

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Új tüdőrák glikobiomarkerek átfogó megközelítésű kutatása

Bakos-Mészáros Brigitta

Témavezető: Dr. Guttman András



DEBRECENI EGYETEM
Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

Debrecen, 2023

ÚJ TÜDŐRÁK GLIKOBIOMARKEREK ÁTFOGÓ MEGKÖZELÍTÉSŰ KUTATÁSA

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az **elméleti orvostudományok** tudományágban

Írta: **Bakos-Mészáros Brigitta** okleveles vegyészmérnök

Készült a Debreceni Egyetem **Molekuláris Orvostudomány** doktori iskolája
(Jelátviteli folyamatok sejt- és molekuláris biológiája programja) keretében

Témavezető: Dr. Guttman András, az MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Dr. Kádas János, PhD
Dr. Budán Ferenc Csaba, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Csernoch László, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Boda Dezső, az MTA doktora
Dr. Kerékgyártó János, PhD
Dr. Kádas János, PhD
Dr. Budán Ferenc Csaba, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A”
épület tanterme, 2024. január 29. 13:00 óra

1. Bevezetés

A tüdőrák és a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) igen elterjedt megbetegedések az egész világon. A diagnosztizálásuk a mai napig nem kézenfekvő és gyakran csak kései stádiumban történik meg. Kezelésük során is az egyik hátrányt a pontos diagnózis hiánya okozza, hiszen nehéz csak tünetek alapján megkülönböztetni őket. Egy másik nagy akadály, hogy a COPD növeli a tüdőrák kialakulásának kockázatát, ezáltal sok esetben társbetegségként vannak jelen az emberi szervezetben. Ezért szükség van olyan megbízható, és a betegek számára alacsony kockázattal járó, kevésbé invazív, molekuláris diagnosztikai eljárások továbbfejlesztésére, mint például a vér alapú diagnosztikai módszer, amelyek megfelelő specifitással és érzékenységgel képesek előre jelezni az aktuális betegség (tüdőrák, COPD vagy mindkettő) jelenlétét és prognózisát. Ezáltal jelenleg is nagy hangsúlyt fektetnek új diagnosztikai eljárások fejlesztésére. Az egyik ilyen módszer a molekuláris biomarkerek azonosítása vérszérumból, amely akár egy vérvétel által választ adhatna a betegség típusára. A biomarkerek olyan jellemzők, amelyek objektíven mérnek biológiai vagy patogén folyamatokat vagy terápiás kezelésekre adott válaszok specifikus indikátorai [1]. Az élő sejtek felszínét nagyszámú és igen változatos komplex cukor szerkezetek – úgynevezett glikánok – borítják, amelyek már egy betegség korai szakaszában specifikusan módosulhatnak. Az olyan daganatos és gyulladásos folyamatokban, mint a tüdőrák és a COPD, változások következhetnek be a glikán-bioszintézisben, amelyek a sejtfelszíni és a vérben keringő proteinek poszttranszlációs módosulásában számos eltérést eredményezhetnek. Ezeknek a specifikus módosulásoknak az azonosítása potenciális diagnosztikai szerepet tölthet be. Az elmúlt évtizedekben a glikobiomarker kutatásokra egyre nagyobb hangsúlyt fektettek számos betegség diagnosztikai módszereinek fejlesztése során [2]. Az eltérések megbízható és validálható azonosítása nagyszámú minta feldolgozását igényli, aminek kiértékelése új statisztikai módszerek fejlesztését teszi szükségessé.

2. Célkitűzés

A tüdőrákos megbetegedés nagyarányú halálozási statisztikájának egyik fő oka a kései diagnózis. Erre megoldást jelenthet a korai diagnosztizálás. PhD munkám célja a tüdőrákos megbetegedés korai stádiumban történő azonosításának elősegítése potenciális glikobiomarkerek azonosítása révén. Első lépésként a humán vérszérumban található aszparagin-kötött glikán profil meghatározását végeztem lézer indukált detektorral felszerelt kapilláris elektroforézissel (CE-LIF). Ezt követően az elektroferogramon elválasztott *N*-kötött oligoszacharid csúcsok azonosítását tűztem ki célul. A munka következő fázisában egészséges, tüdőrákos, COPD-s, valamint tüdőrákos és COPD-s betegektől származó szérum minták glikán profiljának az összehasonlítása volt a célom jelentős specifikus eltérések keresése érdekében. A betegség specifikus potenciális glikobiomarkerek azonosítása révén az elért eredmények információt nyújthatnak új molekuláris diagnosztikai módszerek fejlesztéséhez.

Munka második szakaszában tüdőrákkal diagnosztizált betegek szérum mintáinak *N*-glikomikai elemzésével foglalkoztam. Ezen vizsgálatok során célom volt, hogy megvizsgáljam, hogyan alakul a tüdőrákos betegek glikán profilja a reszekciós műtétet követően a kiindulási állapothoz képest. Van-e korrelációs kapcsolat az egyes klinikai paraméterek és a glikán szerkezetek minőségi és mennyiségi megváltozása között. A kérdés megválaszolásához a tüdőrákos betegektől gyűjtött szérum mintákat analizáltam, amelyek a reszekciós műtétet megelőzően, és azt követően kerültek levételre. Munkám során vizsgálni kívántam továbbá a kemoterápia során bekövetkező glikán profil változását, valamint azt, hogy van-e korrelációs kapcsolat a klinikai paraméterek és a glikán szerkezetek mennyiségének megváltozása között. A vizsgálatra szánt minták a kezelés különböző fázisaiban kerültek levételre. Az *N*-kötött glikánok diszkrét analízisét, vagyis a korrelációs kapcsolatokat vizsgálatát a klinikai paraméterekkel, nemcsak egyenként, hanem glikán csoportokat létrehozva is megvizsgáltam. A kiválasztott 21 glikán szerkezetet az alábbi alcsoportokra osztottam: afukozilált (fukóz monomert nem tartalmazó glikán szerkezetek és magasfokúan mannozilezett glikán szerkezetek), szialilált, terminális galaktozilált és semleges glikánok (összes szialsav nélküli, töltéssel nem rendelkező glikán). Az eredményeket figyelembe véve a tüdőrákos betegek kezelésének kimeneteléről potenciális prognosztikai képet kaphatunk a vérszérum minták analízisével, ami akár a kezelés hatékonyságát is megnövelheti.

3. Eredmények és megbeszélés

A humán szérum minták *N*-kötött glikánjainak azonosítása

A vérszérum vizsgálatok egyik újfajta megközelítését jelentik a glikomikai vizsgálatok. A glikoproteineken található glikán struktúrákat számos rákos és krónikus gyulladásos megbetegedés befolyásolhatja. A humán vérszérum glikomikai adatai értékes források lehetnek számos rosszindulatú megbetegedés diagnosztikájának. PhD munkám során egészséges vérszérum mintából azonosítottam 61 aszparagin kötött glikán szerkezetet. A komplex szérummintákból származó aszparaginhoz kötött oligoszacharidok analízise során újfajta hőmérséklet szabályozott denaturációs protokollt, valamint optimalizált enzimátikus felszabadítási és párolgási származékképzési időt alkalmaztam. A méréseket nagy érzékenységű lézerindukált fluoreszcencia detektálással felszerelt kapillaris elektroforézissel végeztem el. Az azonosított oligoszacharid szerkezetek hozzájárulhatnak újfajta glikobiomarker alapú diagnosztikai módszerek fejlesztéséhez. Potenciális glikobiomarkerek azonosítása a tüdőrák, a COPD és a két betegség együttes jelenlétének kimutatására. A tüdőrákos megbetegedés nagymértékű halálozási rátájának egyik oka a kései diagnózis, amely sok esetben nem elég pontos a megfelelő kezelés kiválasztásához. A tüdőrák és a COPD hasonló tünetekkel jelentkezik, amit korai stádiumban nehéz észrevenni. Ráadásul a két betegség sok esetben együtt van jelen a szervezetben. Meghatároztam egy glikán panelt, amely olyan glikán szerkezeteket tartalmaz, amik potenciális glikobiomarkerei lehetnek a COPD-nek, a tüdőráknak és a két betegség együttes jelenlétének. Ezenkívül az *N*-glikán alcsoportok, például a fukozilált, mono-, bi-, tri- és tetra-szialilált, valamint a mono-, bi-, tri- és tetraantennás glikánok változásai szintén potenciális diagnosztikai információkat hordozhatnak. A meghatározott glikán panel és a megfelelő alcsoportok még megbízhatóbb információt nyújthatnak, mivel egy adott betegség által okozott többszörös szerkezeti változások együttesét reprezentálják.

Reszekciós műtét hatásának vizsgálata a humán szérum *N*-kötött glikán profiljának megváltozására

A humán szérum aszparagin kötött glikán profilja értékes információkkal szolgálhat a rosszindulatú megbetegedések, mint például a tüdőrák biomarkereinek kutatásához. Munkám során szérum proteinek *N*-kötött glikánjainak változásait analizáltam a tüdő tumor reszekciós műtét előtt és után. A műtét előtti és utáni mintákat CE-LIF módszerrel vizsgáltam. A viszonylag kis minta szám ellenére is jelentős összefüggéseket találtam a cukor szerkezetek mennyiségének megváltozása és a diszkrét, valamint a folytonos klinikai paraméterek között. Az osztályozási fa elemzése egy olyan *N*-glikán döntési modell halmazt eredményezett, amely akár felhasználható a tüdődagánat műteti úton történő eltávolításának nyomon követésére is. A műtét pozitív kimenetele szignifikáns korrelációt mutatott az *N*-glikán változással a még dohányzó és a már dohányzásról leszokott betegek esetében is, valamint mind az érelmeszesedésben szenvedő mind a nem szenvedő betegek esetén is. Mindemellett a negatív kimenetelű műtétek mind a dohányzó mind a már leszokott betegek esetében is összefüggésbe hozhatók bizonyos *N*-glikán struktúrák (FA2BG2S1, A2G2S(3)2, FA2[3]G1) relatív csúcs alatti területének jelentős változásával. A negatív kimenetelű reszekciós műtét, amikor a tüdőrák mellett a COPD is jelen van vagy a tüdőrák mellett érelmeszesedés nem figyelhető meg az FA3G3S(6)3 és FA2BG2S1 vagy FA2BG2S2 és FA3G3S(3)3 relatív csúcs alatti területek megváltozásával hozható összefüggésbe. A tüdőrák és a COPD együttes megjelenése is szignifikáns korrelációt mutat, akár van érelmeszesedése akár nincs a betegnek, az FA4BG4S(3)4 és FA2G2 vagy FA2G2S1 relatív csúcs alatti területének változásával. A COPD-s tüdőrákos betegek esetében a műtét pozitív kimenetele mellett még jelentősebb növekedés figyelhető meg az FA2G2S2 relatív csúcs alatti területében. Az érelmeszesedésben nem szenvedő dohányzásról leszokott tüdőrákos betegek humán szérumának *N*-glikán profiljában a műteti reszekció megnövelte az M9 glikán szerkezetének relatív csúcs alatti területét. A fentebb felsorolt összefüggések alapot adhatnak olyan módszerek fejlesztésére, amelyek a tüdőrákos betegek reszekciós műtétei során nyomon követhetik a kezelés hatékonyságát. A vizsgálatokat nagyobb számú mintára kiterjesztve, majd validálást követően még megbízhatóbb és pontosabb képet kaphatunk a kezelésekre hatékonyságának kimeneteléről az aszparagin kötött glikán profil által.

A klinikai paraméterek és az egyes *N*-kötött glikán struktúrák relatív csúcs alatti terület változásai közötti kapcsolat elemzése mellett az *N*-kötött glikánokból alkotott csoportok relatív csúcs alatti terület változásai és a klinikai paraméterek összefüggéseit is. Meghatároztam azokat a legjelentősebb klinikai paramétereket, amelyek a teljes afukozilált alcsoport relatív csúcs

alatti területében változást okoztak a műtét után. Az érlelmeszedéssel diagnosztizált tüdőrákos betegek, akik leszoktak a dohányzásról vagy a tüdőrák mellett a COPD is jelen volt a szervezetükben ugyanúgy változtatták meg mind a teljes afukozilált, mind a szialilált glikán struktúrák mennyiségét. Abban az esetben, mikor tüdőrák mellett más kísérőbetegség is kialakult, a korrelációs modellben nemcsak a szialilált glikán csoport relatív csúcs alatti terület változása, hanem a terminális galaktozilált glikán csoport mennyisége is jelentősen megváltozott. Cukorbeteg tüdőrákos betegek esetén a reszekciós műtét változást generált a terminális galaktozilált glikán alcsoport relatív csúcs alatti területében. Az 51 vizsgált diszkrét klinikai paraméter közül csak egy (dohányzó beteg pozitív kimenetelű reszekciós műtéttel) határozott meg kielégítő pontosságú modellt a semleges glikánok relatív csúcs alatti területének megváltozására.

A folytonos klinikai paraméterek *N*-glikán profilra gyakorolt hatását lineáris regressziós analízissel értékeltem, amelynek eredményeként lineáris korrelációt határoztam meg a tüdőtumor reszekciós műtét által okozott *N*-glikán változásokra a humán szérumban és a folytonos klinikai paraméterek között. A folytonos paraméterek között figyelembe vettem az életkort, a CRP értéket, a vércukorszintet, az elszívott cigaretták mennyiségét, a dohányzással eltöltött éveket és a betegség stádiumát. Az így azonosított összefüggések felhasználásával *N*-glikánokból álló panel állítható össze, amelyből következtethetünk a beteg kórtörténetére és állapotára.

A kemoterápia glikán szerkezet megváltozására gyakorolt hatásának vizsgálata döntési fa elemzés alkalmazásával

A tüdőrák kezelésének egyik leggyakoribb módszere a kemoterápiás kezelés. Azonban ennek a hatékonysága sem 100%-os, ezáltal a hatékonyságának növelése és figyelemmel kísérése hozzájárulhat a beteg élettartamának növeléséhez. Kutató munkám során összefüggéseket kerestem a kemoterápiás kezelésen résztvevő tüdőrákos betegek klinikai paraméterei és a kezelés hatására bekövetkező aszparagin kötött glikomikai változások között. Az analízis eredményeként a kemoterápia hatására bekövetkező *N*-kötött glikán szerkezet változások (A3G3S(3)2, FA2B[6]G1, M8, M9, FA2[6]G1S1, FA2BG2S2, FA3G3S(3)3, FA2[3]G1, A2G2S(6)1, FA4BG4S(3)4 Δ A2G2S(6)2, Δ FA2G2S2 Δ FA2[6]G1. FA2, M6) kellő megbízhatósággal modellezhetőek abban az esetben mikor a beteget nem diagnosztizálták COPD-vel csak tüdőrákkal. A nők esetén szintén jól modellezhető változásokat tapasztaltam a kezelés kimeneteleinek függvényében, a progresszió esetén az A3G3S(3)2 glikán szerkezet változásában, a stagnáló tumor állapot esetén pedig az FA2G2S1, FA2, M6, FA2B, M9, FA2[6]G1 és M7 cukor szerkezeteknél. A cukorbetegség jelenlétében önmagában (FA2[3]G1, FA2[6]G1, M7, FA2G2S1, M9) és COPD-vel (FA3G3S(6)3, A2G2S(3)2) vagy érlemeszesedéssel (M9, A2G2S(3)2) társulva is egyedi változások jelentek meg a vizsgált glikán struktúrák mennyiségében a kezelés hatására. A tüdőrákos betegek esetén, akiknél nem alakult ki a COPD akár leszoktak a dohányzásról (A3G3S(3)2, FA4BG4S(3)4, A2G2S(6)2, M9) akár nem a kezelés idejére (M9, FA2BG2S2, FA3G3S(3)3, FA2[3]G1, A2G2S(6)1) a humán szérum mintáikban meghatározott glikán szerkezetek specifikus modell szerint változtak. Az eredmények azt is megerősítették, hogy a tüdőrákos cukorbeteg kezelt pácienseknél, azonos modell figyelhető meg a tumor regresszió és a tumor progresszió nélküli esetekben (FA2G2S1, FA2G2S2, FA2[3]G1, M9). Megbízható modell figyelhető meg az érlemeszesedéssel és tüdőrákkal is küzdő páciensek esetén, mikor a kezelést követően progresszió lépett fel (A3G3S(3)2, A2G2S(6)1, FA2G2S2, A4G4S(6)2) vagy nem változott a tumor állapota (A4G4S(6)2, A3G3S(3)2, FA2B[6]G1, M8, A2BG2S1, FA2BG2S2, FA3G3S(3)3, A2G2S(6)2). Nagyobb mintaszám esetén a kapott eredmények megbízhatóságát és pontosságát tovább lehetne növelni. A PhD munkám során elért eredmények segítséget nyújthatnak olyan gyakorlati diagnosztikai módszerek fejlesztésében, amelyek nyomon követhetik a kemoterápiás kezelések hatékonyságát.

Az adott glikán szerkezetek különálló vizsgálata mellett, azt is megvizsgáltam, hogy az egyes glikán alcsoportok a kezelések hatására történő változása milyen összefüggésben volt a betegekhez tartozó klinikai paraméterekkel. A glikán csoportoknál is a női kezelt betegek esetén

a kemoterápia hatékonysága a felállított modellekkel jól meghatározható a kemoterápia mind három kimenetelét tekintve (regresszió, progresszió, stagnáló tumor). A cukorbetegségben szenvedő betegek esetén megbízható pontossággal határoztam meg modelleket a kezelés hatására történő változásokra számos klinikai paramétert figyelembe véve, mint például COPD diagnózis hiánya, érlemeszesedés jelenléte vagy hiánya, dohányzás vagy dohányzásról való leszokás, tumor progresszió vagy tumor regresszió hiánya. Az egyes glikán szerkezetek mennyiségének változását csoportosítva megnőtt az eredmények megbízhatósága.

Sajnos a modellek felállítása esetén a kezelés típusát nem tudtam figyelembe venni, a kis mintaszám következtében nem értem el megbízható eredményeket. A kemoterápiás kezelések esetén a folytonos klinikai paraméterek esetén nem tudtam megbízható regressziós modelleket felállítani a meglévő adatok segítségével.

4. Összefoglalás

A PhD munkám fő célkitűzése az volt, hogy elősegítse a vérszérumban lévő *N*-glikán szerkezetek kutatását és a diagnosztikai fejlesztésekben való alkalmazhatóságukat. Már számos kutatás bizonyította, hogy a rosszindulatú tumoros megbetegedések és a szervezetben fellépő gyulladások hatására specifikus glikozilációs folyamatok mennek végbe. A munkám folyamán tüdőbetegektől származó humán vérszérum minták *N*-glikánjainak analízisét végeztem el CE-LIF módszerrel. Vizsgálataim során meghatároztam 61 *N*-glikán struktúrát a humán vérszérumban. Ezek a szerkezetek adták meg azokat a glikán alcsoportokat, amelyekben potenciális glikobiomarkereket kerestem a tüdőrák, a COPD és a két betegség együttes diagnosztizálására. Az volt a célom hogy olyan specifikus módosulásokat találjak, amelyek az adott betegségre jellemzőek. A kutatómunka eredményeként összeállítottam egy *N*-kötött glikán struktúrákból álló panelt, amely potenciális glikobiomarkereket tartalmaz a tüdőrák a COPD, valamint a két betegség együttes jelenlétére a szervezetben. A tüdőrák esetén volt a legtöbb nagy mértékű változás megfigyelhető FA4BG4[3,3,3,3]S4, FA3G3[6]S3, A2BG2S2, M3, FA2G2S2, FA2BG2S2, A2BG2S1, FA2G2S1, FA2BG2S1, A2B és az FA2G2 glikán struktúrák esetén. Azonban a FA4BG4[3,3,3,3]S4, FA3G3[6]S3, A2BG2S2, M3, FA2BG2S2, FA2G2 glikán struktúrák mennyisége jelentősen változott a COPD kialakulásakor is. Amikor mind a két betegség együttesen volt jelen a szervezetben csak az FA3G3[6]S3, FA2G2S1, FA2G2 glikán szerkezetekben lépett fel jelentős eltérés. Az adott glikán szerkezetek különálló vizsgálata mellett megvizsgáltam azt is, hogy milyen hatással vannak a szervezetben kialakult kóros állapotok az egyes glikán csoportok megváltozására. A tüdőrák kialakulása jelentősen befolyásolja a mono- tri- és tetrasziálsavas és a mono- tri- és tetraantennáris *N*-glikán struktúrák mennyiségét. A COPD esetén kisebb mértékű változások figyelhetők meg a tüdőrákhoz képest, azonban a tetra-sziálsavas, a mono- és a tetra-antennáris csoportok esetén nagymértékű a növekedés.

A tüdőrák diagnosztikai módszereinek fejlesztése mellett napjainkban kiemelkedő a kezelés hatékonyságának és nyomon követhetőségének fejlődése is. A második fő célom az volt, hogy a már diagnosztizált és kezelt betegek humán szérummintáinak vizsgálatával információt szerezzek a kezelés hatására fellépő *N*-glikán profil változások és a klinikai paraméterek közötti összefüggésekről. Tüdőrákos betegek vérszérum mintáit CE-LIF módszerrel analizáltam. Az adatok feldolgozásához egyedül álló módon döntési fa elemzést alkalmaztam. Az eredményeim bebizonyították, hogy a módszer alkalmas a korrelációk feltérképezésére a tüdőrákos betegek esetén. Két típusú kezelést vizsgáltam, a reszekciós műtétet és a kemoterápiát. Mind a két esetben specifikus változásokat találtam a vizsgált *N*-kötött glikán szerkezetek mennyiségében

a kezelés hatására számos klinikai paraméter esetén. Ezek az összefüggések validálást követően jelentősen hozzájárulhatnak, olyan módszerek fejlesztéséhez, amellyel egyszerűbbé válik mind a műtétek, mind a kemoterápiás kezelések hatékonyságának nyomon követése és esetlegesen a kezelések kimenetelének javítása az időben történő beavatkozások által. A megfelelő kezelés kiválasztása nagy szerepet játszhat a terápia hatékonyságában, ezáltal minden információ hasznos lehet, amely elősegítheti a személyre szabott terápia kiválasztását is.

- [1] K. Strimbu, J.A. Tavel, What are biomarkers?, Curr. Opin. HIV AIDS. 5 (2010) 463–466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>.
- [2] S.A. Svarovsky, Cancer Glycan Biomarkers and their Detection - Past, Present and Future, Anal. Methods. (2006) 323–350.



Nyilvántartási szám: DEENK/24/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Mészáros Brigitta

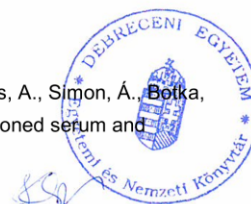
Doktori Iskola: Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Mészáros, B.**, Járvás, G., Farkas, A., Szigeti, M., Kovács, Z., Kun, R., Szabó, M., Csányi, E., Guttman, A.: Comparative analysis of the human serum N-glycome in lung cancer, COPD and their comorbidity using capillary electrophoresis.
J. Chromatogr. B. 1137, 1-7, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.121913>
IF: 3.205
2. **Mészáros, B.**, Járvás, G., Kun, R., Szabó, M., Csányi, E., Abonyi, J., Guttman, A.: Machine Learning Based Analysis of Human Serum N-glycome Alterations to Follow up Lung Tumor Surgery.
Cancers (Basel). 12 (12), 1-13, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12123700>
IF: 6.639

További közlemények

3. Farkas, A., **Mészáros, B.**, Szarka, M., Szigeti, M., Kappelmayer, J., Szabó, M., Csányi, E., Guttman, A.: Modeling of the Desialylated Human Serum N-glycome for Molecular Diagnostic Applications in Inflammatory and Malignant Lung Diseases.
Curr. Mol. Med. 20 (10), 765-772, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1566524020666200422085316>
IF: 2.222
4. **Mészáros, B.**, Kovács, Z., Gebri, E. Z., Jankovics, H., Vonderviszt, F., Kiss, A., Simon, Á., **Botka, S.**, Hortobágyi, T., Guttman, A.: N-glycomic analysis of Z(IgA1) partitioned serum and salivary immunoglobulin A by capillary electrophoresis.
Curr. Mol. Med. 20 (10), 781-788, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1566524020666200413114151>
IF: 2.222





5. Gebri, E. Z., Kovács, Z., **Mészáros, B.**, Tóth, F., Simon, Á., Jankovics, H., Vonderviszt, F., Kiss, A., Guttman, A., Hortobágyi, T.: N-Glycosylation Alteration of Serum and Salivary Immunoglobulin A Is a Possible Biomarker in Oral Mucositis.
J Clin Med. 9 (6), 1-14, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9061747>
IF: 4.241
6. **Mészáros, B.**, Járvas, G., Hajba, L., Szigeti, M., Dallos, A., Guttman, A.: Quantitative characterization of plasma treated PDMS microfluidic substrates by inverse gas chromatography.
Sens. Actuators B. Chem. 258, 1184-1190, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2017.11.185>
IF: 6.393

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 24,922

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 9,844

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.01.19.

