

HUNPROTEXC



TERÁPIA-REZISZTENCIÁHOZ VEZETŐ VÁLTOZÁSOK TUMOROKBAN

Monostory Katalin, Szakács Gergely

Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet

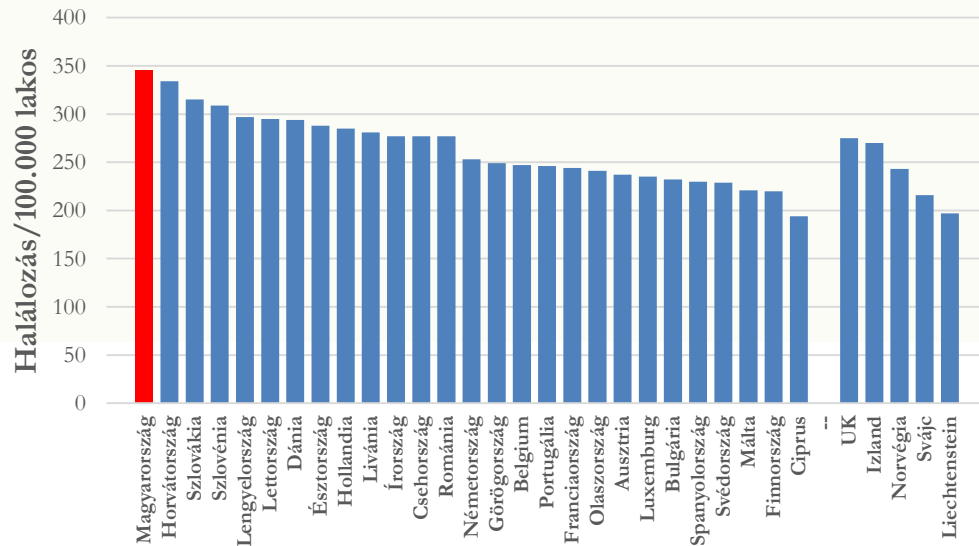


NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

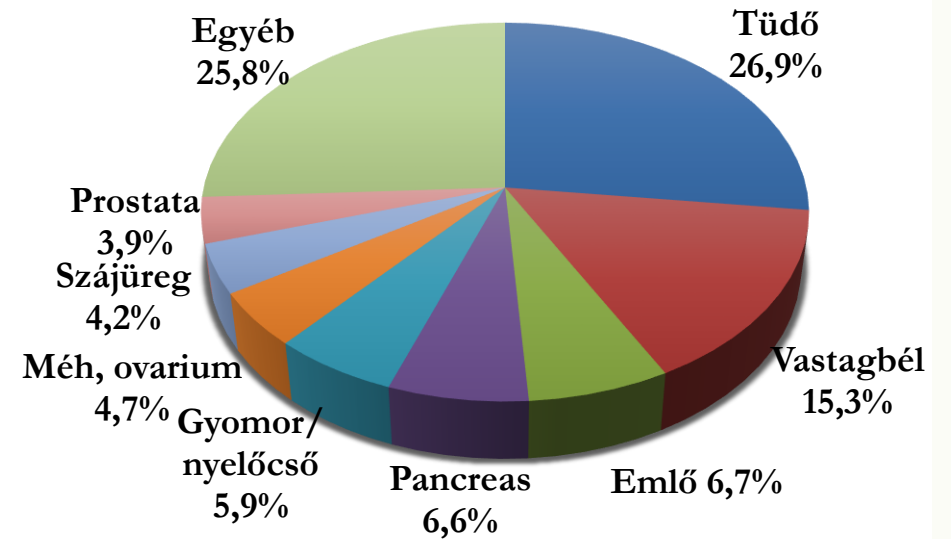
AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

Daganatos megbetegedések – WHO statisztika

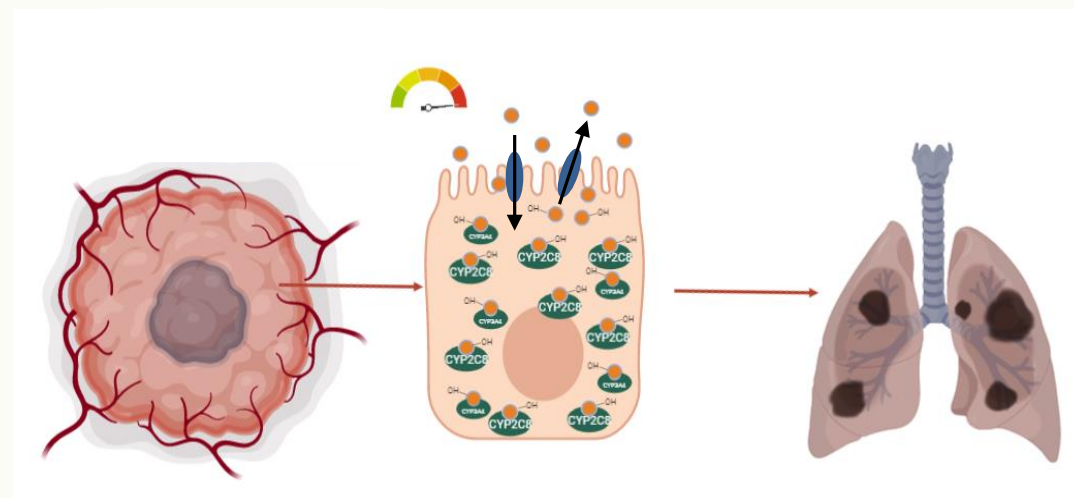
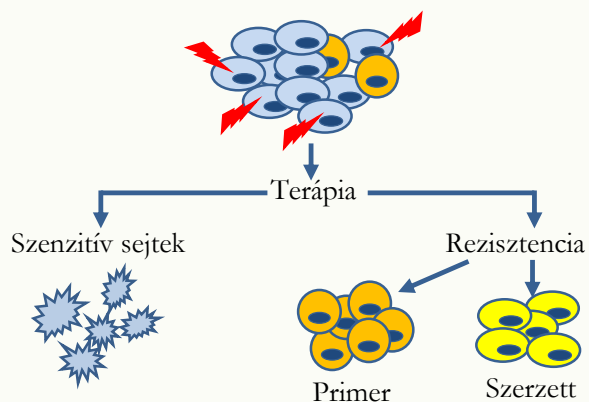
- Halálozás 2. leggyakoribb oka
- Minden 6. haláleset oka daganatos megbetegedés
- Európa: 3,7 millió új eset évente
- 1,9 millió halálozás évente
- 90%-ban terápia-rezisztencia (Wang et al. 2019)



Magyarország 2016 (WHO)



Terápia-rezisztencia – megváltozott hatóanyag elimináció



Fokozott osztódás → Genomiális változások:

- Kromoszóma átrendeződések,
- Géndeléción/multiplikáció

Megváltozott hatóanyag elimináció:

- Fokozott efflux transzport
- **CYP gének kópiaszám változása**

- **Megváltozott gyógyszer-metabolizmus és transzport**
- Gyógyszer-célpont változásai
- Hibás apoptózis szabályzás
- Fokozott DNS hiba javítás
- ...



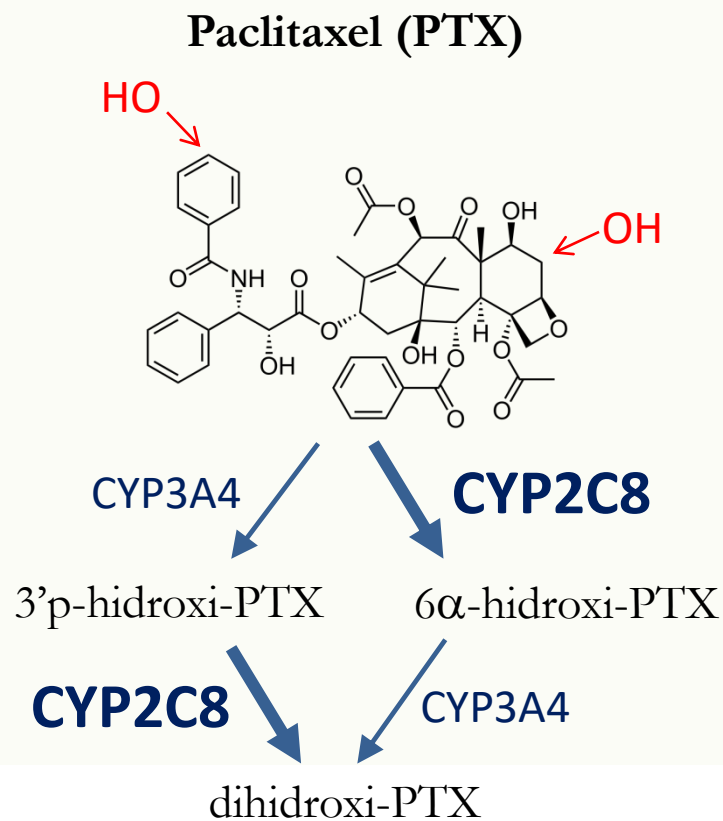
NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

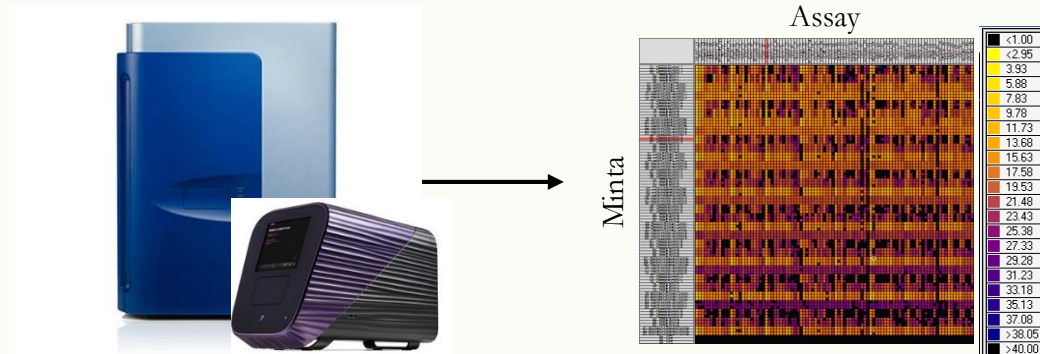
Célkitűzések - Megváltozott gyógyszer-elimináció

- Gyógyszer metabolizmus és transzport megváltozása
 - metabolizmus: citokróm P450 (CYP) kópiaszám/expresszió változása
- Betegekből származó tüdő adenocarcinoma minták (OKPI)
 - CYP kópiaszám meghatározás: módszer-fejlesztés
 - CYP kópiaszám változás - terápia (paclitaxel) kimenetele
- Adenocarcinoma sejt-modell
 - nem rezisztens és kísérletesen rezisztenssé tett sejtvonalak létrehozása
 - sejtvonalak jellemzése
 - paclitaxel érzékenysége
 - rezisztencia hosszú távú kihatásai

Paclitaxel metabolizmus megváltozása adenocarcinoma sejtekben



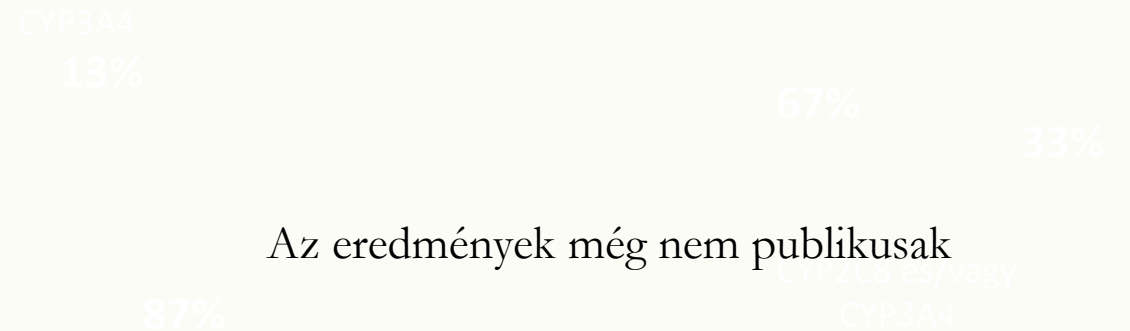
- CYP2C8 és CYP3A4 kópiaszám változás tüdő adenocarcinoma mintákban
 - high-throughput PCR módszer, relatív mennyiségi meghatározás
 - gén kópiaszám a tumorban – egészséges szövet kópiaszámához viszonyítva, tumor-tartalommal korrigálva



CYP kópiaszám meghatározás tüdő adenocarcinoma mintákban

- CYP gének mennyiségi meghatározása

- **Országos Korányi Pulmonológiai Intézet**
(Moldvay Judit, Harkó Tünde)
- Paclitaxel kezelés előtt álló betegek primer tumor mintáiban a **CYP2C8** és **CYP3A4** kópiaszám
- Paclitaxel kezelés – megbetegedés kimenetele



Az eredmények még nem publikusak

Terápia-rezisztencia - paclitaxel metabolizmus megváltozása

- Tüdő adenocarcinoma sejt-modell

Adenocarcinoma sejtvonala: EKVX, HOP-62, A549

Nem rezisztens (parentális) sejtek: CYP2C8, CYP3A4 és ABCB1 gének 2 kópiában

Rezisztens sejtek létrehozása: Membrán fehérje kutatócsoport

CYP2C8 overexpresszió – CYP2C8 transzdukcióval

CYP2C8 gén több kópiában  fokozott CYP2C8 expresszió

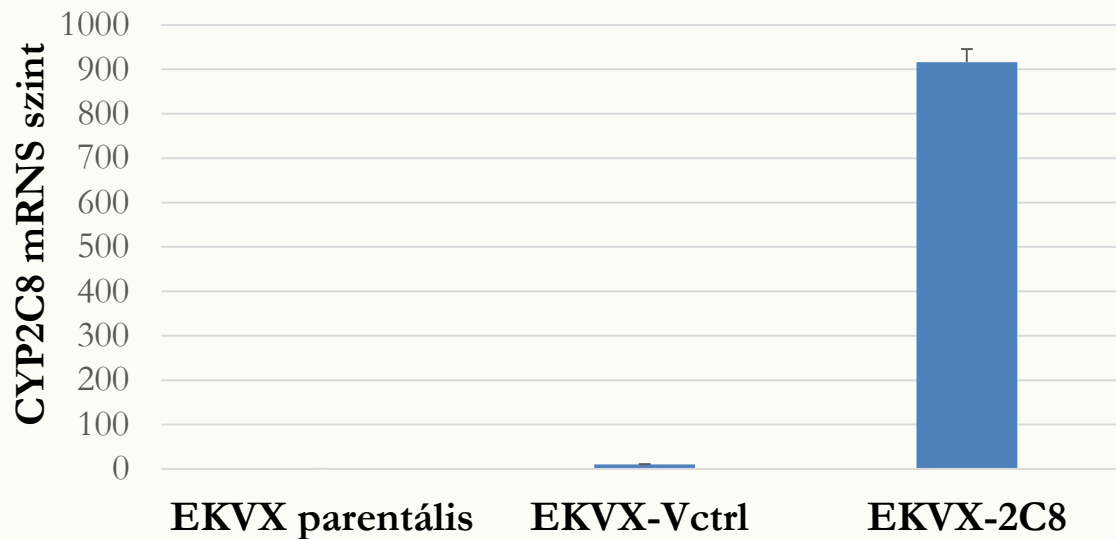


NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

In vitro sejt-modell jellemzése

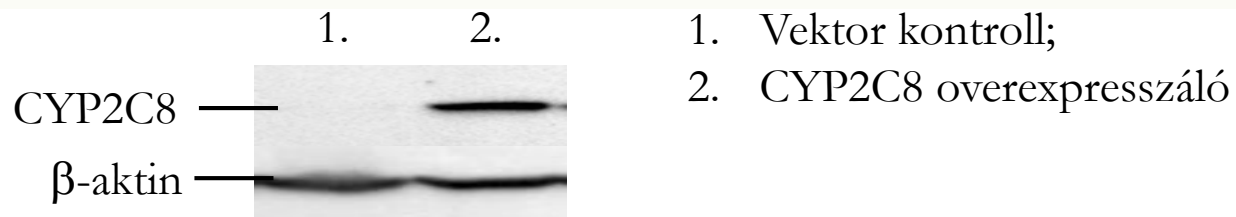
EKVX sejtek CYP2C8 mRNS expressziója



EKVX sejtek paclitaxel érzékenysége

Az eredmények még nem publikusak

EKVX sejtek CYP2C8 fehérje expressziója



Magas paclitaxel koncentrációval kezelt sejtek túlélése

Paclitaxel kezelés:
5 μ M, 5 napig



Az eredmények még nem publikusak



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

Magas paclitaxel koncentrációval kezelt sejtek túlélése

Paclitaxel
5 μ M



Az eredmények még nem publikusak



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

Kutatásban résztvevők

- TTK Enzimológiai Intézet

Metabolikus Gyógyszer-kölcsönhatások kutatócsoport

Incze Evelyn

Mangó Katalin

Kiss Ádám Ferenc

Jármi Lili

Vaffler Lilla

- Országos Korányi Pulmonológiai Intézet

Moldvay Judit

Harkó Tünde

Membrán fehérje Kutatócsoport

Füredi András

Tóth Szilárd

Kucsma Nóra

Bakos Éva



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT