

A Nemzeti Onkológiai Kutatás- fejlesztési Konzorcium első évi tevékenysége

Tímár József

Nemzeti Onkológiai Kutatás-fejlesztési Konzorcium

- Tagok (zárójelben a témavezetők): Országos Onkológiai Intézet (dr. Kásler Miklós – koordinátor, dr. Csuka Orsolya, dr. Kralovánszky Judit, dr. Oláh Edit, dr. Ottó Szabolcs, dr. Szentirmay Zoltán), Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet (dr. Nyáry István), Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet (dr. Ajkay Zoltán), Országos Tisztifőorvosi Hivatal (dr. Páldy Anna), Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyermekgyógyászati Klinika (dr. Oláh Éva), Pécsi Tudományegyetem Immunológiai és Biotechnológiai Intézete (dr. Németh Péter), Semmelweis Egyetem 1.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézete (dr. Jeney András), Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika (dr. Thurzó László), Bay Z. Alapítvány Biotechnológiai Intézete (dr. Mécs Imre), Astra-Zeneca Kft. (dr. Heringh Alexandra), Aventis Pharma Kft. (dr. Mód Anna), Byk-Gulden GmbH Konstanz (dr. Schumann Béla), Janssen-Cilag/Johnson and Johnson Kft. (dr. Romány Anna), Pharmacia Kft. (dr. Egyed Katalin), Bristol-Meyers Squibb Hungary Kft. (dr. George Constantelis).
- A Konzorcium tevékenységét az Oktatási Minisztérium NKFP 1/48/2001 sz. programja biztosítja.

A Konzorcium tevékenysége a népegészségügyi szempontból kiemelkedő jelentőségű daganatokra koncentrálnak (emlő- és colorectalis rák, fej-nyaki- illetve gyermekkori daganatok). Epidemiológiai vizsgálataink során számos fenti daganatféléseggel jellegetes regionális mortalitási/morbiditási eltéréseit tártuk fel (emlőrák, prosztaták, fej-nyaki daganatok) és bemutattuk a gyermekkori ALL morbiditásának lassú csökkenését. A molekuláris genetika módszertanának segítségével az örökletes emlőrák jellegzetes hazai mutációs sajátosságait illetve a fej-nyaki daganatokra potenciálisan hajlamosító DNS-repair enzim-polimorfizmust mutattunk ki. Új eljárásokat dolgoztunk ki a colorectalis daganatok hatékonyabb szűrésére (laktóferinteszt), prognózisának pontosabb megítélésére (c-met-expresszió) és terápiás érzékenységének predikciójára (TS-expresszió). A gyermekonkológiai programban az ALL monitorozásával (WT1-génexpresszió) és terápiájával (IFN- α) kapcsolatosan tettünk újszerű megfigyeléseket. Kísérleti körülmények között bemutattuk, hogy a daganatos matrix-környezet jelentősen befolyásolja a klasszikus kemoterápiás szerek daganatellenes hatásait. A tumoros progresszióra vonatkozóan számos olyan gént azonosítottunk melanómában (α I**b** β 3 integrin, CD44v3 és decorin proteoglikán, AMF-receptor) amelyek marker szerepet tölthetnek be vagy új terápiás célpontul szolgálhatnak. *Magyar Onkológia* 46:297–300, 2002

The project focuses on cancer types with outstanding public health importance (breast-, colorectal-head and neck cancers and childhood tumors). Epidemiological studies revealed significant regional differences in the morbidity/mortality of these cancer types in Hungary. Molecular epidemiological studies revealed characteristic BRCA1 mutation patterns of familial breast cancer and DNA repair enzyme polymorphism in head and neck cancer. New methods have been developed for the screening (lactoferrin), prognostication (c-met expression) or the prediction of therapeutic sensitivity (TS expression) of colorectal cancer. In the pediatric oncology program alternative way of MRD monitoring (WT1 expression) and a potential new therapeutic modality (IFN- α) of ALL was developed. Experimental studies demonstrated that the tumoral matrix significantly influences the effects of the classic chemotherapeutic agents. We have identified several genes the expression of which could serve efficiently as markers or targets for therapy of the progression of melanoma (α I**b** β 3 integrin, CD44v3 and decorin proteoglycans, AMF receptor). *Tímár J. Report on the first year of the activity of the National Oncological R&D Consortium. Hungarian Oncology* 46:297–300, 2002



Levelezési cím: dr. Timár József egyetemi tanár,
Országos Onkológiai Intézet, Tumor Progressziós Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.
Telefon: 224-8786, Fax: 224-8706, E-mail: jtimar@oncol.hu

A 2001-ben indult Nemzeti Kutatásfejlesztési Program alkalmat adott arra, hogy megalakuljon egy igen széles szakmai palettát képező kutatásfejlesztési hálózat a hazánkban működő, az onkológiának különböző területeit képviselő szervezetekből (a Nemzeti Onkológiai Konzorcium) melynek az Országos Onkológiai Intézet lett a koordináló intézete. A Konzorcium szakmai képviselői mellett (4 országos intézet, a 4 hazai orvosegyetem) igen fontos fejlemény volt, hogy a Konzorciumba sikerült integrálni a hazai onkológiai gyógyszerpiac vezető külföldi képviselőit is. A közösen kialakított tudományos program és ennek révén az elnyert 4 éves pályázati támogatás alkalmat adott arra, hogy korábban példa nélküli mértékben összefogott kutatásfejlesztés induljon el az onkológia kiemelt területein. A jelentős állami és saját források arra ösztököltek bennünket, hogy a szűkebb kormányzati hivatalos út mellett a szélesebb szakmai közvélemény számára is bemutatassuk munkánkat. Ennek megfelelően a Konzorcium működésének első éves eredményei közül az alábbiakat emeljük ki.

Szakmai és társadalmi szempontból kiemelt érdeklődés övezi a hazánkban népbetegségnek számító *emlőrákkal* kapcsolatos kutatásokat. A hazai emlőrákbetegség molekuláris epidemiológiájára irányuló vizsgálatok eredményeiből kiemelendő, hogy a hazai DNS-bank 337 emlődaganatos család/személy DNS-mintájával gyarapodott. 100 új daganatos család esetében végeztünk szindróma-analízist. A vizsgálatok kezdete óta 31 különböző BRCA1/2-mutációt azonosítottunk (32), ebből hatot (5 BRCA1- és 1 BRCA2-mutáció) az elmúlt félévben. Megállapítható, hogy a Magyarországon megismert BRCA1-mutációk 95%-a, a BRCA2-mutációk 78%-a ún. alapító (közös ősökre visszavezethető, több családban előforduló) DNS-szekvenciaváltozás (24).

A program keretében elvégeztük az emlőrák miatti halálozás területi halmozódásának vizsgálatát térinformatikai elemző módszerekkel (régio- és klaszteranalízis, 21, 29) az 1986-1997, illetve ezen belül 1986-91 és 1992-97 közötti években. A magyarországi halálozási adatok elemzésekor megállapítható, hogy az országos szintnél magasabb halálozási arány figyelhető meg Budapesten, Csongrád megye egyes területein, valamint Borsod-Abaúj-Zemplén és Jász-Nagykun-Szolnok megye területén. Kiemelésre érdemes még ezek mellett a Fejér megyei emlőrákos halandóság növekedése, amely szintén a megfigyelés második szakaszában vált jelentősebbé (1992-97).

A hasonló módszerekkel végzett analízisek a *prostatarák* vonatkozásában igazolták, hogy hasonlóan az emlőrákhoz, Budapesten, BAZ és JNSZ megyékben a prostatarákos halálozásban is jelentős halmozódások mutathatók ki. Ugyanakkor hasonló góccok találhatóak ezek mellett Zala-, Pest-, Fejér- és Bács-Kiskun megyékben is, ahol a magyar lakosság 25%-a él (31).

Az emlőtumoros betegek kezelésének meghatározásakor ma már nélkülözhetetlen a mikrometasztázisok kimutatása, amit érzékeny molekuláris technikákkal lehet megvalósítani (2, 37).

470 emlőtumoros beteg vérmintáinak és 145 emlőtumoros beteg csontvelőmintáinak analízise alapján megállapítottuk, hogy a betegek 28,5%-ban keringő daganatsejtek jelenléte igazolható. Másrészt a csontvelőminták 32%-ában is kimutattunk daganatsejteket. Ezen esetek közel harmadában a HER-2- illetve a Topo II-szint szignifikánsan megemelkedett, ami a tumorsejtek Taxol- illetve antraciklin-rezisztenciáját idézheti elő. Ezen „microstaging” eljárás nemcsak a daganat pontos stádiummeghatározását segítheti elő, hanem a terápia helyes megválasztását is.

Hazánkban az elmúlt években drámai módon nőtt a *fej-nyaki daganatos* halálozás (26), ezért a program kiemelten kezeli ezt a területet is. A korábban már említett regionális daganatos halálozási analízis kimutatta, hogy hazánk bortermelő vidékein szignifikáns *fej-nyaki daganatos* halálozási többlet mutatható ki, ami párhuzamba állítható az alkoholos májbetegség miatti halálozási többlettel (28). Molekuláris epidemiológiai vizsgálataink kimutatták, hogy konvencionális kromoszómaanalízis alapján az aberrációt hordozó sejtek aránya a daganatos betegekben, alkoholistákban és az egészséges dohányzóknál egyaránt magasabb, mint a nem dohányzó kontroll populációban. A mutagénérzékenység viszont a daganatos és alkoholista betegcsoportokban szignifikánsan emelkedett a dohányzó és nemdohányzó csoporthoz képest (32-34). Ugyanakkor megállapítható, hogy a hazai kontroll személyek 42-49%-a mutagénérzékeny, amely érték kétszerese az amerikai és nyugat-európai adatoknak. Ez utóbbi jelenség háttérben xenobiotikum-metabolizáló enzimek polimorfizmusa vehető fel. Előzetes vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy az adott mutagénérzékenységet jelentős mértékben meghatározó XRCC1 DNS-repair enzim génje 280-as kodonjának polimorfizmusa a reparációs kapacitás csökkenését jelentheti azoknál a személyeknél, akik magas kromoszóma-aberrációs értékekkel rendelkeznek. Ugyanakkor ezen gén 399-es kodonjának polimorfizmusa kedvezőbb reparációs készséggel járhat együtt (43).

További vizsgálataink egy újabb etiológiai tényezőt azonosítottak a hazai *fej-nyaki daganatok* esetében: 157 daganat vizsgálata alapján megállapítható, hogy ezen tumorok 40%-ában HPV vírus mutatható ki, elsősorban annak ún. onkogén 16-os variánsa (35). Klinikai kutatásaink során fény derült másrészt arra, hogy a *fej-nyaki daganatok* mintegy 50%-ában autentikus ösztrogén- és progesteronreceptor-expresszió mutatható ki, ami felveti annak lehetőségét, hogy ez a daganatfélelég is hormonfüggő lenne.

Népegészségügyi szempontból hasonlóan nagyjelentőségű a *colorectalis daganatok* területe, ahol a hatékony szűrési technológia alapja a bélvérzés kimutatása (25). Kidolgoztuk a vérkimutatás érzékenyítését a hemoglobinnal és albuminnal párhuzamos immunkémiai kimutatásával. Ugyanakkor a *colorectalis daganatok* 20%-a nem vérzik a vizsgálatkor, ezek székletről történő kimutatására az ún. „ektópiás” laktoferrin-vizsgálatot dolgoztuk ki. Klinikai és kísérleti rendszerekben igazol-

tuk, hogy a vastagbélrákos betegség progressziójának egyik molekuláris motorja a c-met onkogén egyre fokozódó expressziója, ami negatív prognosztikus tényezőként is szolgál (6), és mivel terméke tirozinkináz aktivitású fehérje, felveti egy ilyen képességű gátló molekula tervezésének szükségességét. Klinikai vizsgálataink során kimutattuk, hogy a daganatok timidilát-szintáz (TS) szintje prognosztikus marker és emelkedett értéke terápiarezisztenciával jár (13). Molekuláris farmakológiai vizsgálataink a TS enzim sajátos polimorfizmusát mutatták ki, ami jelentősen befolyásolhatja az adott beteg terápiaérzékenységét. A colorectalis daganatok kezelésének alapja az 5-FU, melynek egyik metabolizáló enzime a DPD. Kimutattuk, hogy ezen enzim genetikailag determinált alacsony illetve magas aktivitása jelentősen befolyásolja az 5-FU vérszintjét és ennek révén a szer toxikus és terápiás hatásait.

A Konzorcium *gyermekonkológiai programja* keretében a leggyakoribb szolid gyermekkori daganat, a neuroblastoma szűrésére megtörténtek az első szervezeti lépések, az alkalmazandó vizelet-VMA kimutatási módszer validálása. Bevezetésre került a neuroblastoma molekuláris prognosztikai markerének, az N-myc onkogénnek kvantitatív meghatározására szolgáló módszer is (19). Klinikai kutatások kimutatták, hogy a sporadikus gyermekkori nephroblastomás (Wilms-tumor) esetekben onkogén HPV-expresszió van a tumorban jelen, ami az anyai HPV-fertőzés epidemiológiai szerepét veti fel ezen daganatfeleség esetében. A leggyakoribb gyermekkori malignus daganat, az akut lymphoblastos leukémia epidemiológiájának vonatkozásában megállapítottuk, hogy annak előfordulása a 90-es évek elejétől lassan csökken (9). Ugyanakkor a hazai gyermekkori ALL-ben a jó prognózisú hiperdiploid illetve t(12:21) génmarkerűek aránya a nemzetközi értékekhez képest jóval alacsonyabb (22, 23). Bevezetésre került a gyermekkori ALL molekuláris monitorozásának módszere a WT1 gén perifériás vérben történő meghatározása segítségével, mely alkalmas volt arra, hogy az esetleges recidívákat a klinikai recidíva észlelését megelőzően hónapokkal előbb jelezze (18). Az ALL lehetséges új prognosztikai faktorait vizsgálva a CD44v6 variáns expressziójának potenciális prognosztikus szerepére mutattunk rá (17). A gyermekkori leukémiák csontvelő-átültetéssel történő kezelése során gyakran kerül alkalmazásra G-CSF, illetve GM-CSF citokin kezelés, melynek potenciális daganatstimuláló hatásaira a jelen kutatási periódusban derült fény (1). Ugyanakkor bemutattuk, hogy különböző gyermekkori daganatokban az IFN- α -kezelés kedvező eredménnyel járhat (11).

A *daganatos progresszióra* vonatkozó kutatások során több, a malignus melanoma progressziójában szerepet játszó gént azonosítottunk, mint amilyen az α Ib β 3 integrin (41), a CD44v3 (4) és decorin (14, 39) proteoglikánok, a 12-lipoxigenáz enzim és egy új kemokinreceptor, a gp78/AMFR (38). Ezek közül a CD44v3-expresszióknak egyértelmű negatív prognosztikus értéke van. Terápiás

szempontból kísérleti rendszerekben az α Ib β 3 integrin (42) és a sejtfelszíni proteoglikánok (7) használhatók sikeresen a melanoma progressziójának fékezésére, amit az anti- α Ib β 3 antitest (ReoPro) és a heparin adagolása igazolt. Kísérleti rendszerekben igazoltuk, hogy az extracelluláris matrix-környezet alapvetően befolyásolja különböző emberi daganatsejtféleségek biológiai viselkedését (proliferációs képességét és invazivitását), valamint kemoterápiás szerekekkel szembeni érzékenységét (30).

Az *agydaganatok génterápiáját* célzó nagyívű program első lépéseként elkészült a daganatok érzékenyítésére felhasználható GM-CSF-et kódoló adenovírus-vektorrendszer, melynek emberi agydaganat-sejtvonalakat fertőző képességét is igazoltuk in vitro. Különböző kísérleti rendszerekben igazoltuk a génterápiás eljárás hatosságát (3, 16). A targetként szolgáló emberi agydaganatok molekuláris sajátosságainak megfelelően ún. alternatív adenovírus-vektorrendszert is kialakítottunk, amely az esetleges vírusreceptor hiányában is képes a terápiás gént a daganatsejtekbe bejuttatni. A fentiek alapján elkészült a klinikai fázis I vizsgálatok szakmai protokollja.

Közlemények (2001–2002)

1. Benő I, Kovács P, Szegedi I, Megyeri A, Kiss A, Balogh E, Oláh É, Kappelmayer J, Kiss Cs. Effect of myelopoietic and pleiotropic cytokines on colony formation by blast cells of children with acute lymphoblastic leukemia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 363:499-508, 2001
2. Csuka O, Tóth J. Az emlődaganatok prognosztikai faktorainak analízise. In: Tóth J, Péter I. *Az emlőrák aktuális kérdései*. Springer Tud. Kiadó, Budapest, 2002, pp-129-139
3. Desaknai S, Lumniczky K, Hidvégi EJ, Hamada H, Sáfány G. Brain tumor treatment with IL-2 and IL-12 producing autologous cancer cell vaccine. *Adv Exp Med Biol* 495:369-372, 2001
4. Döme B, Somlai B, Ladányi A, Fazekas K, Zöller M, Timár J. Expression of CD44v3 splice variant is associated with the visceral metastatic phenotype of human melanoma. *Virchows Arch* 439:628-635, 2001
5. Döme B, Paku S, Somlai B, Timár J. Vascularization of cutaneous melanoma involves vessel co-option and has clinical significance. *J Pathol* 197:355-362, 2002
6. Fazekas K, Csuka O, Köves I, Rásó E, Timár J. Experimental and clinicopathologic studies on the function of the HGF receptor in human colon cancer metastasis. *Clin Exp Metast* 18:639-649, 2001
7. Fazekas K, Janovics Á, Döme B, Koska P, Albini A, Timár J. Effect of HGF-like basic hexapeptides on angiogenesis. *Microvasc Res* 62:440-444, 2001
8. Györfy Á, Kovács T, Szegedi I, Oláh É, Kiss Cs. Sweet syndrome associated with 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) therapy. *Med Ped Oncol* (in press)
9. Jakab Zs, Balogh E, Kiss Cs, Oláh É. Epidemiologic studies in a population-based childhood cancer registry in northeast Hungary. *Med Ped Oncol* 38:338-344, 2002
10. Jakab Zs, Balogh E, Karászi É, Kappelmayer J, Kiss Cs, Oláh É. Brief report. Variant translocations of 11q23 in infant acute lymphoblastic leukemia (ALL): Do outcomes differ from t(4;11)? *Med Ped Oncol* 39:63-65, 2002
11. Kiss Cs, Kiss M, Szegedi I, Árvai K, Tóth J, Oláh É. Topical topic. Interferon-alpha therapy in children with malignant diseases: Clinical experience in twenty-four patients treated in a single pediatric oncology unit. *Med Ped Oncol* 39:115-119, 2002
12. Kopper L, Timár J. Génexpressziós profil a szolid tumork diagnosztikájában és prognosztikájában. *Magyar Onkológia* 46:3-9, 2002

13. Kralovánszky J, Köves I, Orosz Zs, Katona Cs, Tóth K, Rahóty P, Czeglédi F, Kovács T, Budai B, Hullán L, Jeney A. Prognostic significance of the thymidilate biosynthetic enzymes in human colorectal tumors. *Oncology* 62:167-174, 2002
14. Ladányi A, Gallai M, Paku S, Nagy OJ, Dudás J, Tímár J, Kovalszky I. Expression of a decorin-like molecule in human melanoma. *Pathol Oncol Res* 7:260-266, 2001
15. Lapis K, Tímár J. Role of elastin-matrix interactions in tumor progression. *Semin Cancer Biol* 12:209-217, 2002
16. Lumniczky K, Desaknai S, Mangel L, Szende B, Hamada H, Hidvégi EJ, Sáfrány G. Local tumor irradiation augments the antitumor effect of cytokine-producing autologous cancer vaccines in a murine glioma model. *Cancer Gene Ther* 9:44-51, 2002
17. Magyarosy E, Sebestyén A, Tímár J. Expression of metastasis associated proteins, CD44v6 and NM23-H1, in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Anticancer Res* 27:819-824, 2001
18. Magyarosy E, Varga N, Tímár J, Rásó E. Follow-up of minimal residual disease in acute childhood lymphoblastic leukemia by WT1 gene expression in the peripheral blood: The Hungarian experience. *Ped Hematol Oncol* (in press)
19. Melegh Zs, Bálint I, Nagy K, Magyarosy E, Galántai I, Szentirmay Z. N-myc-amplifikáció vizsgálata neuroblastomában PCR-alapú módszerekkel. *Magyar Onkológia* 46:43-48, 2002
20. Nagy G, Szekeres G, Kvell K, Berki T, Nemeth P. Development and characterization of a monoclonal antibody family against aquaporin 1 and -4. *Pathol Oncol Res* 8:115-124, 2002
21. Nádor G, Vincze I, Páldy A, Pintér A, Bakacs M. Analysis of mortality and morbidity data using GIS. In: GIS for emergency preparedness and health risk reduction. Ed: D. Briggs, NATO Publications, Kluwer Publication (in press)
22. Oláh É. Oncohaematológiai betegségek diagnosztikájának újabb lehetőségei. *Gyermekaneszteziológia és Intenzív Terápia* 11:4-10, 2001
23. Oláh É, Jakab Zs, Pajor L, Balogh E és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekonkológiai Szekciója Központjainak vezetői. Genetikai vizsgálatok diagnosztikai és prognosztikai jelentősége gyermekkori akut lymphoid leukémiában (ALL). *Focus Medicinæ* IV 3:19-27, 2002
24. Orbán TI, Oláh E. Purifying selection on silent sites - a constraint from splicing regulation? *Trends Genet* 17:252-253, 2001
25. Ottó Sz. A rejtett bélvérzés kimutatásának új szempontjai a vastag- és végbélrák szűrésében. *Orvosi Hetilap* 142:1541-1545, 2001
26. Ottó Sz, Kásler M. Rákmortalitás és -incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magyar Onkológia* 46:111-117, 2002
27. Pál J, Somogyi C, Szmolenszky A, Szekeres G, Sipos J, Hegedűs G, Martzinovits I, Molnár J, Németh P. Immunohistochemical assessment and prognostic value of hepatitis B virus X protein in chronic hepatitis and primary hepatocellular carcinomas using anti-HbxAg monoclonal antibody. *Pathol Oncol Res* 7:178-184, 2001
28. Páldy A, Nádor G, Vincze I, Zsámbokiné Bakacs M, Rajcsányi A, Pintér A. Az ajak, szájüreg és garat rosszindulatú daganatos betegsége miatti halálozás valamint a morbiditás területi különbségei Magyarországon. *Magyar Onkológia* 45:106-114, 2001
29. Pintér A, Páldy A, Nádor G, Vincze I, Zsámbokiné Bakacs M. Térinformatikai módszerek a környezet-egészségügyi kutatásokban. *Egészségtudomány* 45: 228-243, 2001
30. Pogány G, Tímár F, Oláh J, Harisi R, Polonyi G, Paku S, Bocsi J, Jeney A, Laurie GW. Role of the basement membrane in tumor cell dormancy and cytotoxic resistance. *Oncology* 60:274-281, 2001
31. Siller Gy, Páldy A, Nádor G, Vincze I, Zsámbokiné Bakacs M, Rajcsányi Á, Pintér A. A prosztata rosszindulatú daganata (BNO-10:C61) miatti mortalitás és morbiditás területi megoszlása Magyarországon. *Magyar Onkológia* 46:131-139, 2002
32. Székely G, Remenár É, Kásler M, Bodrog A, Gundy S. A kromoszóma-analízis és a bleomycin-teszt hazai alkalmazhatóságának vizsgálata a fej-nyaki laphámrák prevenciójában. *Orvosi Hetilap* 142: 611-616, 2001
33. Székely G, Remenár É, Kásler M, Gundy S. Expozíció vagy rákhajlam? Fej-nyaki laphámrákos betegek citogenetikai szűrése. *Magyar Onkológia* 45:152-157, 2001
34. Székely G, Remenár É, Kásler M, Gundy S. Does the bleomycin sensitivity assay express cancer phenotype? *Mutagenesis* 2002 (in press)
35. Szentirmay Z, Szántó I, Bálint I, Pólus K, Remenár É, Tamás L, Szentkúti G, Meleg Zs, Nagy P, Kásler M. Oki összefüggés a humán papillomavírus-fertőzés és a fej-nyaki régió valamint a nyelöcső laphámrákjának egyes típusai között. *Magyar Onkológia* 46:35-41, 2002
36. Thomson D, Szabó CI, Mangion J, Oláh E, et al. Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consortium. *PNAS* 99:2 827-831, 2001
37. Tímár J, Csuka O, Orosz Zs, Jeney A, Kopper L. Molecular pathology of tumor metastasis. I. Predictive pathology. *Pathol Oncol Res* 7:217-230, 2001
38. Tímár J, Rásó E, Döme B, Ladányi A, Bánfalvi T, Gilde K, Raz A. Expression and function of the AMF receptor by human melanoma in experimental and clinical systems. *Clin Exp Metast* 19:225-232, 2002
39. Tímár J, Lapis K, Dudás J, Sebestyén A, Kopper L, Kovalszky I. Proteoglycans and tumor progression: Janus-faced molecules with contradictory functions in cancer. *Semin Cancer Biol* 12:173-186, 2002
40. Tóth E, Bálint I, Deák B, Orosz Z. Complex pathological diagnosis of granulocytic sarcoma. *Pathol Res Prac* 198:55-57, 2002
41. Trikha M, Tímár J, Zacharek A, Németh JA, Cai Y, Döme B, Somlai B, Rásó E, Ladányi A, Honn KV. Role for $\beta 3$ integrins in human melanoma growth and survival. *Int J Cancer* 101:156-167, 2002
42. Trikha M, Zhou Z, Tímár J, Rásó E, Kennel M, Emmell E, Nakada MT. Multiple roles for platelet GPIIb/IIIa and $\alpha \beta 3$ integrins in tumor growth, angiogenesis, and metastasis. *Cancer Res* 62:2824-2833, 2002
43. Tuimala J, Székely G, Gundy S, Hirvonen A, Norppa H. Genetic polymorphisms of DNA repair and xenobiotic metabolizing enzymes: Role in mutagen sensitivity. *Carcinogenesis* 6:1003-1008, 2002