



Evidenciák, dogmák és hiedelmek a (K)-RAS-sal kapcsolatban

Tímár József

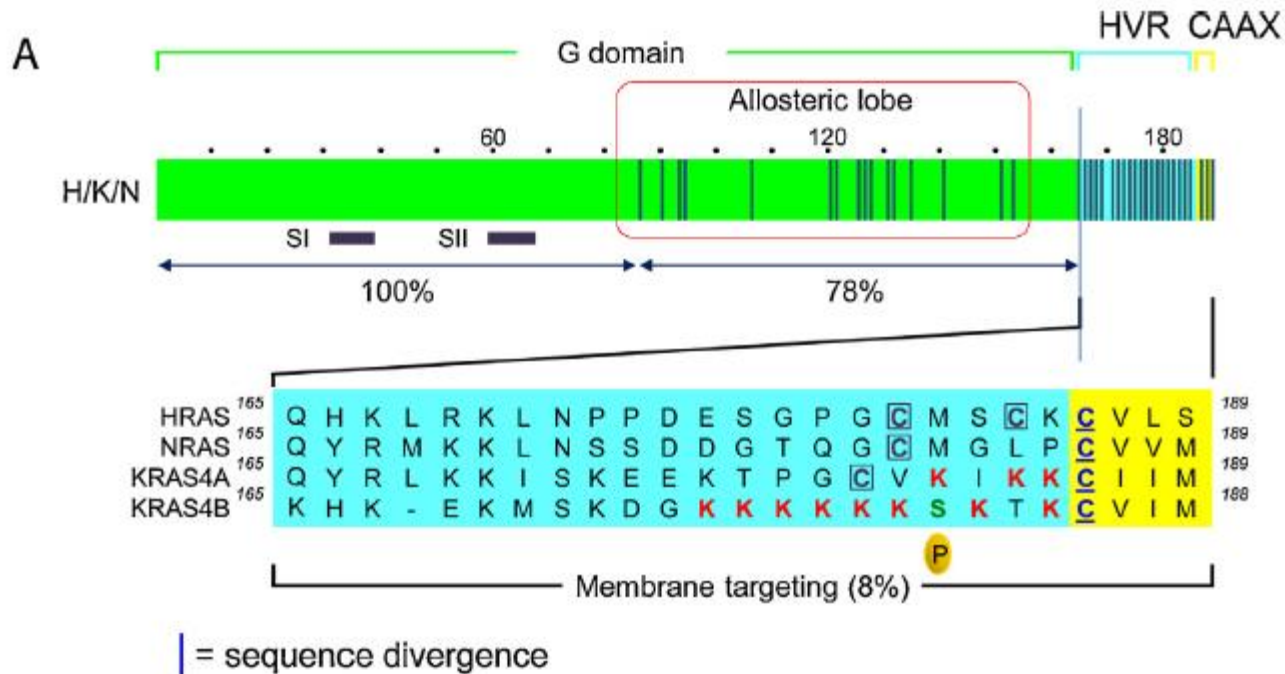
Semmelweis Egyetem, 2.sz. Patológiai Intézet
MTA-SE Molekuláris Onkológia kutatócsoport



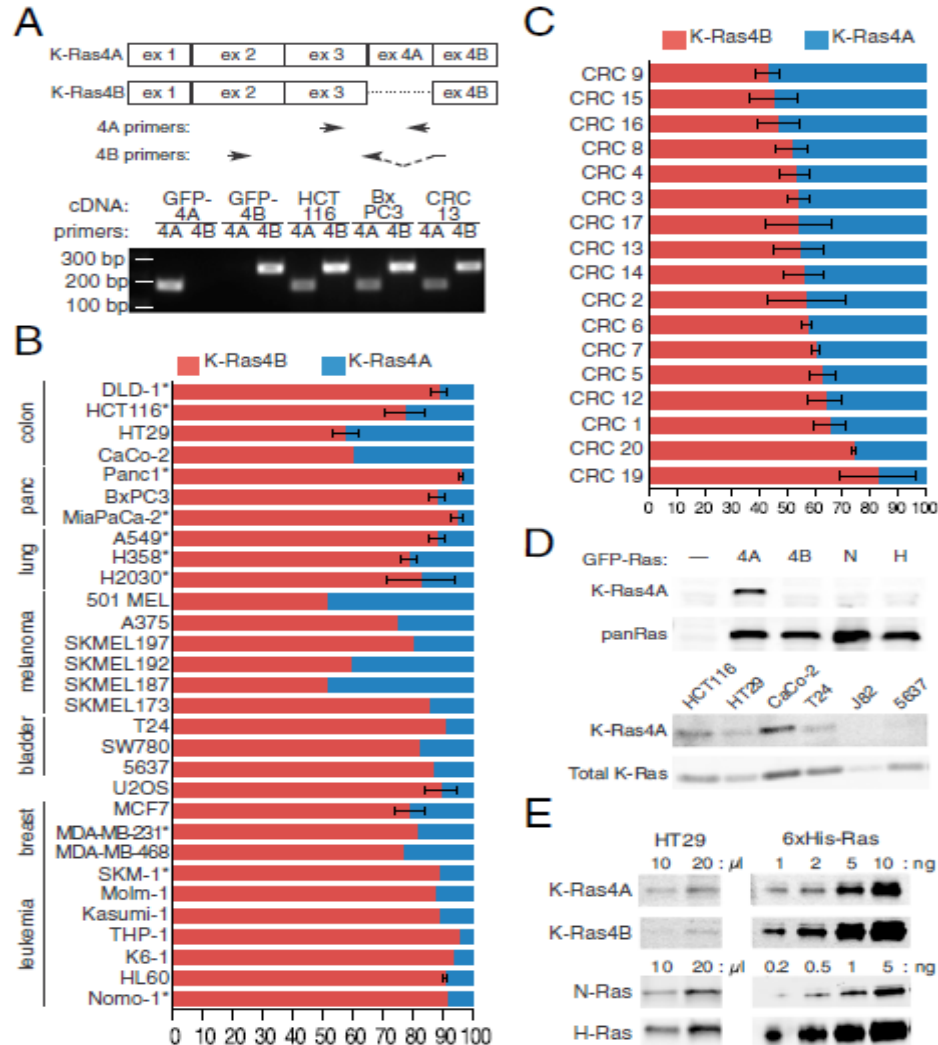
RAS mutációk gyakorisága emberi daganatokban

Cancer type	K-RAS	H-RAS	N-RAS
Pancreatic	60 (70-80)*	0	2
Colorectal	32 (45-50)*	0	3
Bile duct	33	0	1
NSCLC (adenocarcinoma)	19 (35)*	1	1
Ovarian	17	0	4
Endometrial	15	1	0
Cervical	9	9	1
Hepatocellular	8	0	10
Myeloid leukemia	5	0	14
Thyroid	4	5	7
Breast	4	0	0
Urinary bladder	4	11	3
Malignant melanoma	2	6	18
Renal cell	1	0	0

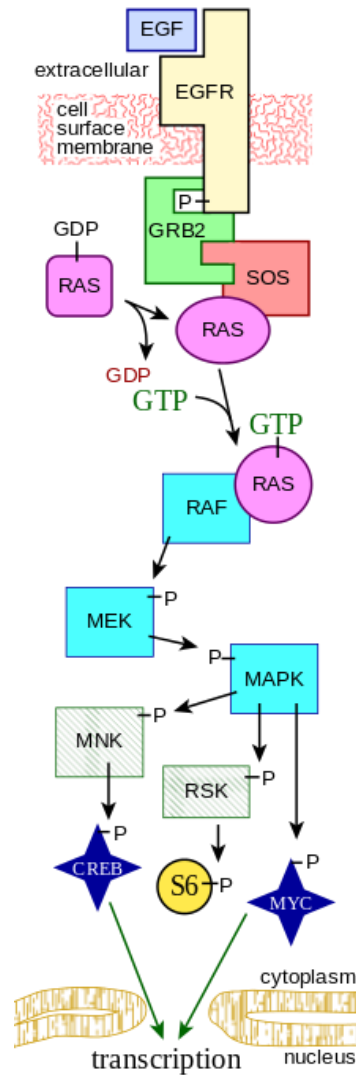
RAS-ok homológiája



KRAS splicing



Populista RAS jelpálya (Wikipedia)



wt(K)RAS

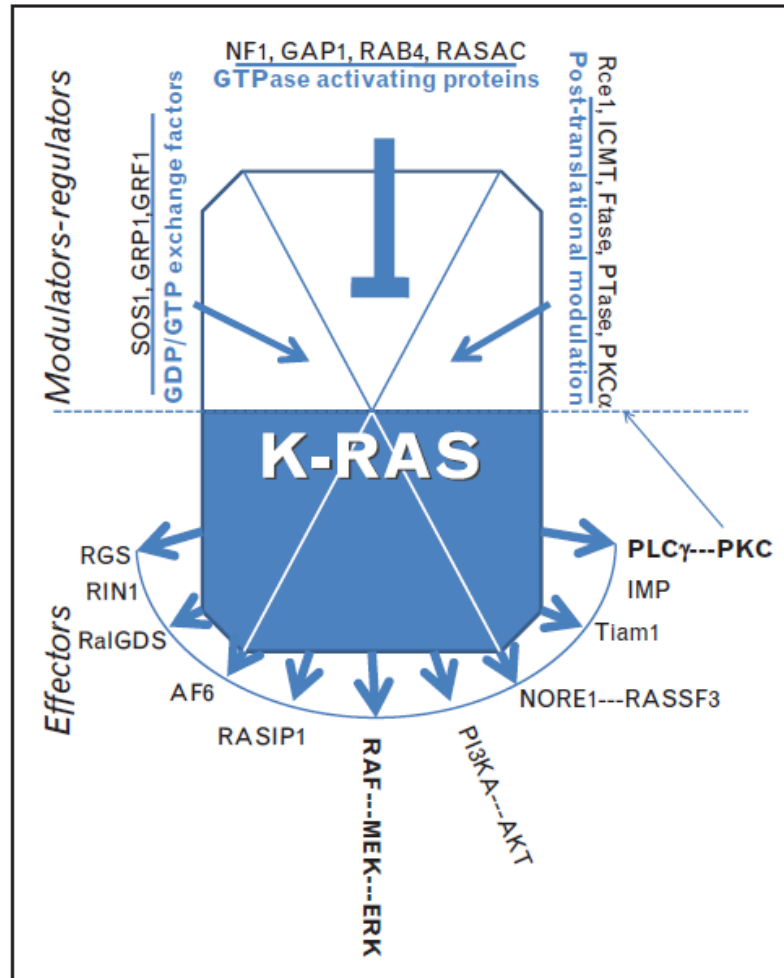


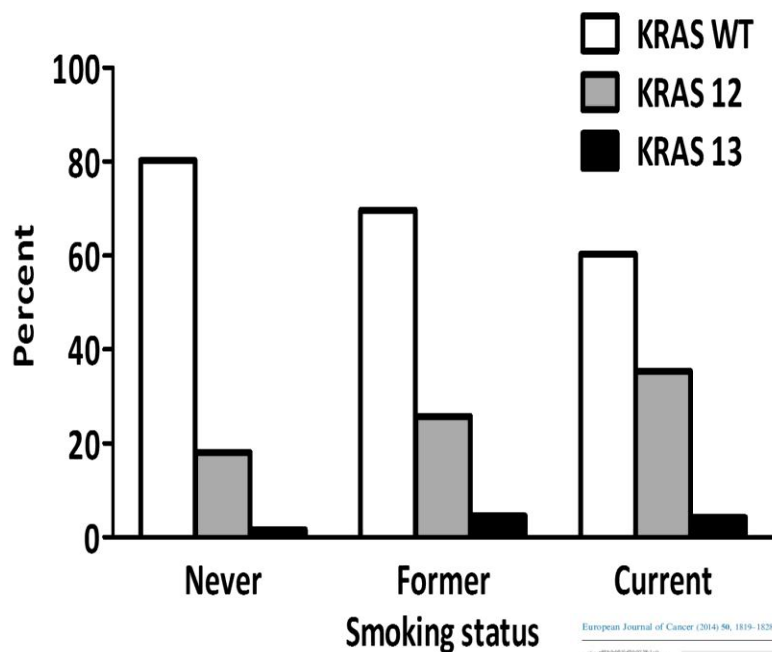
FIGURE 1. Schematic representation of KRAS functional modulators and effectors. Unlike other signal transducers,

Onkogén jelpálya dogma

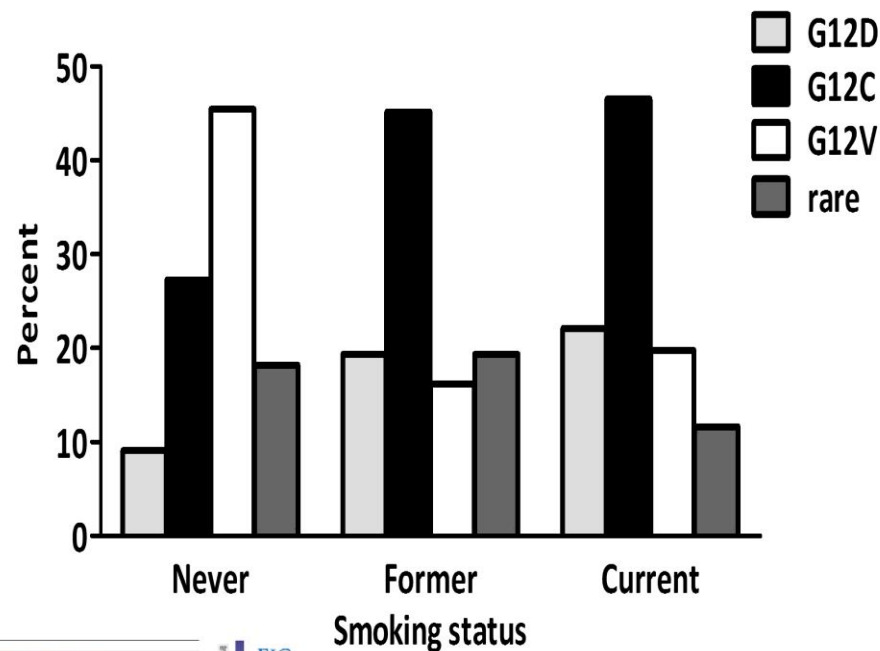
- Egy jelpályában csak egy onkogén lehet mutált
- Vagy-vagy
- EGFR
- RAS
- BRAF
- ERK

Dohányzás és KRAS mutáció tüdőrákban

A



B



European Journal of Cancer (2014) 50, 1819–1828



Available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejancer.com

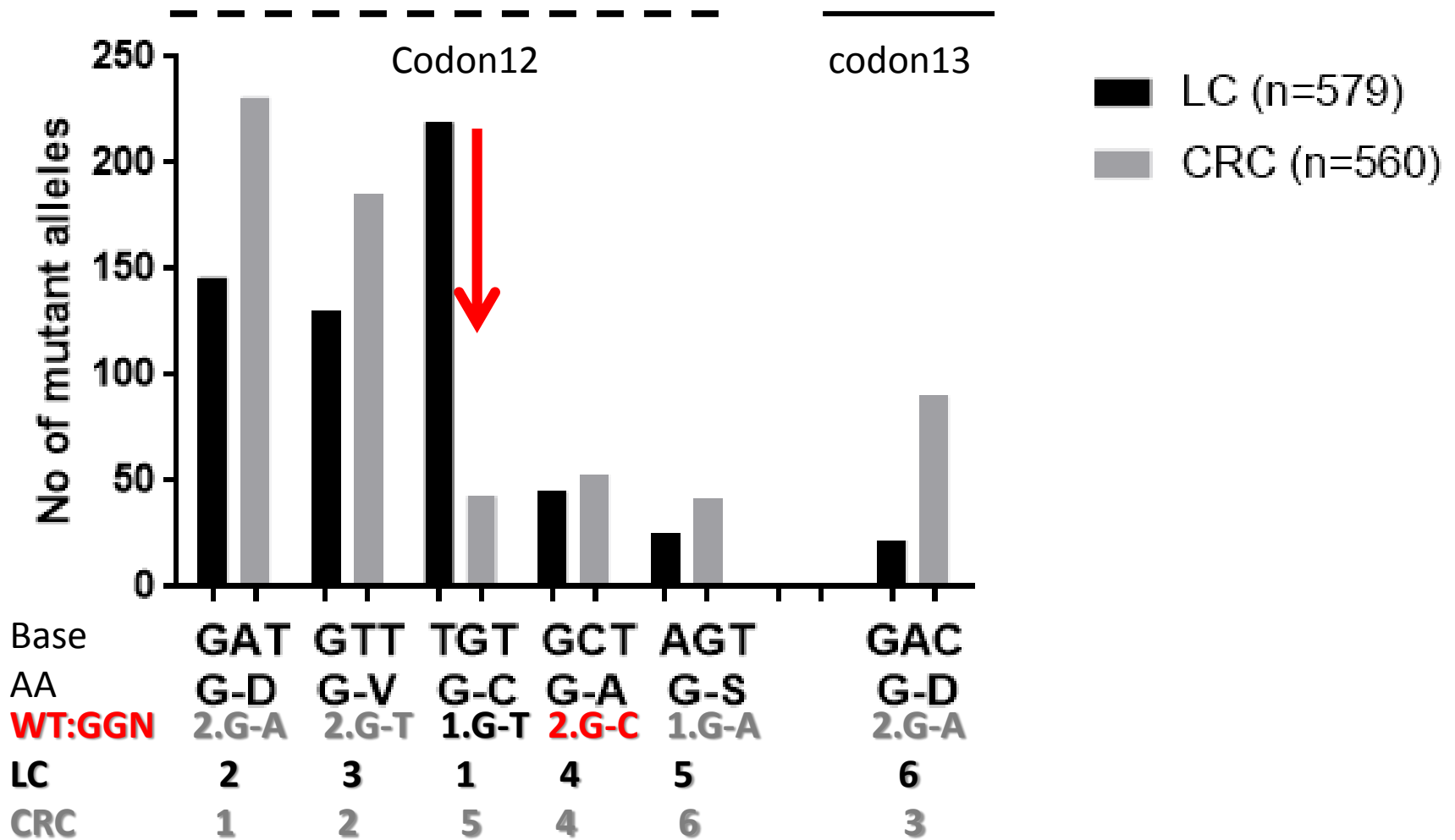


Subtype-specific KRAS mutations in advanced lung adenocarcinoma: A retrospective study of patients treated with platinum-based chemotherapy



Mihály Cserepes^{a,b,c,1}, Gyula Ostoros^{b,1}, Zoltan Lohinai^{c,e}, Erzsebet Raso^{d,e}, Tamas Barbai^d, Jozsef Timar^{d,e}, Anita Rozsas^{a,c}, Judit Moldvay^f, Ilona Kovalszky^g, Katalin Fabian^h, Marton Gyulai^h, Bahil Ghanim^{c,i}, Viktoria Laszlo^e, Thomas Kikovitcs^e, Mir Alireza Hoda^{c,i}, Michael Grusch^l, Walter Berger^l, Walter Klepetko^e, Balazs Hegedus^{c,d,e,2}, Balazs Dome^{a,c,i,2}

Mutáns KRAS exon2 allelikus variációk tüdő- és vastagbélrákban



A mutáns KRAS(4b) allél-specifikus viselkedése

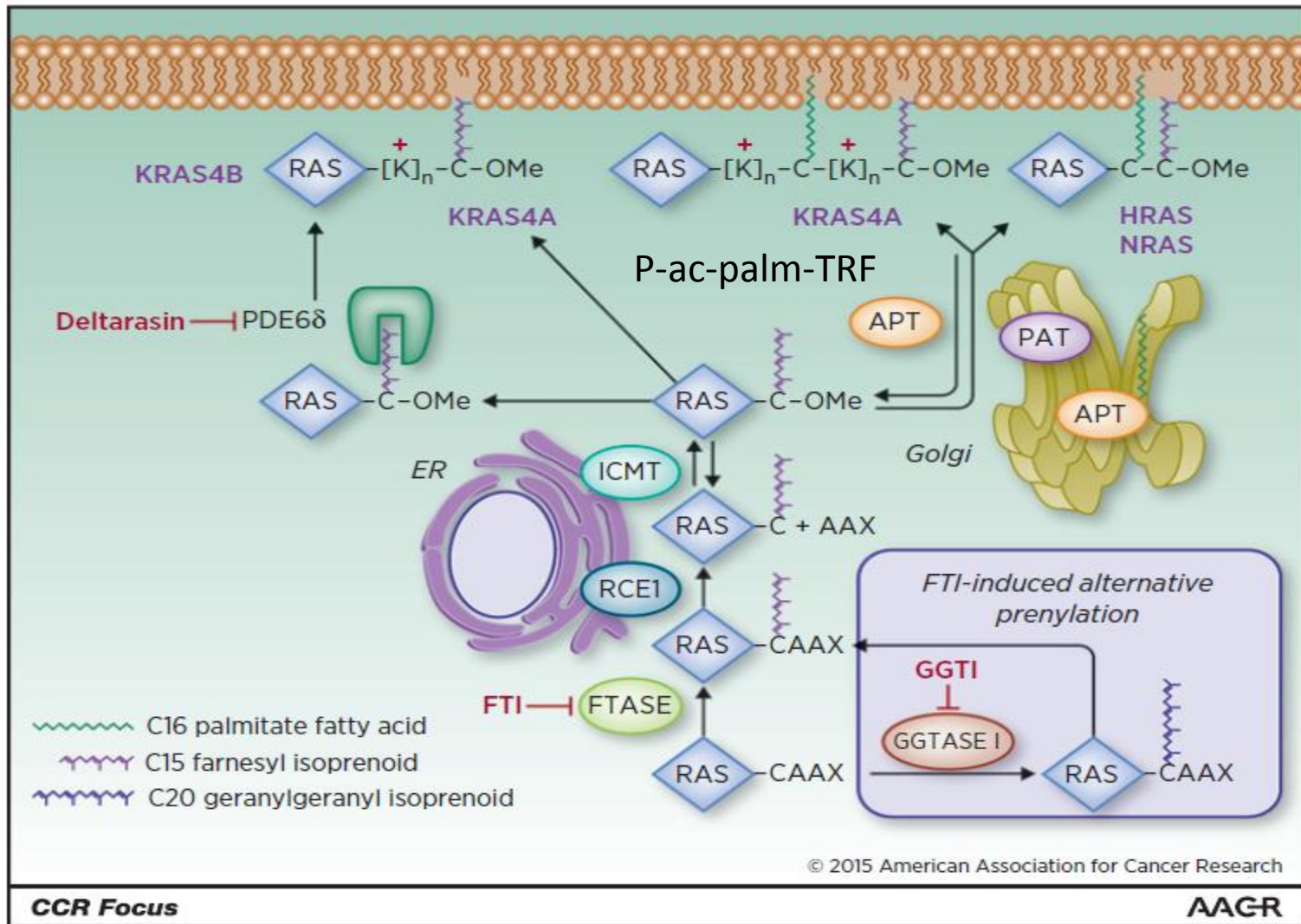
	WT	G12C	G12D	G12V	G12A	G12R
GDP/GTP aff	M	M	M	M	M	M
GDP/GTP exchange	M	A	A	A	A	A
GTPase	+	+	(+)	-	-	-
GAP sensitivitás	+	-	-	-(?)	-(?)	-(?)
RAF affinitás (eff)	+	+	-	-	+	-

M= magas, A= alacsony

Mutációk következménye:

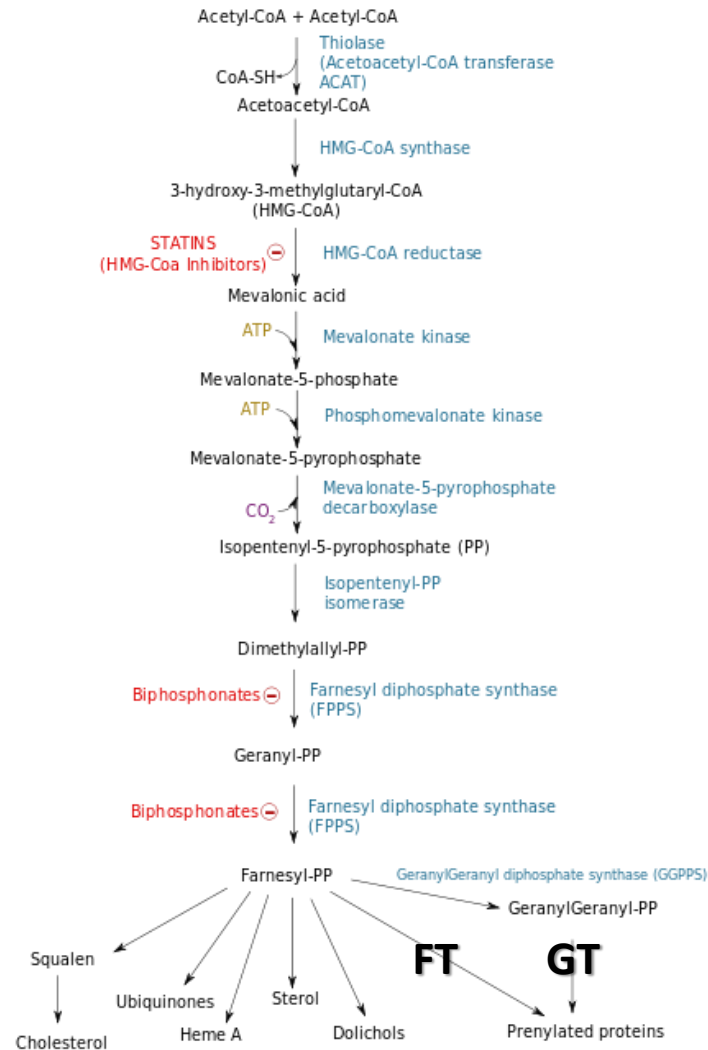
- GDP/GTP exchange elveszett minden esetben
- GTPase aktivitás lecsökkenhetett +/-
- GTPase aktiváló fehérje stimulus +/-
- RAF effektor affinitás +/-

Poszt-transzlációs modifikációk



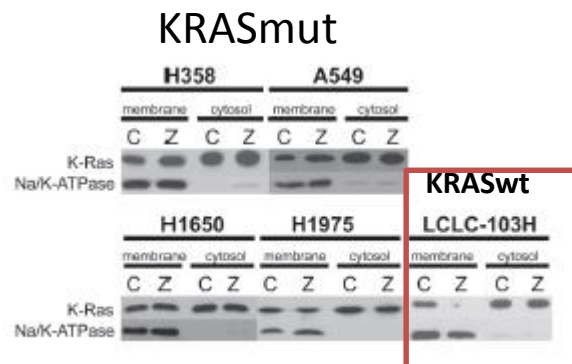
Aminobiszfoszfonát (Zometa)

Mevalonate pathway

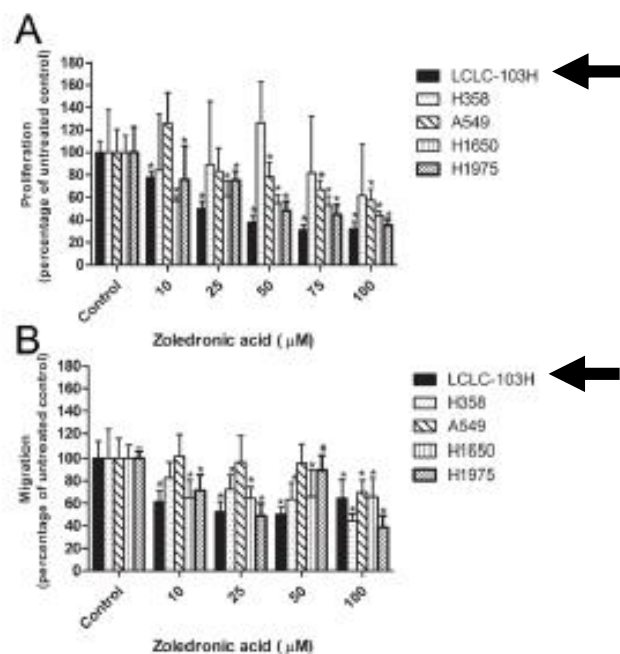


KRAS-mutation status dependent effect of zoledronic acid in human non-small cell cancer preclinical models

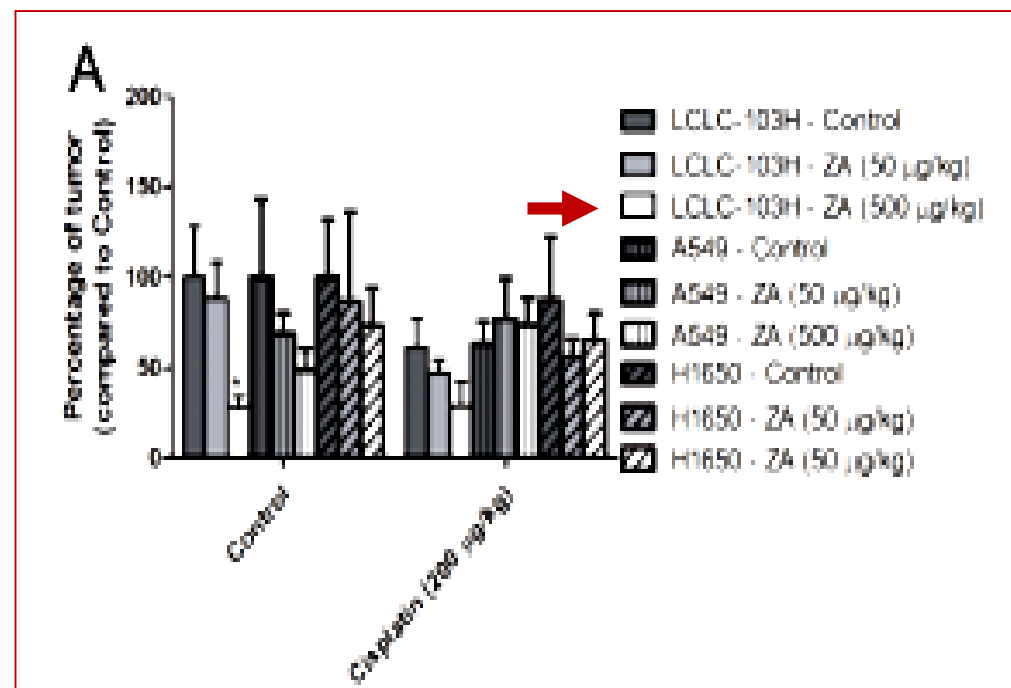
István Kenessey^{1,2}, Krisztina Kói¹, Orsolya Horváth³, Mihály Cserepes^{3,4}, Dávid Molnár¹, Vera Izsák¹, Judit Dobos⁵, Balázs Hegedűs⁶, József Tóvári^{3,*}, József Tímár^{1,6,*}



Általános preniláció/geraniláció gátló
Farnesil-difoszfát szintáz inhibitor
Aminobiszfoszfonát

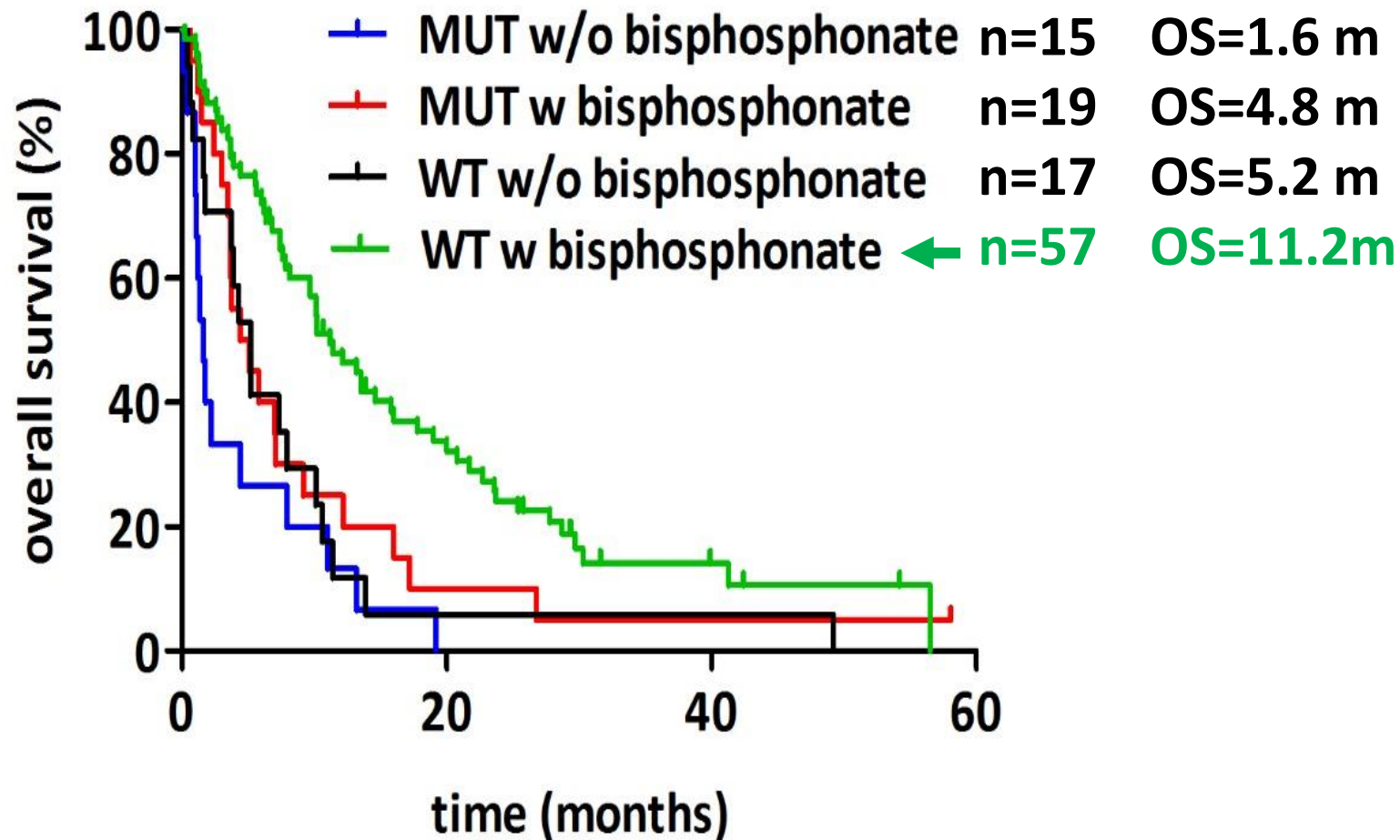


In Vitro



In Vivo

Csontáttétes tüdőrákos betegek túlélése aminobiszfoszfonát kezelés után a KRAS státusz függvényében



„RAS is non-drugable”

- A K-/N-/H-RAS-t funkcionálisan identikusnak képzelik
- Az allélvariánsokat/mutánsokat egyforma funkciójúnak képzelik
- Megjelentek az első exon2 G12C inhibitorok

NVKP project

- **Mutáns K-RAS 3D fehérjeszerkezet meghatározása**
- Mutáns K-RAS (**allél-**)**specifikus** (G12D, G12V),
- **Irreverzibilis** inhibitor tervezése
- Tesztelése in vitro/in vivo

Vértessy Beáta
BME



Perczel András
ELTE