

A galektin-1 alapvető faktor a csontvelő eredetű  
mesenchymalis őssejtek tumor fejlődést serkentő hatásában

Szebeni Gábor János

*Ph.D. értekezés tézisei*



Témavezető: Monostori Éva, Ph.D., D.Sc.

MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet

Limfocita Szignál Transzdukciós Laboratórium

Biológia Doktori Iskola

SZTE TTIK, Szeged

2012

## 1. Bevezetés

A mesenchymalis őssejtek vagy sztrómális sejtek (MSC-k) multipotens progenitor sejtek, melyek mezodermális szövetek sejtjeivé, csonttá, porcsejtté, zsírsejtekké és csontvelői kötőszövvé képesek differenciálódni, valamint a vérképző őssejtek érését és osztódását serkentő növekedési faktorokat termelnek.

Sebzett vagy tumoros állatmodellekben kimutatták, hogy a véráramba kívülről bejuttatott MSC-k a sebekbe, sérült szövetekbe és tumorokba vándoroltak. Tumoros környezetben, az MSC-k különböző, szolubilis tumor növekedést serkentő faktorok termelése révén vagy önmaguk sztróma sejtekké (pl. tumor-asszociált fibroblasztok) differenciálódása által részt vesznek a rák pathogenezisében, ahol serkentik a tumor növekedést és az áttétképződést.

Az MSC-k tumor növekedést támogató tulajdonsága részben magyarázható az MSC-k *immunszuppresszív* hatásával, és így a tumor specifikus immunválasz gátlásával. Másrészt, az MSC-k a tumor szövetek *vaszkularizációját* serkentik, amely alapvető fontosságú folyamat a tumor fejlődésben. Ez megvalósulhat azáltal, hogy az MSC-k transz-differenciálódhatnak az erek felépítésében szerepet játszó perivaszkuláris pericitákká vagy endotél sejtekké és emellett számos szolubilis angiogén faktort termelnek. Harmadrészt, az MSC-k segítik a *metasztázisok* képzését. Kimutatták, hogy az emlő karcinóma sejtekből felszabaduló osteopontin hatására az MSC-k CCL5 kemokint termelnek, mely fokozza a tumor sejtek migrációját, invazivitását.

Az MSC-k ígéretes terápiás felhasználása (1-es típusú cukorbetegség, graft versus host betegség stb.) különböző génexpressziós és proteomikai vizsgálatokat tett indokolttá, melyek során igazolták az MSC-k galektin-1 (Gal-1) termelését.

A Gal-1 termelődése a legtöbb rákos szövetben kimutatható. Kimutatták, hogy a tumor sejtek vagy a környezetükben levő sejtek (tumorról asszociált sztrómális sejtek, endotél sejtek) magas Gal-1 termelése összefügg a betegség rossz prognózisával. A tumor, ill. tumor sztróma eredetű Gal-1 hozzájárul a rákos sejtek védettségéhez a tumorspecifikus immunválasszal szemben azáltal, hogy a tumorszövetbe vándorló T-sejtek apoptózist okozza. A galektin-1-nek, mint hipoxiára aktiválódó faktornak, a tumorok angiogenezisében betöltött szerepét is igazolták. A Gal-1 az áttétképzés különböző folyamataiban is részt vesz. Adhéziós szerepe révén elősegíti a tumor sejtek migrációját, a vér- vagy nyirokerekekbe való belépését és a szervezet valamely pontján való megtapadásukat. Azonban az MSC-eredetű Gal-1 *in vivo* tumor fejlődésre gyakorolt hatása még nem ismert.

## 2. Célkitűzések

Számos tanulmány ismert a mesenchymalis őssejtek tumor fejlődésre gyakorolt hatásáról, a rendelkezésre álló adatok többsége szerint serkentik, ám néhány közlemény szerint gátolják a daganatok fejlődését. A legújabb szakirodalmi eredmények alapján annyi azonban bizonyos, hogy nagyon sok paraméter (kísérleti állatok neme, életkora, törzse, az adott tumor modell, MSC izolátum eredete, beadás módja, mennyisége, stb.) befolyásolja az MSC-k rákban kifejtett szerepét.

2003 óta ismert, hogy az MSC-k jelentős mennyiségű Gal-1-et termelnek, azonban a Gal-1 funkcióját ezekben a sejtekben csak korlátozottan vizsgálták. A legújabb vizsgálatok is csak az MSC eredetű Gal-1 *in vitro* immunszuppresszív hatását azonosították. Az MSC-k tumor fejlődésre gyakorolt hatása és az ebben a folyamatban részt vevő faktorok, - mint az MSC- eredetű Gal-1-, nagy része még ismeretlen. Ezért a következő feladatokat és kérdéseket foglalmaztuk meg:

- 1.) Célunk volt, hogy megvizsgáljuk, hogy állatmodellben a tumor sejtekkel együtt oltott csontvelői mesenchymalis őssejtek által termelt Gal-1 befolyásolja-e a primer tumorok növekedését, eresztségét és a metasztázisok gyakoriságát?
- 2.) Az MSC-k termelte Gal-1-nek milyen hatása van a tumorok növekedésének gyakoriságára és a tumoros állatok túlélésére?
- 3.) Hogyan választható szét az MSC- és tumor sejt-eredetű Gal-1 hatása a tumor fejlődés során?

### 3. Alkalmazott módszerek

1. Az MSC-k izolálása
2. Emlős sejt kultúrák fenntartása
3. Áramlási citofluorimetriás vizsgálatok
4. Az MSC-k differenciáltatása
5. Az MSC-k Gal-1 siRNS transzfekciója
6. Egér tumor modell rendszer
7. SDS gélelektroforézis és Western blot analízis
8. Szöveti vizsgálatok
9. *In vitro* kapilláris teszt
10. *In vitro* vándorlási teszt
11. Statisztikai analízis
12. Pufferek, oldatok készítése

### 4. Eredmények

#### 4.1. Az MSC és tumor sejt vonalak jellemzése

Áramlási citofluorimetriás vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a vad típusú (vtMSC), galektin-1 knockout ( $MSC^{Gal-1^{-/-}}$ ), kontroll (scMSC) és galektin-1 specifikus siRNS transzfektált (siMSC) MSC kifejezte a CD44, CD73, CD90 és Sca-1 sejt felszíni molekulákat. Nem hordoztak semmilyen, vérképző ő- és elődsejtekre, illetve a különböző vérsajtfejlődési sorokra jellemző sejt felszíni hematopoetikus markert, azaz CD3, CD11b, CD34, CD45R, Ly6G, TER119 negatívak. A kísérleteinkben használt különböző MSC sejtek egyaránt differenciálódtak *in vitro* megfelelő morfogének jelenlétében adipocita és osteocita irányba. Western blot segítségével mutattuk ki a különböző MSC és tumor sejtek galektin-1 termelését.

#### 4.2. A mesenchymalis őssejtek a tumor sejtek felé vándorolnak *in vitro* és galektin-1 termelésüktől függetlenül kimutathatóak a kifejllett emlő tumorokban

*In vitro* vándorlási tesztben a vad típusú és Gal-1 hiányos ( $MSC^{Gal-1^{-/-}}$ ) MSC-k a 4T1 tumor sejtek felé vándoroltak, a Gal-1 hiánya nem befolyásolta a vándorló MSC-k számát. Az MSC-k egyedül, a tumor sejtektől kapott kemotaktikus szignálok hiányában, azaz spontán nem migráltak. A fagyasztott tumor metszeteken kapott eredmények szerint a Gal-1 jelenléte (vtMSC, scMSC, siMSC) vagy hiánya ( $MSC^{Gal-1^{-/-}}$ ) nem befolyásolta a beoltott, fluoreszcensen jelölt MSC sejtek emlő tumoron belüli eloszlását.

#### 4.3. Az MSC-k Gal-1 függő módon serkentik a tumor növekedést

Balb/c egereket 4T1 emlő karcinóma sejtekkel és vtMSC ill.  $MSC^{Gal-1^{-/-}}$ -vel oltottunk. A vtMSC hatására a 4T1 emlő tumorok mérete az oltástól számított 38. nappal 3,5-szeresére növekedett, sőt 12 nappal hamarabb megjelentek a tapintható tumorok a csak 4T1-el oltott

egerekhez képest; hasonlóképpen a tumorok súlya jelentősen nagyobb volt a vtMSC kezelt egerekben. A vtMSC-vel szemben a Gal-1 hiányos ( $MSC^{Gal-1^{-/-}}$ ) sejtek nem okozták az emlő tumorok gyorsabb növekedését, 5 nappal később, a 43. napon detektálva megnövelték a tumorok súlyát, azonban hatásuk szignifikánsan elmaradt a vtMSC-k tumor fejlődésre gyakorolt pozitív hatásától.

A tapintható tumorok gyakorisága és az állatok túlélése korrelált a tumorok méretével és súlyával, ugyanis a vtMSC –vel és 4T1-el kezelt egerekben a tapintható tumorok 20 napon belül kifejlődtek és az emlő karcinómás egerek 45 napon belül elhullottak. Az egyedül 4T1 sejtekkel ill. a 4T1 sejtek mellett  $MSC^{Gal-1^{-/-}}$ -vel kezelt egerekben az emlő daganatok lassabb ütemben nőttek, valamint 40 ill. 20 %-ban nem fejlődtek ki tapintható tumorok; az állatok 50 ill. 20 %-a élt túl a 110 napos nyomon követés során.

#### **4.4. A vtMSC okozta emelkedett mikroér denzitást a primer tumorokban befolyásolta az MSC-k Gal-1 termelése**

*In vitro* kapilláris-szerű struktúrák képződtek H5V endotelióma és vtMSC-k közös sejtenyésztésében, azonban a Gal-1 hiányos MSC-k esetében csökkent a kapillárisok száma és hossza. Ezzel összhangban az emlő tumorok erezettsége hasonló képet mutatott az egyedül 4T1 ill. a 4T1 sejtek mellett  $MSC^{Gal-1^{-/-}}$  oltott egerekben, míg a vtMSC kezelés jelentősen serkentette a primer tumorok mikroér denzitását.

#### **4.5. Az MSC eredetű Gal-1 fontos tényező a tumorok áttétképzésében**

A kísérleti állatok kialtatását követően megmértük a fixált tüdők súlyát, az átlag értékek 250 mg körül voltak. A vtMSC-vel kezelt csoportban magasabb értékeket (átlagban 370 mg) mértünk, mint a csak 4T1-gyel vagy 4T1 és  $MSC^{Gal-1^{-/-}}$  oltott állatokban. A tüdők felszínén lévő metasztatikus nodulusokat sztereomikroszkóp alatt megszámláltuk, a vtMSC oltott emlő karcinómás egerek tüdején szignifikánsabb több áttétes gócot figyeltünk meg, mint a 4T1, ill. 4T1 és  $MSC^{Gal-1^{-/-}}$  kezelt egerek esetében. A szövettani vizsgálatokban a metasztatikus területek aránya a teljes tüdő szövetéhez képest a vtMSC oltás hatására drámai mértékben megnőtt szemben a csak 4T1-el illetve az emlő karcinóma sejtek mellett  $MSC^{Gal-1^{-/-}}$ -vel oltott egerekhez képest.

#### **4.6. Az endogén, sztróma eredetű Gal-1-nek döntő szerepe van a tumor növekedésben**

A  $Gal-1^{-/-}$  egerekben, egy Gal-1-mentes háttérben a vtMSC-k szignifikáns módon, drámai mértékben fokozták a melanóma progresszióját. A vtMSC-k hatására a Gal-1 hiányos egerekben az oltást követő 21. napra minden egérben kifejlődtek a melanóma daganatok. Ezzel szemben a  $Gal-1^{-/-}$  egerekben az  $MSCs^{Gal-1^{-/-}}$ -vel beadott melanóma sejtek az oltást követő 23. napon nem segítették elő a tumorok kialakulását. Azok a Gal-1 knockout egerek, amelyeket egyedül melanóma sejtekkel vagy  $MSCs^{Gal-1^{-/-}}$ -vel együtt oltottunk lassabb tumor növekedést mutattak, az első daganatok a 21. ill. a 25. napon fejlődtek ki, és a megfigyelés 56. napján 1, ill. 2 egér maradt tumormentes.

Az *in vitro* vándorlási tesztben a Gal-1 hiánya az MSC-ben nem befolyásolta a tumor sejtek felé vándorló MSC-k számát, azonban a vándorlási távolságuk lecsökkent, elképzelhető, hogy a  $Gal-1^{-/-}$  egerekben az endogén Gal-1 deficiens MSC-k lassabban tudnak a tumoros területre vándorolni.

## 5. Összefoglalás

A legújabb kutatási eredmények szerint a csontvelői eredetű mesenchymalis őssejtek (MSC) szerepet játszanak a tumor fejlődésben. A tumoros szövetbe vándorolnak, és ott feltételezhetően részt vesznek a tumor körüli kötőszövet kialakításában, elősegítik az angiogenezist és hozzájárulnak a tumor mikrokörnyezetének immunprivilegiumához. Ismert, hogy a tumor, ill. tumor-asszociált sztróma eredetű galektin-1 (Gal-1) fehérje fokozza a tumor sejtek metasztatikus képességét és a tumorok erezettségét, valamint az aktivált T-sejtek apoptózisát okozza. Munkánkban azt vizsgáltuk, hogy mi a szerepe az MSC által termelt és szekretált Gal-1-nek a tumor növekedésben és fejlődésben.

### 5.1.

A vad típusú csontvelői eredetű mesenchymalis őssejtek (vtMSC) jelenléte felgyorsítja a 4T1 emlő karcinóma fejlődését, ebben az általa termelt Gal-1 szerepe nélkülözhetetlen. A vtMSC segíti a primer tumorok gyakoriságát, növekedését, növeli a daganatok erezettségét, és a metasztázisok gyakoriságát, valamint csökkentti a tumoros állatok élettartamát a 4T1-gyel egyedül, vagy az MSC<sup>Gal-1<sup>-/-</sup></sup>-vel együtt oltott egerekhez képest.

### 5.2.

Mind a vad típusú, mind a Gal-1 hiányos MSC jelenlétét kimutattuk a primer tumorokban. *In vitro* migrációs tesztben bizonyítottuk, hogy az MSC eredetű Gal-1 jelenléte vagy hiánya nem befolyásolja a tumor sejtek felé vándorló MSC-k számát.

### 5.3.

Az MSC által termelt Gal-1 eredményeink szerint serkenti az angiogenezist. A vtMSC, de nem a MSC<sup>Gal-1<sup>-/-</sup></sup> növeli a daganatok erezettségét *in vivo*, valamint a H5V endotél sejtekkel való közös *in vitro* sejt kultúrában kapilláris-szerű struktúrákat képez.

### 5.4.

A Gal-1 hiányos egerekbe oltott B16F10 melanóma sejtek önmagukban vagy MSC<sup>Gal-1<sup>-/-</sup></sup> sejtekkel együtt injektálva lassabb tumor növekedést és alacsonyabb incidenciát okoznak, míg a vtMSC-k drámai mértékben támogatják a melanóma tumorok progresszióját, igazolva, hogy az endogén sztróma ill. mesenchymalis őssejtek által termelt Gal-1 szerepet játszik az MSC-k tumor fejlődésre gyakorolt pozitív hatásában.

## 6. Köszönetnyilvánítás

Először is szeretném hálámat kifejezni témavezetőmnek, **Prof. Dr. Monostori Évának**, hogy megtanított a szisztematikus, tudományos munka végzésére és elindított tudományos pályámon. Köszönettel tartozom a szakmai útmutatásaiért, gondos témavezetésért, és nem utolsó sorban megértéséért, türelméért is.

Nagyon köszönöm minden volt és jelenlegi munkatársamnak a kellemes munkahelyi légkört és a számos segítséget a felmerülő problémák megoldásában: **Dr. Joó Gabriellának** a kezdeti *in vivo* vizsgálatokban való közreműködését, **Kriston-Pál Évának** a továbbiakban az egeres munkákban való részvételét ill. az *in vitro* kapilláris teszt kísérletét, **Novák Juliannának** az *in vitro* vándorlási kísérletét és **Dr. Fajka-Boja Robertának** az elsőszerzős közleményemben és dolgozatomban tett javításokat, valamint a laborban, a hat éves itt tartózkodásom alatt nyújtott tanítását, a különböző fehérjékkel kapcsolatos technikák elsajátításában és megértésében nyújtott segítségét, **Dr. Czibula Ágnesnek** és **Szabó**

**Enikőnek** az MSC-k differenciáltságát, **Dr. Kovács-Sólyom Ferencnek**, hogy megtanította a Western blotting technikát, **Dr. Blaskó Andreának** a sok jókedvet.

Köszönettel tartozom **Dr. Uher Ferencnek** az MSC sejtek izolálásáért és a velük kapcsolatos hasznos tanácsaiért, **Hegyi Beának** az MSC sejtek jellemzéséhez nélkülözhetetlen áramlási citofluorimetriás vizsgálatokért. Köszönet illeti **Dr. Katona Róbertet** és **Dr. Blazsó Pétert** a galektin-1 csendesített MSC-k előállításáért. Hálás vagyok **Prof. Dr. Krenács Lászlónak** és **Dr. Bagdi Enikőnek**, valamint munkatársaiknak a dolgozatomban szereplő szövettani metszetek elkészítésében és értékelésében nyújtott segítségéért.

Szeretném hálámat kifejezni **Dr. Vízler Csabának**, a 4T1 és H5V sejtvonalakért ill., hogy megtanított az egér tumor modellekkel kapcsolatos munka végzésére. Köszönöm **Kusz Erzsébetnek**, hogy kölcsön reagensek, gyakorlati tanácsok terén mindig számíthattam rá, **Prof. Dr. Deák Ferencnek** és **Prof. Dr. Kiss Ibolyának**, hogy lehetővé tették a kriosztát használatát, **Prof. Dr. Fekete Évának** és **Bódi Nikolettnek** a paraffinba ágyazott minták előkészítésében, metszésében nyújtott segítségét. Hálás vagyok még **Prof. Dr. Robert Kissnek** (Free University of Brussels) a kísérleteimben használt B16F10 egér melanóma sejtvonalaért.

Lekötelezettje vagyok **Gercsó Andrásnének**, laborunk kiváló asszisztensének munkájáért és **Veres Erikának**, valamint az SZBK Állatház munkatársainak a mindennapi remek együttműködő légkörért és **Dr. Ferhan Ayaydinnak** a konfokális mikroszkópiában nyújtott szakmai támogatásáért.

Szeretném köszönetemet kifejezni **Börcsök Szilveszternének** az izolált tüdőkről készült fényképekért és **Tóth Sándornének** az ábrák elkészítésében nyújtott segítségéért.

Végezetül, de nem utolsó sorban hálás vagyok **Szüleimnek**, hogy mindenben támogattak és még gyermekkoromban megszeretették velem a biológiát, **Kiss György** csillagásznak, hogy a szakkörében eltöltött közel egy évtized alatt megtanított a természettudományok alapjaira. Rendkívül hálás vagyok **Révész Péter** gimnáziumi biológia tanáromnak az áldozatos és önzetlen nevelő munkájáért, valamint szeretném megköszönni a feleségemnek, **Nellinek**, hogy doktori tanulmányaim során mindenben mellettem volt.

A munkához nyújtott pályázati támogatások: OTKA 69047, OTKA PD 75938, NKTH-OTKA CK 78188 és NKTH-OTKA CK 78007.

## **A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények**

### **Folyóirat cikkek**

1. **Gábor J. Szebeni**, Éva Kriston-Pál, Péter Blazsó, Róbert L. Katona, Julianna Novák, Enikő Szabó, Gabriella Joó, Beáta Hegyi, Ferenc Uher, László Krenács, Roberta Fajka-Boja, Ágnes Czibula, Éva Monostori, *Identification of galectin-1 as a critical factor in function of mesenchymal stem cell-mediated tumor promotion* 2012 PLoS ONE **IF(2010):4.411**
2. Kovács-Sólyom F, Blaskó A, Fajka-Boja R, Katona RL, Végh L, Novák J, **Szebeni GJ**, Krenács L, Uher F, Tubak V, Kiss R, Monostori E. Mechanism of tumor cell-induced T-cell apoptosis mediated by galectin-1. *Immunology Letters*. 2010 **IF(2010):2.511**
3. Fajka-Boja Roberta, Blaskó Andrea, Kovács-Sólyom Ferenc, **Szebeni Gábor**, Tóth Gábor, Monostori Éva, Co-localization of galectin-1 with GM1 ganglioside in the course of its clathrin- and raft-dependent endocytosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2008, 65: 2586-2593 **IF(2008): 5.511**

4. Ion G, Fajka-Boja R, Kovacs F, **Szebeni G**, Gombos I, Czibula A, Matko J, Monostori E. Acid sphingomyelinase mediated release of ceramide is essential to trigger the mitochondrial pathway of apoptosis by galectin-1. *Cellular Signalling*, 2006, 18: 1887-96 **IF(2006): 4.887**

### **Idézhető absztraktok**

1. **Gábor János Szebeni**  
The role of bone marrow derived mesenchymal stem cells and their galectin-1 expression in the progression of mouse tumors in models of 4T1 breast carcinoma and B16F10 melanoma. *Acta Biologica Szegediensis* Volume 54 (1) :70-71, 2010
2. R. Fajka-Boja, F. Kovács-Sólyom, R.L. Katona, **G.J. Szebeni**, L. Krenács, L. Végh, A. Blaskó, F. Uher, J. Novák, V. Tubak, R. Kiss, É. Monostori. Mechanism of T-cell death induced by tumor cell-derived galectin-1, that acts via direct cell-cell contact. *Eur.J.Immunol*, VOLUME 39 Issue S1, Page S195 (September 2009) **IF: 5.179**

### **Szabadalom**

Uher Ferenc, Monostori Éva, Krenács László, **Szebeni Gábor**, Blaszó Péter, Katona Róbert, Martinek Tamás, Blaskó Andrea, Gercsó András Tiborné, Kovács Sólyom Ferenc, Joó Gabriella, Fajka-Boja Roberta, Tubak Vilmos  
Ügyszám: P0900502, "Készítmény, hatóanyagok bejuttatására szolid tumorokba", SZTNH Bejelentés: 2009. 08. 11. Közzététel: 2011.03.28.

### **Konferencia előadások**

1. **Szebeni Gábor János**, Kriston-Pál Éva , Blaszó Péter, Katona Róbert, Novák Julianna, Szabó Enikő, Joó Gabriella, Hegyi Beáta, Uher Ferenc, Krenács László, Fajka-Boja Roberta, Czibula Ágnes, Monostori Éva  
"Identification of galectin-1 as a critical factor in function of mesenchymal stem cell-mediated tumour promotion", Instituto Clinico Humanitas, Milanó, 2011. December 02.
2. **Szebeni Gábor János**, Kriston-Pál Éva , Blaszó Péter, Katona Róbert, Novák Julianna, Szabó Enikő, Joó Gabriella, Hegyi Beáta, Uher Ferenc, Krenács László, Fajka-Boja Roberta, Czibula Ágnes, Monostori Éva  
„A Galektin-1, mint a mesenchymalis őssejtek tumorfejlődésre gyakorolt hatásában azonosított új faktor”, Magyar Immunológiai Társaság XXXX. Vándorgyűlése, Kecskemét, 2011. október 12-14.
3. **Gábor J. Szebeni**, Roberta Fajka-Boja, Andrea Blaskó, Éva Kriston-Pál, Ágnes Czibula, Ferenc Uher, Péter Blaszó, Róbert Katona, Gabriella Joó, László Krenács, Éva Monostori  
„Is mesenchymal stem cell - derived galectin-1 a master or staff in immunomodulation and tumor progression ?”, Straub- napok, Szeged, 2010. december 1-2.

4. **Szebeni Gábor János**, Prof. Dr. Monostori Éva, Dr. Uher Ferenc, Prof. Dr. Krenács László, Dr. Joó Gabriella, Gercsó Andrásné, Dr. Fajka-Boja Roberta, Blaskó Andrea, Dr. Kovács-Sólyom Ferenc, Dr. Martinek Tamás, Dr. Tubak Vilmos  
„*Anti-tumor anyagok szállítása szolid tumorokba*”, A Magyar Tudomány Ünnepe, Szeged, 2010. november 20.
5. **Szebeni Gábor János**, Kriston-Pál Éva, Blaszó Péter, Katona Róbert, Joó Gabriella, Uher Ferenc, Krenács László, Blaskó Andrea, Fajka-Boja Roberta, Vizler Csaba, Monostori Éva  
„*A mesenchymális őssejtekben termelődő galektin-1 alapvetően szabályozza a mesenchymális őssejtek tumor fejlődést serkentő hatását*”, Magyar Immunológiai Társaság XXXIX. Vándorgyűlése, Szeged, 2010. november 3-5.
6. Fajka-Boja Roberta, Blaskó Andrea, Czibula Ágnes, **Szebeni Gábor János**, Blaszó Péter, Katona Róbert, Hegyi Beáta, Uher Ferenc, Monostori Éva  
„*A galektin-1 termelés befolyásolja a mesenchymális őssejtek limfocita proliferáció-szabályozó hatását*”, Magyar Immunológiai Társaság XXXIX. Vándorgyűlése, Szeged, 2010. november 3-5.
7. **Szebeni Gábor János**, Blaskó Andrea, Blaszó Péter, Katona Róbert, Joó Gabriella, Uher Ferenc, Krenács László, Fajka-Boja Roberta, Kriston-Pál Éva , Vizler Csaba, Monostori Éva  
„*A csontvelői eredetű mesenchymális őssejtek és az általuk termelt galektin-1 szerepe 4T1 emlő karcinóma és B16 melanóma fejlődésében*”, 40. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, 2010. május 18-21.
8. **Szebeni Gábor János**, Blaskó Andrea, Blaszó Péter, Katona Róbert, Joó Gabriella, Uher Ferenc, Krenács László, Fajka-Boja Roberta, Kriston-Pál Éva , Vizler Csaba, Monostori Éva  
„*A csontvelői eredetű mesenchymális őssejtek és az általuk termelt galektin-1 szerepe a tumor fejlődésben*”, Szegedi Biológus Doktorandusz Konferencia, Szeged, 2010. május 17-18.
9. **Szebeni Gábor János**  
„*A csontvelői eredetű mesenchymális őssejtek és az általuk termelt galektin-1 szerepe a tumorfejlődésben*”, Sófi József Ösztöndíj konferencia, Szeged, 2010. március 24.
10. **Szebeni Gábor János**  
„*A csontvelői eredetű mezenchymális őssejtek hatása a tumorfejlődésre 4T1 emlő karcinóma és B16F10 melanóma egér modellekben*”, Sófi József Ösztöndíj konferencia, Szeged, 2009. március 25.
11. **Gábor János Szebeni**, Andrea Blaskó, Gabriella Joó, László Krenács, Csaba Vizler, Ferenc Uher, Éva Monostori  
„*Bone marrow derived mesenchymal stem cells influence the progression of mouse tumors in models of 4T1 breast carcinoma and B16F10 melanoma*”, Straub- napok, Szeged, 2008. december 3.
12. Kovács-Sólyom Ferenc, Blaskó Andrea, Katona Róbert, **Szebeni Gábor János** , Krenács László, Végh Lea, Fajka-Boja Roberta, Tubak Vilmos, Monostori Éva



„*A galektin-1, mint legfőbb effektormolekula az U87-globlasztóma által indukált T sejt apoptózisba*”, Magyar Immunológiai Társaság XXXVII. Vándorgyűlése, Budapest, 2008. október 29-31.

13. Fajka-Boja Roberta, Blaskó Andrea, Kovács-Sólyom Ferenc, **Szebeni Gábor János**, Tóth K. Gábor, Monostori Éva  
„*A galektin-1 és GM1 gangliozid kolokalizációja a klatrin- és raftfüggő endocitózis során*”, Magyar Immunológiai Társaság XXXVII. Vándorgyűlése, Budapest, 2008. október 29-31.
14. Ferenc Kovács-Sólyom, Andrea Blaskó, **Gábor János Szebeni**, Vilmos Tubak, László Krenács, Roberta Fajka-Boja, Lea Vég, Éva Monostori  
„*The role of galectin-1 in the war of tumor cells against T cells*”, Straub-napok, Szeged, 2007. november 28-30.
15. **Szebeni Gábor János**  
„*A humán galektin-1 által kiváltott T-sejt apoptózis molekuláris mechanizmusa*”, Sófi József Ösztöndíj konferencia, Szeged, 2007. április 19.
16. **Szebeni Gábor János**  
„*A humán galektin-1 által kiváltott T-sejt apoptózis molekuláris mechanizmusa*”, OTDK, Debrecen, 2007. április 4-6.
17. **Szebeni Gábor János**  
„*A humán galektin-1 által kiváltott T-sejt apoptózis molekuláris mechanizmusa*”, TDK, Szeged, 2006. december 1.
18. Fajka-Boja Roberta, **Szebeni Gábor János**, Monostori Éva  
„*A galektin-1 nem-konvencionális endocitózisa*”, Magyar Immunológiai Társaság Ifjúsági Napja, Pécs, 2006. november 17.

### **Konferencia Poszterek**

1. Fajka-Boja Roberta, **Szebeni Gábor János**, Czibula Ágnes, Hegi Beáta, Uher Ferenc, Monostori Éva  
„*Galektin-1 szerepe a mesenchymalis őssejtek in vitro és in vivo immunszuppresszív hatásában*” Magyar Immunológiai Társaság XXXX. Vándorgyűlése, Kecskemét, 2011. október 12-14.
2. Kriston-Pál Éva, Fajka-Boja Roberta, Czibula Ágnes, **Szebeni Gábor János**, Uher Ferenc, Monostori Éva  
„*Mesenchymalis őssejt eredetű galektin-1 hatása az in vitro érddifferenciációra*” Magyar Immunológiai Társaság XXXX. Vándorgyűlése, Kecskemét, 2011. október 12-14.
3. Éva Kriston-Pál, Roberta Fajka-Boja, Julianna Novák, **Gábor János Szebeni**, Ferenc Uher, Éva Monostori  
„*Galectin-1 is required to the capillary-like structure formation in mesenchymal stem cell and endothelial cell coculture*” **IMMune-related Pathologies: Understanding Leukocyte Signaling and Emerging therapies**, IMPULSE, Visegrád, 2011. szeptember 3-6.

4. Fajka-Boja Roberta, Blaskó Andrea, Czibula Ágnes, **Szebeni Gábor János**, Blazsó Péter, Katona Róbert, Hegyi Beáta, Uher Ferenc, Monostori Éva  
„*A galektin-1 funkciója a mesenchymális őssejtek és a limfociták kölcsönhatásában*”  
IX. Magyar Genetikai Kongresszus és XVI. Sejt- és Fejlődésbiológiai Napok, Siófok, 2011. március 25-27.
5. Kriston-Pál Éva, Fajka-Boja Roberta, Novák Julianna, **Szebeni Gábor János**, Uher Ferenc, Monostori Éva  
„*BM-MSK eredetű galektin-1 in vitro hatása endotél sejtek proliferációjára és angiogenezisre*”, Magyar Immunológiai Társaság XXXIX. Vándorgyűlése, Szeged, 2010. november 3-5.
6. **Szebeni Gábor János**, Blaskó Andrea, Blazsó Péter, Katona Róbert, Joó Gabriella, Uher Ferenc, Krenács László, Fajka-Boja Roberta, Kriston-Pál Éva, Vizler Csaba, Monostori Éva  
„*A csontvelői eredetű mesenchymális őssejtek és az általuk termelt galektin-1 szerepe 4T1 emlő karcinóma és B16 melanóma fejlődésében*”, 40. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, 2010. május 18-21.
7. Fajka-Boja Roberta, Kovács-Sólyom Ferenc, Katona Róbert, **Szebeni Gábor János**, Krenács László, Végh Lea, Blaskó Andrea, Uher Ferenc, Novák Julianna, Tubak Vilmos, Robert Kiss, Monostori Éva. *Mechanism of T-cell death induced by tumor cell-derived galectin-1, that acts via direct cell-cell contact*. (Eur.J.Immunol, VOLUME 39 Issue S1, Page S195) 2nd European Congress of Immunology, ECI Berlin 2009. szeptember 13-16.
8. **Szebeni Gábor János**, Blaskó Andrea, Joó Gabriella, Krenács László, Fajka-Boja Roberta, Katona Róbert, Blazsó Péter, Vizler Csaba, Uher Ferenc, Monostori Éva  
„*A csontvelői eredetű mesenchymális őssejtek és az általuk termelt galektin-1 szerepe a tumorfejlődésben*”, Magyar Immunológiai Társaság Ifjúsági Kongresszusa, Harkány, 2009. október 29-30.
9. Végh Lea, Novák Julianna, Kovács-Sólyom Ferenc, Tubak Vilmos, Blaskó Andrea, Váczi Balázs, **Szebeni Gábor János**, Angyal Adrienn, Fajka-Boja Roberta, Kiss-Tóth Endre, Monostori Éva  
„*Galektin-1 fehérje dimerizációjának szerepe a T-sejt apoptózis kiváltásában*”, Magyar Immunológiai Társaság Ifjúsági Kongresszusa, Harkány, 2009. október 29-30.
10. Blaskó A., F. Kovács-Sólyom, R. Fajka-Boja, R.L.Katona, **G.J.Szebeni**, L. Krenács, L.Végh, J. Novák, V. Tubak, É. Monostori  
„*Mechanism of T-cell death induced by tumor cell-derived galectin-1, that acts via direct cell-cell contact*”, Signals and signal processing in the immune system, Balatonöszöd, 2009. szeptember 2-6.
11. **Szebeni Gábor János**, Joó Gabriella, Krenács László, Vizler Csaba, Uher Ferenc és Monostori Éva  
„*A csontvelői eredetű mesenchymális őssejtek hatása a tumorfejlődésre 4T1 emlő karcinóma és B16F10 melanóma modellekben*”, Magyar Immunológiai Társaság XXXVII. Vándorgyűlése, Budapest, 2008. október 29-31.

12. Fajka-Boja Roberta, BlaskóAndrea, Kovács-Sólyom Ferenc, **Szebeni Gábor János**,  
Tóth K. Gábor, Monostori Éva  
„*A Galektin-1 klatrin- és raftfüggő endocitózisa*”, 38. Membrántranszport  
Konferencia, Sümeg, 2008. május 20-23.
13. Kovács-Sólyom Ferenc, Blaskó Andrea, Katona Róbert, **Szebeni Gábor János**,  
Krenács László, Végh Lea, Fajka-Boja Roberta, Tubak Vilmos, Robert Kiss,  
Monostori Éva  
„*A galektin-1, mint legfőbb effektormolekula az U87-globlasztóma által indukált T  
sejt apoptózisban*”, 38. Membrántranszport Konferencia, Sümeg, 2008. május 20-23.
14. Fajka-Boja Roberta, **Szebeni Gábor János**, Monostori Éva  
„*A galektin-1 nem-konvencionális endocitózisa*”, VII. Magyar Genetikai Kongresszus  
és XIV. Sejt- és Fejlődésbiológiai Napok, Balatonfüred, 2007. április 15-17.



MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA  
SZEGEDI BIOLÓGIAI KUTATÓKÖZPONTJA  
GENETIKAI INTÉZETE  
AZ EURÓPAI UNIÓ KIVÁLÓSÁGI  
KÖZPONTJA

6726 Szeged, Temesvári  
krt. 62.  
6701 Szeged, Pf.: 521.  
Tel: 62-432-232  
Fax: 62-433-503

---

SZTE Biológia Doktori Iskola

### NYILATKOZAT

Mint az alábbi közlemények felelős szerzője igazolom, hogy a Ph.D. jelölt **Szebeni Gábor János** jelentős mértékben hozzájárult az alábbi cikkek, létrehozásához és téziseiben felhasznált eredményeket más Ph.D. értekezésben nem használjuk fel.

**1.**

**Gábor J. Szebeni**, Éva Kriston-Pál, Péter Blaszó, Róbert L. Katona, Julianna Novák, Enikő Szabó, Ágnes Czibula, Beáta Hegyi, Ferenc Uher, László Krenács, Roberta Fajka-Boja, Gabriella Joó, Éva Monostori, *Identification of galectin-1 as a critical factor in function of mesenchymal stem cell-mediated tumor promotion* PLoS ONE 2012 **IF(2010): 4.411** Közlésre elfogadva.

**2.**

Uher Ferenc, Monostori Éva, Krenács László, **Szebeni Gábor**, Blaszó Péter, Katona Róbert, Martinek Tamás, Blaskó Andrea, Gercsó András Tiborné, Kovács-Sólyom Ferenc, Joó Gabriella, Fajka-Boja Roberta, Tubak Vilmos  
Ügyszám: P0900502, "Készítmény, hatóanyagok bejuttatására szolid tumorokba", SZTNH  
Bejelentés: 2009. 08. 11. Közzététel: 2011.03.28.

Szeged, 2012. június 12.

Prof. Dr. Monostori Éva  
tudományos tanácsadó  
MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont  
Genetikai Intézet