetésére alkalmas potenciális biomarkerként azonosítottuk gonadotrop eredetű nem-funkcionáló hipofízis neuroendokrin tumorokban.
- Elsőként vizsgáltuk a keringő miRNS-ek diagnosztikai jelentőségét a kromogranin A-val (CgA) összefüggésben hasnyálmirigy neuroendokrin tumorral rendelkező betegeknél. Kimutattuk, hogy a miRNS-ek képesek emelni a CgA diagnosztikai pontosságát, és 3-5 miRNS-ből és a CgA-ból álló kombináció még az alacsony CgA-szinttel rendelkező vagy protonpumpa gátló kezelésben részesülő pNET-betegeket is képes volt nagy erővel elkülöníteni.

A metiláció-demetiláció, mint epigenetikai módosító mechanizmus vizsgálata hipofízis neuroendokrin daganatok viselkedésében:

- Elsőként vizsgáltuk a globális demetilációt hipofízis neuroendokrin tumorokban, és igazoltuk, hogy a demetiláció folyamata (emelkedett 5hmC/5mC arány) negatívan korrelál a proliferációs rátával és a differenciáltsági állapottal. Ennek hátterében azonosítottuk a metiláció-demetiláció folyamatát szabályozó *TET1-3* enzimek és kofaktoruk (*UHRF2*) expressziós eltéréseit.
- Kimutattuk, hogy az aszpirin daganatellenes hatását hipofízis neuroendokrin daganatokra többek között epigenomikus és genomikus szinten fejti ki, melyben a demetiláció, a p53 és E2f1 transzkripció faktorok, valamint a Survivin központi szerepet töltenek be.
- Elsőként írtuk le az demetiláció-Pttg1-p53 szabályozó kör működését.
- Az 5hmC-t potenciális markerként azonosítottuk a hipofízis neuroendokrin tumorok proliferatív és differenciációs állapotára nézve, valamint a decitabin és az aszpirin daganatellenes hatásának nyomon követésére.

VI. Köszönetnyilvánítás

Elsőként köszönettel tartozom néhai Rácz Károly professzor úrnak, aki PhD témavezetőm volt, és a PhD munkám után az általa vezetett Molekuláris Medicina Kutatócsoportban helyet adott. Ő volt az, aki meggyőzött, hogy a kutatás érdekében ne adjam fel orvosi hivatásom, amiért azóta is hálával tartozom neki, hiszen a PhD-t követő kétéves kutatómunkát befejezve, azóta is folyamatosan orvosként, rezidensként, szakorvosként dolgozhatom.

Nagy hálával tartozom Patócs Attila professzor úrnak, akivel Amerikából hazatértét követően együtt dolgozom. Attila Rácz tanár úr halálát követően főnököm az általa vezetett Kutatócsoportokban, a Labormedicina Intézetben, és magával hívott később az Onkológia Intézetbe is, ami megtiszteltetés volt számomra. Nemcsak szakmai, hanem baráti támogatását élvezhetem, köszönöm ezt neki.

A dolgozatomban szereplő eredmények túlnyomó többsége a Semmelweis Egyetem volt II. sz. Belgyógyászati Klinikán, majd a Laboratóriumi Medicina Intézetben helyet kapó, Patócs Attila által vezetett Lendület, illetve Örökletes Daganatok Kutatócsoportban végzett kutatási munka eredménye. Ezért köszönettel tartozom a volt II. sz. Belgyógyászati Klinika igazgatóinak (Dr. Rácz Károly, Dr. Tóth Miklós és Dr. Igaz Péter professzoroknak), hogy támogatták intézetükben folytatott kutatási munkám. Külön köszönettel tartozom Szücs Nikolette docens asszonynak a vérminták gyűjtésében nyújtott segítségével és a barátságáért. Köszönetemet szeretném kifejezni Vásárhelyi Barna professzor úrnak, hogy befogadott intézetébe, és a napi rutin munka mellett a mai napig támogató környezetet teremtett a kutatási projektek megvalósításához.

Külön köszönet illeti Czirják Sándor idegsebész professzor urat, akinek segítsége nélkül nem valósulhattak volna meg a hipofízis neuroendokrin tumorszöveteken végzett kutatásaim.

Köszönöm Korbonits Márta akadémikus asszonynak a példamutatását és szakmai, baráti támogatását, mely folyamatosan inspirál a hipofízis tumorok vizsgálatában.

Szintén köszönöm Karlinger Kinga tanárnő, Martos János főorvos úr, Gláz Edit professzorasszony és Oláh Edit akadémikus asszony folyamatos szeretetét és támogatását, életútjuk példa számomra.

Köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet munkatársainak (Kovalszky Ilonának, Baghy Kornéliának, Reiniger Lillának, Rajnai Hajnalkának, Karászi Katalinnak, Barna Gábornak, Paku Sándornak) a hipofízis neuroendokrin tumorok vizsgálataiban nyújtott együttműködésükért. Köszönöm Dr. Buzás Edit professzor asszonynak és Dr. Pállinger Éva docens asszonynak az extracelluláris vezikulák karakterizálásában nyújtott segítséget.

Köszönöm Patócs Attila által vezetett kutatócsoport tagjainak és a Genetikai és Endokrinológiai Laboratórium minden munkatársának a közös munkát. Külön köszönettel tartozom Nyíró Gábornak, Mészáros Katalinnak, Benkő Mariannak, Kocsis Evelinnek, Kovács Annának és Kovács Áginak a sok-sok segítségükért a mindennapokban.

Köszönöm, hogy együtt dolgozhattam Darvasi Ottó, Likó István és Szabó Péter bioinformatikusokkal, akiktől rengeteget tanulhattam.

Köszönettel tartozom George Yousef professzornak, aki külföldön töltött kutatási évek alatt folyamatosan támogatott, ösztönzött, hálás vagyok mindazért, amit a nála töltött idő alatt az által vezetett laborban és a munkatársaitól tanulhattam.

Rendkívül hálás vagyok a korábbi és jelenlegi TDK- és PhD-hallgatóimnak, kiemelten Fülöpné Németh Kinga, Ág-Szabó Borbála, Krokker Lilla és Saskői Évi posztdoktor munkájáért, akik a dolgozatomban szereplő eredmények jó részében oroslánrészt vállaltak.

A dolgozatban bemutatott kutató munka végét, valamint az örökletes daganatszindrómával rendelkező betegek genetikai vizsgálatait és az ehhez kapcsolódó kutatásokat az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetika Osztályán végeztem és most is végzem, amiért szeretném kifejezni köszönetemet Polgár Csaba főigazgató főorvos úrnak, és Nagy Péter tudományos igazgató úrnak, hogy mind ebben támogattak. Szintén köszönöm a Molekuláris Genetika Osztály munkatársai számára, hogy 2019. január 1. óta együtt dolgozhatunk gondolkodhatunk és kutathatunk.

A munkához felhasznált anyagi támogatásért köszönettel tartozom a Magyar Tudományos Akadémiának, az Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatalnak, az Innovációs és Technológiai Minisztériumnak és a Semmelweis Egyetemnek az általuk nyújtott pályázati forrásokért.

Végül szeretnék köszönetet mondani családomnak és barátaimnak, hogy a diagnosztikai és kutatómunka folyamán a mai napig kitartottak mellettem és szeretnek.

VI. Értékezés alapjául szolgáló közlemények és tudományometriai adatok

VI.1. Saját közlemények

VI.1.1. Az értékezés alapját képező, a PhD fokozat elnyerése után született közlemények

VI.1.1.1. Lektorált nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények

1. **Butz, Henriett.** Circulating Noncoding RNAs in Pituitary Neuroendocrine Tumors-Two Sides of the Same Coin. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 23 : 9 Paper: 5122 , 30 p. (2022) **D1; IF: 5,6**
2. Szabó, Borbála ; Németh, Kinga ; Mészáros, Katalin ; Krokker, Lilla ; Likó, István ; Saskői, Éva ; Németh, Krisztina ; Szabó, Pál Tamás ; Szücs, Nikolette ; Czirják, Sándor, Szalóki, Gábor , Patócs, Attila ; **Butz, Henriett.** Aspirin mediates its antitumoral effect through inhibiting PTTG1 in pituitary adenoma. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 107 : 11 pp. 3066-3079. , 14 p. (2022) **D1; IF: 5,8**
3. **Butz, Henriett** ; Mészáros, Katalin* ; Likó, István ; Patócs, Attila. Wnt-Signaling Regulated by Glucocorticoid-Induced miRNAs. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 22 : 21 Paper: 11778 , 18 p. (2021) **D1; IF: 6,208**
4. Krokker, Lilla ; Patócs, Attila ; **Butz, Henriett.** Essential Role of the 14q32 Encoded miRNAs in Endocrine Tumors. GENES 12 : 5 Paper: 698 , 24 p. (2021) **Q2, IF: 4,141**
5. Németh, Krisztina ; Mészáros, Katalin ; Szabó, Borbála ; **Butz, Henriett** ; Arányi, Tamás ; Szabó, Pál T. A relative quantitation method for measuring DNA methylation and hydroxymethylation using guanine as an internal standard. ANALYTICAL METHODS: ADVANCING METHODS AND APPLICATIONS 13 : 39 pp. 4614-4622. , 9 p. (2021) **Q1, IF: 3,532**
6. Kövesdi, Annamária ; Kurucz, Petra Anna ; Nyíró, Gábor ; Darvasi, Ottó ; Patócs, Attila ; **Butz, Henriett.** Circulating miRNA increases the diagnostic accuracy of chromogranin A in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. CANCERS 12 : 9 Paper: 2488 , 20 p. (2020) **Q1, IF: 6,639**
7. Szabó, Borbála ; Németh, Kinga* ; Mészáros, Katalin ; Szücs, Nikolette ; Czirják, Sándor ; Reiniger, Lilla ; Rajnai, Hajnalka ; Krencz, Ildikó ; Karászi, Katalin ; Krokker, Lilla ; Patócs, Attila ; **Butz, Henriett.** Demethylation status of somatic DNA extracted from pituitary neuroendocrine tumors indicates proliferative behavior. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 105 : 6 pp. 2015-2026. , 12 p. (2020) **D1, IF: 5,958**
8. **Butz, Henriett** ; Patócs, Attila. MicroRNAs in endocrine tumors. ELECTRONIC JOURNAL OF THE INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE 30 : 2 pp. 146-164. , 19 p. (2019)
9. Darvasi, Ottó ; Szabó, Péter ; Németh, Kinga ; Szabó, K ; Spisak, Sándor ; Likó, István ; Czirják, Sándor ; Rácz, Károly ; Igaz, Péter ; Patócs, Attila, **Butz, Henriett.** Limitations of high throughput methods for miRNA expression profiles in non-functioning pituitary adenomas. PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 25 : 1 pp. 169-182. , 14 p. (2019) **Q2, IF: 2,826**
10. Krokker, Lilla ; Nyíró, Gábor ; Reiniger, Lilla ; Darvasi, Ottó ; Szücs, Nikolette ; Czirják, Sándor ; Tóth, Miklós ; Igaz, Péter ; Patócs, Attila ; **Butz, Henriett.** Differentially Expressed miRNAs Influence Metabolic Processes in Pituitary Oncocytoma. NEUROCHEMICAL RESEARCH 44 : 10 pp. 2360-2371. , 12 p. (2019) **Q1, IF: 3,038**
11. Németh, Kinga ; Darvasi, Ottó ; Likó, István ; Szücs, Nikolette ; Czirják, Sándor ; Reiniger, Lilla ; Szabó, Borbála ; Krokker, Lilla ; Pállinger, Éva ; Igaz, Péter ; Patócs, Attila ; **Butz, Henriett.** Comprehensive analysis of circulating miRNAs in the plasma of patients with pituitary adenomas. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 104 : 9 pp. 4151-4168. , 18 p. (2019) **D1, IF: 5,399**
12. Németh, Kinga ; Darvasi, Ottó ; Likó, István ; Szücs, Nikolette ; Czirják, Sándor ; Reiniger, Lilla ; Szabó, Borbála ; Kurucz, Petra A. ; Krokker, Lilla ; Igaz, Péter ; Patócs, Attila ; **Butz, Henriett.** Next-generation sequencing identifies novel mitochondrial variants in pituitary adenomas. JOURNAL OF ENDOCRINOLOGICAL INVESTIGATION 42 : 8 pp. 931-940. , 10 p. (2019) **Q2, IF: 3,397**

13. **Butz, Henriett** ; Ding, Qiang ; Nofech-Mozes, Roy ; Lichner, Zsuzsanna ; Ni, Heyu ; Yousef, George M. Elucidating mechanisms of sunitinib resistance in renal cancer: an integrated pathological-molecular analysis. *ONCOTARGET* 9 : 4 pp. 4661-4674. , 14 p. (2018).
14. Németh, Kinga ; Szücs, Nikolette ; Czirják, Sándor ; Reiniger, Lilla ; Szabó, Borbála ; Barna, Gábor ; Karászi, Katalin ; Igaz, Péter ; Zivkovic, Vladimir ; Korbonits, Márta ; Patócs, Attila ; **Butz, Henriett**. Survivin as a potential therapeutic target of acetylsalicylic acid in pituitary adenomas. *ONCOTARGET* 9 : 49 pp. 29180-29192. , 13 p. (2018) **Q1**
15. **Butz, Henriett** ; Nemeth, Kinga ; Czenke, Dóra ; Likó, István ; Czirják, Sándor ; Zivkovic, Vladimir ; Baghy, Kornália ; Korbonits, Márta ; Kovalszky, Ilona ; Igaz, Péter ; Rácz, Károly ; Patócs, Attila. Systematic Investigation of Expression of G2/M Transition Genes Reveals CDC25 Alteration in Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH* 23 : 3 pp. 633-641. , 9 p. (2017) **Q2, IF: 1,935**
16. **Butz, Henriett** ; Németh, Kinga ; Rácz, Károly ; Patócs, Attila. Circulating miRNAs as biomarkers for endocrine disorders. *JOURNAL OF ENDOCRINOLOGICAL INVESTIGATION* 39 : 1 pp. 1-10. , 10 p. (2016) **Q2, IF: 2,633**
17. **Butz, Henriett** ; Nofech-Mozes, Roy ; Ding, Qiang ; Khella, Heba WZ ; Szabó, Peter M ; Jewett, Michael ; Finelli, Antonio ; Lee, Jason ; Ordon, Michael ; Stewart, Robert et al. Exosomal MicroRNAs Are Diagnostic Biomarkers and Can Mediate Cell–Cell Communication in Renal Cell Carcinoma. *EUROPEAN UROLOGY FOCUS* 2 : 2 pp. 210-218. , 9 p. (2016)
18. Kuczynski, Elizabeth A ; Yin, Melissa ; Bar-Zion, Avinoam ; Lee, Christina R ; **Butz, Henriett** ; Man, Shan ; Daley, Frances ; Vermeulen, Peter B ; Yousef, George M ; Foster, Stuart et al. Co-option of Liver Vessels and Not Sprouting Angiogenesis Drives Acquired Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma. *JNCI-JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE* 108 : 8 Paper: djw030 , 13 p. (2016) **D1, IF: 12,589**
19. **Butz, Henriett** ; Szabó, Péter M ; Khella, Heba W ; Nofech-Mozes, Roy ; Patócs, Attila ; Yousef, George M. miRNA-target network reveals miR-124a as a key miRNA contributing to clear cell renal cell carcinoma aggressive behaviour by targeting CAV1 and FLOT1. *ONCOTARGET* 6 : 14 pp. 12543-12557. , 15 p. (2015) **Q1, IF: 5,008**
20. **Butz, Henriett** ; Szabo, Péter M ; Nofech-Mozes, Roy ; Rotondo, Fabio ; Kovacs, Kálmán ; Mirham, Lorna ; Girgis, Hala ; Boles, Dina ; Patócs, Attila ; Yousef, George M. Integrative Bioinformatics Analysis Reveals New Prognostic Biomarkers of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *CLINICAL CHEMISTRY* 60 : 10 pp. 1314-1326. , 13 p. (2014). **D1, IF: 7,911**
21. **Butz, Henriett** ; Di Ieva, Antonio ; Niamah, Marzia ; Rotondo, Fabio ; De Rosa, Salvatore ; Sav, Aydin ; Yousef, George ; Kovacs, Kalman ; Cusimano, Michael D. MicroRNAs as biomarkers in pituitary tumors. *NEUROSURGERY* 75 : 2 pp. 181-189. , 9 p. (2014) **D1, IF: 3,62**
22. **Butz, Henriett*** ; Szabó, Péter M* ; Igaz, Péter ; Rácz, Károly ; Hunyady, László ; Patócs, Attila. Minireview: miRomics in Endocrinology: A Novel Approach for Modeling Endocrine Diseases.: miRomics in endocrinology: a novel approach for modeling endocrine diseases. *MOLECULAR ENDOCRINOLOGY* 27 : 4 pp. 573-585. , 13 p. (2013) **D1, IF: 4,201**
23. **Butz, Henriett** ; Rácz, Károly ; Hunyady, László ; Patócs, Attila. Crosstalk between TGF- β signaling and the microRNA machinery. *TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES* 33 : 7 pp. 382-393. , 12 p. (2012) **D1, IF: 9,25**
- VI.1.1.2. Lektorált magyar nyelvű közlemények**
24. Németh, Kinga ; Darvasi, Ottó ; Szücs, Nikolette ; Czirják, Sándor ; **Butz, Henriett**. A mikro-RNS-ek szerepe az agyalapimirigy-daganatok tumorbiológiájában. *ORVOSI HETILAP* 159 : 7 pp. 252-259. , 8 p. (2018) **Q3, IF: 0,564**
25. Patócs, Attila ; Vásárhelyi, Barna ; **Butz, Henriett**. MikroRNS-ek a laboratóriumi diagnosztikában. *ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE* 19 : 9 pp. 17-24. , 8 p. (2012)

VI.1.1.3. Könyvfejezetek

26. **Butz, Henriett** ; Patocs, Attila. Technical Aspects Related to the Analysis of Circulating microRNAs. In: Igaz, Péter (szerk.) Circulating microRNAs in Disease Diagnostics and their Potential Biological Relevance. Basel, Svájc : Springer-Verlag (2015) 288 p. pp. 55-71. , 17 p.
27. **Butz, Henriett** ; Patocs, Attila. Pituitary Tumorigenesis: Role of Regulation of Wee1 Kinase by microRNAs. In: Hayat, MA (szerk.) Tumors of the Central Nervous System, Volume 10: Pineal, Pituitary, and Spinal Tumors. Dordrecht, Hollandia : Springer-Verlag (2013) pp. 141-150. , 10 p.
28. **Henriett, Butz** ; Károly, Rác ; Attila, Patócs. Epigenetic and Posttranscriptional Alterations of Tumor Suppressor Genes in Sporadic Pituitary Adenomas. In: Yue, Cheng (szerk.) TUMOR SUPPRESSOR GENES. Rijeka, Horvátország : InTech Open Access Publisher (2012) 331 p. pp. 221-246. , 26 p.

VI.1.2 Egyéb, a PhD fokozat elnyerése után született közlemények

VI.1.2.1. Lektorált nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények

1. Bozsik, Anikó ; **Butz, Henriett** ; Grolmusz, Vince Kornél ; Polgár, Csaba ; Patócs, Attila ; Papp, János. Genome sequencing-based discovery of a novel deep intronic APC pathogenic variant causing exonization. EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 31 : 7 pp. 841-845. , 5 p. (2023)
2. **Butz, Henriett** ; Bozsik, Anikó* ; Grolmusz, Vince ; Szócs, Erika ; Papp, János ; Patócs, Attila. Challenging interpretation of germline TP53 variants based on the experience of a national comprehensive cancer centre. SCIENTIFIC REPORTS 13 : 1 Paper: 14259 , 11 p. (2023)
3. **Butz, Henriett** ; Nagy, Petra ; Papp, János ; Bozsik, Anikó ; Grolmusz, Vince Kornél ; Pócza, Tímea ; Oláh, Edit ; Patócs, Attila. PALB2 Variants Extend the Mutational Profile of Hungarian Patients with Breast and Ovarian Cancer. CANCERS 15 : 17 Paper: 4350 , 15 p. (2023)
4. **Butz, Henriett** ; Saskói, Éva ; Krokker, Lilla ; Viktória, Vereczki ; Alpár, Alán ; Likó, István ; Tóth, Erika ; Szócs, Erika ; Cserepes, Mihály ; Nagy, Katalin et al. Context-Dependent Role of Glucocorticoid Receptor Alpha and Beta in Breast Cancer Cell Behaviour. CELLS 12 : 5 Paper: 784 , 25 p. (2023)
5. Grolmusz, Vince Kornél ; Nagy, Petra ; Likó, István ; **Butz, Henriett** ; Pócza, Tímea ; Bozsik, Anikó ; Papp, János ; Oláh, Edit ; Patócs, Attila. A common genetic variation in GZMB may associate with cancer risk in patients with Lynch syndrome. FRONTIERS IN ONCOLOGY 13 Paper: 1005066 , 9 p. (2023)
6. Madar, László ; Majoros, Viktória ; Szűcs, Zsuzsanna ; Nagy, Orsolya ; Babicz, Tamás ; **Butz, Henriett** ; Patócs, Attila ; Balogh, István ; Koczok, Katalin. Double Heterozygosity for Rare Deleterious Variants in the BRCA1 and BRCA2 Genes in a Hungarian Patient with Breast Cancer. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 24 : 20 Paper: 15334 , 7 p. (2023)
7. Pálla, Sára ; Tőke, Judit* ; Bozsik, Anikó* ; **Butz, Henriett** ; Papp, János ; Likó, István ; Kuroli, Enikő ; Bánvölgyi, András ; Hamar, Mátyás ; Bertherat, Jerome et al. Whole genome sequencing resolves 10 years diagnostic odyssey in familial myxoma. SCIENTIFIC REPORTS 13 : 1 Paper: 14658 , 10 p. (2023)
8. Bozsik, Anikó ; Papp, János ; Grolmusz, Vince Kornél ; Patócs, Attila ; Oláh, Edit ; **Butz, Henriett**. Reclassification of Five BRCA1/2 Variants with Unknown Significance Using Complex Functional Study. CANCER RESEARCH AND TREATMENT 54 : 4 pp. 970-984. , 15 p. (2022)
9. **Butz, Henriett** ; Patócs, Attila. Mechanisms behind context-dependent role of glucocorticoids in breast cancer progression. CANCER AND METASTASIS REVIEWS 41 : 4 pp. 803-832. , 30 p. (2022)
10. **Butz, Henriett** ; Lövey, József* ; Szentkereszty, Márton ; Bozsik, Anikó ; Tóth, Erika ; Patócs, Attila. Case Report: A Novel Pathomechanism in PEComa by the Loss of Heterozygosity of TP53. FRONTIERS IN ONCOLOGY 12 Paper: 849004 , 9 p. (2022)
11. Igaz, Peter ; Toth, Geza ; Nagy, Peter ; Dezső, Katalin ; Turai, Peter Istvan ; Medvecz, Marta ; Wikonkal, Norbert ; Huszty, Gergely ; Piros, László ; Toth, Erika ; Bozsik, Aniko ; István, Likó ; Patócs, Attila ; **Butz,**

- Henriett**. Surprising genetic and pathological findings in a patient with giant bilateral periadrenal tumours: PEComas and mutations of PTCH1 in Gorlin-Goltz syndrome. *JOURNAL OF MEDICAL GENETICS* 59 pp. 916-919. , 4 p. (2022)
12. Mátyási, Barbara ; Petóvári, Gábor ; Dankó, Titanilla ; **Butz, Henriett** ; Likó, István ; Lőw, Péter ; Petit, Isabelle ; Bittar, Randa ; Bonnefont-Rousselot, Dominique ; Farkas, Zsolt et al. Extracellular Vesicle-Mediated Metastasis Suppressors NME1 and NME2 Modify Lipid Metabolism in Fibroblasts. *CANCERS* 14 : 16 Paper: 3913 , 19 p. (2022)
13. Sarkadi, Balázs. ; Saskői, Éva ; **Butz, Henriett** ; Patocs, Attila. Genetics of Pheochromocytomas and Paragangliomas Determine the Therapeutical Approach. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 23 : 3 Paper: 1450 , 17 p. (2022)
14. **Butz, Henriett** ; Papp, János* ; Bozsik, Anikó ; Krokker, Lilla ; Pócza, Tímea ; Oláh, Edit. ; Patócs, Attila. Application of multilayer evidence for annotation of c-terminal BRCA2 variants. *CANCERS* 13 : 4 Paper: 881 , 21 p. (2021)
15. **Butz, Henriett** ; Blair, Jo ; Patócs, Attila. Molecular genetic testing strategies used in diagnostic flow for hereditary endocrine tumour syndromes. *ENDOCRINE* 71 pp. 641-652. , 12 p. (2021)
16. **Butz, Henriett** ; Nyirő, Gábor ; Kurucz, Petra Anna ; Likó, István ; Patócs, Attila. Molecular genetic diagnostics of hypogonadotropic hypogonadism: from panel design towards result interpretation in clinical practice. *HUMAN GENETICS* 140 : 1 pp. 113-134. , 22 p. (2021)
17. Krokker, Lilla ; Szabó, Borbála* ; Németh, Kinga ; Tóháti, Rebeka ; Sarkadi, Balázs ; Mészáros, Katalin ; Patócs, Attila ; **Butz, Henriett**. Three Dimensional Cell Culturing for Modeling Adrenal and Pituitary Tumors. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH* 27 Paper: 640676 , 10 p. (2021)
18. Pócza, Tímea ; Grolmusz, Vince Kornél ; Papp, János ; **Butz, Henriett** ; Patócs, Attila ; Bozsik, Anikó. Germline Structural Variations in Cancer Predisposition Genes. *FRONTIERS IN GENETICS* 12 Paper: 634217 , 14 p. (2021)
19. Sarkadi, Balázs ; Likó, István. ; Nyirő, Gábor ; Igaz, Péter ; **Butz, Henriett** ; Patocs, Attila. Analytical performance of ngs-based molecular genetic tests used in the diagnostic workflow of pheochromocytoma/paraganglioma. *CANCERS* 13 : 16 Paper: 4219 , 22 p. (2021)
20. Turai, Péter István ; Nyirő, Gábor ; **Butz, Henriett** ; Patócs, Attila ; Igaz, Peter. MicroRNAs, Long Non-Coding RNAs, and Circular RNAs: Potential Biomarkers and Therapeutic Targets in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *CANCERS* 13 : 7 Paper: 1522 , 16 p. (2021)
21. Bozsik, Anikó ; Pócza, Tímea* ; Papp, János ; Vaszkó, Tibor ; **Butz, Henriett** ; Patócs, Attila ; Oláh, Edit. Complex Characterization of Germline Large Genomic Rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 Genes in High-Risk Breast Cancer Patients—Novel Variants from a Large National Center. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 21 : 13 Paper: 4650 , 17 p. (2020)
22. Sarkadi, Balázs ; Mészáros, Katalin ; Krencz, Ildikó ; Canu, Letizia ; Krokker, Lilla ; Zakariás, Sára ; Barna, Gábor ; Sebestyén, Anna ; Pápay, Judit ; Hujber, Zoltán ; **Butz, Henriett** ; Darvasi, Ottó ; Igaz, Péter ; Doczi Judit ; Luconi, Michaela ; Chinopoulos, Chrostos ; Patócs, Attila. Glutaminases as a Novel Target for SDHB-Associated Pheochromocytomas/Paragangliomas. *CANCERS* 12 : 3 Paper: 599 , 25 p. (2020)
23. Bertalan, Rita ; Bencsik, Zsuzsa ; Mezei, Piroska ; Vajda, Zsolt ; **Butz, Henriett** ; Patócs, Attila. Novel frameshift mutation of the NR0B1(DAX1) in two tall adult brothers. *MOLECULAR BIOLOGY REPORTS* 46 : 4 pp. 4599-4604. , 6 p. (2019)
24. Kövesdi, Annamária ; Tóth, Miklós ; **Butz, Henriett** ; Szücs, Nikolette ; Sármán, Beatrix ; Pusztai, Péter ; Tőke, Judit ; Reismann, Péter ; Fáklya, Mónika ; Tóth, Géza et al. True MEN1 or phenocopy? Evidence for geno-phenotypic correlations in MEN1 syndrome. *ENDOCRINE* 65 : 2 pp. 451-459. , 9 p. (2019)
25. Lichner, Zsuzsanna ; Saleeb, Rola ; **Butz, Henriett** ; Ding, Qiang ; Nofech-Mozes, Roy ; Riad, Sara ; Farag, Mina ; Varkouhi, Amir K. ; dos Santos, Claudia C. ; Kapus, András et al. Sunitinib induces early histomolecular

changes in a subset of renal cancer cells that contribute to resistance. *FASEB JOURNAL* 33 : 1 pp. 1347-1359. , 13 p. (2019)

26. Rzepiel, Andrea ; Kutszegi, Nóra ; Gézsi, András ; Sági, Judit C ; Egyed, Bálint ; Péter, György ; **Butz, Henriett** ; Nyíró, Gábor ; Müller, Judit ; Kovács, Gábor T et al. Circulating microRNAs as minimal residual disease biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE* 17 : 1 Paper: 372 , 16 p. (2019)

27. **Henriett, Butz** ; Attila, Patócs. The role of next generation sequencing in current laboratory diagnostics. *CANADIAN JOURNAL OF PATHOLOGY* 10 : 2 pp. 9-14. , 6 p. (2018)

28. Kutszegi, Nóra ; Rzepiel, Andrea ; Gézsi, András ; Papp, Mónika ; Egyed, Bálint ; **Butz, Henriett** ; C. Csányi, Judit ; F. Semsei, Ágnes ; T. Kovács, Gábor ; Péter, György et al. Monitoring the potential role of circulating miR-181b-5p in minimal residual disease in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *JOURNAL OF EXTRACELLULAR VESICLES* 7 : sup1 pp. 241-241. Paper: PS08.10 , 1 p. (2018)

29. Solarski, Michael ; Rotondo, Fabio ; Foulkes, William ; Priest, John ; Syro, Luis V ; **Butz, Henriett** ; Cusimano, Michael ; Kovács, Kálmán. DICER1 gene mutations in endocrine tumors. *ENDOCRINE-RELATED CANCER* 25 : 3 pp. R197-R208. , 12 p. (2018)

30. Perge, Pál ; **Butz, Henriett** ; Pezzani, Raffaele ; Bancos, Irina ; Nagy, Zoltán ; Pálóczi, Krisztina ; Nyíró, Gábor ; Decmann, Ábel ; Pap, Erna ; Luconi, Michaela et al. Evaluation and diagnostic potential of circulating extracellular vesicle-associated microRNAs in adrenocortical tumors. *SCIENTIFIC REPORTS* 7 : 1 Paper: 5474 , 10 p. (2017).

31. Fabio, Rotondo ; **Henriett, Butz** ; Luis, V Syro ; George, M Yousef ; Antonio, Di Ieva ; Lina, M Restrepo ; Andres, Quintanar-Stephano ; Istvan, Berczi ; Kalman, Kovacs. Arginine vasopressin (AVP): a review of its historical perspectives, current research and multifunctional role in the hypothalamo-hypophysial system: a review of its historical perspectives, current research and multifunctional role in the hypothalamo-hypophysial system. *PITUITARY* 19 : 4 pp. 345-355. , 11 p. (2016)

32. Lichner, Zsuzsanna ; **Butz, Henriett** ; Nofech-Mozes, Roy ; Riad, Sara ; Kapus, Andras ; Yousef, George M. Sunitinib Treatment Induces the Formation of Stem Cell-Like Cancer Cells in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *MODERN PATHOLOGY* 29 pp. 246A-246A. , 1 p. (2016)

33. Nagy, Zsolt ; Marta, Alexa ; Butz, Henriett ; Likó, István ; Rácz, Károly ; Patócs, Attila. Modulation of the circadian clock by glucocorticoid receptor isoforms in the H295R cell line. *STEROIDS* 116 pp. 20-27. , 8 p. (2016)

34. Nagy, Zsolt ; Ács, Bence ; **Butz, Henriett** ; Feldman, Karolina ; Márta, Alexa ; Szabó, Péter M ; Baghy, Kornália ; Pázmány, Tamás ; Rácz, Károly ; Likó, I et al. Overexpression of GRs in colonic mucosal cell line partly reflects altered gene expression in colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY* 155 : Pt A pp. 76-84. , 9 p. (2016)

35. Patócs, Attila ; Lendvai, Nikoletta ; **Butz, Henriett** ; Likó, István ; Sági, Zoltán ; Szücs, Nikolette ; Tóth, Géza ; Grolmusz, Vince ; Igaz, Péter ; Tóth, Miklós et al. Novel SDHB and TMEM127 Mutations in Patients with Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndrome. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH* 22 : 4 pp. 673-679. , 7 p. (2016)

36. Igaz, Iván ; Nyíró, Gábor ; Nagy, Zoltán ; **Butz, Henriett** ; Nagy, Zsolt ; Perge, Pál ; Sahin, Péter ; Tóth, Miklós ; Rácz, Károly ; Igaz, Péter et al. Analysis of Circulating MicroRNAs In Vivo following Administration of Dexamethasone and Adrenocorticotropin. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY* 2015 Paper: 589230 , 6 p. (2015)

37. Khella, Heba W ; **Butz, Henriett** ; Ding, Qiang ; Rotondo, Fabio ; Evans, Kenneth R ; Kupchak, Peter ; Dharsee, Moyez ; Latif, Ashraf ; Pasic, Maria D ; Lianidou, Evi et al. miR-221/222 Are Involved in Response to Sunitinib Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *MOLECULAR THERAPY* 23 : 11 pp. 1748-1758. , 11 p. (2015)

38. Nagy, Zoltán ; Baghy, Kornália ; Hunyadi-Gulyás, Éva ; Micsik, Tamás ; Nyirő, Gábor ; Rácz, Gergely ; **Butz, Henriett** ; Perge, Pál ; Kovalszky, Ilona ; Medzihradzsky, Katalin F et al. Evaluation of 9-cis retinoic acid and mitotane as antitumoral agents in an adrenocortical xenograft model. AMERICAN JOURNAL OF CANCER RESEARCH 5 : 12 pp. 3645-3658. , 14 p. (2015)
39. Weckman, Andrea ; Rotondo, Fabio ; Di Ieva, Antonio ; Syro, Luis V ; **Butz, Henriett** ; Cusimano, MD ; Kovacs, Kálmán. Autophagy in endocrine tumors. ENDOCRINE-RELATED CANCER 22 : 4 pp. R205-R218. , 14 p. (2015)
40. Bekő, Gabriella ; Butz, Henriett ; Berta, Klára ; Tislér, András ; Olajos, Ferenc ; Vásárhelyi, Barna ; Patócs, Attila. Switching between parathormone (PTH) assays: the impact on the diagnosis of renal osteodystrophy: the impact on the diagnosis of renal osteodystrophy. CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE 51 : 6 pp. 1251-1256. , 6 p. (2013)
41. Feldman, Karolina ; Szappanos, Ágnes ; **Butz, Henriett** ; Grolmusz, Vince ; Majnik, Judit ; Likó, István ; Kriszt, B ; Lakatos, Péter ; Tóth, Miklós ; Rácz, Károly et al. The rs4844880 polymorphism in the promoter region of the HSD11B1 gene associates with bone mineral density in healthy and postmenopausal osteoporotic women. STEROIDS 77 : 13 pp. 1345-1351. , 7 p. (2012)
42. Halászlaki, Csaba ; Takács, István ; **Butz, Henriett** ; Patócs, Attila ; Lakatos, Péter. Novel genetic mutation in the background of Carney complex. PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 18 : 2 pp. 149-152. , 4 p. (2012)
43. Trivellin, Giampaolo ; **Butz, Henriett** ; Delhove, Juliette ; Igreja, Susana ; Chahal, Harvinder S ; Zivkovic, Vladimir ; McKay, Tristan ; Patócs, Attila ; Grossman, Ashely B ; Korbonits, Márta. MicroRNA miR-107 is overexpressed in pituitary adenomas and in vitro inhibits the expression of aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP). AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY: ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 303 : 6 pp. E708-E719. (2012)

VI.1.2.2. Lektorált magyar nyelvű közlemények

44. Lakatos, Kinga ; Kiss, Anna ; Varga, Zsuzsanna ; **Butz, Henriett**. A malignus betegségekhez társuló tromboembóliás szövődmények. MAGYAR ONKOLÓGIA 67 : 2 pp. 139-145. , 7 p. (2023)
45. Sarkadi, Balázs ; Grolmusz, Vince Kornél ; **Butz, Henriett** ; Kövesdi, Annamária ; Likó, István ; Nyirő, Gábor ; Igaz, Péter ; Patócs, Attila. Molekuláris genetikai vizsgálatok az örökletes endokrinológiai tumor szindrómák klinikai diagnosztikájában. ORVOSI HETILAP 159 : 7 pp. 285-292. , 8 p. (2018)
46. Dávid, Anna ; **Butz, Henriett** ; Halász, Zita ; Török, Dóra ; Nyirő, Gábor ; Muzsnai, Ágota ; Csákváry, Violetta ; Luczay, Andrea ; Sallai, Ágnes ; Hosszú, Éva et al. A SHOX géndeletio előfordulása idiopathiás alacsonynövésben: Multicentrikus tanulmány. ORVOSI HETILAP 158 : 34 pp. 1351-1356. , 6 p. (2017)
47. Decmann, Ábel ; Perge, Pál ; Nagy, Zoltán ; **Butz, Henriett** ; Patócs, Attila ; Igaz, Péter. Keringő mikroRNS-ek az endokrin daganatok diagnosztikájában [Circulating microRNAs in the diagnostics of endocrine neoplasms]. ORVOSI HETILAP 158 : 13 pp. 483-490. , 8 p. (2017)
48. Patócs, Attila ; Igaz, Péter ; Tőke, Judit ; Lendvai, Nikoletta ; Sarkadi, Balázs ; Grolmusz, Vince ; **Butz, Henriett** ; Tóth, Géza ; Németh, Kinga ; Gláz, Edit et al. Örökletes pheochromocytomák és paragangliomák molekuláris genetikai vizsgálatával szerzett hazai tapasztalatok. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 69 : 2-3 pp. 83-92. , 10 p. (2016)
49. Patócs, Attila ; Likó, István ; **Butz, Henriett** ; Baghy, Kornélia ; Rácz, Károly. Új módszertani lehetőségek és ezek alkalmazása a hormonális rendszer daganatainak genetikai kivizsgálásában. ORVOSI HETILAP 156 : 51 pp. 2063-2069. , 7 p. (2015).

VI.1.2.3. Könyvfejezetek

50. **Butz, Henriett** ; Patócs, Attila. Genetika és az emésztőrendszer. In: Tulassay, Zsolt (szerk.) Gasztroenterológia. Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó (2023) 1,180 p. pp. 79-93. , 15 p.

51. Beke, Artúr ; **Butz, Henriett**. Nőgyógyászati daganatok onkogenetikai háttere. In: Beke, Artúr Nőgyógyászati kórképek genetikai háttere: Genetikai eredetű ritka nőgyógyászati betegségek. Budapest, Magyarország : Akadémiai Kiadó (2022) pp. 151-159. , 9 p.

52. **Butz, Henriett** ; Patócs, Attila. Brief Summary of the Most Important Molecular Genetic Methods (PCR, qPCR, Microarray, Next-Generation Sequencing, etc.). In: Igaz, Peter; Patócs, Attila (szerk.) Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes. Cham, Svájc : Springer-Verlag (2019) 473 p. pp. 33-52. , 20 p.

VI.1.3. A PhD fokozat elnyerése előtt született közlemények

X.3.1. Lektorált nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények

1. **Butz, Henriett** ; Liko, István ; Czirjak, Sándor ; Igaz, Péter ; Korbonits, Márta ; Racz, Károly ; Patocs, Attila. MicroRNA profile indicates downregulation of the TGFbeta pathway in sporadic non-functioning pituitary adenomas. PITUITARY 14 : 2 pp. 112-124. , 13 p. (2011)

2. **Butz, Henriett** ; Likó, István ; Czirják, Sándor ; Igaz, Péter ; Khan, Mohammed Munayem ; Zivkovic, Vladimir ; Bálint, Katalin ; Korbonits, Márta ; Rácz, Károly ; Patócs, Attila. Down-regulation of Wee1 kinase by a specific subset of microRNA in human sporadic pituitary adenomas. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 95 : 10 pp. E181-E191. (2010)

3. Boyle, Belema ; **Butz, Henriett** ; Likó, István ; Zalatnai, Attila ; Tóth, Miklós ; Feldman, Karolina ; Horányi, János ; Igaz, Péter ; Rácz, Károly ; Patócs, Attila. Expression of glucocorticoid receptor isoforms in human adrenocortical adenomas. STEROIDS 75 : 10 pp. 695-700. , 6 p. (2010)

X.3.2. Lektorált magyar nyelvű közlemények

4. **Butz, Henriett** ; Likó, István ; Boyle, Belema ; Lendvai, Nikoletta ; Igaz, Péter ; Czirják, Sándor ; Korbonits, Márta ; Rácz, Károly ; Patócs, Attila. A mikroRNS-kutatás módszerei és alkalmazásuk hypophysisdaganatokban MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 62 : 5 pp. 355-362. , 8 p. (2009)

5. Lendvai, Nikolett ; Szabó, Ildikó ; **Butz, Henriett** ; Bekő, Gabriella ; Horányi, János ; Tarjányi, Mária ; Alföldi, Sándor ; Szabó, István ; Rácz, Károly ; Patócs, Attila. SDHD génmutációhoz társult extraadrenális phaeochromocytoma = Extraadrenal pheochromocytoma associated to SDHD gene mutation. ORVOSI HETILAP 150 : 14 pp. 645-649. , 5 p. (2009)

6. Boyle, Belema ; Patócs, Attila ; Likó, István ; Bertalan, Rita ; Lendvai, Nikoletta ; Szappanos, Ágnes ; **Butz, Henriett** ; Rácz, Károly ; Balázs, Csaba. A glukokortikoid-receptor gén polimorfizmusok szerepe autoimmun betegségekben. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 61 : 3 pp. 171-175. , 5 p. (2008)

VI.2. Tudománymetriai adatok (MTMT2, 2024.05.19.)

Butz Henriett tudományos és oktatói munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztálya (2024.05.08)

Tudományos közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk²	77			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		44	938	1130
szakcikk hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk magyar nyelvű		3	6	8
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként ³		0	0	0
összefoglaló közlemény		24	535	573
rövid közlemény		6	12	18
II. Könyvek	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	7			
idegen nyelvű		5	25	31
magyar nyelvű		2	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		0	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	1		0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		0	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV)		85	1516	1760
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	85		1516	1760
V. További tudományos művek	50			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is		49	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		1	0	0
Oltalmak (szabadalmak)		0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	2		0	3
Összes hivatkozás¹			1516	1763
Hirsch index⁶	21			
g index⁶	41			

Speciális tudományometriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	23	876
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	15	118
A tudományos fokozat (PhD 2011) elnyerése utáni teljes tudományos folyóiratcikkek száma	71	1507
Az utolsó 10 év (2014-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	64	1183
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	197	11,17%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		342
Jelentés, guideline	1	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

Megjegyzések:

1 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok

2 lektorált, tudományos folyóiratban

3 a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

4 konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

5 nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

6 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója

7 közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé

n.a. = nincs adat