

A tumor *CYP* kópiaszám változása és a terápia-  
rezisztencia közötti kapcsolat tüdő adenokarcinómával  
diagnosztizált betegekben

Doktori tézisek

**Incze Evelyn Erzsébet**

Semmelweis Egyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Monostory Katalin, D.Sc., tudományos  
tanácsadó

Hivatalos bírálók:

Dr. Keszler Gergely, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Telbisz Ágnes, Ph.D., tudományos

főmunkatárs

Komplex vizsga szakmai bizottság elnöke:

Dr. Szökő Éva, D.Sc., egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság tagjai:

Dr. Szatmári István, Ph.D., vegyészmérnök

Dr. Zelles Tibor, Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2024

## 1. Bevezetés

Az emberi szervezet folyamatosan ki van téve a xenobiotikumoknak, olyan testidegen anyagoknak, amelyeket általában enzimatikus úton végbemenő átalakítást követően inaktivál. A biotranszformáció során kialakított metabolit vízdékonyabb az anyavegyülethez viszonyítva és könnyebben kiürül a szervezetből az epén vagy vesén keresztül. A xenobiotikumok metabolizmusa főként a májban játszódik le. A gyógyszerhatóanyagok biotranszformációjában legfőbb szereppel a citokróm P450 (CYP) enzimek rendelkeznek. Inter-individuális különbségek figyelhetők meg a gyógyszer-metabolizmusban, amelyek egyrészt genetikai másrészt környezeti tényezőkre vezethetők vissza. A CYP enzimekben megfigyelt egyponos nukleotid polimorfizmusok („*single nucleotide polymorphism*” - SNP) és a *CYP* gének kópiaszámának változása következtében az enzimek metabolikus aktivitása megváltozhat. Ezen genetikai változások fenotípus szinten gyenge vagy fokozott metabolizáló képességet eredményeznek, ezért kiemelt jelentőségű az enzimek genetikai polimorfizmusainak ismerete, hiszen a megfelelő terápia kialakítását segítheti elő. A daganatszövetet felépítő tumorsejtekre jellemző genom instabilitás következtében elképzelhető, hogy a *CYP* gének kópiaszámában változás következik be, amely megváltozott gyógyszer-metabolizáló képességet, ezáltal terápia-rezisztencia kialakulását eredményezheti.

A daganatos megbetegedések a szív- és érrendszeri megbetegedéseket követően a világ második legnagyobb mortalitású megbetegedései. Leggyakrabban diagnosztizált típusa a tüdő

adenokarcinóma, amelynek öt éves túlélése alig éri el a 20%-ot. A tüdő adenokarcinóma első vonalbeli kezelése paklitaxel és egy platina alapú vegyület együttes alkalmazásából áll. A paklitaxel metabolizmusában fő katalizátor szereppel a *CYP2C8* enzim rendelkezik, míg kisebb mértékben a *CYP3A4* járul hozzá az inaktív metabolitok kialakításához. Ezen enzimeket kódoló génekre jellemző polimorfizmusok és kópiaszám változások nagymértékben befolyásolhatják a hatóanyag terápiás hatását, valamint a kezelés kimenetelét.

A dolgozatban bemutatásra kerül egyrészt a tüdő adenokarcinómával diagnosztizált betegek paklitaxel-metabolizáló képessége (*CYP2C8* és *CYP3A* genetikai polimorfizmusai), másrészt a tumor mintákban a *CYP2C8* és *CYP3A4* kópiaszám változás kimutatására alkalmas PCR-alapú (polimeráz-láncreakció) metodika kidolgozása és alkalmazása.

## 2. Célkitűzés

A daganatok kezelése során alkalmazott gyógyszer-hatóanyagok biotranszformációjában kiemelkedő szereppel rendelkeznek a CYP enzimek. A daganatellenes terápia hatékonyságát egyrészt a beteg saját, főként a májban lezajló gyógyszer-metabolizáló képessége, másrészt a tumorban végbemenő metabolizmus határozza meg. A CYP enzimekre nagyfokú polimorfizmus jellemző, amely befolyásolja az enzimek aktivitását, ezáltal a beteg gyógyszer-metabolizáló képességét. A tumor heterogenitása és a genom instabilitás következtében kialakuló CYP kópiaszám változások (deléció, multiplikáció/duplikáció) a tumorsejtek hatóanyag-metabolizáló képességét befolyásolhatják. A kópiaszám változás hatással lehet a gén által kódolt fehérje expressziós szintjére és metabolikus aktivitására, így a megváltozott enzimaktivitás terápia-rezisztencia kialakulását idézheti elő.

Vizsgálatainkba paklitaxel kezelés előtt álló, tüdő adenokarcinómával diagnosztizált betegeket vontunk be. Munkám során az alábbi célokat tűztem ki:

- a paklitaxel metabolizmusát katalizáló CYP2C8 enzim klinikailag releváns CYP2C8\*3 és CYP2C8\*4 allél variánsainak kimutatására alkalmas esszé kidolgozása,
- a CYP2C8 és CYP3A genotípusok meghatározása, amely alapján várhatóan becsülhető a betegek paklitaxel-metabolizáló képessége,
- a tumorszövetben a CYP2C8 és CYP3A4 kópiaszám meghatározására alkalmas, kvantitatív PCR-alapú metodika kidolgozása,

- a tumorszövetben lévő CYP2C8 és CYP3A4 kópiaszám változások és a paklitaxel kezelés kimenetele közötti kapcsolat vizsgálata.

### 3. Módszerek

#### 3.1. Vizsgálatba bevont betegek klinikai adatai

A vizsgálatba 18 tüdő adenokarcinómával diagnosztizált beteget vontunk be. A betegek diagnosztizálását, a tumor eltávolító műtéteket, a daganatok stádium besorolását és a kezelést az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet munkatársai végezték. A vizsgálatba bevont személyek írásbeli nyilatkozat kitöltésével járultak hozzá az egészséges szövet (vérminta vagy egészséges tüdőszövet) és a tumorszövet genetikai elemzéséhez. A mintákat a feldolgozás idejéig -80°C-on tároltuk. A paklitaxel kezelésre adott válasz alapján, valamint a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) besorolási kritérium alapján reagáló (teljes vagy részleges remisszió) és nem-reagáló (betegség progressziója/halál) betegcsoportokat alakítottunk ki.

#### 3.2 CYP2C8 és CYP3A4 genotípus meghatározás

A vér és egészséges tüdőszövet mintákból DNS-t izoláltunk, majd ezt követően meghatároztuk a CYP2C8\*3 (rs10509681, rs11572080), CYP2C8\*4 (rs1058930), CYP3A4\*22 (rs35599367), CYP3A4\*1B (rs2740574) és CYP3A5\*3 (rs776746) allélokra jellemző mutációs pontokat. A CYP2C8 SNP-meghatározás módszerének kidolgozásában vettem részt, míg a CYP3A4 és CYP3A5 SNP-k meghatározásának metodikája a kutatócsoportban korábban került kidolgozásra. A genotípust meghatározó reakcióhoz Thermo Fischer 2x Luminaris Color Probe qPCR Master Mix nevű terméket használtuk a gyártó előírásainak megfelelően. Az általunk tervezett próba szekvenciák szintetizálását a Eurofins Genomics (Ebersberg, Németország) végezte. A génben előforduló

pontmutációk azonosítása lehetővé teszi a CYP genotípus meghatározását.

### **3.3. A CYP gén kópiaszám kimutatása**

Nagy-áteresztő képességű kvantitatív PCR-alapú (qPCR) módszert dolgoztunk ki gén kópiaszám meghatározásra. A mérés során az egészséges vér vagy tüdőszövet, valamint daganatszövet mintákból kinyert DNS-t használtuk fel. Duplex PCR reakcióban a cél- és referenciagénekre általunk tervezett primer párt és a hozzá tartozó FAM fluorofór jelölésű próba szekvenciát alkalmaztunk. A primerek és próbák szekvenciáit a *National Center for Biotechnology Information*, NCBI adatbázis referencia szekvenciái alapján terveztük, kivéve az *RPPHI*-t, amely kereskedelmi forgalomban elérhető (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA, katalógus szám: 4403326). A  $\Delta\Delta Ct$  számítási módszert alkalmaztuk a kópiaszámok meghatározásában, amely széleskörűen elterjedt a qPCR relatív kvantifikáció értékelésében. A tumorminták esetében fennáll a lehetősége a referenciagén kópiaszám változásának, amely szükségessé teszi a minták közötti normalizálást. Így a tumorszövetben detektált kópiaszámokat viszonyítottuk az egészséges kontroll mintában (vér, tüdőszövet) azonosított kópiaszámokhoz. A relatív kópiaszám meghatározás első lépéseként a tumormintában mért célgén áttörési pontját ( $Ct$ ) viszonyítjuk a referenciagén áttörési pontjához ( $Ct$ ):  $\Delta Ct = \text{„target” gén } - Ct \text{ referenciagén}$ . Hasonlóképpen az egészséges szövetminta (kontroll minta) CYP gén áttörési pontjából kivontuk a referenciagén  $Ct$  értékét és megkaptuk a  $\Delta Ct$  értéket a kontroll minta esetében. Végezetül kiszámoltuk a  $\Delta\Delta Ct$  értéket [ $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct$  (tumor minta) –

$\Delta Ct$  (kontroll minta)], amelynek segítségével információ nyerhető a „target” gén (CYP gén) relatív kópiaszámáról a tumor mintában. A qPCR méréseket integrált mikrofluidikai chip technológián alapuló nagy-áteresztőképességű rendszeren (Flex Six™ Biomark HD™, Fluidigm, San Francisco, CA, USA) végeztük.

Egészséges szövetekben (vér és egészséges tüdőszövet) a génkópiaszámok értékét 1-nek tekintettük. A daganatos mintákban meghatározott „target” gének (*CYP2C8* és *CYP3A4*, N=2), valamint referenciagének (*RPPH1*, *ALB*, *B2M*, *BCKDHA*, *CD36*, *F5*, *MPO*, *TBP*, N=8) kópiaszámait az egészséges mintákban meghatározott génekhez viszonyítottuk. Bármely két gén (A és B) relatív kópiaszámát akkor tekintettük azonosnak az egészséges szövetben lévővel, ha a tumor mintában a két gén (A és B) arányának értéke 90%-os konfidencia intervallum mellett 0,80 – 1,25 tartományba esett. Meghatároztuk a génpárok relatív kópiaszámait, majd ezt követően pontozási rendszert alakítottunk ki, amelyben 0 ponttal láttuk el azon génpárokat, amelyek 0,80 – 1,25 közötti tartományba estek, -1-et rendeltünk azon génpárok mellé, amelyek értéke <0,80 és +1 pontszámot adtunk azon génpároknak, amelyek értékei meghaladták az 1,25-öt. A pontszámok összegzését követően értékeltük a gének kópiaszám változását a következő módon: ha a pontszámok összege -5 értéknél kisebb volt, akkor deléció, míg +5 érték meghaladása esetén duplikáció/multiplikáció következett be. A tumor minták abszolút gén kópiaszámainak meghatározása során 1) azon gének, amelyek 2 kópiában fordultak elő, referenciagénként alkalmaztunk, 2) valamint a relatív kópiaszám értéket 2-vel szoroztuk meg. A CYP kópiaszám változások és a terápia kimenetele



közötti összefüggést Fisher teszttel elemeztük, amelyben a p-érték  $<0,05$  statisztikailag szignifikáns különbségnek tekintettük.

### **3.4 Teljes genom szekvenálás**

A nagy-áteresztőképességű qPCR módszerrel megállapított kópiaszámok megerősítéséhez az OK18 tüdő adenokarcinómával diagnosztizált beteg primer tüdőtumor és perifériás vérmintájából nyert teljes genom szekvenálás eredményét használtuk (EGAS00001003416). A genom ploidia szintek meghatározására alkalmas „allele-specific copy number analysis of tumors” - ASCAT módszer a teljes genomot érintő SNP-k nagy halmazára vonatkozó allélfrekvencia és lefedettségi információkat használja fel. Az SNP-eket az 1000 Genom Projekt (1000 Genomes Project) által kialakított közös variánsok listájából választottuk ki (<https://github.com/cancerit/alleleCount>, hozzáférés 2023. július 28-án), ennek segítségével határoztuk meg a gyakori SNP-k egyenletes eloszlását, minimális 10 kb távolságban. A GRCh38 referencia szekvenciában vagy az ENCODE által készített fekete listában szereplő centromerekben annotált genomi pozíciókat kihagytuk, a lefedettségek korrigálása GC-tartalommal és a replikációs időzítési értékekkel valósítottuk meg, amelyekhez felhasználtuk az ASCAT-hoz kapcsolódó segéd szkripteket. ASCAT segítségével a pliditás szinteket megállapítottuk, amely figyelembe vette a lefedettségi szinteket és allélgyakorisági eloszlásokat. A szekvenálási adatok kiértékelését Póti Ádám (HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont, Molekuláris Élettudományi Intézet Genomistabilitás Kutatócsoport) végezte.

## 4. Eredmények

### 4.1. CYP2C8\*3 és CYP2C8\*4 allélok meghatározása

Vizsgálatok első lépése a CYP enzimek mutációinak és alléljainak azonosítása volt. A *CYP2C8* génben detektált és kaukázusi populációban gyakori mutációk (*CYP2C8\*3* és *CYP2C8\*4* allélok) kimutatására alkalmas mérési módszert dolgoztunk ki. A *CYP2C8\*3* allélra jellemző két pozícióban bekövetkező nukleotid csere (rs10509681, g.2130 G>A; rs11572080, g.30411 A>G) és a *CYP2C8\*4* -re jellemző citozin guanin szubsztitúciót tartalmazó (rs1058930, g.11041 C>G) pontmutációkhoz tartozó genom szekvencia adatok az NCBI adatbázisából származtak. A primer és próba szekvenciák tervezése során figyelembe vettük a primer és próba oligonukleotidjaira vonatkozó előírásokat. A primer és próba szekvenciák *in silico* megtervezéséhez az NCBI Primer-Blast eszközt használtuk. A primer szekvenciák fizikai-kémiai tulajdonságának ellenőrzése során az IDT OligoAnalyser™ -t használtuk, majd a specifikus bekötődés ellenőrzését az NCBI BLAST alkalmazásával végeztük. A próbák megkülönböztetése eltérő fluorofórokkal történt, a vad típusú próbákat FAM, míg a mutáns próbákat HEX fluorofórral jelöltük.

### 4.2. CYP2C8 és CYP3A4 genotípus megállapítása a betegeknél

A paklitaxel-metabolizáló képesség becsléséhez a *CYP2C8*, *CYP3A4* és *CYP3A5* leggyakoribb alléljait vizsgáltuk (*CYP2C8\*3*: g.2130G>A, rs11572080 és g.30411A>G, rs10509681; *CYP2C8\*4* g.11041C>G, rs1058930; *CYP3A4\*1B* g.-392A>G, rs2740574; *CYP3A4\*22* g.15389C>T, rs35599367; *CYP3A5\*3* g.6986A>G, rs776746) azon betegek vérmintájában, akik paklitaxelt tartalmazó

terápiában részesültek (N=17). Vad típusú allélt (*CYP2C8\*1*, *CYP3A4\*1*, *CYP3A5\*1*) azonosítottunk minden olyan esetben, ha mutáció nem volt kimutatható. Az adatok elérhetőek az EVA adatbázisban (PRJEB64027, European Variant Archive).

A *CYP2C8\*1/\*1* genotípust a legtöbb beteg hordozta (N=14), ami arra utal, hogy ezek a betegek működőképes *CYP2C8* enzimmel rendelkeztek. Ezzel szemben a *CYP2C8\*1/\*3* heterozigóta betegeknél feltételeztük az enzimaktivitás csökkenését azon irodalmi adatok alapján, amelyek a paklitaxel metabolizmus csökkenését mutatták be. A *CYP3A4\*1/\*1* genotípust a legtöbb beteg esetében (N=15) azonosítható volt. Két beteg esetében a *CYP3A4\*1/\*1B* heterozigóta genotípust azonosítottunk. A *CYP3A4\*1B* allélját fokozott mRNS expresszióval hozták összefüggésbe. A *CYP3A5* enzim intron kivágódását eredményező *CYP3A5\*3* allélvariáns minden beteg esetében azonosításra került, míg a *CYP3A5\*1* vad típusú allélt három beteg hordozta. A *CYP3A5\*1* és a *CYP3A4\*1B* között genetikai kapcsoltságról számoltak be, így feltételezhető volt, hogy a *CYP3A4\*1B* allélt hordozó betegek között lesznek olyan egyének, akik a *CYP3A5\*1* alléllal is rendelkeznek. A három *CYP3A5\*1/\*3* heterozigóta beteg közül két beteg hordozta a *CYP3A4\*1B* allélt. Feltételezhető, hogy ezek a betegek fokozott *CYP3A* aktivitással rendelkeztek. Továbbá mindkét beteg a paklitaxel kezelésre nem-reagáló betegcsoportba tartozott. A *CYP2C8\*4* és *CYP3A4\*22* allélokot nem azonosítottunk a betegeknél.

#### **4.3. A tumorszövet CYP kópiaszám változásának meghatározására alkalmas módszer kidolgozása**

A tumorszövet saját paklitaxel-metabolizáló képességének fokozódása a terápia-rezisztencia egyik forrása lehet. A paklitaxel metabolizmusában meghatározó CYP2C8, illetve a kisebb jelentőségű CYP3A4 gén emelkedett kópiaszáma hozzájárulhat a tumorsejtek paklitaxel-metabolizáló képességének növekedéséhez. A tumorszövet CYP kópiaszám változásának meghatározásához nagy-áteresztőképességű, PCR alapú módszert fejlesztettünk ki. Az OK18 beteg három tumormintáján keresztül (primer tüdő adenokarcinóma, tüdő metasztázis, máj metasztázis) mutatom be a módszert.

Az egészséges szövetminták genomjában a referenciagének két kópiában Az OK18 beteg primer tüdő adenokarcinóma mintájában a következő génekben a relatív kópiaszámok átlagát kiszámolva eltérést azonosítottunk: *RPPH1* (1,301) és *F5* (1,297) esetében multiplikációt, míg a *CYP2C8* (0,80) génnél deléció. A tüdő metasztázis mintában a *BCKDHA* (1,681) és az *F5* (1,514) gének esetében multiplikáció mutatkozott, az *ALB* (0,653) és a *CYP2C8* (0,713) esetében azonban deléció lehetett megfigyelni. A máj áttét mintában a *RPPH1* (1,882) és *F5* (2,289) gének esetében szintén multiplikáció volt megállapítható, az *ALB* (0,616) és a *CYP2C8* (0,583) géneknél pedig deléció. Az *F5* gén mindhárom tumormintában kópiaszám emelkedést mutatott. Az *RPPH1* gén kópiaszám emelkedése kimutatható volt a primer tüdő adenokarcinóma és máj metasztázis mintákban, míg a *BCKDHA* multiplikációja, az *ALB* és *CYP2C8* deléciója a tüdő- és máj-metasztázisokban egyaránt megfigyelhető volt. A *CD36* gén kópiaszám emelkedését csak a máj áttét mintában tapasztaltuk. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a referenciagének kópiaszám

változásának ily módon történő meghatározása segíthet kiszűrni a referenciának alkalmatlan géneket.

#### **4.4. A PCR-alapú kópiaszám meghatározás eredményeinek megerősítése új-generációs szekvenálással**

Az OK18 beteg primer tüdő adenokarcinóma mintájában összehasonlítottuk a PCR-alapú módszerrel meghatározott kópiaszámokat a teljes genom szekvenálással nyert kópiaszám adatokkal. A tumormintában szomatikus kópiaszám változásokat kerestünk, amelynek detektálásához az „allele-specific copy number analysis of tumors” - ASCAT algoritmust használtuk. A kétféle módszerrel (PCR- és NGS-alapú módszer) meghatározott abszolút kópiaszám adatokat összevetettük és megállapítottuk, hogy a referencia- és célgén kópiaszáma jó egyezést mutatott (a 10 gén esetében a korrelációs egyenes meredeksége: 0,9498,  $r^2 = 0,7524$ ).

#### **4.5. Tüdő adenokarcinóma CYP2C8 és CYP3A4 kópiaszám változása és a betegség kimenetele közötti összefüggések**

Feltételezésünk szerint a működőképes CYP2C8 és CYP3A4 enzimet kódoló allél duplikációja/multiplikációja jelentősen befolyásolhatja az expressziót, fokozott enzimaktivitást és fokozott paklitaxel metabolizmust eredményezve, ezáltal a tumorsejtben alacsonyabb paklitaxel koncentráció alakulhat ki.

A tumorminták CYP2C8 és CYP3A4 kópiaszám változása és a paklitaxel terápia kimenetele közti összefüggést 17 betegnél vizsgáltuk. Szignifikáns összefüggést találtunk a paklitaxel-metabolizáló CYP enzimek kópiaszám növekedése és terápia kimenetele között. A *CYP2C8* és/vagy *CYP3A4* gének kópiaszám változás gyakrabban fordult elő a kezelésre nem-reagáló betegek

primer tumor mintáiban, mint a terápiára jól reagáló betegnél (nem-reagálók 6/9, reagálók 1/8,  $P=0,0498$ ).

## 5. Következtetések

Tüdő adenokarcinóma elsővonalbeli terápiája paklitaxelt tartalmaz, amelynek metabolizmusában a *CYP2C8* enzim kiemelt szerepet tölt be (6- $\alpha$ -hidroxipaklitaxel metabolit képződés). A gént érintő változások (SNP, kópiaszám változás) kihathatnak az enzim metabolikus működésére, így ezek ismerete hasznos információval szolgálhat a betegek kezelésének kialakításában. A *CYP3A4* enzim kisebb szereppel rendelkezik a paklitaxel metabolizmusában (3-*p'*-hidroxipaklitaxel metabolit képződés)

Munkánk során tüdő adenokarcinómával diagnosztizált betegeknél meghatároztuk a *CYP2C8* és *CYP3A* allélvariánsokat. A *CYP2C8*\*3, *CYP3A4*\*1B és *CYP3A5*\*3 allélvariáns előfordulási gyakorisága hasonló volt a kaukázusi populációban leírt gyakoriságokhoz. Azonban az alacsony elemszám miatt a betegek saját paklitaxel metabolizáló képességének és a kezelés kimenetele közötti összefüggés vizsgálatára nem került sor.

A beteg saját paklitaxel-metabolizáló képessége mellett a tumorsejtekben bekövetkező *CYP2C8* és/vagy *CYP3A4* kópiaszám változások is hozzájárulhatnak a terápia-rezisztencia kialakulásához. A tumorszövetben a *CYP* gének kópiaszám változásának megállapítására nagy-áteresztőképességű, qPCR-alapú metodikát dolgoztunk ki. Több referenciagént alkalmaztunk, amelyek közül a megváltozott kópiaszámú géneket kihagytuk az értékelésből. A PCR-alapú módszerrel meghatározott gén kópiaszámok jó egyezést mutattak az új-generációs szekvenálással meghatározott kópiaszámokkal.

Összefüggést kerestünk a *CYP2C8* és *CYP3A4* kópiaszámok és a betegség kimenetele között. A kezelésre nem-reagáló betegeknél gyakrabban fordult elő *CYP2C8* és/vagy *CYP3A4* kópiaszám növekedés, mint a kezelésre reagáló betegnél.

A *CYP* kópiaszám meghatározására kialakított módszer az új-generációs szekvenálás alternatív metodikáját jelentheti, valamint potenciális biomarkere lehet a terápia-rezisztencia kialakulásának előrejelzésében tüdő adenokarcinómával diagnosztizált betegeknél még a paklitaxel terápia megkezdése előtt.



## 6. Saját publikációk jegyzéke

### Disszertációhoz kapcsolódó publikáció

**Incze E.**, Mangó K., Fekete F., Kiss Á. F., Póti Á., Harkó T., Moldvay J., Szüts D., Monostory K. (2023). Potential association of cytochrome P450 copy number alteration in tumour with chemotherapy resistance in lung adenocarcinoma patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (17), 13380

**IF:5,6**

### Disszertációtól független publikációk jegyzéke

Déri M., Szakál-Tóth Z., Fekete F., Mangó K., **Incze E.**, Minus A., Merkely B., Sax B., Monostory K. (2021). CYP3A-status is associated with blood concentration and dose-requirement of tacrolimus in heart transplant recipients. *Scientific Reports* 11:1, 21389

**IF: 4,997**

Fekete, F., Mangó, K., Déri, M., **Incze, E.**, Minus, A., Monostory, K. (2021). Impact of genetic and non-genetic factors on hepatic CYP2C9 expression and activity in Hungarian subjects. *Scientific Reports* 11:1, 17081

**IF: 4,997**

Kiss, Á., Menus, Á., Tóth, K., Déri, M., Sirok, D., **Gabri, E.**, Belic, A., Csukly, G., Bitter, I., Monostory, K. (2020). Phenoconversion of CYP2D6 by inhibitors modifies aripiprazole exposure. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 270: 1 pp. 71-82

**IF:5,276**

A disszertációhoz kapcsolódó publikációk összesített impakt faktora: **5,6**

A disszertációtól független publikációk összesített impakt faktora: **15,27**

A megjelent első és társszerzős publikációk összesített impakt faktora: **20,87**