

# **Bortezomib hatékonysága A2058 melanoma sejtvonalon**

Doktori tézisek

**Dr. Takács Angéla**

Semmelweis Egyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Dr. Lajkó Eszter, PhD, tudományos főmunkatárs  
Dr. Kőhidai László, CSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Tamási Viola, PhD, egyetemi docens  
Dr. Turiák Lilla, PhD, tudományos főmunkatárs

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Szökő Éva, DSc, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Kerpel-Fronius Sándor, DSc, egyetemi tanár

Dr. Klebovich Imre, DSc, egyetemi tanár

Budapest  
2024

## 1. Bevezetés

A kombinációs terápiák egyre nagyobb teret nyernek, és már szinte minden betegség kezelésére, többek közt a daganatos betegségek esetén is, rendelkezésre állnak. Számos előnyük közül az egyik legkiemelkedőbb, hogy jelentősen javítják a betegek túlélési esélyeit a csak monoterápiával kezelt betegekhez viszonyítva, melynek háttérében az együttesen adott hatóanyagok közt kialakuló szinergista kölcsönhatás állhat.

Jelen munka a bortezomib különböző kombinációs lehetőségeit foglalja össze. A bortezomib egy proteaszóma-gátló szer, amelyet a myeloma multiplex kezelésére alkalmaznak, azonban számos vizsgálat irányult a szolid tumorok elleni felhasználás lehetőségeire, pl. melanoma kezelésére. Egy, a kezelés során gyakran megjelenő mellékhatás, ami a bortezomib maximális plazma koncentrációjával áll szoros kapcsolatban, a bortezomib-indukálta perifériás neuropátia. Ezen mellékhatás nagy mértékben csökkenti a bortezomib kezelésben részesülő betegek életminőségét. A már kialakult mellékhatás kezeléseként a betegek antioxidáns tulajdonságú, neuroprotektív vitaminokat (alfa-liponsav, B1-vitamin) szedhetnek, ami javítja a perifériás neuropátia tüneteit, azonban befolyásolhatja, egy esetleges antagonistá kölcsönhatás során, a bortezomib tumorelles hatását. Másik lehetőség a mellékhatás kialakulásának esélyét csökkenteni. A cél egy olyan szinergista kombináció meghatározása, amiben a bortezomibot más tumorelles molekulával (pl. TIC10 molekula) párosítják és a 2 hatóanyag egymás tumorelles hatását fokozni képes (szinergizmus). Ezen meghatározott szinergista kombinációkban a hatóanyagok alacsonyabb dózisa alkalmazható, így kisebb eséllyel alakul ki a dózis-függő mellékhatás, miközben a tumorelles hatás változatlanul megmarad.

## 2. Célkitűzések

Munkánk középpontjában az antitumor hatású bortezomib gyógyszermolekula áll, melynek különböző kombinációs lehetőségeit vizsgáltuk A2058 sejtvonalon.

Jelen doktori értekezés két fő részre bontható. Az első részben vizsgáltuk a bortezomib és a neuroprotektív vitaminok (alfa-liponsav, B1-vitamin) közt kialakuló antagonistát, míg a második részben a bortezomib és TIC10 közt kialakuló szinergista kölcsönhatást az A2058 melanoma sejtvonalon.

### 1. Bortezomib kezelés hatása A2058 melanoma sejteken.

- a. Képes-e a bortezomib csökkenteni az A2058 melanoma sejtek életképességét?
- b. Képes-e az alfa-liponsav és a B1-vitamin gátolni a bortezomib tumorelles hatását?

### 2. A TIC10 és a bortezomib+TIC10 bináris kombináció hatása A2058 melanoma sejten.

- a. Rendelkezik-e a TIC10 molekula tumorelles hatással A2058 melanoma sejten?
- b. Interakcióba – szinergista, additív vagy antagonistát – lép-e a bortezomib a TIC10 molekulával a bináris kombinációs kezelés esetén?
- c. Milyen mechanizmus feltételezhető az esetleges szinergista kölcsönhatás hátterében?

### **3. Módszerek**

#### **Sejtek és felhasznált anyagok**

A vizsgálatokhoz két sejtvonalat alkalmaztunk, az adhézió-függő A2058 melanoma, illetve a szuszpenzióban tenyészthető U266 myeloma sejtvonalat. Az U266 sejten kapott eredményeket a disszertációban részleteztük, azonban az előadásban és a tézisfüzetben, a könnyebb átláthatóság érdekében, nem tüntettük fel.

A sejteket a kísérletek során borteozomibbal, alfa-liponsavval, B1-vitaminnal, borteozomib+alfa-liponsav, borteozomib+B1-vitaminnal, TIC10-zel és borteozmib+TIC10 kombinációval kezeltük. A kezeléshez felhasznált oldatok frissen készültek a törzsoldatból. A borteozomib, az alfa-liponsav és a B1-vitamin törzsoldatát vízben, míg a TIC10 molekulát DMSO-ban oldottuk. A vizsgált koncentrációkat a terápia során mért plazma koncentrációk alapján határoztuk meg.

#### **Viabilitás mérések**

A sejtek eltérő tenyésztési körülményei (adhéziós vs. szuszpenziós karakter), illetve a módszerekből kinyerhető eltérő eredmények (végpont vs. valós idejű mérés) miatt három különböző technikát alkalmaztunk.

##### **a. alamarBlue-assay**

A vizsgált sejteket egy napos inkubációt követően megkezeltük a vizsgált molekulák oldataival. Az alamarBlue reagenst, a nem fluoreszcens resazurint, 72 órás inkubáció után adtuk a wellkekhez. Az életképes sejtek a resazurint fluoreszcens resofurinná redukálják. A fluoreszcencia detektálására a Fluoroskan FL Microplate Fluorometer és Luminometer műszert alkalmaztuk. A detektálható fluoreszcencia intenzitás korellál az életképes sejtek számával.

## **b. CellTiter-Glo**

A kiültetett sejteket 24 vagy 72 órán keresztül inkubáltuk a vizsgálandó anyagokkal. Az inkubáció leteltét követően a lumineszcens CellTiter-Glo reagenst mértük rá a plate-re. Tíz perces rázatást követően a metabolikusan aktív, élő sejtekben megtalálható ATP mennyiségével korreláló lumineszcens jel vált detektálhatóvá a Fluoroskan FL Microplate Fluorometer és Luminometer műszer segítségével.

## **c. xCELLigence SP**

Az xCELLigence SP készüléket használtuk a kezelések által kifejtett antiproliferatív hatások valós időben történő vizsgálatára. A mérések során egy speciális tenyésztő lemezt (E-Plate 96) használtunk. Az E-plate minden egyes kamrájának alján arany mikroelektród található. Az élő, intakt membránnal rendelkező sejtek szigetelőként viselkednek és az impedancia növekedéséhez vezetnek. Minél több sejt kötődik az elektródokhoz, annál nagyobb lesz az impedancia növekedés. A mért adatokat az RTCA 2.0 szoftver rögzíti és egy mértékegység nélküli Cell Index-szé konvertálja. Először a sejtmentes közeg alapvonalát regisztráltuk, majd kiültettük a sejteket. Egy napos inkubációt követően a feltüntetett koncentrációjú oldatokat adtuk a sejtekhez és az impedancia változását 24-72 órán keresztül, 15 percenként regisztráltuk. A módszer előnye, hogy non-invazív technológián alapul és valós idejű nyomomonkövetést tesz lehetővé.

## **Gyógyszerkölsönhatások meghatározása**

A sejtvitalitási vizsgálatok eredményeit az ingyenesen elérhető CompuSyn szoftverbe betáplálva meg tudtuk határozni a kombinációs kezelések során kialakuló szinergista, additív vagy antagonistá kölcsönhatásokat. A szoftver

Chou-Talalay-féle medián modell alapján képes a létrejött interakciót jellemezni. A kapott CI (kombinációs index)  $<1$ ,  $=1$  vagy  $>1$  szinergizmust, additív hatást vagy antagonizmust jelent.

### **Apoptózis mérés**

A korai apoptózis során jellemző, hogy a membrán aszimmetria felbomlik, így a foszfatidil-szerin molekula a membrán extracelluláris oldalán is megjelenik, míg a késői apoptózis során a membrán integritása is sérül. A FITC molekulával jelölt Annexin V specifikusan kötődik a kihelyeződött foszfatidil-szerin molekulához, a késői apoptózis során átjárhatóvá vált membránon keresztül a 7AAD molekula képes bejutni a sejtmagba és kötődni a DNS-hez. A korai apoptotikus sejtek Annexin V pozitívak, a késői apoptotikus sejtek pedig Annexin V és 7AAD dupla pozitívak. A méréshez a sejteket egynapos inkubációt követően kezeltük meg a vizsgálandó anyagok oldatával. A 24-72 órás inkubációt követően a sejteket TrypLE oldattal passzáztuk meg, a szuszpenziót centrifugáltuk, a felülúszót elöntöttük és a leülepedett frakciót Annexin V-kötő pufferben reszuszpendáltuk. A sejteket Annexin V-FITC és 7AAD festékekkel jelöltük és a sejtektől származó fluoreszcens jelet áramlási citométerrel detektáltuk.

### **Proteaszóma gátlás mérése**

A proteaszóma-aktivitás kimutatására a Proteasome-Glo Assay-t alkalmaztuk. Ez a módszer lehetővé teszi a proteaszóma proteáz aktivitásának mérését. A sejteket fehér falú plate-re ültettük ki. A következő napon a sejteket megkezeljük, majd egy 24 órás inkubációt követően hozzáadtuk a luminogén Suc-LLVY-aminoluciferin reagenst. A működőképes proteaszóma a luminogén

reagenst képes hasítani. A keletkezett lumineszcencia mérésére a Fluoroskan FL Microplate Fluorometer és Luminometer műszert alkalmaztuk.

### **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> szint meghatározása**

Az intracelluláris H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> szint méréséhez szintén egy lumineszcencia alapú assay-t alkalmaztunk, a ROS-Glo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tesztet. Sejteket fehér falú plate-re ültettük ki. Az ezt követő napon megkezeljük a sejteket bortezomibbal, alfa-liponsavval, B1-vitaminnal illetve a bortezomib és a vitaminok bináris kombinációjával. A 24 órás inkubáció letelte előtt 6 órával a sejtekhez adtuk a luciferin prekursor H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> szubsztrátot. A kezelés végén a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mennyiségével arányos lumineszcenciát a Fluoroskan FL Microplate Fluorometer és Luminometer műszerrel detektáltuk.

### **Oxidatív stressz (ROS) mérése mikroszkópos technikával**

A kezeléseket követően kialakuló oxidatív stressz meghatározására a CellROX Deep Red festék állt a rendelkezésünkre, mely redukált állapotában nem fluoreszcens, azonban a sejtekben a kezelések hatására megnövekedett mennyiségű ROS képes a fluoreszcens formává oxidálni. Ehhez a méréshez az A2058 sejteket fekete falú plate-re ültettük ki, majd egynapos inkubációt követően történt a sejtek kezelése. Negatív kontrollként alkalmaztuk az N-acetil-ciszteint, amely bizonyítottan antioxidáns tulajdonságokkal rendelkezik. A kezelési idő lejártát követően jelöltük a sejteket a ROS-t kimutató CellROX Deep Red és a magot festő Hoechst 33342 festékkel. Utóbbira a sejtszámra való normalizálás miatt volt szükség. Végül a mintákról felvételeket készítettünk a Celldiscoverer 7 mikroszkóppal, és a képeket az ImageJ szoftverrel értékeltük ki.

## **Apoptotikus fehérjék semi-kvantitatív vizsgálata**

Harmincöt apoptózishoz köthető fehérje expresszióját a Proteom Profiler humán apoptózis teszttel határoztuk meg. A sejteket a kiültetést követően 24 órával kezeltük meg, majd újabb 24 óra elteltével a sejteket felpasszáltuk és centrifugáltuk (1000 g; 5 min). A centrifugálást követően a leülepedett sejtekből a kithoz tartozó lízis puffer segítségével fehérjét izoláltunk. A felülúszót még egyszer centrifugáltuk (2500 g; 15 min; 4 °C), hogy az apoptotikus testeket is ülepsítsük, majd ebből is fehérjét izoláltunk és végül a két izolátumot mintánként egyesítettük és meghatároztuk az összfehérje mennyiséget BCA kolometrikus teszttel. Mintánként 225 µg fehérjét vizsgáltunk végül. A membránokon megjelenő jelet a Bio-Rad Chemidoc XRS+ rendszerrel rögzítettük és az Image Lab szoftver segítségével értékeltük ki.

## **Halál receptorok sejtfelszíni expressziójának vizsgálata**

A sejtfelszínen kötötten megtalálható halál receptorok mennyiségét áramlási citométerrel mértük. A kísérlet beállításához, illetve az aspecifikus kötődések elkerülése végett fikoeritrin (PE)-jelölt izotípus kontrollt is alkalmaztunk. A halál receptorok közül a 4-es és az 5-ös izotípus (DR4 és DR5) vizsgáltuk. A kezelésekkel történő inkubációt követően a mintákat TrypLE reagenssel passzáltuk, majd centrifugáltuk és PBS-ben reszuszpendáltuk. A jelölés anti-DR4-PE és anti-DR5-PE antitestekkel történt. A fluoreszcens jel detektálásához BD FACSCalibur áramlási citométert alkalmaztunk. Az adatokat a Flowing 2.5.1 szoftverrel értékeltük ki.

## **Statisztikai analízis és használt szoftverek**

Az eredményeket az MS Excel és az OriginPro 8.0 szoftverrel értékeltük ki. Az adatokat átlag ± standard deviáció (SD) formában adtuk meg. A statisztikai



elemzéshez egyutas varianciaanalízist (ANOVA), majd a Fisher-féle (Fisher's LSD) post hoc tesztet végeztük el. Az  $IC_{50}$  értékeket az OriginPro 8.0 szoftver 'dózis-hatás görbe' funkciójával számoltuk ki. A kezelt mintákat a médium kontrollra normalizáltuk. A szignifikancia szintek jelölése a következő módon történt: x:  $P < 0.05$ ; y:  $P < 0.01$ ; z:  $P < 0.001$ .

## 4. Eredmények

### **A bortezomib antiproliferatív hatását csökkenti az alfa-liponsav**

A sejtvitalitás eredmények alapján a bortezomib hatékony *in vitro*, A2058 melanoma sejten és koncentráció-függően képes csökkenteni az élő sejtek számát ( $IC_{50}=158$  nM). A bortezomib legkisebb vizsgált koncentrációjú (20 ng/ml) oldatának tumorelles hatását a nagyobbik vizsgált koncentrációjú alfa-liponsav oldat (100  $\mu$ g/ml) képes volt felfüggeszteni, tehát egy antagonista interakció feltételezhető a 2 vizsgált anyag közt. Chou-Talalay modell alapján az antagonista kölcsönhatást meg tudtuk erősíteni ( $CI=8,67$ ).

### **A bortezomib (20 ng/ml) proteaszóma-aktivitást gátló hatását az alfa-liponsav (100 $\mu$ g/ml) együttes kezelés antagonizálja**

A sejtvitalitás eredményekhez hasonlóan a bortezomib proteaszóma-gátló hatásának  $IC_{50}$  értékét is meg tudtuk határozni ( $IC_{50}=4,39$  nM). A bortezomib mindhárom vizsgált koncentrációban nagy mértékben felfüggesztette a proteaszóma aktivitást. Hasonlóan az antiproliferatív eredményekhez, a 100  $\mu$ g/ml koncentrációjú alfa-liponsav antagonizálta ezt a hatást.

### **Az oxidatív stressz mérséklődik a bortezomib és alfa-liponsav kezelés után a bortezomib kezeléshez képest**

Az alfa-liponsav antioxidáns tulajdonságából arra következtettünk, hogy az alfa-liponsav a bortezomib tumorelles hatását a megemelkedett ROS mennyiségének csökkentésén keresztül képes lehet befolyásolni. Ennek igazolására két tesztet alkalmaztunk. Először meghatároztuk az intracelluláris  $H_2O_2$  mennyiségét, amit a bortezomib nem volt képes befolyásolni, azonban az alfa-liponsav 100  $\mu$ g/ml-es koncentrációban csökkentette a sejtekben alapvetően nagy mennyiségben detektálható  $H_2O_2$  szintet.

Ezt követően oxidatív stressz szintet vizsgáltunk mikroszkópos technikával (CellROX Deep Red festék). Az eredmények alapján a bortezomib növelte a ROS szintet a melanoma sejtekben, azonban ezt a növekedést az alfa-liponsav szignifikánsan nem volt képes befolyásolni.

### **A daganatellenes hatás elvesztéséért a megváltozott apoptotikus fehérje profil is felelős lehet a bortezomib + alfa-liponsav kombináció esetén**

A vizsgált 35 apoptotikus fehérje közül 3 olyat (HO-1, claspin és a hasított kaszpáz-3) tudtunk kimutatni az A2058 sejtekben, aminek a szintje a bortezomib kezelést követően megemelkedett, azonban a 20 ng/ml bortezomib + 100 µg/ml alfa-liponsav kombinációs kezelést követően szignifikánsan csökkent.

### **A TIC10 molekula IC<sub>50</sub> értéke nem volt meghatározható az A2058 melanoma sejtvonalon**

A TIC10 molekula A2058 sejten kifejtett hatékonyságát 24, 48 és 72 órás kezelést követően vizsgáltuk. Habár más sejtvonalakon (PANC1: 1,7±0,3 µM; COLO205: 5,0±2,9 µM, EBC1: 7,0±0,5 µM) a TIC10 IC<sub>50</sub> értéke meghatározható volt a vizsgált koncentráció tartományban (0,5–25 µM), az A2058 sejteken egyik időpontban sem bizonyult toxikus hatásúnak.

### **A bortezomib és a TIC10 együtt hatékonyabbak voltak, mint a megfelelő monoterápiák az A2058 sejteken**

A bortezomib (0,5-121 nM) és a TIC10 (0,5-121 µM) közt kialakuló szinergista kölcsönhatás meghatározásához 24, 48 és 72 órás inkubációt követően végpont sejtviabilitás mérést végeztünk. A számos lehetőségből kettő olyan kombinációt sikerült meghatározni 72 órás inkubáció leteltét követően (13,5 nM bortezomib + 13,5 µM TIC10; 13,5 nM bortezomib + 40,5 µM

TIC10), amelyek esetén a megfelelő monoterápiákhoz viszonyítva a vizsgált hatóanyagok hatékonyabbnak bizonyultak és az életképes sejtek száma kevesebb, mint a felére csökkent a kiindulási sejtszámhoz képest. A Chou és Talalay modell alapján erős szinergista kölcsönhatás alakult ki a bortezomib és a TIC10 molekula közt (CI= 0,33 és 0,25).

Egy non-invazív sejtvitalitás mérési módszer (xCELLigence SP) segítségével 72 órán keresztül valós időben tudtuk nyomonkövetni a sejtszámváltozást a kezeléseket követően. A bortezomib antiproliferatív hatása mérséklődött hosszú távon, ezzel szemben a TIC10 kezelt sejtek száma épp a hosszú távú kezeléseket követően kezdett el csökkenni. A 2 vizsgált bortezomib + TIC10 kombináció esetén az életképes sejtek száma mind rövid, mind hosszú távon tartósan alacsony maradt.

A szinergizmust a korai/késői apoptózis vizsgálati eredményeinkkel is alá tudtuk támasztani, miszerint a bortezomib + TIC10 kombinációval kezelt sejtek nagyobb százaléka volt dupla pozitív Annexin V/7AAD jelölést követően, mint a csak bortezomibbal, vagy TIC10-zel kezelt sejtek 72 h óra elteltével.

### **A halál receptor 5 fehérje expressziója megnövekszik a bortezomib kezelés hatására**

Az irodalom alapján a halál receptorok expressziójának szabályozása az a pont, ahol a bortezomib és a TIC10 molekula képes egymással kölcsönhatni. A bortezomib, mint proteaszóma-gátló szer, felfüggeszti a fehérjék proteaszómában történő lebontását, következésképp a fehérjék szintje, többek közt a halál receptorok expressziója is növekszik. A TIC10 a TRAIL fehérje átírását fokozza, mely a halál receptorok agonista liganduma. Eredményeink alapján a szinergizmus hátterében a bortezomib kezelés után fellépő fokozott halál receptor 5 expresszió állhat.

## 5. Következtetések

Jelen dolgozatban a bortezomib példáján összefoglaltuk, hogy a tumorelles hatékonyság növelése érdekében alkalmazott kombinációs kezelések során milyen interakciók léphetnek fel. Bemutattuk a bortezomib + alfa-liponsav antagonistá és a bortezomib + TIC10 szinergista kombinációk in vitro hatásait A2058 melanoma sejtvonalon.

Vizsgálatainkban a következőket bizonyítottuk:

- A bortezomib daganatellenes hatással rendelkezik A2058 melanoma sejten.
  - A neuroprotektív és antioxidáns tulajdonságú alfa-liponsav képes mérsékelni a bortezomib tumorelles és proteaszóma-gátló hatását.
  - A bortezomib és az alfa-liponsav közt antagonistá kölcsönhatás jön létre.
  - Az A2058 sejtekben nem kimutatható a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> szint növekedése a bortezomib kezelést követően, azonban az oxidatív stressz fokozódik.
  - Az alfa-liponsavval alkotott kombinációval kezelt sejtekben alacsonyabb a HO-1, a claspin és a hasított kaszpáz-3 fehérje szintje a csak bortezomibbal kezelt sejtekhez képest.
- A TIC10 önmagában nem hatékony A2058 sejten.
- Az A2058 sejtek hosszú távon elvesztik érzékenységüket a bortezomibra.
- A bortezomib és a TIC10 molekula szinergista kölcsönhatásba tud lépni.
  - Mind a bortezomib, mind a bortezomib + TIC10 kombinációval kezelt sejtek fokozottan expresszálják a halál receptor 5 fehérjét.

## 6. Saját publikációk jegyzéke

Disszertációhoz felhasznált publikációk:

Angéla Takács<sup>#</sup>, Zsófia Szász<sup>#</sup>, Márton Kalabay, Péter Bárány, Antal Csámpai, Hargita Hegyesi, Orsolya Láng, Eszter Lajkó, László Kőhidai (2021)

**The Synergistic Activity of Bortezomib and TIC10 against A2058 Melanoma Cells.**

PHARMACEUTICALS 14(8): 820

<sup>#</sup> megosztott elsőszervezők

IF: 5,215; Q1

Angéla Takács, Eszter Lajkó, Orsolya Láng, Ildikó Istenes, László Kőhidai (2020)

**Alpha-lipoic acid alters the antitumor effect of bortezomib in melanoma cells in vitro.**

SCIENTIFIC REPORTS 10(1):14287

IF: 4,380; D1

Egyéb publikációk:

Zsolt Bagyura<sup>#</sup>, Angéla Takács<sup>#</sup>, Loretta Kiss, Edit Dósa, Réka Vadas, Tin Dat Nguyen, Elek Dinya, Pál Soós, Zsolt Szelid, Orsolya Láng, Éva Pállinger, László Kőhidai, Béla Merkely (2022)

**Level of advanced oxidation protein products is associated with subclinical atherosclerosis.**

BMC CARDIOVASCULAR DISORDERS 22(1):5

<sup>#</sup> megosztott elsőszervezők

IF 2,1; Q2

Csaba Matyas, Eszter Trojnar, Suxian Zhao, Muhammad Arif, Partha Mukhopadhyay, Attila Kovacs, Alexandra Fabian, Marton Tokodi, Zsolt Bagyura, Bela Merkely, Laszlo Kohidai, Eszter Lajko, Angela Takacs, Yong He, Bin Gao, Janos Paloczi, Falk W. Lohoff, György Haskó, Wen-Xing Ding, Pal Pacher (2023)

**PCSK9, A Promising Novel Target for Age-Related Cardiovascular Dysfunction**

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY: BASIC TO TRANSLATIONAL SCIENCE

IF 9,7; Q1

Zsófia Kőhidai, Angéla Takács, Eszter Lajkó, Zoltán Géczi, Éva Pállinger, Orsolya Láng, László Kőhidai (2022)

**The effects of mouthwashes in human gingiva epithelial progenitor (HGEPp) cells.**

CLINICAL ORAL INVESTIGATION 26(6):4559

IF 3,4; Q1

Márton Kalabay, Zsófia Szász, Orsolya Láng, Éva Pállinger, Cintia Duró, Tamás Jernei, Antal Csámpai, Angéla Takács, László Kőhidai (2022)

**Investigation of the Antitumor Effects of Tamoxifen and Its Ferrocene-Linked Derivatives on Pancreatic and Breast Cancer Cell Lines.**

PHARMACEUTICALS (BASEL). 15(3):314

IF 4,6; Q1

Krisztina S. Nagy, Krisztina Toth, Eva Pallinger, Angela Takacs, Laszlo Kohidai, Angela Jedlovszky-Hajdu, Domokos Mathe, Noemi Kovacs, Daniel S. Veres, Krisztian Szigeti, Kristof Molnar, Eniko Krisch, Judit E. Puskas (2021)

**Folate-Targeted Monodisperse PEG-Based Conjugates Made by Chemo-Enzymatic Methods for Cancer Diagnosis and Treatment.**

INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 22(19):10347  
IF 6,208; Q1

Constantinos Voniatis, Lukas Balsevicius, Dóra Barczikai, David Juriga, Angéla Takács, László Kőhidai, Krisztina Nagy, Angela Jedlovszky-Hajdu (2020)

**Co-electrospun polysuccinimide/poly(vinyl alcohol) composite meshes for tissue engineering.**

JOURNAL OF MOLECULAR LIQUIDS 306:112895  
IF 6,165; Q1

Kinga Judit Fodor, Dániel Hutai, Tamás Jernei, Angéla Takács, Zsófia Szász, Máté Sulyok, Veronika Harmath, Rita Szabó Oláh, Gitta Schlosser, Ferenc Hudecz, László Kőhidai, Antal Csámpai (2020)

**Novel polycondensed partly saturated b-carbolines including ferrocene analogues: synthesis; DFT-supported structural analysis and mechanism of diastereoselective transformations; a preliminary study on in vitro antiproliferative effect.**

MOLECULES 25(7):1599  
IF 4,412; Q1

Hargita Hegyesi, Nikolett Sándor, Géza Sáfrány, Virág Lovas, Árpád Kovács, Angéla Takács, László Kőhidai, Lilla Turiák, Ágnes Kittel, Krisztina Pálóczi, Lóránd Bertók, Edit Irén Buzás (2019)

**Radio-detoxified LPS alters bone marrow-derived extracellular vesicles and endothelial progenitor cells.**



STEM CELL RESEARCH & THERAPY 10(1):313.

IF 5,116; D1

Tamás Jernei, Cintia Duró, Antonio Dembo, Eszter Lajkó, Angéla Takács, László Kőhidai, Gitta Schlosser, Antal Csámpai (2019)

**Synthesis, Structure and In Vitro Cytotoxic Activity of Novel 66 Cinchona-Chalcone Hybrids with 1,4-Disubstituted- and 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazole Linkers.**

MOLECULES 24(22): 4077

IF 3,267; Q1

Péter Bárány, Rita Szabó Oláh, Imre Kovács, Tamás Czuczai, Csenge Lilla Szabó, Angéla Takács, Eszter Lajkó, Orsolya Láng, László Kohidai, Gitta Schlosser, Szilvia Bosze, Gábor Mezo, Ferenc Hudecz, Antal Csámpai (2018)

**Ferrocene-Containing Impiridone (ONC201) Hybrids: Synthesis, DFT Modelling, In Vitro Evaluation, and Structure-Activity Relationships.**

MOLECULES 23(9):2248

IF 3,060; Q1

összesített IF: 57,623

Q1 publikációk száma: 9

D1 publikáció száma: 2