

Pázmány Péter Katolikus Egyetem  
Információs Technológia és Bionikai Kar  
Roska Tamás Műszaki és Természettudományi Doktori Iskola



**Németh Afrodité**

**Extracelluláris vezikulák szerepe a tumor  
progresszióban és diagnosztikában**

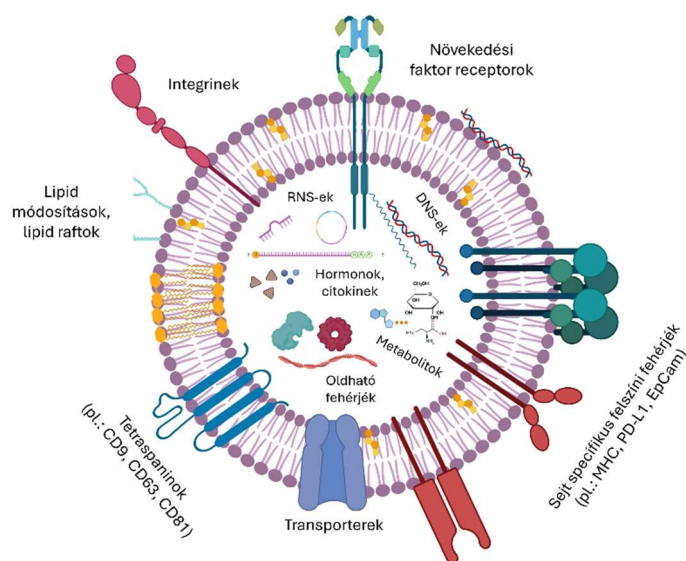
*PhD Disszertáció tézisei*

Témavezető:  
Garay Tamás Márton PhD

2025

## Bevezetés

PhD-hallgatói munkám során elsődleges célom az volt, hogy az extracelluláris vezikulák (EV-k) szerepét a tumorbiológiában elmélyítsem. Az EV-k nanométeres nagyságrendű, kettős membránnal határolt struktúrák, amelyek különböző makromolekulákat – többek között fehérjéket, lipideket, nukleinsavakat és egyéb jelátviteli molekulákat – szállítanak [1]. Az EV-kat egyre szélesebb körben ismerik el, mint az intercelluláris kommunikáció kulcsfontosságú közvetítőit, mivel képesek bioaktív molekulákat stabil formában célsejtekhez juttatni [2]. Tekintve, hogy az EV-kutatás viszonylag fiatal és gyorsan fejlődő tudományterület, jelentős potenciállal bír a daganatprogresszió mélyebb megértésében.



**1. ábra. Az extracelluláris vezikulák sematikus ábrázolása.** Az EV-k minden sejt által termelt, nanoszkopikus méretű, membránnal határolt részecskék, amelyek jelen vannak minden testfolyadékban. Számos molekulát szállíthatnak: lipideket, fehérjéket, különböző típusú RNS-eket, DNS-töredékeket és egyéb jelátviteli molekulákat. Készítve: Biorender.com.

Az EV-k korábbi kutatások alapján a **daganatprogresszió** szinte minden fázisában közreműködhetnek [3]. A daganatsejtek által kibocsátott EV-k onkogén fehérjéket és nukleinsavakat hordozhatnak, amelyek befolyásolhatják a sejtek morfológiáját, serkenthetik a sejtek proliferációját, migrációs képességét, invazív potenciálját [4] - [6]. Az EV-k nemcsak a tumorsejtek autonóm tulajdonságait erősíthetik, hanem aktívan formálhatják a tumormikrokörnyezetet is: aktiválhatják a fibroblasztokat [7], modulálhatják az immunválaszt [8], átstrukturálhatják az extracelluláris mátrixot [9], valamint elősegíthetik a véredényképzést is [10]. Emellett integrinek által irányított szervpreferenciájuk révén távoli szövetekre is képesek hatni, elősegítve a premetasztázis niche kialakulását [11].

Ugyanakkor még nem teljesen ismert, hogy a daganatfejlődés mely szakaszaiban bírnak az EV-k a legkritikusabb szereppel. Elsősorban a daganat korai növekedését támogatják, vagy inkább a szisztémás terjedésben és a áttét képződésben töltenek be kulcsszerepet? Ez a kérdés kiemelt motivációként szolgált PhD-kutatásom számára.

A kérdés megválaszolásához melanóma szolgált modellként – ami egy rendkívül agresszív daganat, magas áttétképző potenciállal és specifikus onkogén mutációkkal [12]. A melanóma előrehaladott stádiumaihoz társuló rossz prognózis egyik fő oka, hogy a **célzott terápiákkal szemben** szinte kivétel nélkül kialakul **rezisztencia** [13]. Mivel a melanómás betegek többségében aktiváló BRAF-mutációk vannak jelen [14], a terápiás megközelítések középpontjában elsősorban a BRAF-gátlók (BRAFi) (pl. vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) állnak [15] - [17]. Bár MEK-inhibitorokat (MEKi) is alkalmaznak a klinikumban, a megjelenő rezisztencia továbbra is gyakori és jelentős kihívás [18]. Újabb kutatások szerint az EV-k hozzájárulhatnak a terápiás rezisztencia kialakulásához rezisztenciával összefüggő molekulák terjesztésével [19], [20], a gyógyszerek megkötésével [21], vagy a tumormikrokörnyezet befolyásolása révén [21]. E folyamatok EV-közvetített aspektusainak feltárása új terápiás célpontokat és beavatkozási lehetőségeket azonosíthat.

Az EV-k másik jelentős tulajdonsága, hogy jelen vannak a különböző testfolyadékokban, és tükrözhetik a szülői sejtek molekuláris sajátosságait, így módon jellemezhetik a tumorok heterogén szerkezetét. Ezek a tulajdonságok rendkívül ígéretes **biomarkerekké** tehetik őket, segítségükkel akár kevésbé invazív diagnosztikai eljárások fejleszthetők [22]. Ennek vizsgálatára egy korábban kevésbé alkalmazott testfolyadékot, a mellhártyák közötti térben felgyülemelő és az itt megtalálható daganatok mikrokörnyezetét képviselő pleurális effúziót elemeztem [23]. Az akkumulálódott pleurális folyadékot gyakran a betegséget kísérő tünetek enyhítése céljából leszívják, így ez egy nagy mennyiségben rendelkezésre álló diagnosztikai célú testfolyadék lehet. Nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) és pleurális mezoteliómában (PM) szenvedő betegek esetében e folyadék felgyülemelése igen gyakori. Továbbá, jóindulatú, pleuritiszes betegek esetén is előforduló tünet [24]. Ugyanakkor, e három megbetegedés elkülönítése és diagnosztikája továbbra is kihívást jelent. Az EV-k pedig képviselhetik a mellhártyaűrben fellelhető daganatokat, illetve a mikrokörnyezet válaszát ezekre a folyamatokra, így ezen partikulumok felszíni markereinek vizsgálata diagnosztikai potenciállal bírhat [25]. Továbbá, az EV-khoz társuló molekuláris mintázatok gyakran komplexek és nehezen felismerhetők, a gépi tanuláson alapuló módszerek hatékony eszközöket nyújthatnak az ilyen mintázatok feltárásához, melyeket hagyományos elemzésekkel nem lehetne kimutatni.

## Célkitűzések:

A disszertáció átfogó célja az EV-k szerepének vizsgálata a daganatok progressziójában, a célzott terápiákkal szembeni rezisztencia kialakulásában, valamint a pleurális folyadék eredetű EV-k diagnosztikai alkalmazhatóságában. A kutatás konkrét célkitűzései az alábbiak:

- **Az EV-k szerepének feltárása a tumorprogresszióban**, különös tekintettel a primer tumor növekedésére és a metasztatikus potenciálra. Ezek proliferáción, szferoid növekedésen és migráción keresztüli vizsgálata, olyan sejtvonalakat alkalmazva, amelyek különböző progrediáltságot modelleznek, de azonos genetikai háttérrel rendelkeznek.
- **Az EV-k funkciójának mélyebb megértése a BRAF- és MEK-inhibitorokkal szembeni rezisztencia kialakulásában**, elsősorban egysejt követésen alapuló migrációs analízisek révén, olyan EV-k felhasználásával, amelyek eltérő gyógyszerérzékenységű sejtvonalakból származnak:
  - Az EV-k hatásának vizsgálata vemurafenibbel szemben kialakuló rezisztenciában – egy első generációs BRAF-inhibitor, amelyet azon betegek kezelésére alkalmaztak, akiktől az egyes sejtvonalak származnak.
  - A kombinációs kezeléssel (dabrafenib – BRAFi, és trametinib – MEKi) szemben kialakult rezisztenciában az EV-k jelentőségének vizsgálata olyan sejtvonalakon, amelyek korábban BRAF-gátlónak voltak kitéve.
  - Rezisztens sejtvonal-klónok előállítás, hosszútávú alacsony koncentrációjú kombinált encorafenib (BRAFi) és binimetinib (MEKi) kezeléssel. A kialakuló fenotípusos eltérések jellemzése, valamint annak vizsgálata, hogy az ezen klónokból származó EV-k milyen mértékben képesek támogatni a kombinációs kezelés után fellépő rezisztenciát – vizsgálva az EV előkezelés hatásait is.
- **Az EV-k diagnosztikai potenciáljának vizsgálata a mellúri régió megbetegedéseiben** (NSCLC, PM, pleuritis), egy több felszíni fehérjét együttesen detektáló kereskedelmi kit (MACSPlex) segítségével.
  - Az egyes felszíni markerek diagnosztikai potenciáljának meghatározása a betegcsoportok között.
  - Gépi tanulási algoritmusok alkalmazása annak érdekében, hogy az EV-felszíni markerek mintázata alapján a betegek besorolásának pontosságát növeljük.
  - Alternatív betegosztályozási stratégiák értékelése, a diagnosztikai teljesítmény összehasonlítása: (i) minden beteg bevonása a klinikai daganatos előzmények alapján, ezek alapján többféle osztályozás készítése illetve (ii) azok kizárása, akiknél a klinikai háttér összetett vagy másodlagos tumorokkal rendelkeznek. Ezáltal annak megítélése, hogy a szigorúbb beteg osztályozás javítja-e az EV-alapú diagnosztikai klasszifikáció pontosságát.

## Módszerek

A vizsgálatokat olyan sejtvonalpárokon végeztem, melyek ugyanabból a betegből származtak vagy egymás klónjai voltak. Ultracentrifugálással **izoláltam az EV-kat**, majd a részecske koncentráció és méreteloszlás elemzését NTA-val (Nanoparticles Tracking Analyses-el), a fehérje mennyiség mérését Qubit fehérje assay-el, a lipid koncentráció vizsgálatát SPV assay-el és a jellemző felszíni markereket gyöngyhoz kötött áramlási citometriával mutattam ki. Ezt követően, minden esetben a szülői sejtet és ennek párját is mindkét sejtvonaltól származó EV-kkal kezeltem, és a vezikulák szerepét vizsgáltam a sejtek **proliferációjában, szferoid képzésében és migrációjában**. A sejtek relatív életképességét a kezelést követő 72. órában SRB assay-el határoztam meg, míg a szferoid képződést 7 napon keresztül figyeltem meg. A sejtek mozgását 24 órán keresztül a félautomata módon működő CellTracker-rel [26] követtem, majd az xy koordinátákból teljes megtett utat (TTD) és átlagos négyzetes elmozdulást (MSD) határoztam meg, illetve az időfüggő görbékből statisztikai összehasonlíthatóság érdekében görbe alatti területet számítottam. A sejtek BRAFi és MEKi valamint ezek kombinációjának érzékenységét szintén SRB assay-el határoztam meg, továbbá kombinációs indexeket számítottam, hogy megállapítsam, hogy a kombinációs kezelés esetében a két anyag erősíti-e egymás hatását. Az **EV-k gyógyszerrezisztenciában betöltött szerepét** a sejtmigráció vizsgálata során elemeztem. Emellett, alacsony koncentrációjú hosszú távú kezeléssel (8 hónap) BRAFi (encorafenib) és MEKi (binimetinib) **rezisztens sejtvonal klónokat hoztam létre**. Ezen klónok megváltozott fenotípusát jellemeztem (proliferációs és migrációs képesség valamint, morfológia elemzése). Ezen felül, a klónok által termelt vezikulák mennyiségét is összehasonlítottam a korábban leírtakhoz hasonlóan. Végül az EV-k rezisztencia átvitelét két megközelítésben vizsgáltam: (i) EV-k és BRAFi-MEKi együttes alkalmazása, illetve (ii) előkezelés EV-kal és 24 óra letelte után BRAFi-MEKi alkalmazása.

NSCLC, PM és pleuritis betegek pleurális folyadékából méret kizárásos kromatográfiával és ultrafiltrálással izoláltam EV-kat, annak érdekében, hogy azok **diagnosztikai potenciálját** vizsgáljam. Majd a részecskeméret-eloszlást Nanoparticle Tracking Analyses-el, a fehérjetartalmat Qubit-assay segítségével határoztam meg, míg a tetraspanin markerek (CD9, CD63, CD81) expresszióját nFCM-el vizsgáltam egyedi EV-szinten. A felszíni markerek mintázatának elemzését MACSPlex-kittel (gyöngyhoz kötésen alapuló immunológiai eljárás) végeztem a gyártói protokoll szerint. Ezzel 37 fehérje illetve 2 izotípus kontroll szintjét határoztam meg a mintákban. Majd, a felszíni markerek expressziós mintázatát gépi tanulási algoritmus segítségével elemeztem. Továbbá a betegeket négy különböző klasszifikációs séma alapján soroltam csoportokba a klinikai kórtörténetük figyelembevételével és ezekben a csoportokban a felszíni markerek eloszlását ismét az alkalmazott algoritmussal elemeztem.

## Új Tudományos Eredmények

### **I. A melanóma eredetű EV-k elsősorban a sejtmigrációt serkentik, kevésbé hatnak a proliferációra és a szferoidképződésre.**

*A vizsgálathoz melanóma sejtvonalpárokat használtam, melyek ugyanazon betegből származtak vagy egymás klónjai voltak és különböző progrediáltságú tumorokat képviseltek. Az EV-k izolálása minden sejtvonal esetén sikeresen megtörtént, Az EV-k fehérje- és lipidtartalma nem mutatott jelentős eltérést a különböző malignitási fokú sejtvonalak között. Az EV-kezelés néhány esetben befolyásolta a proliferációt, míg a szferoid növekedési képesség megegyezett kontroll sejtekével. Ezzel szemben a migrációra gyakorolt hatásuk markánsabb volt: általánosan fokozott sejtmozgékonytságot figyeltem meg. Továbbá, a munka kiemelkedő erőssége, hogy az EV-mediált migrációt egyedi sejtszinten elemeztem – ilyen mélységű vizsgálatokat leíró irodalmat nem találtam.*

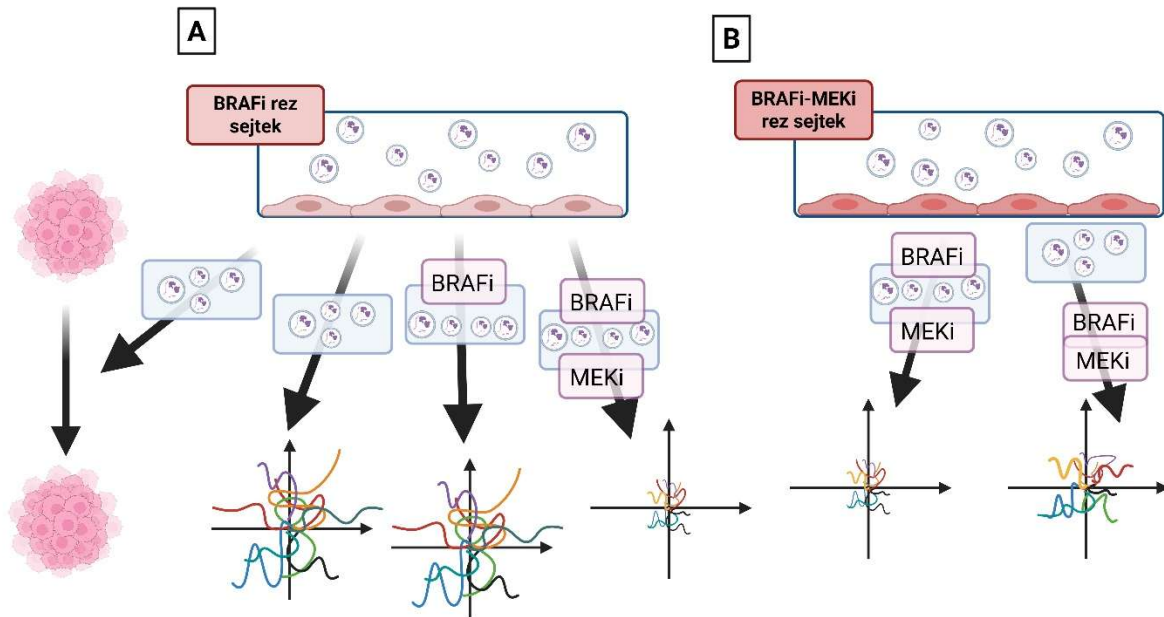
### **II. A gyógyszerrezisztens melanóma sejtvonalakból származó EV-k hozzájárulnak a rezisztencia kialakulásához.**

#### **a. Az EV-k által kiváltott migrációs képesség növekedés a BRAF-gátló kezelés mellett is fennáll.**

*A sejtvonalak vemurafenibbel és dabrafenibbel szembeni alapérzékenységét meghatároztam, és a GI50 értékekhez közeli dózisokat választottam a további kísérletekhez. A rezisztensebb sejtvonalakból származó EV-k képesek voltak ellensúlyozni a BRAF-inhibitorok migrációgátló hatását, ami arra utal, hogy az EV-k hozzájárulnak a rezisztencia kialakulásához. Továbbá, hogy a rezisztens sejtek EV-i különböző molekulákat hordoznak, mint a szenzitív sejtek által termelt vezikulák.*

#### **b. A kombinált BRAF–MEK gátlás hatékonyságát az EV-k csak korlátozottan befolyásolják**

*A sejtek érzékenységét a BRAF-MEK kombinációs kezelésre szintén vizsgáltam, illetve, igazoltam a köztük lévő szinergikus hatást kombinációs indexek számítása révén. Az EV-k egyidejű jelenléte mellett sem a MEK-gátlás, sem a kombinált kezelés hatékonysága nem csökkent számottevően. Ugyanakkor a migráció gátlás mérséklődött, ha a sejtek az inhibitorokkal történő kezelést megelőzően EV kezelésen estek át, ami időfüggő hatásra utal.*



**2. ábra. Az EV-k hatásainak összefoglalása melanómaprogresszió és célzott terápia elleni rezisztencia kontextusában.** A) Az EV-k hatása inkább sejtmigráció fokozó, mint proliferáció vagy sferoid növekedés serkentő. Mely fokozott migrációs képesség BRAF-gátlás (vemurafenib, dabrafenib) mellett is megmarad, amennyiben a rezisztens sejtekből származó EV-kat alkalmazzuk, azonban BRAFi-MEKi (dabrafenib + trametinib) kombinációs kezelés esetén ez nem megfigyelhető.; B) A létrehozott BRAFi-MEKi-rezisztens sejtvonalak esetében csak az EV-előkezelés volt képes részben ellensúlyozni az encorafenib-binimetinib (BRAFi-MEKi) kombináció migrációgátló hatását.

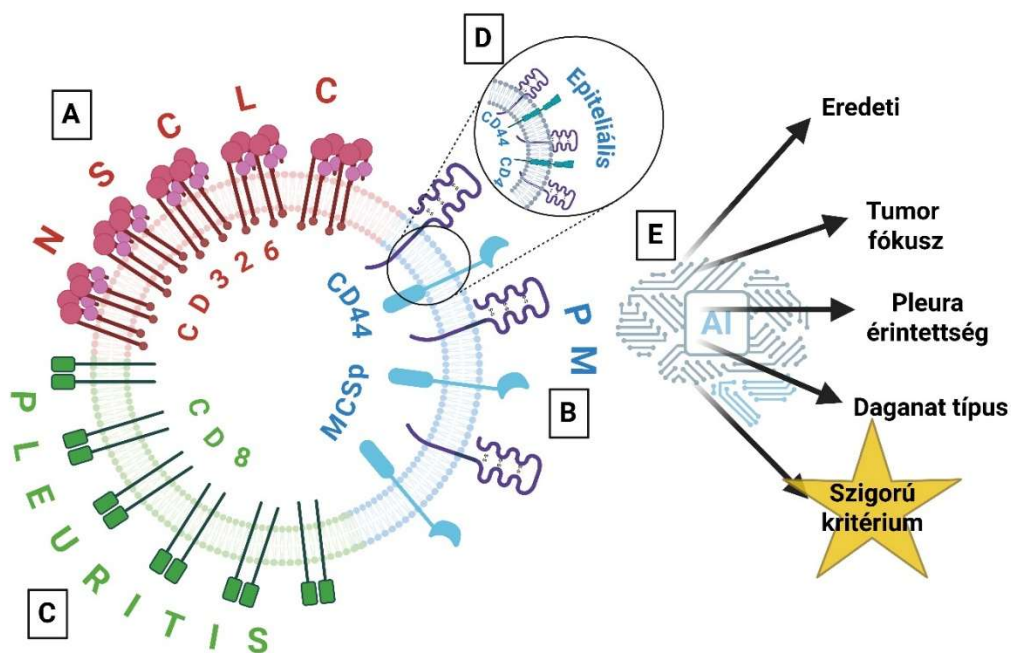
### III. NSCLC, PM és pleuritis betegek pleurális folyadékából származó EV-k eltérő felszíni markerprofilokat mutatnak.

#### a. A betegcsoportok megkülönböztetésére a CD4, CD8, CD44, CD326 és MCSp markerek a legalkalmasabbak

Az EV-k izolálása pleurális folyadékból sikeresnek bizonyult, jelentősebb különbséget a részecskeméret-eloszlásban vagy fehérjetartalomban a betegcsoportok között nem tapasztaltam. A felszíni markerek expressziójának vizsgálata multiplex gyöngyalapú módszerrel történt, mely alapján a pleurális eredetű EV-profilok jelentősen eltérnek a plazmában található EV-ktől, és aktív vezikuláris kommunikációra utalnak a tumor mikro környezetében. A CD44 és MCSp markerek jellemzően PM-hez társultak, míg a CD8 pleuritisre, a CD326 pedig NSCLC-re és általános malignitásra utalt. Emellett a CD4 és CD44 markerek különbséget tettek a PM altípusai (epitheloid vs. nem epitheloid) között is.

b. Az EV felszíni markerek gépi tanulásalapú elemzése képes volt azonosítani azokat a besorolási bizonytalanságok, amelyek elsősorban másodlagos daganatos megbetegedéssel rendelkező betegekhez köthetők; ezen esetek kizárása eredményezte a legnagyobb pontosságot.

A felszíni marker expressziót gépi tanuláson alapuló algoritmusok segítségével analizálva a betegek többsége helyesen besorolható az adott betegcsoportba. Ezenfelül, az algoritmus képes rámutatni a klasszifikáció esetleges gyengeségeire. Ennek alapján többféle betegosztályozási stratégiát készítettem a betegek kórtörténete alapján: 'eredeti' (citológiai diagnózis alapján), 'tumor-fókus' (a szervezetben jelenlévő bármely daganat szerint), 'pleura érintettség' a malignitás pleurális jelenléte alapján), 'daganat típus' (NSCLC, PM és egyéb daganatok elkülönítése), és 'szigorú kritérium' szerint (szekunder malignitások kizárása). Ezek közül a szigorú kritériumokon alapuló megközelítés eredményezte a legpontosabb osztályozást az NSCLC és PM betegek esetében.



3. ábra. A pleurális folyadékból származó EV-k felszíni markerprofilja, diagnosztikai potenciálja és az alternatív klasszifikációk gépi tanuláson alapuló elemzése A) CD326 (EpCAM) magasabb expressziót mutat NSCLC-betegek esetén; B) CD44 és MCSp emelkedett szintje figyelhető meg PM-ben; C) CD8 egy inkább pleuritishez köthető marker; D) CD4 és CD44 markerek magasabb szinten vannak jelen epitheloid PM-ben, mint a nem epitheloid altípusban; E) A különböző klasszifikációs stratégiák közül a „szigorú kritérium” szerinti csoportosítással volt az algoritmus teljesítőképessége a legkiemelkedőbb.

## Társadalmi hasznosulás

A kutatás mélyíti ismereteinket az EV-k daganatprogresszióban és terápiarezisztenciában betöltött szerepéről. A melanóma-sejtekből származó EV-k elsősorban a sejtmigrációt, és nem a proliferációt vagy a szferoidképződést serkentik, ami rávilágít a tumorinvázió és metasztatikus potenciál mögöttes mechanizmusaira. Az egysejt szintű migrációs vizsgálatok alkalmazása új dimenziót ad az EV-k funkcionális jellemzéséhez. A terápiarezisztencia kontextusában a rezisztens sejtvonalakból származó EV-k képesek fenntartani a migrációs aktivitást még BRAF-inhibitor kezelés mellett is, ami arra utal, hogy az EV-k a túlélési jeleken túlmenően, specifikus gátló hatásokat leküzdeni segítő molekulákat is képesek szállítani. Bár a kettős BRAF-MEK gátlás hatékonysága nagyrészt megmarad EV-k jelenlétében is, az EV-előkezelés némi gátlást moduláló hatása arra enged következtetni, hogy ezek a vezikulák komplex időigényes folyamatokat indukálnak, nem csak a különböző gyógyszerek bekebelezésében/megkötésében vesznek részt. Ezek az eredmények hozzájárulnak az EV-k szerepének egyre szélesebb körű elismeréséhez a daganatbiológiában, és hangsúlyozzák potenciáljukat **terápiás célpontként**.

A kutatás további jelentős társadalmi értéke az EV-k felszíni marker expressziójának elemzésében rejlik, melyet pleurális folyadékból – egy könnyen hozzáférhető, minimálisan invazív folyadékbiopsziás mintából – végeztem, amely közvetlenül tükrözi a tumorkörnyezet aktuális állapotát. Noha a pleurális folyadék klinikai szempontból releváns, az EV-k tekintetében eddig kevésbé feltérképezett, különösen az NSCLC és a PM, valamint a pleuritis differenciáldiagnosztikája terén. A vizsgálat során betegség-specifikus EV-marker mintázatok váltak azonosíthatóvá, amelyek megerősítik a már diagnosztikai potenciállal rendelkező markerek – például a CD326 (EpCAM) és CD44 – relevanciáját, valamint új jelöltek felfedezését is lehetővé tették. A gépi tanulási algoritmusok alkalmazása tovább növelte a klasszifikációs pontosságot, és azt mutatta, hogy az összetett eseteket kizáró, jól definiált betegcsoportosítások eredményezik a legmegbízhatóbb diagnosztikai különbségeket.

Összességében az eredmények támogatják az érzékenyebb és specifikusabb, **EV-alapú folyadék biopsziás diagnosztikai eljárások** fejlesztését, melyek kevésbé invazívak, mint a hagyományos szöveti biopsziák. A betegség során felgyülemelő és a betegek tünet enyhítésének jóvoltából rendelkezésre álló pleurális folyadékok felhasználásával ez a kutatás megalapozza az újabb, pontosabb betegjellemzést biztosító diagnosztikai eszközök fejlesztését. Az ilyen jellegű fejlesztések hozzájárulhatnak a betegellátás színvonalának emeléséhez, miközben elősegítik a hatékonyabb és költségtakarékosabb egészségügyi ellátást.

## Publikációs lista

### *Folyóirat publikációk:*

Ekström K, Riaz N, Larsson K, Németh A, Crescitelli R, Linderholm B, Olofsson Bagge R. Plasma extracellular vesicles reflect response and prognosis in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant treatment. *Breast Cancer Res* (2026). doi:10.1186/s13058-025-02209-0

Németh A, Bányai GL, Dobos NK, Kós T, Gaál A, Varga Z, Buzás EI, Khamari D, Dank M, Takács I, Szász AM, Garay T. Extracellular vesicles promote migration despite BRAF inhibitor treatment in malignant melanoma cells. *Cell Commun Signal*. 2024 May 22;22(1):282. doi: 10.1186/s12964-024-01660-4. PMID: 38778340; PMCID: PMC11110207. – Best Hungarian EV paper of 2024 (Awarded at the 2024 HSEV conference)

Marchelek EM, Németh A, Mohak S, Varga K, Lukacsi S, Fabian Z. Dendritic Cell Therapy in Immuno-Oncology: A Potentially Key Component of Anti-Cancer Immunotherapies. *Cancers*. 2026; 18(1):123. doi:10.3390/cancers18010123

Németh A, Bányai GL, Andrészek M, Dobos NK, Köllöd C, Garay T. Comparison of in vitro migration assays evaluating nintedanib's migration inhibitory effects on melanoma cells. *Sci Rep*. 2025 Nov 28;15(1):42599. doi: 10.1038/s41598-025-26571-3. PMID: 41315550; PMCID: PMC126633

Kocsis D, Sztankovics D, Józsa L, Németh A, Garay T, Naszlady MB, Lengyel M, Vecsernyés M, Antal I, Sebestyén A, Erdő F. In Vitro Functional and Structural Evaluation of Low-Complexity Artificial Human Epidermis for 3D Tissue Engineering. *Bioengineering (Basel)*. 2025 Feb 24;12(3):230. doi: 10.3390/bioengineering12030230. PMID: 40150694; PMCID: PMC11939566.

Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, Buzas EI, Blenkiron C, Bussolati B, Cai H, Di Vizio D, Driedonks TAP, Erdbrügger U, Falcon-Perez JM, Fu QL, Hill AF, Lenassi M, Lim SK, Mahoney MG, Mohanty S, Möller A, Nieuwland R, Ochiya T, Sahoo S, Torrecilhas AC, Zheng L, Zijlstra A, Abuelreich S, Bagabas R, Bergese P, Bridges EM, Brucale M, Burger D, Carney RP, Cocucci E, Crescitelli R, Hanser E, Harris AL, Haughey NJ, Hendrix A, Ivanov AR, Jovanovic-Talisman T, Kruh-Garcia NA, Ku'ulei-Lyn Faustino V, Kyburz D, Lässer C, Lennon KM, Lötvall J, Maddox AL, Martens-Uzunova ES, Mizenko RR, Newman LA, Ridolfi A, Rohde E, Rojalin T, Rowland A, Saftics A, Sandau US, Saugstad JA, Shekari F, Swift S, Ter-Ovanesyan D, Tosar JP, Useckaite Z, Valle F, Varga Z, van der Pol E, van Herwijnen MJC, Wauben MHM, Wehman AM, Williams S, Zendrini A, Zimmerman AJ; MISEV Consortium; Théry C, Witwer KW. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles*. 2024 Feb;13(2):e12404. doi: 10.1002/jev2.12404. Erratum in: *J Extracell Vesicles*. 2024 May;13(5):e12451. doi: 10.1002/jev2.12451. PMID: 38326288; PMCID: PMC10850029.

Wisniewski É, Czárán D, Kovács F, Bahurek E, Németh A, Sasvári P, Szanda G, Pettkó-Szandtner A, Klement E, Ligeti E, Csépanyi-Kömi R. A novel BRET-Based GAP assay reveals phosphorylation-dependent regulation of the RAC-specific GTPase activating protein ARHGAP25. *FASEB J*. 2022 Nov;36(11):e22584. doi: 10.1096/fj.202200689R. PMID: 36190314.

Baranyi M, Rittler D, Molnár E, Shirasawa S, Jalsovszky I, Varga IK, Hegedűs L, Németh A, Dank M, Aigner C, Tóvári J, Tímár J, Hegedűs B, Garay T. Next Generation Lipophilic Bisphosphonate Shows Antitumor Effect in Colorectal Cancer In Vitro and In Vivo. *Pathol Oncol Res*. 2020 Jul;26(3):1957-1969. doi: 10.1007/s12253-019-00789-9. Epub 2020 Jan 4. PMID: 31902117.

További bírálat alatt lévő folyóirat publikációk:

Németh A, Ekström K, Crescitelli R, Bagge RO, Bányai GL, Rák Á, Cserey Gy, Bölükbas S, Visnovitz T, Hegedűs B, Garay, T Machine learning-enhanced analysis of extracellular vesicle profiles in pleural effusions for cancer diagnosis – submitted to MedComm journal

Németh A., Simon A, Bányai GL , Lenzinger D, Garay T Acquired resistance to MAPK inhibition and the contribution of extracellular vesicles – submitted to Cancer Reports

Konferencia előadás:

Németh A, Bányai GL, Dobos NK, Kós T, Gaál A, Varga Z, Buzás EI, Khamari D, Dank M, Takács I, Szász AM, Garay T; Extracellular vesicles promote migration despite BRAF inhibitor treatment; *2<sup>nd</sup> MOVE symposium 2024 Belgrade*

Konferencia publikációk:

Németh A, Ekström K, Crescitelli R, Bagge RO, Bányai GL, Rák Á, Cserey Gy, Bölükbas S, Visnovitz T, Hegedűs B, Garay, T; Diagnostic potential of pleural fluid-derived extracellular vesicles in differentiating pleural-associated diseases using machine learning; *ISEV2025 Vienna*

Bányai GL, Merényi A, Szabó A, Németh A, Gaál A, Pongor Cs, Garay T; Utilizing microfluidic techniques to differentiate cancer patient samples based on extracellular vesicle profiles; *ISEV2025 Vienna*

Németh A; Extracellular vesicles promote migration despite BRAF inhibitor treatment; *Phd Proceedings Annual Issues of the Doctoral School Faculty of Information Technology and Bionics 2024*

Németh A; The role of extracellular vesicles in melanoma progression; *Phd Proceedings Annual Issues of the Doctoral School Faculty of Information Technology and Bionics 2023*

Németh A, Kós T, Bányai GL, Gaál A, Varga Z, Dank M, Takács I, Szász AM, Garay T; Effects of extracellular vesicles on vemurafenib sensitivity in syngeneic melanoma cell lines; *ISEV22 Lyon*

Németh A, Kós T, Bányai GL, Gaál A, Varga Z, Dank M, Takács I, Szász AM, Garay T; Can extracellular vesicles transmit vemurafenib resistance in melanoma cells in vitro?; *EACR 2022 Sevilla*

Németh A; Isolation methods and storage stability of extracellular vesicles; *Phd Proceedings Annual Issues of the Doctoral School Faculty of Information Technology and Bionics 2022*

Konferencia poszterek:

Németh A, Simon A, Bányai GL, Garay T; Extracellular vesicles pretreatment enhances melanoma cell migration despite dual MAPK pathway inhibition; *PhD Scientific Days 2025 Budapest*

Németh A, Lässer C, Bagge RO, Ekström K; Evaluating Nano-Flow Cytometry for Detecting HER2-Positive Extracellular Vesicles in Breast Cancer Patients; *1st Swedish Extracellular Vesicles Network Meeting Stockholm*

Kvasznicza J, Németh A, Bányai GL, Szócs L, Garay T Cyclodextrin's Role in Modifying Cancer Cell Extracellular Vesicles; *UKEV2024 Newcastle*

Németh A, Ekström K, Rák Á, Cserey Gy, Hegedűs B, Bölükbas S, Visnovitz T, Garay T; Distinguishing NSCLC, MPM, and pleuritis patients using extracellular vesicles isolated from pleural fluids; *EACR Liquid Biopsies 2024 Lyon*

Németh A, Ekström K, Rák Á, Cserey Gy, Hegedűs B, Bölükbas S, Visnovitz T, Garay T; Surface marker detection of extracellular vesicles isolated from pleural fluids of NSCLC, MPM and pleuritis patients; *HSEV2024 Budapest*

Németh A, Bányai GL, Dobos NK, Kós T, Gaál A, Varga Z, Buzás EI, Khamari D, Dank M, Takács I, Szász AM, Garay T; Extracellular vesicles promote migration despite BRAF inhibitor treatment; *HSEV2024 Budapest*

Kvasznicza J, Magyar R, Bányai GL, Szőcs L, Németh A, Garay T; Cyclodextrins affect extracellular vesicle production in melanoma in vitro; *HSEV2024 Budapest*

Choi J, Görög D, Gaál A, Khamari D, Buzás EI, Németh A, Garay T, Bányai GL; Investigating the effect of extracellular vesicles on proliferation and migration on syngeneic colorectal cancer cell lines; *Small New word 2.0 2023 Graz*

Németh A, Linderholm B, Bagge RO, Ekström K; Is it possible to detect HER2-positive extracellular vesicles in human plasma?; *Small New word 2.0 2023 Graz*

Németh A, Bányai GL, Dobos NK, Kós T, Gaál A, Varga Z, Szász AM, Garay T; Extracellular vesicles can promote migration and transfer vemurafenib resistance among melanoma cells; *Small New word 2.0 2023 Graz*

Dobos NK, Németh A, Kvasznicza J, Magyar R, Görög D, Dank M, Takács I, Szász AM, Garay T; Are the observed effects on cell proliferation EV-specific or are other cell culture supernatants important players too? *Small New word 2.0 2023 Graz*

Kvasznicza J, Magyar R, Bányai GL, Rohan Zs, Szőcs L, Németh A; Cyclodextrins affect extracellular vesicle production in melanoma in vitro, *Small New word 2.0 2023 Graz*

Németh A, Bányai GL, Dobos NK, Kós T, Gaál A, Varga Z, Buzás EI, Khamari D, Dank M, Takács I, Szász AM, Garay T; Extracellular vesicles in vemurafenib resistance in melanoma cells; *Semmelweis Symposium 2022 Budapest*

Czárán D, Horváth Á, Sasvári P, Németh A, Helyes Zs, Csépanyi-Kömi R; Mitigated Symptoms of rheumatoid arthritis in ARHGAP25-deficient mice and involvement of neutrophils in this progress; *The Neutrophil 2021 online*

Czárán D, Horváth Á, Sasvári P, Németh A, Wisniewski É, Helyes Zs; Reduced symptoms of arthritis in ARHGAP25 knockout mice and the possible mechanisms behind it; *DOSZ2021*

## Irodalomjegyzék:

- [1] M. Yáñez-Mó *et al.*, “Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions,” *J Extracell Vesicles*, vol. 4, no. 2015, pp. 1–60, 2015, doi: 10.3402/jev.v4.27066.
- [2] G. Van Niel, G. D’Angelo, and G. Raposo, “Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles,” Apr. 01, 2018, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/nrm.2017.125.
- [3] A. Ortiz, “Extracellular vesicles in cancer progression,” *Semin Cancer Biol*, vol. 76, pp. 139–142, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.semcancer.2021.05.032.
- [4] A. Becker, B. K. Thakur, J. M. Weiss, H. S. Kim, H. Peinado, and D. Lyden, “Extracellular Vesicles in Cancer: Cell-to-Cell Mediators of Metastasis,” Dec. 12, 2016, *Cell Press*. doi: 10.1016/j.ccell.2016.10.009.
- [5] J. Cai *et al.*, “Extracellular vesicle-mediated transfer of donor genomic DNA to recipient cells is a novel mechanism for genetic influence between cells,” *J Mol Cell Biol*, vol. 5, no. 4, pp. 227–238, Aug. 2013, doi: 10.1093/jmcb/mjt011.
- [6] B. H. Sung, T. Ketova, D. Hoshino, A. Zijlstra, and A. M. Weaver, “Directional cell movement through tissues is controlled by exosome secretion,” *Nat Commun*, vol. 6, May 2015, doi: 10.1038/ncomms8164.
- [7] J. Webber, R. Steadman, M. D. Mason, Z. Tabi, and A. Clayton, “Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation,” *Cancer Res*, vol. 70, no. 23, pp. 9621–9630, Dec. 2010, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1722.
- [8] C. Marar, B. Starich, and D. Wirtz, “Extracellular vesicles in immunomodulation and tumor progression,” May 01, 2021, *Nature Research*. doi: 10.1038/s41590-021-00899-0.
- [9] Y. Shan *et al.*, “Hypoxia-Induced Matrix Metalloproteinase-13 Expression in Exosomes from Nasopharyngeal Carcinoma Enhances Metastases,” *Cell Death Dis*, vol. 9, no. 3, Mar. 2018, doi: 10.1038/s41419-018-0425-0.
- [10] K. Al-Nedawi, B. Meehan, R. S. Kerbel, A. C. Allison, and J. Rak, “Endothelial expression of autocrine VEGF upon the uptake of tumor-derived microvesicles containing oncogenic EGFR.” [Online]. Available: [www.pnas.org/cgi/content/full/](http://www.pnas.org/cgi/content/full/)
- [11] A. Hoshino and Lyden David, “Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis,” 2015, *Brill Academic Publishers*. doi: 10.6084/m9.figshare.
- [12] C. Pagliuca, L. Di Leo, and D. De Zio, “New Insights into the Phenotype Switching of Melanoma,” Dec. 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/cancers14246118.
- [13] S. M. Hossain and M. R. Eccles, “Phenotype Switching and the Melanoma Microenvironment; Impact on Immunotherapy and Drug Resistance,” *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 2, p. 1601, Jan. 2023, doi: 10.3390/ijms24021601.
- [14] H. Davies *et al.*, “Mutations of the BRAF gene in human cancer,” 2002. [Online]. Available: [www.nature.com/nature](http://www.nature.com/nature)

- [15] I. Puzanov *et al.*, “Long-term outcome in BRAFV600E melanoma patients treated with vemurafenib: Patterns of disease progression and clinical management of limited progression,” *Eur J Cancer*, vol. 51, no. 11, pp. 1435–1443, 2015, doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.010.
- [16] A. Hauschild *et al.*, “Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial,” *The Lancet*, vol. 380, no. 9839, pp. 358–365, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
- [17] J. Davis, PharmD, BCOP, CPP and M. Wayman, PharmD, “Encorafenib and Binimetinib Combination Therapy in Metastatic Melanoma,” *J Adv Pract Oncol*, vol. 13, no. 4, pp. 450–455, May 2022, doi: 10.6004/jadpro.2022.13.4.7.
- [18] A. Schulz *et al.*, “Head-to-Head Comparison of BRAF/MEK Inhibitor Combinations Proposes Superiority of Encorafenib Plus Trametinib in Melanoma,” *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 19, Oct. 2022, doi: 10.3390/cancers14194930.
- [19] L. J. Vella, A. Behren, B. Coleman, D. W. Greening, A. F. Hill, and J. Cebon, “Intercellular Resistance to BRAF Inhibition Can Be Mediated by Extracellular Vesicle–Associated PDGFR $\beta$ ,” *Neoplasia (United States)*, vol. 19, no. 11, pp. 932–940, 2017, doi: 10.1016/j.neo.2017.07.002.
- [20] G. Cesi *et al.*, “A new ALK isoform transported by extracellular vesicles confers drug resistance to melanoma cells,” *Mol Cancer*, vol. 17, no. 1, pp. 1–14, 2018, doi: 10.1186/s12943-018-0886-x.
- [21] A. Musi and L. Bongiovanni, “Extracellular Vesicles in Cancer Drug Resistance: Implications on Melanoma Therapy,” Feb. 01, 2023, *MDPI*. doi: 10.3390/cancers15041074.
- [22] S. Li, M. Yi, B. Dong, X. Tan, S. Luo, and K. Wu, “The role of exosomes in liquid biopsy for cancer diagnosis and prognosis prediction,” *Int J Cancer*, vol. 148, no. 11, pp. 2640–2651, 2021, doi: 10.1002/ijc.33386.
- [23] N. Principe *et al.*, “Malignant Pleural Effusions—A Window Into Local Anti-Tumor T Cell Immunity?,” Apr. 27, 2021, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fonc.2021.672747.
- [24] R. W. Light, “Pleural Diseases 6th Edition,” *Lippincott Williams & Wilkins*, 2013.
- [25] J. Javadi *et al.*, “Diagnostic and prognostic utility of the extracellular vesicles subpopulations present in pleural effusion,” *Biomolecules*, vol. 11, no. 11, Nov. 2021, doi: 10.3390/biom11111606.
- [26] F. Piccinini, A. Kiss, and P. Horvath, “CellTracker (not only) for dummies,” *Bioinformatics*, vol. 32, no. 6, pp. 955–957, Mar. 2016, doi: 10.1093/bioinformatics/btv686.