

Nemzeti Onkológiai Kutatás-Fejlesztési Konzorcium
a daganatos halálozás csökkentésére

1/48/2001

Zárójelentés: 2001. május 15.-2004. december 31.

**RP.8. A rákellenes gyógyszerhatás feltételeinek
molekuláris és farmakológiai vizsgálata**

Dr. Kralovánszky Judit
Országos Onkológiai Intézet

RP8. A rákellenes gyógyszerhatás feltételeinek molekuláris és farmakológiai vizsgálata

Témavezető: dr. Kralovánszky Judit

1. Az extracelluláris matrix biológiai és farmakológiai hatásának vizsgálata

Témavezető: dr. Jeney András, SE, 1. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézete

1.1. Az ECM egyes alkotórészei, valamint azok származékai hatásának vizsgálata a tumorsejtek in vitro klónképző, migrációs és in vivo tumorképző sajátosságaira.

1.2. Az ECM és a tumorsejtek kapcsolatának prognosztikai vizsgálata.

1.3. Gyógyszerhatástani értékmérő módszer kialakítása

Összefoglalás

Az ECM biopolimerek a tumorsejtek proliferációját, migrációját és feltehetően ezzel kapcsolatban a tumorsejtek molekuláris sajátosságait jelentősen képesek megváltoztatni. Az általunk bevezetett in vitro mikroinvazivitási módszerrel végzett vizsgálatokból azt a következtetést vonhattuk le miszerint a *migráció ugyan a tumorsejtek sajátossága, annak mértékét és irányát a környezeti biopolimerek módosítani képesek. A linolsav jelentősen fokozta, míg egyes ECM biopolimerek gátolták a tumorsejtek migrációját.* Feltételezhető, hogy az ECM biopolimerek eltérő mechanizmus szerint változtatják meg a tumorsejtek proliferációját és migrációját. Ebben a vonatkozásban különösen érdekesnek tartjuk az ECM gélben megjelenő vándorló Oscort sejtek topoizomeráz I és II expressziójának és katalitikus aktivitásának az ellentétes irányú változását, valamint a timidilátszintáz gén és fehérje szintü emelkedését. Úgy gondoljuk, hogy az extracelluláris matrix egyes alkotórészeinek a tumorsejt migrációját módosító hatásában szerepet játszó mechanizmusok megismerése a közeljövőben hasznosítható lesz az onkológiai diagnosztikában és gyógyszertervezésben.

Az ECM biopolimerjei biológiai hatásainak a tanulmányozása során szerzett tapasztalatokat hasznosítottuk a petefészek rákok prognosztikai célzatú vizsgálatában. Megállapítottuk, hogy a műtétilag eltávolított petefészek rákokban az emelkedett MMP-9 aktivitás és fibronectin koncentráció jelzi, hogy rövid időn belül recidiváló tumor maradt a beteg szervezetében. Az ECM gélbe történő tumor migráció modellezésére bevezetett in vitro vizsgálati módszer a daganat elleni gyógyszerkutatás újabb lehetőségét tárta fel. Ezzel a módszerrel egyidőben állapítható meg a teszt-vegyületek sejtproliferációra és migrációra irányuló hatása. Megállapítottuk, hogy viszonylag szelektíven a tumorsejt migrációt gátló borrelidin az ECM irányította jelátvitelt és a fehérje szintézis szabályozó rendszerét módosítja.

A kutatásu munka indoklása és előzményei

A tumorsejt genetikai állománya hibáinak (mutáció, deleció,amplifikáció) a megismerése előrehaladást jelentett a tumorbiológiai szemléletben, ugyanakkor felvetődött a környezet felől érkező szabályozási jelekre adott celluláris válaszok szélesebbkörű tanulmányozásának az igénye. Az extracelluláris matrix (ECM) biopolimerek megváltoztatják a tumorsejtek genetikai szabályozását, a tumorsejtek termékei pedig módosítják a mikrokörnyezetet. Feltehetően ezek a mechanizmusok döntik el a tumorsejt potenciális biológiai sajátosságainak a megvalósulását, pl. : osztódását, ellenállóképességét, vándorlását. (Liotta és Kohn 2001, Bissel és mtrsai. 2001).

Előző vizsgálataink, - amelyekben megfigyeltük, hogy az emberi eredetű szájüregi laphámrákból kialakított xenograft tumor invazív növekedése a mikrokörnyezet ellenőrzése alatt áll, - irányították érdeklődésünket az extracelluláris mátrix és a tumorsejtek kölcsönhatásának a tanulmányozására. (Babó és mtrsai. 1999). Úgy gondoltuk, hogy a tumorsejtek tenyésztése extracelluláris matrix jelenlétében olyan három-dimenziós in vitro kísérleti rendszert biztosít, amely lehetővé teszi a tumorsejtek invazív növekedésére vonatkozó ismeretek gazdagítását és hasznosítását a klinikai gyakorlatban.

In vitro mikroinvazív modellt dolgoztunk ki, amelynek lényege a tumorsejtek kiáramlása a monolayer tenyésztésre ráhelyezett ECM biopolimereket tartalmazó gél-be. Ez a három dimenziós tumorsejt-tenyésztés közelebb áll a klinikai tumorok környezeti feltételeihez, mint a monolayer tenyésztés ezért várhatóan az eddigi módszereknél alkalmasabb a tumorsejtek migrációját módosító tényezők megismerésére, prognosztikai kérdések megválaszolására és új gyógyszerek fejlesztésére.

1. Az extracelluláris matrix és biopolimerjeinek szerepe a tumor progresszióban .

Több kísérleti eredmény arra utal, hogy a tumorsejtek szaporodási, túlélési és vándorlási képességét az extracelluláris matrix egyes biopolimerjei és a tumorsejt felszínén elhelyezkedő receptorok - az integrinek - közötti kapcsolat dönti el. Megállapítottuk, hogy a HT-1080 human fibrosarcoma és az általunk kialakított osteosarcoma (Oscort) sejtpopulációkban az integrinek széles köre kimutatható, legnagyobb gyakorisággal az $\alpha 2$, $\alpha 6$, a $\beta 1$ és a $\beta 2$ mutatható ki a FACS analízis során.

1.1. Tumorsejtek vándorlása az ECM-gélbe.

A tumor progresszió két biológiai eseményének a sejtproliferációnak és a migrációnak az egyidejű vizsgálatára három dimenziós (3D) sejtenyésztési módszert vezettünk be. :Előbb monolayer tenyésztést indítottunk 24 férőhelyes lemezen (24 well multiplate) (induló sejtszám 10^5 sejt/well). A 24 órás előinkubálás után (1 ml 10% FCS-t tartalmazó médiumban, 37°C-on, 5% CO₂ légtérben) a monolayer tenyésztést 24 órán keresztül kezeltük a teszt-anyaggal, majd médiumcsere után 200 μ l az EHS tumorból előállított matrigélt (EHS-ECM : J. Clin. Invest 79., 801-812, 1987.) rétegeztünk a tenyésztésre. A további 24 órás inkubáció után szétválasztottuk a monolayerbe maradt és a gélbe vándorolt sejteket és azokat megszámláltuk. A tenyésztésben lévő összes sejtek száma utal a sejtpopuláció nagyságának az emelkedésére, míg az ECM gélbe vertikálisan vándorolt sejtek számából következtethetünk a tumorsejtek vándorlási képességére. Az ECM-gél inváziós módszert alkalmasnak találtuk a vándorló és a nem vándorló tumor sejtek biokémiai tulajdonságainak, valamint gyógyszerek és egyéb hatóanyagok migrációra és sejtproliferációra irányuló hatásuknak az összehasonlítására

- HT-1080 sejtek inváziója az EHS-matrigélbe:



1.2. A jelátvitelt módosító anyagok hatása a proliferációra és a migrációra HT-1080 fibrosarcoma tenyésztésben

A sejt vándorlásnak a csoportos (cluster) és amoeboid formája különíthető el így felvetődött, hogy az EHS-ECM 3-D sejtenyésztésben és a széleskörben alkalmazott Boyden kamrában a tumorsejtek eltérő mechanizmus szerint vándorolnak. Ezt a lehetőséget alátámasztják a szabályozó mechanizmusok egyes gátlóival végzett vizsgálatainkban szerzett adatok. A MEK-gátló PD-98059 (50 μM) a vándorlást az EHS-ECM gélbe gátolta, de nem a Boyden kamrában. Ezzel szemben a protein-foszfataz 2-A gátló okadaiksav (10 nM) és a protein-kináz-C gátló calphostin-C (0,1 μM) jobban gátolta a tumorsejt vándorlást a Boyden kamrában, mint az EHS-ECM gélben. Érdekesnek tartható, hogy a foszfatidil-inozitol-3-kináz gátló LY-294002 (50 μM) szelektíven a Boyden kamrában történő míg a linolsav (10 μM) a z EHS-ECM gélbe irányuló vándorlást serkentette.

Kezelés	Proliferáció %	Boyden % \pm SD	3D-ECM % \pm SD
MEK-gátló PD-98059 (50 μM)	92,5	109,2 \pm 6	33,3 \pm 2,8
Protein-foszfataz 2-A gátló Okadaiksav (10 nM)	112	0,3 \pm 0,3	67,9 \pm 8,6
Foszfatidil-inozitol-3-kináz gátló LY-294002 (50 μM)	104	134,3 \pm 15,2	91,1 \pm 11,7
Linolsav (10 μM)	124	97,0 \pm 13,2	168,0 \pm 18
Protein-kináz-C gátló Calphostin-C (0,1 μM)	72	5,2 \pm 5,2	72,4 \pm 3,2
Calphostin-C + Linolsav	48	6,7 \pm 3,2	105 \pm 10,5

1.3. Oscort sejtpopuláció növekedésének és migrációjának változása ECM biopolimerek jelenlétében

Az ECM biopolimerek befolyásolják a tumorsejtek invazív tulajdonságának két eseményét a proliferációt és a migrációt, azonban ennek kimenetele változhat a biopolimertől függően, továbbá eltérő az egyes tumorsejt vonalaknál. Jelen vizsgálati eredményünk azt mutatja, hogy az osteosarcoma eredetű oscort sejtpopuláció szaporodását és migrációját a fibronectin és a HSPG serkenti, de a kollagén IV a proliferációt korlátozza, alaminin pedig sem a proliferációt sem a migrációt nem befolyásolta.

Kezelés	Sejtpopuláció nagyságának változása	G1 (%)	S (%)	G2/M (%)	Migráció
Kontroll	100 %	68.4	14.9	16.7	100%
EHS-ECM	135 \pm 6,6 %	57.9	29.7	12.4	-
Kollagén IV	66 \pm 4.9 %	22.4	9.8	67.8	129 %
Laminin	96 \pm 9.7 %	70.2	16.9	12.9	103 %
Fibronectin	133 \pm 4.8 %	62.1	22.2	15.7	203 %
HSPG	139 \pm 8.9 %	54.4	32.0	13.6	356 %

1.4 ECM biopolimerek indukálta molekuláris változások Oscort sejtekben

Az ECM biopolimerek az oscort tumor sejtek $\beta 1$ integrin expresszióját fokozzák ugyanakkor a topoizomeráz II aktivitást indukálják, mivel ebben a sejtvonalonban a monolayer tenyészetben nem mutatható ki. Megjegyzést érdemel, hogy egyidőben a topoizomeráz I aktivitás csökken. Feltehetően eltérő mechanizmusok érvényesülnek az ECM biopolimerek migrációra és proliferációra irányuló hatásában, mivel arról nem lehet egységes képet körvonalazni a kiemelt molekulák változásai alapján.

Kezelés	$\beta 1$ integrin*	MMP-9**	Topoizomeráz II*	Ciklin D*	Ciklin B*
Kontroll	2.9	Nincs aktivitás	Nem kimutatható	0.5	9.9
EHS_ECM	11.9	0.84	22.6	5.0	0.3
Kollagén IV	4.5	0.45	43.8	0.2	6.0
Laminin	10.4	Nincs aktivitás	6.4	1.0	1.5
Fibronectin	9.1	0.38	0.06	1.5	4.0
HSPG	11.6	1.21	24.4	2.2	3.8

* Immunreaktív fehérje, integrált OD/10⁵ sejt

** gelatináz aktivitás zimogramon

1.5 Az ECM szerepe a nyugvó (dormant) állapotának az indukciójára..

Előző vizsgálatainkban megfigyelhettük, hogy a mikro környezet befolyásolja a tumorok aggresszív növekedését (Babó et al. 1999) Ennek a jelenségnek az in vitro modellezésére tumorsejteket helyeztünk különböző eredetű extracelluláris matrix-gél tetejére. Az ECM gél tetejére helyezett HT-1080 tumorsejtek többsége (75-80%) igen hamar multicelluláris szerkezetet u.n. hálózatot alakított ki. (Pogány et. al. 2001). Ebben az elágazó szerkezetben a sejtek olyan szorosan kapcsolódnak egymáshoz, amely lehetővé teszi az intercelluláris kapcsolatot. (1. Fényképfelvétel.). A sejtek szaporodása átmenetileg leáll, többségükben a DNS-t szintetizáló, S fázisban. A multicelluláris szerkezet kialakítására képes sejtek életképességüket megtartják, sőt fokozott ellenállást mutatnak (rezisztensek) a daganatelleni gyógyszerekkel szemben, mint arról már beszámoltunk (Pogány et. al. 2001). A multicelluláris szerkezet megszüntetése, az ECM-ről történő eltávolítás után a tumorsejtek szaporodása megindul, tehát repopulációra alkalmasak. Igen figyelemreméltó azonban, hogy az ilyen módon aktivált dormant sejtek megtartott telepképző sajátsága mellett jelentősen csökkent migrációs képességet mutattak.

Ugyancsak nyugvó állapotba kerülnek a HT-1080 tumorsejtek ha a tenyészet konfluens szakaszában a szérum elvonása történik, amikor a multicelluláris szerkezet szferoid formában jelenik meg (2. Fényképfelvétel). A szferoidok kiemelkedve a monolayer tenyészetből jól elkülöníthetők és alkalmasak biológiai és biokémiai sajátosságuk tanulmányozására. Ultrastrukturális vizsgálatokban kimutathatóak az intercelluláris kapcsoló szerkezetek, immuncitokémiai technikával pedig több sejtet magába foglaló fibronectin hálózat figyelhető meg az extracelluláris térben. A szferoid kialakulása megakadályozható a sejt felszíni integrinre, - közelebről az $\alpha v \beta 5$ -re, ható makrolid szerkezetű vegyülettel, valamint az SB 203580, MAPKAP kináz-2 gátlóval .

A táp-folyadék kiegészítése szérummal a szferoidok aktiválását eredményezi, amely a sejt proliferáció megindulásában nyilvánul meg.

A HT-1080 tenyészet szaporodó és az aktivált konfluens tenyészet szferoidjaiból, és az egyrétegű (u.n.monolayerből) származó tumorsejtek, továbbá a hálós szerkezetből felszabaduló tumorsejtek proliferációs és kolónia képző sajátosságai azonosak. Meglepetést jelent azonban, hogy a dormant sejtek közvetlenül az aktiválódás utáni időszakban csökkent migrációs képességgel rendelkeznek a Boyden kamrában végzett vizsgálatok. Ezzel szemben a dormant állapotú szferoidra ha EHS-ECM-et helyezünk a tumorsejtpopuláció teljes egészében felvándorol az ECM gélbe.

1.6. Az ECM-et lebontó matrixmetalloproteázok (MMP) aktivitásának a tumor sejt proliferációjától és migrációjától függő változásai

Az előzőekben láthattuk hogy a HT-1080 fibrosarcoma sejtek dormant állapotának a megszüntetése a sejtproliferáció megindulását teszi lehetővé, azonban a migrációs képességük lényegesen csökkent. Felfigyelve erre a jelenségre tanulmányoztuk a tumorsejtek proliferációja és migrációja közötti kapcsolatot, valamint az invazív növekedést kísérő matrixmetalloproteáz aktivitást.

Megállapítottuk, hogy a gyorsan proliferáló HT-1080 tenyészetben az MMP-9 aktivitása elmarad az MMP-2-től, majd a tenyészet növekedése során a két kollagenáz közötti aktivitásbeli különbség megváltozik. (3. Táblázat). Az MMP-2 és MMP-9 aktivitásainak a sejtpopuláció növekedése során bekövetkező eltérései nem magyarázhatók a sejtpopuláció sűrűségének változásaival, valamint a forbolésszerű kiváltható szabályozó mechanizmusok érvényesülésével. (4. Táblázat) Az MMP-9 mRNS valós-idejű PCR technikával végzett vizsgálata arra utal, hogy a sejtproliferáció lelassulásával a génexpresszió szabályozó mechanizmusai terhetők felelőssé a fokozott MMP-9 aktivitást. Ezzel egyidőben jelentősen megemelkedett a HT-1080 fibrosarcoma sejtek migrációja az ECM gélbe, de nem a fibrin-gélbe

2. Az ECM és a tumorsejtek kapcsolatának prognosztikai vizsgálata

2.1. A fibronectin és a matrixmetalloproteázok (MMP) expressziója különböző malignitású petefészek daganatokban.

A tumor progresszió egyes lépéseinek az in vitro modellezése során megfigyelhettük a fibronectin felhalmozódását a multicelluláris elrendeződésű dormant sejtekben, amelyek megfelelő aktiválódás után előbb osztódnak, majd fokozott migrációs képességet mutatnak. A migráció fokozódása az MMP-9 aktivitás emelkedésével járt együtt és így megerősíthettük jelentőségüket a tumorsejtek invazív növekedésében. Ezek a megfigyelések ösztönöztek a fibronectin és az MMP vizsgálatára a petefészek rákos betegek szérumában, és tumorában.

2002. január 1.-től 2003. márciusig 37 petefészek daganat miatt operált beteg eltávolított petefészek tumorát, ascites folyadékát, valamint véréit vizsgáltuk. Az eltávolított tumor minden esetben haematoxylin-eosin (H+E) festéssel részletes szövettani feldolgozásra került. A szövettani vizsgálat alapján 10 jóindulatú, 5 korlátozottan malignus (LMP, borderline) és 17 agresszíven növekvő malignus tumort lehetett elkülöníteni. Az MMP aktivitást a gelatin-zimogram technikával határoztuk meg úgy ahogyan már előzőleg leirtuk (J.Cancer Res. Clin. Oncol.125:35-40 1999), a fibronectin expressziót Western technikával mutattuk ki. A mennyiségi változást Eagle Eye denzitometerrel állapítottuk meg. A CA-125 meghatározásokat ABBOTT CA 125 Monoclonal kittel végeztük.

Legjelentősebb eredménynek tekinthető a 20.5 hónap követési idő alatt recidiváló és nem recidiváló petefészek rákok fibronectin és MMP-9 értékei eltérésének a megállapítása. A magas fibronectin koncentráció és MMP-9 aktivitás a műtét idején eltávolított petefészek daganatokban jelzés értékű a recidivák korai megjelenésére és arra utal, hogy az ECM

átalakításában fontos szerepet játszó MMP-9 és a fibronectin közreműködnek a tumor progresszióban.

3. Gyógyszerhatástani értékmérő módszer kialakítása és alkalmazása az új hatóanyagok antimetasztatikus tulajdonságának felismerésére *in vitro*.

Az extracelluláris matrix biopolimerjei nemcsak befolyásolják a tumor sejtek migrációját és a proliferációját, hanem a migráció számára mozgási teret is szolgáltatnak. A három dimenziós sejttenyészet, amelyben a tumorsejtek a monolayerből az ECM vagy fibrin gélbe vándorolnak, megfelelő módszerek bizonyultak a proliferáció és a migráció változásának az egyidejű vizsgálatára. Feladatunknak tartottuk, megvizsgálni, hogy az ECM tartalmú közegbe történő tumor sejt migráció szelektíven, legalább is a proliferáció gátlásánál alacsonyabb koncentrációban gátolható-e. Elvárásunk elvi lehetőségét támasztja alá az a vizsgálati eredmény, amely szerint az MMP-9 antiszenz- oligodezoxi nukleotid kizárólag a tumorsejtek vándorlását csökkenti.

3.1 MMP-9 antiszenz-oligodezoxinukleotid vizsgálata.

HT-1080 monolayer sejttenyészetet kezelése MMP-9 AON (CRIC/2-12) 24 óráig történt majd az ECM gél rárétegzése után újabb 24 óráig inkubáltuk a sejttenyészetet. A monolayerben maradt és az ECM gélbe vándorolt sejtek szétválasztásával és megszámlálásával meghatároztuk a migráció és a proliferáció változását. I

	Összes	(Sejtek száma $\times 10^4 \pm SD$) monolayerben maradt	vándorolt az ECM gélbe
Kontroll CRIC-2	33.2 \pm 2.9	108.9 \pm 4.7	150 \pm 3.9
1 μ g/ml	37.5 \pm 4.3	85.1 \pm 4.5	148.6 \pm 7.5
5 μ g/ml	42.4 \pm 3.54	78.9 \pm 3.4	146. \pm 4.8
25 μ g/ml Treatment	49.9 \pm 2.0	71.8 \pm 3.9	152.9 \pm 6.6

3.2. Citotoxikus gyógyszerek hatásának összehasonlítása Osort tumorsejtek proliferációjára és migrációjára.

A klinikai gyakorlatban széleskörben alkalmazott citotoxikus gyógyszerek relatív hatékonysága a sejtproliferációra és a migrációra igen eltérő lehet. Az Osort sejttenyészet vizsgálatok azt lehetett tapasztalni, hogy a taxol alacsony koncentrációban a taxol csak a monolayerben maradt sejtek számát csökkentette, de nem a vándorló sejtekét. Ezzel szemben a doxorubicin alacsony koncentrációban jobban befolyásolta a vándorló, mint a nem vándorló sejtpopuláció nagyságát.

Kezelés	A Monolayer		B ECM-gél		B/(A+B) Inváziós index %
	x10 ⁴	(%)	x10 ⁴	(%)	
Kontroll	12.5 ± 2.0	(100)	19.0 ± 3.1	(100)	60,3
Taxol 0.1ng/ml	7.8 ± 0.9	(57)	17.6 ± 1.2	(93)	69,3
Doxorubicin 0.05 µ/ml	10.4 ± 2.8	(83)	2.7 ± 0.6	(14)	20,6
Campto 0.05 µg/ml	10.0 ± 1.8	(80)	9.0 ± 2.1	(47)	47,3
Rapamycin 0.05 µg/ml	11.8 ± 3.5	(94)	3.7 ± 0.8	(19)	23.9

Makrolid antibiotikum, a borrelidin antimetasztikus hatásának és molekuláris mechanizmusának tanulmányozása.

A borrelidin 18 szénatomból felépülő természetes eredetű, makrolid szerkezetű hatóanyag (antibiotikum), amely nevét a Borrélia spirochéta fajokra irányuló citotoxikus hatása miatt kapta. A közelmúltban megállapították, hogy a borrelidin gátolja a tumorok neovascularizációját és áttétképzését. Munkacsoportunk megerősítette a borrelidin antiangiogenetikus és antimigrációs hatását, továbbá felismerte az extracelluláris matrix egyes alkotórészeinek szerepét hatásmódjában. A borrelidin citotoxikus hatását ECM biopolimerekkel (pl. fibronektin, vitronektin) csökkenteni lehetett, emellett a $\alpha\beta 5$ integrin sejtfelszíni expresszióját jelentősen csökkenti. A jelátvitel PI3-K/AKT útvonalának a szabályozásban közreműködő PTEN csökkenése mellett emelkedett a MEKp38 és az eIF4E foszforiláltsága. Ez utóbbi jelentős szerepet játszik a hosszú 5'-UTR –el rendelkező mRNS-ek átírásában, amelyet az elmúlt évben hoztak kapcsolatba a metasztázis specifikus fehérjék képződésével. Ez a tanulmány felhívja a figyelmet az antimetasztikus gyógyszerek egyik ígéretes támadási pontjára.

Pályázat keretében elkészült közlemények.

Közlemények:

1. Pogány G., Timár F., Oláh J., Harisi R., Polony G., Paku S., Bocsi J., Jeney A., Laurie G.W. (2001) Role of basement membrane in tumor cell dormancy and cytotoxic resistance. *Oncology* 60, 274-281. **IF:2.684**
2. Demeter A. Szirmai Katalin, Oláh Julia, Papp Zoltán Jeney András A matrix metalloproteázok aktivált formáinak megjelenése és a fibronektin koncentrációjának emelkedése recidiváló petefészekrákban. *Orvosi Hetilap* 145 : 1617-1624. 2004.
3. Timár J, Csuka O. Orosz Zs. Jeney A. Kopper L. *Molecular Pathology of Tumor Metastasis. Predictive. Pathology Pathology Oncology Research* 7 :1-14 2001.
4. Timár J, Csuka O. Orosz Zs., Jeney A. Kopper L. *Molecular Pathology of Tumor Metastasis Molecular Staging and differential diagnosis. Pathology Pathology Oncology Research* : 204-219. 2002.
5. Tevyashova, Anna, Sztaricskay F., Batta, Gy., Herczegh P., Jeney,A., Formation of aquaric acid amides of anthracycline antibiotics..Synthesis and cytotoxyc properties. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 14 : 4783-4789 2004.

Előadások megjelent absztraktjai :

1. Jeney A.(2001) : A mikroökönyezet és a tumorsejtek kölcsönhatása és gyógyszeres módosítása. Magyar Onkológia 45/3, 270
2. Pogány G., Hariszi R., Timár F., Oláh J., Paku S., Polony G., Jeney A. (2001) Az extracelluláris mátrix komponenseinek hatása a tumorsejtek biológiai és biokémiai sajátosságaira. Magyar Onkológia 45/3, 294.
3. Hariszi R., Pogány G., Oláh J., Timár F., Lásztity J., Szendrői M., Jeney A. (2001) A human osteosarcoma malignus fenotípusának in vivo és in vitro modellezése. Magyar Onkológia 45/3, 267.
4. Polony G. Adleff V., Oláh, J. Timár F., Budai B., Kralovánszky J., és Jeney A.(2001) Az extracelluláris mátrix hatása emlőcarcinoma sejtek citosztatikumokkal szembeni válaszreakciójára Magyar Onkológia. 45/3. 295.
5. Polony G. Pétrér I., Fodor J., Timár F., Zalatnay A., Jeney A.,(2001) A kollagenáz aktivitása az emlőcarcinoma progressziójában Magyar Onkológia 45/3, 294.
6. Jeney Daganatok növekedésének körlátózása mikrotubuláris rendszerre irányuló gyógyszerekkel. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Társaságának 1. Kongresszusa. 2002. Március 8-9-
7. Jeney A. A primér és másodlagos csontdaganatok Osteológiai Kongresszus Balatonfüref 2002. Május 21.23.
8. Az előrehaladt malignus kórképek kezelésének irányelvei MOT Konferencia 2002. Május 23-25.
9. A matrixmetalloproteázok működése és gyógyszeres gátlása vastagbél daganatokban. Magyar Kemoterápiás Társaság XVII. Kongresszusa 2002. Júnus 7.8..

Jelen vizsgálatokról elkészült kéziratok

1. Hariszi R. Dudás J., Timár F., Koválszky I., Pogány G., Szendrői M., Jeney A., Modulation of invasive growth of human osteosarcoma cells by extracellular matrix biopolymers.
2. Hariszi R. Dudás J., Koválszky I. Jeney A., The antiproliferative and antimigratory action of doxorubicin in human osteosarcoma cell culture exposed to extracellular matrix proteins.
3. Babó I., Oláh J., Szarvas T., Timár F., Polony G., Kenessey I., Koválszky I., Jeney A. Elevated MMP-9 activity and ECM dependent migration associated to decreased proliferation of HT-1080 fibrosarcoma cells
4. Hariszi R. Dudás J., Timár F., Koválszky I., Jeney A. The antiproliferative and antimigratory action of doxorubicin in human osteosarcoma cell culture exposed to extracellular matrix proteins. (Cancer Chemotherapy and Pharmacology)