

# TERÁPIA REZISZTENCIÁHOZ VEZETŐ FARMAKOKINETIKAI VÁLTOZÁSOK DAGANATOKBAN

Monostory Katalin<sup>1</sup>, Szakács Gergely<sup>2</sup>  
Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológia Intézet

## Metabolikus Gyógyszer-kölcsönhatások Kutatócsoport<sup>1</sup>

- CYP kópiaszám és expresszió mérés
- Overexpresszáló sejtvonal tesztelése
- Paclitaxel érzékenységi vizsgálat
- Betegek tüdő daganat mintáinak vizsgálata



Monostory Katalin, PhD

Résztvevők: Gabri Evelyn, Vaffler Lilla, Kiss Ádám Ferenc, Mangó Katalin

## Membrán fehérje Kutatócsoport<sup>2</sup>

- Overexpresszáló sejtvonalak létrehozása
- Citotoxicitás assay beállítása
- Transzporter (ABCB1) expresszió meghatározás

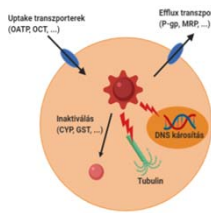


Szakács Gergely, PhD

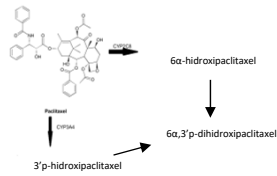
Résztvevők: Füredi András, Tóth Szilárd, Kucsma Nóra, Bakos Éva

A tumor-ellenes kezelések során jelentkező rezisztencia gyakorta farmakokinetikai okokra vezethető vissza (1. ábra).

- 1) A gyógyszer eliminációban résztvevő enzimek terápia-rezisztenciában betöltött szerepét vizsgáljuk nem-rezisztens és 'overexpresszióval' rezisztensé tett daganatos sejtvonalakon (1. táblázat), amelyhez alkalmas vizsgálati módszereket (CYP 'overexpresszió' sejtvonalakban 3-4. ábra, CYP mRNA és fehérje mérés 7-8. ábra, citotoxicitási teszt 9. ábra, CYP deléció/multiplikáció meghatározás 5. ábra) fejlesztettünk.
- 2) Valamint a tumorokra jellemző genomi instabilitás miatt bekövetkező metabolizáló enzim-variációk (deléció, multiplikáció) vizsgálatára alkalmas módszert dolgozunk ki, amelyet betegekből származó tüdő adenocarcinoma mintákon tesztelünk (5-6. ábra).



1. ábra: A tumorban lévő hatóanyag koncentrációja a tumor megváltozott gyógyszer-elimináló képessége nagymértékben befolyásolja.

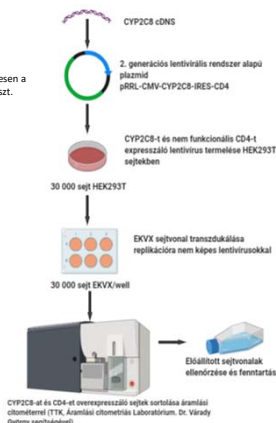


2. ábra: Paclitaxel metabolizmusában elsődlegesen a CYP2C8, másodlagosan a CYP3A4 enzim vesz részt.

1. táblázat: Daganatos sejtvonal kiválasztásának szempontjai

Sejtvonal	CYP3A4	CYP2C8	P-gp
EKXX	2,5	2,1	2,5
HOP62	2	2,3	2
AS49	2,1	2,1	2
A431	Jellemzése folyamatban van		

## 'Overexpresszáló' sejtvonal kialakítása

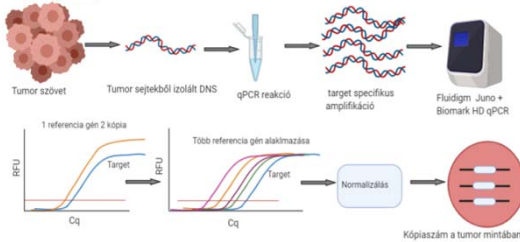


4. ábra: pRRL-CMV-CYP2C8-ires-CD4 plazmidot tartalmazó lentivirális transzdukciónal előállított EKXX sejtvonal

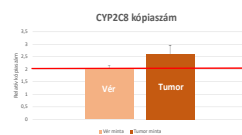


3. ábra: pRRL-CMV-CYP2C8-ires-CD4 plazmid térképe, amellyel sikeresen hoztuk létre rezisztens EKXX (adenocarcinoma sejtvonal) szubpopulációt.

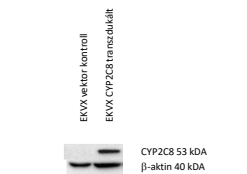
## Betegek tüdő adenocarcinoma mintáinak CYP kópiaszám vizsgálata



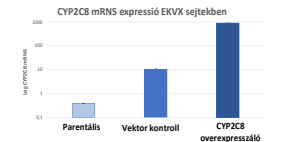
5. ábra: Daganatos mintákból történő CYP kópiaszám meghatározásának munkafolyamata.



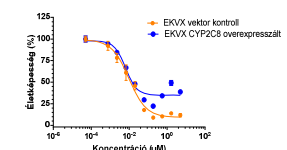
6. ábra: Tüdő adenocarcinoma mintákból történő CYP2C8 kópiaszám meghatározása TaqMan módszerrel több referencia gén alkalmazásával.



8. ábra: Transzduktált EKXX sejtek CYP2C8 enzimfehérje expressziója (Western blot).



7. ábra: CYP2C8 expresszió (CYP2C8 mRNA) különböző EKXX szubpopulációban



9. ábra: EKXX transzduktált sejtek paclitaxel érzékenysége