



**Norvég Finanszírozási
Mechanizmus által
támogatott projekt
HU-0115/NA/2008-
3/ÖP-9**

**ÚJ TERÁPIÁS
CÉLPONTOK
AZONOSÍTÁSA
GENOMIKAI
MÓDSZEREKKEL**



KÖZÖS STRATÉGIA KIFEJLESZTÉSE MOLEKULÁRIS MÓDSZEREK ALKALMAZÁSÁVAL A RÁK KEZELÉSÉRE MAGYARORSZÁGON ÉS NORVÉGIÁBAN

BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

A daganatterápia egyik új irányzata az úgynevezett **célzott terápia**, amely optimális esetben alkalmas a daganat proliferáció, metasztázis képzés, angiogenezis gátlására. A célzott terápiás eljárásra alkalmas innovatív gyógyszer fejlesztésének főbb lépései: **1.** molekuláris target meghatározása human daganatokban, **2.** potenciális gyógyszerek tesztelése in vitro, in vivo modellekben, **3.** új gyógyszerkombinációk kifejlesztése a terápiás hatékonyság növelésére, **4.** molekuláris target szint változás monitorizálása terápiás kezelést követően, **5.** kifejlesztett gyógyszer-kombinációk human alkalmazása.

A **tirozin kinázok** overexpressziója, mutációja lényeges szerepet játszik a daganatok metasztázis képződésében a sejtproliferáció állandósulásában és a terápiás érzékenység meghatározásában. Ennek alapján a tirozin kinázok az úgynevezett célzott terápia kitüntetett gén családjának tekinthetők.

A receptor tirozin kinázok családjába 52 gén sorolható, amelyek a különböző daganatokban eltérő módon expresszálódnak. A tirozin kinázok gátlására alapozó daganatterápia előfeltétele az, hogy a kezelendő daganat tirozin kináz mintázatát meghatározzuk. Erre ad lehetősége a DNS chip technológia. Emlő tumorok esetében bebizonyosodott, hogy az 52 tirozin kináz gén közül az erbB gén család

(erbB1, erbB2, erbB3, erbB4) overexpressziója az emlő daganatok megközelítőleg 30%-ában előfordul, amely fokozott metasztázis képződéssel és szerrezisztencia (antiestrogén, aromatáz gátlók, Taxánok, sugárkezelés) kialakulásához vezetett. Ennek alapján az EGFR gén család szelektív gátlása jelentősen javíthatná a terápia hatékonyságát és ezáltal növelhetné a betegek gyógyulási esélyét is.

Az EGFR szignalizációjának típusa változhat aszerint, hogy más növekedési faktor receptorokkal (HER2, HER3, HER4, IGFR) milyen heterodimereket alakít ki. Ennek értelmében az EGFR alapú tirozin kináz gátlás hatékonyságát a többi növekedési faktor receptorok szignalizációja befolyásolhatja, amely végső soron a tirozin kináz gátlóval szembeni rezisztenciához vezethet.

Vizsgálataink hozzájárulnak új terápiás célpontok azonosításához és az optimális terápiás terv kialakításához.

DNS CHIP ALKALMAZÁSA EGFR (TIROZIN KINÁZOK) JELÁTVITELI MECHANIZMUSÁNAK FELDERÍTÉSE EMLŐ ÉS FEJ- NYAK DAGANATOKBAN

A tirozin kinázok a sejtproliferációban, szignálátvitelben kitüntetett szerepet játszanak. Ennek alapján az Epidermális growth faktor receptor és a vele homológ HER2 gén a daganatterápia fontos célmolekulái. Vizsgálataink arra irányultak, hogy a jelenleg ismert 52 receptor tirozin kináz expressziós mintázatát meghatározzuk 200 emlő, 98 fej-nyak daganatban. A tirozin kináz expressziós mintázatának ismeretében mód nyílik arra, hogy különböző tirozin kináz gátlókat kombinációs terápiaként alkalmazzunk. Az 52 receptor tirozin kináz expressziós mintázatának azonosítására oligo DNS chipeket alkalmaztunk.

Emlő daganatok tirozin kináz gének expressziós mintázatának meghatározása oligo dns chip módszerrel

Emlő daganatok biológiai viselkedését, terápiás kezelését alapvetően meghatározza a HER2 expresszió mértéke. Ennek alapján a HER2 pozitív és HER2 negatív emlő daganatok tirozin kináz expressziós mintázatát hasonlítottuk össze.

A **HER2 negatív** emlő daganatokban a **DDR2, INSR, KIT, PDGFR β** gének expressziója magasabb, mint a HER2 pozitív daganatokban. A **HER2 pozitív** daganatokban az **ERB2** mellett az **ERB3, EPHA8, EPHB4, FGFR2, FGFR4, TEK, NTRK3, VEGFR1,2** magasabb, mint a HER2 negatív daganatokban.

Mind a HER2 negatív, mind a HER2 pozitív emlődaganatokban az **EGFR3, az NTRK3 és az AATYK2** kiemelkedően magas. Ezen tirozin kináz gének expressziója meghaladja a HER2 + daganatok erbB2 expressziójának mértékét. Ezért ezek a tirozin kináz gének **új terápiás** célpontoknak tekinthetők.

Fej-nyak daganatok tirozin kináz gének expressziós mintázatának meghatározása oligo DNS chip módszerrel

Megállapítottuk, hogy az **ERbB2** expresszió mértéke a **gége** tumorokban a legmagasabb, míg az **EPHA1, EPHA2, ROR1, ROR2** a **száj-garat** eredetű daganatokban a legmagasabb. Eredményeink arra utalnak, hogy a különböző anatómiai lokalizációjú fej-nyak daganatok tirozin kináz expressziós mintázata egymástól jelentősen eltérő. Ennek alapján ezen daganatok terápiás kezelésére is eltérő protokollt kellene alkalmazni. A kiemelkedően **magas** tirozin kináz expressziós gének fej-nyak daganatok esetében az alábbiak: **ERbB2, EPHA1, EPHA2, FGFR2, FGFR4, ROR1, ROR2, NTRK3, AATYK2. Ezek a gének terápiás célpontoknak tekinthetők.**

Az **EGFR család** tagjai közül figyelemre méltó, hogy ERBB2 expresszió az emlő és gége tumorokban magas.

A tizenkét gént tartalmazó **EPH család** tagjai közül kiemelendő a szájgarat mintákban igen magas expressziót mutató EPHA1 és EPHA2 gének. Az EPHB 1 és EPHB4 a fej-nyak daganatokban szintén megemelkedik meg.

A **ROR család** mindkét tagja a szájgarat mintákban megemelkedik.

Összefoglalva megállapítható, hogy a HER2 + és a HER2- emlő daganatos tirozin kináz mintázata egymástól eltérő, amely a HER2+ és HER2- emlő daganatok eltérő biológiai viselkedését jelzi.

A fej-nyak daganatok tirozin kináz mintázata is anatómiai lokalizáció szerint változik.

Ennek alapján arra lehet következtetni, hogy a fej-nyak daganatok tirozin kináz gátlókkal szembeni érzékenysége a tumorok lokalizációjától függ.