**A PBRM1 gén szerepe világos sejtes vesedaganatban**

A világos sejtes vesedaganat kialakulásában a PBRM1, VHL, BAP1, SETD2 tumor szupresszor géneket érintő mutációk a leggyakoribb genetikai eltérések. A VHL mutáció (80%) után a PBRM1 gén funkcióvesztő mutációja a második leggyakoribb (50%). A PBRM1 gén tumorgenezisben betöltött szerepét eddig még nem sikerült felderíteni. A Semmelweis Egyetem és az MTA Természettudományi Kutatóközpont együttműködésében azonosítottuk azon géneket, amelyek megváltozott expressziója a PBRM1 génben található szomatikus mutációkkal valamint kópiaszám eltérésekkel állnak összefüggésben. Ezek közül az AOX1, SLC22A24, REN és EFNA2 gének a befolyásolják a betegek túlélését is. Ezen gének ígéretes terápiás célpontként is szolgálhatnak azon betegekben, ahol a tumor PBRM1 mutációt is hordoz. Az eredmények klinikai mintákon történő validációja még folyamatban van. Összefoglalva a világos sejtes vesedaganatos betegek egy alcsoportjában azonosítottunk új gyógyszer-célpontokat.

**Szinergia összegző űrlap**

* Adják meg a támogatott szinergia programjuk címét és szakmai fókuszpontját:

**A PBRM1 gén szerepe világos sejtes vesedaganatban**

*Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásos és daganatos megbetegedésekben*

* Adják meg a szinergia program keretében együttműködő partnerek nevét, tudományos fokozatát, tudományos besorolását, e-mail címét.

név: **Dr. Győrffy Balázs**

tudományos fokozat: **MTA doktora**

tudományos besorolása: **tudományos tanácsadó, MTA TTK EI**

név: **Dr. Nyirády Péter**

tudományos fokozat: **MTA doktora**

tudományos besorolása: **egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem**

* Csatolják a MedInProt programnak köszönhetően elkészült tudományos közleményeik**,** szakmai megjelenésükbibliográfiai adatait, valamint e dokumentum pdf-ét**.** Minden publikáció esetében fejtsék ki max. 2 mondatban a MedInProt relevanciáját.

*Még nem jelent meg publikáció a jelen együttműködés keretében. Az előző évi MedInProt pályázat kapcsán a 2016-as év folyamán megjelent közös cikk: Harami-Papp H, Pongor LS, Munkácsy G, Horváth G, Nagy ÁM, Ambrus A, Hauser P, Szabó A, Tretter L, Győrffy B. TP53 mutation hits energy metabolism and increases glycolysis in breast cancer. Oncotarget. 2016 Oct 11;7(41):67183-67195.*

1. Fejtsék ki pontosan, hogy a kutatási együttműködésük hogyan kapcsolódott az alább megadott MedinProt **fókuszpontok** legalább egyikéhez *(max. 300 szó)****.***

*A kutatás a „Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásos és daganatos megbetegedésekben” fókuszponthoz kapcsolódott. A világos sejtes veserák (RCC) Magyarországon évente kb. 2000 új megbetegedést eredményez. A betegség kialakulása mögötti négy leggyakrabban mutált gén között a VHL, a PBRM1, a BAP1 és a SETD2 géneket azonosították; ezen gének mindegyike a 3-as kromoszóma rövid karján helyezkedik el. Jelen kutatás során a PBRM1 génre fókuszáltunk. A VHL mutáció után a PBRM1 gén funkcióvesztő mutációja a második leggyakoribb génmutáció világos sejtes veserákokban. Ez a mutáció a tumorigenezis korai szakaszában alakul ki és „driver”, azaz vezető szerepet tölt be a tumor progressziójában. A PBRM1 gén a SWI/SNF nukleoszóma remodellációs komplex egyik alegységét, a BAF180 fehérjét kódolja. A PBRM1 tumorigenezisben betöltött funkcióját eddig még nem sikerült felderíteni. A PBRM1 mutáció gyakori előfordulását RCC daganatokban több nagy esetszámú vizsgálat is alátámasztja. Linehan és mtsai vizsgálata alapján a PBRM1 gén a világos sejtes veserákok 34,8 %-ában hordozott mutációt (Nature, 2013). Varela és mtsai 227 minta exom szekvenálási vizsgálata alapján a RCC-k 41 %-ában írt le PBRM1 gént inaktiváló missense, frameshift, vagy nonsense mutációt (Nature, 2011). Kapur és mtsai az általuk gyűjtött RCC minták (n=145) 54 %-ában találtak PBRM1 inaktiváló mutációt és TCGA adatbázisból elérhető 308 RCC eset RNS szekvenálási adatai alapján 74-ben, azaz a minták 24 %-ában azonosítottak PBRM1 mutációt (Lancet Oncol 2013).*

1. Foglalják össze **közérthetően** szinergia programjuk, és közös munkájuk eredményeit *(max. 300 szó).*

*A vizsgálat során a következő kérdésekre fókuszáltunk: 1) PBRM1-mutáns és PBRM1-vad típusú daganatok génexpresszióbeli különbségeinek vizsgálata ROC analízissel a TCGA adatbázisból származó világos sejtes vesesejtes daganatok RNS- és teljes genom szekvenálási adatai alapján. 2) PBRM1-mutációval kapcsolt gének expressziójának igazolása PBRM1-mutáns és PBRM1-vad HK2 világos sejtes veserák sejtvonalon. és végezetül: 3) 150 beteg adatait tartalmazó klinikai mintagyűjteményen a világos sejtes veserákok PBRM1 mutációs státusának vizsgálata, a PBRM1 mutáns esetekben az in silico PBRM1 mutációval kapcsolt génexpresszióbeli különbségek igazolása. A kutatás során azonban ezen harmadik célig már nem tudtunk eljutni az idő rövidsége miatt. Ennek hátterében több tényező is áll – egyrészt a TCGA-tól beszerzett nyers adatokat menet közben kiegészítették, ami miatt valamennyi elemzést frissíteni kellett. Emellett szerepel, hogy a legjobb gének kiválasztását nehezítette, hogy az expressziós eltérések viszonylag alacsonyak voltak. A klinikai mintákban történő validáció így csak a 2017-es év folyamán lesz lehetséges.*

1. Értékeljék és véleményezzék közös munkájukat (sikereiket, nehézségeiket, illetve azon ötleteiket, javaslataikat, amelyeknek köszönhetően a következő programok hatékonysága javulhat) *(max. 200 szó).*

*Az együttműködés alapja egy klinikai és elméleti partner kapcsolata volt. Hasonló felállás lehetővé teszi a klinikai relevanciával rendelkező projektek kivitelezését, azonban az eltérő háttér miatt az együttműködés és a konkrét kérdésekben a „közös nevező” megtalálása sok esetben nehézségbe ütközött. A korábban szoros együttműködésben nem dolgozó munkacsoportok esetében ezért véleményünk szerint hatékonyabb lehetne egy hosszabb, 1,5 éves együttműködési idő, mely első lépésben lehetővé tenné a résztvevők kutatási lehetőségeinek pontosabb megismerését és ennek eredményeként a kivitelezhető projekt célzottabb meghatározását.*

1. Szabadon fogalmazzák meg a MedInProt kapcsán támogató és/vagy kritikus észrevételeiket. *(max. 200 szó)*

*Összességében a programot sikeresnek éreztük. Fő nehézségnek az idő rövidségét és közvetlenül a kutatásra fordítható támogatás hiányát tartjuk.*