

**A PROGESZTERON-INDUKÁLTA BLOKKOLÓ FAKTOR
SZEREPE A DAGANATOK TERJEDÉSÉBEN ÉS A KORAI
MAGZATI-ANYAI KOMMUNIKÁCIÓBAN**

Doktori (PhD) - értekezés tézisei

Balassa Tímea

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: Dr. Reglődi Dóra

Programvezető: Dr. Mikó Éva

Témavezető: **Dr. Szekeres-Barthó Júlia**

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Orvosi Biológiai Intézet és Központi
Elektronmikroszkópos Laboratórium



Pécs

2022

BEVEZETÉS

A dolgozat két, látszólag egymástól különálló témát tárgyal, az egyik a progeszteron-indukálta blokkoló faktor (PIBF) szerepe a daganatok inváziójában, a másik pedig a preimplantációs embriót érő fény káros hatásával foglalkozik. A valóságban a két téma összefügg. A terhesség létrejöttéhez a befogadó anyai endometrium és a jó minőségű, beágyazódásra képes embrió egyaránt szükséges. Az implantálódott embrió trophoblast sejtszejtjei behatolnak az anyai deciduába, és megteremtik azt a határfelületet az anya és magzata között, ahol a megfelelő immunválasz megvalósul. Az invazív hajlam a magzati eredetű trophoblast sejtek és a rosszindulatú daganatok közös tulajdonsága, míg azonban a tumorok inváziója szabályozatlan, a trophoblast sejtek inváziója térben és időben szigorúan szabályozott.

1. A sikeres terhesség kialakulásának feltételei

A sikeres terhesség létrejötte és fenntartása kétoldalú folyamat: szükséges hozzá egyrészt a beágyazódásra képes, megfelelő minőségű embrió, másrészt a befogadó anyai környezet. A két feltétel egyikének hiánya infertilitáshoz vezethet, mely világszerte meddő párok millióit érinti. A beágyazódás sikerét meghatározza az embrió állapota, melyre a környezeti tényezők is jelentős hatással vannak. Az egyik ilyen tényező az asszisztált reprodukciós technikák alkalmazásánál az embriót érő fény, mely direkt vagy indirekt módon génexpressziós változásokat képes indukálni, és módosíthatja az embrió implantációs képességét.

A terhesség alatt az anyai immunrendszer olyan módon képes tolerálni a genetikailag eltérő magzat jelenlétét, hogy eközben normális

védekezőképessége nem károsodik jelentősen. A magzat elleni immunválasz szelektív gátlásában részt vesznek mind a veleszületett, mind a szerzett immunválasz komponensei. Az immuntolerancia kialakulását segítik elő a Th2 irányú citokintúlsúly (IL-4, IL-10) és az alacsony citotoxikus aktivitás. A magzati antigének felismerése után a γ/δ T sejtek aktivált állapotba kerülnek, és progeszteron receptorokat expresszálnak, majd progeszteron jelenlétében egy mediátorfehérjét, a progeszteron-indukálta blokkoló faktort termelnek, amely a progeszteron immunológiai hatásait közvetíti.

2. A Progeszteron-Indukálta Blokkoló Faktor (PIBF)

Az aktivált lymphocytákon kívül számos egyéb szövet, így a placenta, a decidua és az embrió is képes PIBF termelésére. A preimplantációs időszakban termelődő PIBF hozzájárul az endometrium decíduális átalakulásához és receptivitásának fokozódásához.

A PIBF1 génről átíródó mRNS 18 exont tartalmaz, melyről alternatív splicing következtében számos, eltérő méretű fehérje izoforma képződik. A szekretálódó, kisebb molekulásúlyú változatok az immunválasz befolyásolása révén járulnak hozzá a terhesség sikeres lefolyásához. A PIBF Th2 típusú citokin termelést indukál, részt vesz az NK sejtek citotoxicitásának alacsony szinten tartásában, és gátolja a méhösszehúzódásokat előidéző arachidonsav felszabadulását. A citoplazmában lokalizálódó, teljes hosszúságú PIBF a trophoblast invázió szabályozása révén segíti elő a sikeres terhesség kialakulását.

3. A PIBF szerepe az invázió szabályozásában és a daganatokban

Az invázió többlépcsős folyamat, mely magában foglalja a sejt-sejt, valamint sejt-extracelluláris mátrix (ECM) adhéziós kapcsolatok változását, az ECM lebontását és az erodált kötőszöveten keresztüli migrációt. Az invazív hajlam a trophoblast sejtek és a rosszindulatú daganatok közös jellemzője, illetve a fiziológias és patológiás invázióban ugyanazok a jelátviteli utak (pl.: MAPK, FAK, PI3K/Akt, STAT és Wnt utak) érintettek.

A PIBF fehérje erősen expresszálódik éretlen, gyorsan szaporodó sejtekben, így nemcsak embrionális sejtekben, hanem bizonyos malignus daganatokban is. A tumorsejtekben a lokális tumor ellenes immunválaszt elősegítő szekretált formán kívül, progesterontól függetlenül jelen van a teljes láncú PIBF izoforma, melynek a sejtciklus szabályozásában, így a tumorigenezisben lehet szerepe.

A PIBF szövetspecifikus módon szabályozza az invázióhoz kapcsolódó gének transzkripcióját. A trophoblast sejtek fiziológias invázióját csökkenti, míg a tumorsejtekben fokozza az invazivitást. Immunszuppresszív, valamint az inváziót szabályozó hatásai révén a PIBF hozzájárulhat ahhoz az összetett folyamathoz, melynek során a kontrollálatlanul proliferáló, differenciálatlan sejtek malignus daganatokká alakulnak.

A PIBF szerepe az invazív sejtek/sejtcsoportok leszakadásában, a sejt-sejt adhéziós kapcsolatok lazulása által, még tisztázatlan kérdés. A sejtadhézióban szerepet játszó E-kadherin molekula expressziójának vizsgálata PIBF deficiens sejtekben, segíthet a PIBF további funkciójának megértésében.

CÉLKITŰZÉSEK

I. A fénystressz által indukált változások vizsgálata egérmodell segítségével.

Kérdések:

- A fénystressz befolyásolja-e az embriók fejlődését, életképességét és beágyazódási kapacitását?
- A fény hatására fragmentálódik-e az embrionális sejtek DNS-e?
- A fejlődő embrió fehér fénynek való kitettsége indukálja-e apoptotikus molekulák expressziójának változását?

II. A PIBF inváziót szabályozó hatásának vizsgálata daganatmintákból izolált primer sejt kultúrákon.

Kérdések:

- Kifejeződik-e a PIBF erős metasztázis hajlamot mutató daganatokban? Ha igen, milyen az expressziós profilja?
- Csökkenthető-e primer daganatsejtek PIBF expressziója RNS interferenciával? Géncsendesítés után hogyan változik az expresszió dinamikája?
- Van-e összefüggés a PIBF és az E-kadherin molekula expressziója között?
- Hogyan befolyásolja a PIBF a primer daganatsejtek ECM komponensekhez való adhézióját, ill. migrációját, invázióját?
- A sejtvonalakon kapott korábbi eredmények korrelálnak-e a primer sejt kultúrák vizsgálatából származó eredményekkel?

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

I. Az egér embriók fénykezelése

I.1. A fénykezelés hatása az embriók implantációs képességére

Az embrió beágyazódási hajlamát számos tényező befolyásolja. Míg természetes körülmények között az embrió sötétben fejlődik, az IVF laboratóriumi manipulációi, főleg a mikroszkópos vizsgálatok alatt viszonylag hosszú ideig fényhatásnak van kitéve. Mivel humán embriók nem használhatók kísérleti célokra, egér embriókat használtunk fényérzékenységük vizsgálatára.

Négysejtes fejlődési stádiumban lévő embriókat 2x25 percre, 450 vagy 1130 Lux erősségű fehér fényvel világítottunk meg. Az embriók egy részénél piros szűrőt használtunk, a kontroll embriókat sötétben tartottuk. Mikroszkópos megfigyeléseink azt mutatták, hogy a fénykezelt embriók fejlődése morfológiailag nem tért el a kontrollokétól, és viabilitásuk is hasonló volt, viszont implantációs képességük szignifikánsan alacsonyabb volt. A fehér fény káros hatását a piros szűrő alkalmazása jelentősen csökkentette. Alacsonyabb, ill. magasabb fényerőjű piros fényvel kezelt embriók implantációs kapacitása között nem volt jelentős különbség, ami arra utal, hogy a piros fény hullámhossza felelős a védő hatásért. A fénykezelés negatív hatását az embriók implantációs képességére feltehetően a DNS károsodása okozza.

I.2. A csökkent implantációs kapacitás háttere

Annak tisztázására, hogy az embriók csökkent beágyazódási képességének kialakulásában a látható fény DNS károsító hatása játszik-e szerepet, megvizsgáltuk a fénykezelt és kontroll embriók sejtmagjainak DNS

fragmentációját TUNEL assay segítségével. A fehér fénynek kitett embriók nucleusának 30%-a, míg a piros fénynek kitett és a sötétben tartott kontroll embriók 10%-a tartalmazott fragmentálódott DNS-t, ami szignifikáns különbség volt.

Mivel a fehér fénynek való kitettség DNS fragmentációt idézett elő, megvizsgáltuk, hogy apoptózis áll-e a jelenség hátterében. Fehér fényrel kezelt és kontroll embriók lizátumainak apoptotikus molekula tartalmát hasonlítottuk össze membrán-alapú szendvics immunassay módszerrel. Azt tapasztaltuk, hogy a fénykezelt embriókban az anti-apoptotikus Bcl-2 47%-kal, a Bcl-x 33%-kal és a pro-apoptotikus Bad fehérje mennyisége 23%-kal volt magasabb. A többi vizsgált fehérje mennyisége 0,2 - 14,74% között változott.

A kontroll és fénykezelt embrió lizátumok apoptózisban szerepet játszó fehérjéinek vizsgálata során nem találtunk kapcsolatot a programozott sejthalált előre mozdító fehérjék mennyisége és a fény károsító hatása között. Ez az eredmény azt a feltételezést erősíti meg, hogy jelen esetben a DNS fragmentációt nem apoptotikus károsodás okozza.

Habár nincs információnk a humán embriók fényérzékenységét illetően, ezeket az adatokat ajánlatos figyelembe venni az IVF eljárások során.

II. A PIBF szerepe a daganatok inváziójában

Kutatócsoportunk korábbi eredményei és irodalmi adatok alapján sok információnk van a PIBF expressziójáról és funkciójáról, melyek elsősorban trophoblast és néhány daganat sejtvonalon végzett kísérletekből származnak. Jelen kísérleteinkben egyrészt a PIBF további, a tumorsejtek terjedésében betöltött funkcióinak leírását tűztük ki célul, másrészt a korábbi eredmények

megeősítését trophoblast eredetű daganat, choriocarcinoma (JEG-3) sejtvonalon, valamint primer tüdő adenocarcinoma (LC) és primer ovarium carcinoma (OC) sejteken. A daganatmintákból izolált primer sejt kultúrák a szervezetben végbemenő folyamatok pontosabb in vitro modellezését teszik lehetővé.

II.1. PIBF és E-kadherin expresszió daganatos szövetekben

Rosszindulatú daganatmetszetek immunhisztokémiai vizsgálata során a PIBF és az E-kadherin fehérjék kifejeződése között negatív korrelációt figyeltünk meg. A daganatos szövetek sejtei erős citoplazmatikus és/vagy perinukleáris pozitív reakciót adtak az anti-PIBF ellenanyaggal, míg a szöveteknek az ép részei nem mutattak immunreakciót. Emellett azt tapasztaltuk, hogy azok a sejtek, melyek erősen reagáltak anti-PIBF ellenanyaggal, nem vagy csak enyhén jelölődtek anti-E-kadherin antitesttel, és fordítva.

II.2. PIBF és E-kadherin expresszió JEG-3, LC és OC sejtekben

Mindhárom erősen invazív sejt típus immunhisztokémiai vizsgálata során erős citoplazmatikus és sejtmagi PIBF festődést mutattunk ki.

Western blot módszerrel valamennyi sejt típusban a teljes láncú PIBF (90 kDa) izoforma mellett detektáltunk egy kisebb (67 kDa) változatot. Előzetes adatok alapján feltehető, hogy a sejtciklus szabályozásában a teljes láncú PIBF játszik szerepet, ezért a továbbiakban erre a formára koncentráltunk. A PIBF szerepének tanulmányozása céljából a sejtek siRNS kezeléssel átmenetileg felfüggesztettük a PIBF termelődését. Az RNS interferencia JEG-3 és LC sejteknél átlagosan 70%-os, míg OC sejteknél 65%-os hatékonyságú volt.

A PIBF hiányos sejtek erősebb E-kadherin expressziót mutattak, mint a negatív kontroll sejtek, ami arra utal, hogy a vizsgált sejtekben a PIBF down-regulálja az E-kadherin expressziót, ezáltal befolyásolva a sejt-sejt adhéziós kapcsolatokat.

Az E-kadherin erős sejt-sejt kapcsolatok elősegítése révén hozzájárul a sejtek mozdulatlan pozícióban tartásához, míg az adhezív sejt-sejt kapcsolódások csökkenése lehetővé teszi a daganatsejtek mobilitását. Az E-kadherin expresszió csökkenése segíti a rosszindulatú daganatok terjedését.

II.3. A PIBF hatása a sejt-ECM adhézióra

Kolorimetriás ECM-sejt adhéziós teszt segítségével megvizsgáltuk a sejtek adhéziós kapacitását hét különböző ECM komponensre (kollagén I, II, IV, fibronectin, laminin, tenascin, vitronektin). Az ECM fehérjékhez kötődött sejtek mennyiségét a sejt számmal egyenesen arányos színreakció spektrofotometriás mérésével állapítottuk meg. A PIBF deficiens és kontroll sejtek adhéziós kapacitása között szignifikáns különbséget csak a kollagén I-hez kötődött JEG-3 sejtek mennyiségének változásában mértünk.

A strukturális kollagén fehérjék az ECM legfontosabb építő elemeiként nemcsak statikus és passzív háttérrel biztosítanak metasztázisok kialakulásához, hanem aktív szabályozói is a folyamatnak. Részt vesznek a tumor mikro környezetébe infiltráló immunsejtek működésének regulációjában. A komplex adhéziós teszt eredménye arra enged következtetni, hogy a PIBF hiány által okozott sejt-ECM kapcsolat változása szintén hozzájárulhat az invázió csökkenéséhez.

II.4. A PIBF hatása a daganatsejtek migrációjára

Géncsendesítés után a JEG-3, LC és OC sejtek migrációját scratching assay alkalmazásával vizsgáltuk. A sejtek migrációját mikroszkóp segítségével monitoroztuk, a sejtmozgás mértékét a felsértett terület összeháródásának mérésével határoztuk meg. A migráció dinamikájában egyik vizsgált sejttypusnál sem találtunk szignifikáns különbséget a normál és a PIBF deficiens sejtek között.

Tekintve, hogy a PIBF down-regulálja az E-kadherin expressziót, a migrációra gyakorolt hatás hiányának magyarázata további vizsgálatokat igényel. Ugyanakkor a daganatsejtek terjedésének szempontjából kulcsfontosságú infiltrációs képesség nem azonos a migrációs kapacitással. A migráció két dimenzióban lejátszódó folyamat, melyben nincs jelen sejtek mozgását akadályozó tényező, míg az invázió háromdimenziós mátrixon keresztül történő sejtmozgást jelent. Elképzelhető, hogy a PIBF az invázió szabályozójaként elsősorban azokban a folyamatokban funkcionál, melynek során a sejteknek módosítani kell alakját, és kölcsönhatásba kell lépnie az ECM-szal, hogy az akadályon át tudjon hatolni.

II.5. A PIBF hatása a tumorsejtek inváziójára

Géncsendesítés után inváziós assay-t végeztünk, melynek lényege, hogy a sejtek sejtközötti állományt modellező kollagén mátrixon keresztül történő mozgását, infiltrációját követtük nyomon. A PIBF csendesítés mindhárom tumorsejt típus invázióját csökkentette. A PIBF hiánya JEG-3 sejteknél 80%-kal, LC sejteknél 65%-kal, valamint OC sejteknél 50%-kal csökkentette az invázió mértékét.








A sejtek mátrix metalloproteináz (MMP) aktivitását az in vitro inváziós tesztből származó, sejt-kondicionált médium zselatin szubsztrát zimográfias vizsgálatával határoztuk meg. A PIBF deficiens JEG-3 és LC sejtek által szekretált MMP-9 és MMP-2 mennyisége 64-68%-kal, míg a PIBF hiányos OC sejtek által kiválasztott MMP-2 mennyisége 35%-kal csökkent (az OC sejtek médiumában MMP-9 nem volt detektálható).

A PIBF deficiens daganatsejtek csökkent invazivitását csökkent MMP aktivitás kísérte. Ez az eredmény azt bizonyítja, hogy a PIBF fokozza az MMP (MMP-9 és MMP-2) szekréciót, ezáltal a daganatsejtek inváziós kapacitását. Az aktív invázió alatt a mobilis sejtek által szekretált proteázok bontják az ECM összetevőit, az MMP-k által hasított kollagén fibrillumok pedig olyan mintázatba rendeződnek, mely lehetővé teszi az invazív sejtek mozgását. Ezek a helyváltoztatásra képes sejtek a vérárammal a szervezet távoli részeire transzportálódhatnak, új tápanyagforrásokhoz férhetnek hozzá, és infiltrációjuk a környező szövetekbe hozzájárulhat metasztázisok kialakulásához.

ÖSSZEFOGLALÁS

I. A fénykezelés hatása in vitro tenyésztett egér embriókra

- A fénykezelés sem az embriók fejlődését, sem az életképtelen embriók mennyiségét nem befolyásolja jelentősen.
- A fénystressznek kitett embriók implantációs kapacitása alacsonyabb, mint a fénytől elzárt embrióké, és a piros fényel kezelt embriók implantációs kapacitása magasabb, mint a fehér fényel kezelt embrióké.
- A DNS fragmentáció a fehér fényel kezelt embriókban nagyobb mértékű, mint a piros fényel kezelt vagy a sötétben tartott kontroll embriókban. A piros fényel kezelt és a sötétben tartott embriók között szignifikáns különbség nincs.
- Preimplantációs egér embriók fehér fényel való kezelése nem indukálja proapoptotikus molekulák termelődését.

Tulajdonság		
Fejlődés (morfológia)		
Viabilitás		
Implantációs kapacitás	↓	↓
DNS fragmentáció		↑
Anti-apoptotikus fehérjék	—	↑

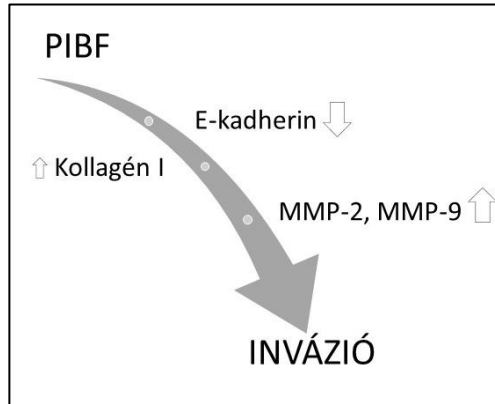
A fénystressz által indukált változások egér embriókban.

Az IVF eljárások során a petesejt, illetve az embriók mikroszkópos megfigyelése szükséges és elengedhetetlen. A piros szűrő használatával

csökkenthető a fehér fény káros hatása, így nagyobb eséllyel jön létre a beágyazódás és a sikeres terhesség. Mindezeket figyelembe véve érdemes megfontolni a piros szűrő alkalmazását a klinikai gyakorlatban.

II. A PIBF szerepe a daganatok inváziójában

- A PIBF jelentős mennyiségben expresszálódik daganatsejtek citoplazmájában és a sejtmag környezetében.
- JEG-3, primer tüdő adenocarcinoma és primer ovarium carcinoma daganatsejtekben a PIBF expressziója siRNS transzfektálásával szignifikáns mennyiségben, reverzibilis módon csökkenthető.
- Invazív daganatszövetek PIBF és E-kadherin expressziós mintázata ellentétes. A PIBF deficiens daganatsejtekben az E-kadherin expresszió fokozódik.
- A PIBF deficiens choriocarcinoma sejtek adhéziója az I-es típusú kollagénhez csökken.
- A PIBF deficiens daganatsejtek migrációja nem különbözik jelentős mértékben a normál PIBF tartalmú daganatsejtek migrációjától.
- A PIBF deficiens daganatsejtek inváziója szignifikáns mértékben csökken, melyet az MMP aktivitás csökkenése kísér.
- A sejtvonalakon kapott eredmények reprodukálhatók primer daganatsejteken.



A PIBF daganatsejtek tovább terjedését elősegítő hatásának mechanizmusa.

Mivel a daganatos betegek halálkozásának legfőbb oka metasztatikus kialakulása, nyilvánvaló, hogy szükség van új terápiás stratégiák kidolgozására a klinikai gyakorlatban, a tumorsejtek metasztatikus terjedésének megakadályozására. Ilyen új stratégiák kidolgozására rendkívül hasznos információkkal szolgálhat a különféle daganatok minél többértű molekuláris jellemzése. Minthogy a PIBF-et az invázió pozitív szabályozójaként azonosítottuk tüdő és ovarium daganatokban, expressziójának célzott gátlása a jövőben hozzájárulhat szétszóródásuk visszaszorításában.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szívből köszönöm mindenkinek, aki bármilyen formában hozzájárult PhD dolgozatom elkészüléséhez. Elsősorban témavezetőmnek, Szekeres Júlia Professzor Asszonynak tartozom hálás köszönettel szakmai vezetéséért, türelméért, valamint anyagi támogatásáért, mellyel folyamatosan segíti mind kutatói, mind előadói fejlődésemet. Nagyon köszönöm Bognár Zoltán Főorvos Úrnak, hogy részt vehettem innovatív és gyakorlatias ötleteinek megvalósításában. Csabai Tímeának és Görgey Évának köszönöm, hogy segít eligazodni az állatkísérletek rejtelmeiben, és folyamatosan biztosítja a kísérletekhez szükséges állatmintákat. Köszönöm szépen az Orvosi Biológiai Intézet minden munkatársának hasznos gyakorlati, illetve elméleti tanácsait, akár kísérletes, akár oktatói jellegű kérdéseimmel fordulok hozzájuk. Köszönöm Berta Gergelynek a konfokális mikroszkóp használata során nyújtott segítségét. Hálás köszönettel tartozom korábbi intézetünk, az Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet munkatársainak, ahol kutatásaimat kezdtem a dolgozat témájában. Nagyon szépen köszönöm Polgár Beátának, akihez mindig, bármilyen gondommal fordulhattam, a kísérletek tervezése, a módszerek kidolgozása és az eredmények megvitatása során nyújtott önzetlen segítségét. Köszönöm továbbá Bacher-Számuél Rékának állandó biztatását és baráti jótanácsait. Köszönet illeti a klinikus kollégákat, Bohonyi Noémit és Jakab Lászlót a műtéti minták biztosításáért és rugalmas együttműködésükért. Végezetül örök hála családomnak, hogy rendíthetetlenül támogatnak álmaim és céljaim megvalósításában.

TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

Bognár Z, Csabai TJ, Pállinger É, **Balassa T**, Farkas N, Schmidt J, Görgey É, Berta G, Szekeres-Barthó J, Bódis J. **2019** The effect of light exposure on the cleavage rate and implantation capacity of preimplantation murine embryos. *J Reprod Immunol.* 132:21-28. *IF: 4,018*

Balassa T, Berta G, Jakab L, Bohonyi N, Szekeres-Barthó J. **2018** The effect of the progesterone-induced blocking factor (PIBF) on E-cadherin expression, cell motility and invasion of primary tumour cell lines. *J Reprod Immunol.* 125:8-15. *IF: 2,654*

Egyéb közlemények:

Meggyes M, Nagy DU, **Balassa T**, Gödöny K, Péterfalvi Á, Szereday L, Polgár B. **2021** Influence of Galectin-9 treatment on the phenotype and function of NK-92MI cells in the presence of different serum supplements. *Biomolecules.* 11(8):1066. *IF: 4,879*

Von Bechtolsheim F, Varga A, Szereday L, Polgár B, **Balassa T**, Kocsis B, Péterfi Z, Mikó É. **2019** Development of a new serological assay for the diagnosis of *Clostridium difficile* infections with prognostic value. *J Microbiol Methods.* 167:105777. *IF: 1,707*

Mori M, Bogdán Á, **Balassa T**, Csabai TJ, Szekeres-Barthó J. **2016** The decidua-the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy. *Semin Immunopathol.* 38(6):635-649. *IF: 5,296*

Foster BP, **Balassa T**, Benen TD, Dominovic M, Elmadjian GK, Florova V, Fransolet MD, Kestlerova A, Kmiecik G, Kostadinova IA, Kyvelidou C, Meggyes M, Mincheva MN, Moro L, Pastuschek J, Spoldi V, Wandernoth P, Weber M, Toth B, Markert UR. **2016** Extracellular vesicles in blood, milk and body fluids of the female and male urogenital tract and with special regard to reproduction. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 53(6):379-95. *IF: 5,340*

KONFERENCIA ABSZTRAKTOK

Balassa T, Berta G, Bohonyi N, Szekeres-Barthó J. A progeszteron-indukálta blokkoló faktor (PIBF) hatása nőgyógyászati daganatokban.

Magyar Reproductív Immunológiai Társaság VII. Kongresszusa, 2019. március 30. Budapest

Balassa T, Bohonyi N, Jakab L, Szekeres-Barthó J. The influence of progesterone-induced blocking factor (PIBF) on E-cadherin expression in tumour cells. *J Reprod Immunol.* 128:67.

15th Congress of the European Society for Reproductive Immunology, 2018. augusztus 28 – 31. Aalborg, Dánia

Balassa T, Berta G, Bohonyi N, Szekeres-Barthó J. The role of progesterone-induced blocking factor (PIBF) in invasion of primary ovarian tumour cells. *J Reprod Immunol.* 122:46.

14th Congress of the European Society for Reproductive Immunology, 2017. szeptember 29 – október 2. Kos, Görögország

Balassa T, Berta G, Bohonyi N, Szekeres-Barthó J. A progeszteron-indukálta blokkoló faktor (PIBF) szerepe primer ovarium daganatsejtek inváziójában.

Magyar Reproductív Immunológiai Társaság V. Kongresszusa, 2017. február 4. Budapest

Balassa T, Berta G, Bohonyi N, Szekeres-Barthó J. The role of progesterone-induced blocking factor (PIBF) in invasion of primary ovarian carcinoma cells. *Immunológiai Szemle* 8(3):11.

45th Annual Meeting of the Hungarian Society for Immunology, 2016. október 19-21. Velence

Balassa T, Polgár B, Berta G, Bohonyi N, Szekeres-Barthó J. Diverse regulation of trophoblast and tumour invasion. *J Reprod Immunol.* 115:74-75.

13th Congress of the European Society for Reproductive Immunology, 2016. június 22-25. Erfurt, Németország

Balassa T, Polgár B, Berta G, Bohonyi N, Szekeres-Barthó J. A progeszteron-indukálta blokkoló faktor (PIBF) szerepe choriocarcinoma és primer tumorsejtek inváziójában.

Magyar Reproductív Immunológiai Társaság IV. Kongresszusa, 2015. november 20. Budapest

Balassa T, Polgár B, Berta G, Jakab L, Szekeres-Barthó J. Characterizing the effects of silencing progesterone-induced blocking factor (PIBF) in primary lung carcinoma cells. *Immunológiai Szemle* 7(3):28.

Magyar Immunológiai Társaság 44. Vándorgyűlése, 2015. október 14-16. Velence

Balassa T, Polgár B, Berta G, Bohonyi N, Szekeres-Barthó J. The possible role of progesterone-induced blocking factor (PIBF) in invasion of choriocarcinoma cells and primary tumour cells.

Doctoral Workshop, 2015. október 10. Pécs

Balassa T, Polgár B, Szekeres-Barthó J. Effects of silencing progesterone-induced blocking factor (PIBF) in choriocarcinoma cells and primary tumour cells. *J Reprod Immunol.* 111:25.

Csabai TJ, Bognár Z, Polgár B, Csizmadia Zs, **Balassa T**, Szekeres-Barthó J. Implantation-related markers in pre-implantational mouse embryos. *J Reprod Immunol.* 111:19.

12th Congress of the European Society for Reproductive Immunology, 2015. szeptember 21-24. Oxford, Egyesült Királyság

Balassa T, Szekeres-Barthó J. Silencing progesterone-induced blocking factor (PIBF) in primary mouse embryo cells. *Immunológiai Szemle* 6(3-4):8.

Csabai TJ, Bognár Z, Polgár B, Csizmadia Zs, **Balassa T**, Szekeres-Barthó J. Appearance of implantation-related makers in pre-implantational mouse embryos. *Immunológiai Szemle* 6(3-4):13.

Magyar Immunológiai Társaság 43. Vándorgyűlése, 2014. október 15-17. Velence

Balassa T, Polgár B, Csabai T, Bognár Z, Szekeres-Barthó J. Expression of progesterone-induced blocking factor (PIBF) in pre-implantation mouse embryos. *J Reprod Immunol.* 101:46.

11th Congress of the European Society for Reproductive Immunology, 2014. március 29 – április 1. Budapest