



MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKA

ONCOMPASS™
CANCER TREATMENT STRATEGIES

Kohánka Andrea, MSc

A ráksejtek genetikai állományának feltérképezése.

Megismerhetjük:

- az adott daganat biológiai tulajdonságait
- a betegség prognózisát
- a daganat bizonyos gyógyszerekkel szembeni érzékenységét, vagy rezisztenciáját



Hatásos lesz-e a gyógyszer vagy sem!

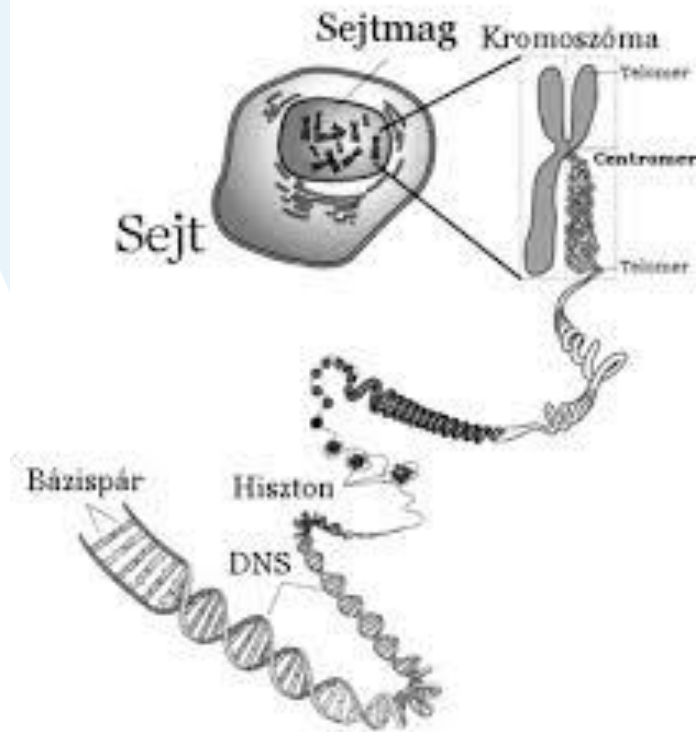
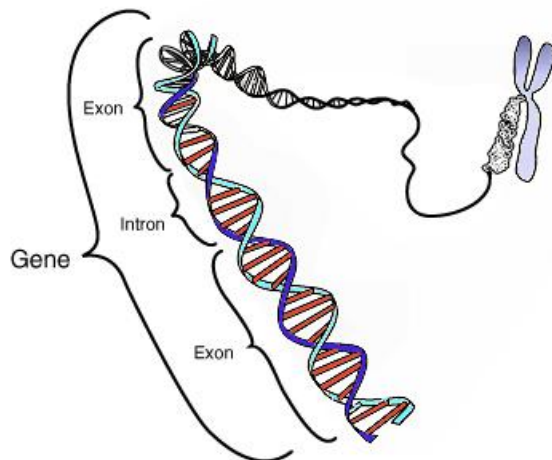


DEFINÍCIÓK

DNS: örökítőanyag, tárolja a genetikai információt a sejtben és továbbítja azt

GÉN: egy fehérjét meghatározó DNS szakasz (DNS információs egysége)
- információt kódoló és nem kódoló régiókból áll

KROMOSZÓMA: egyetlen, hosszú DNS molekulából áll, feltekeredik rá a DNS, így örökítőanyagunkat tömörített állapotban képes tárolni a sejt

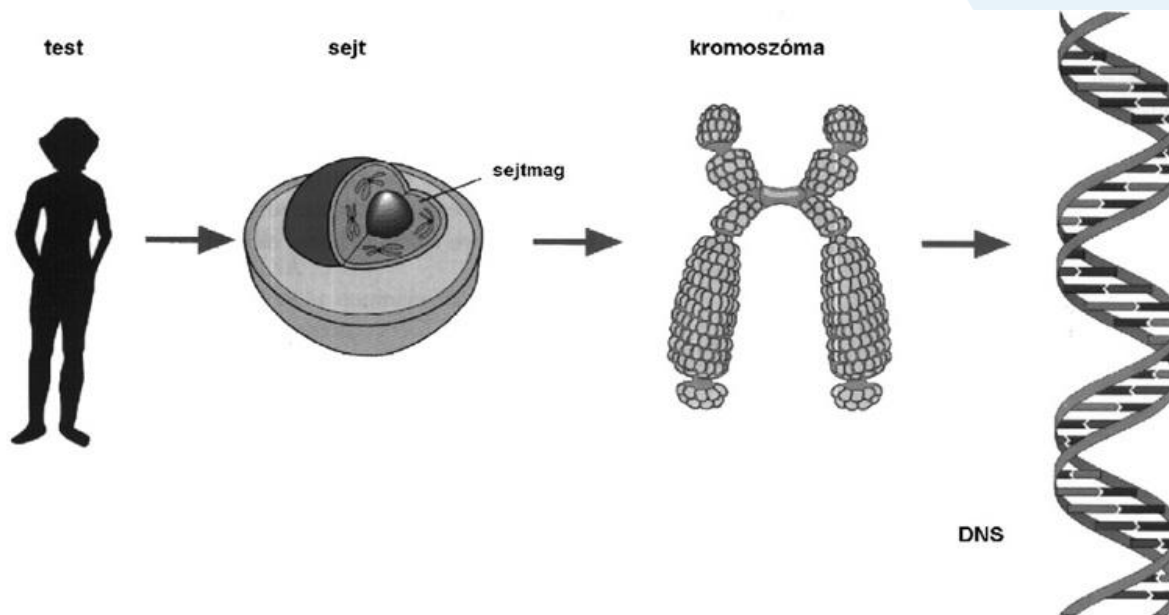


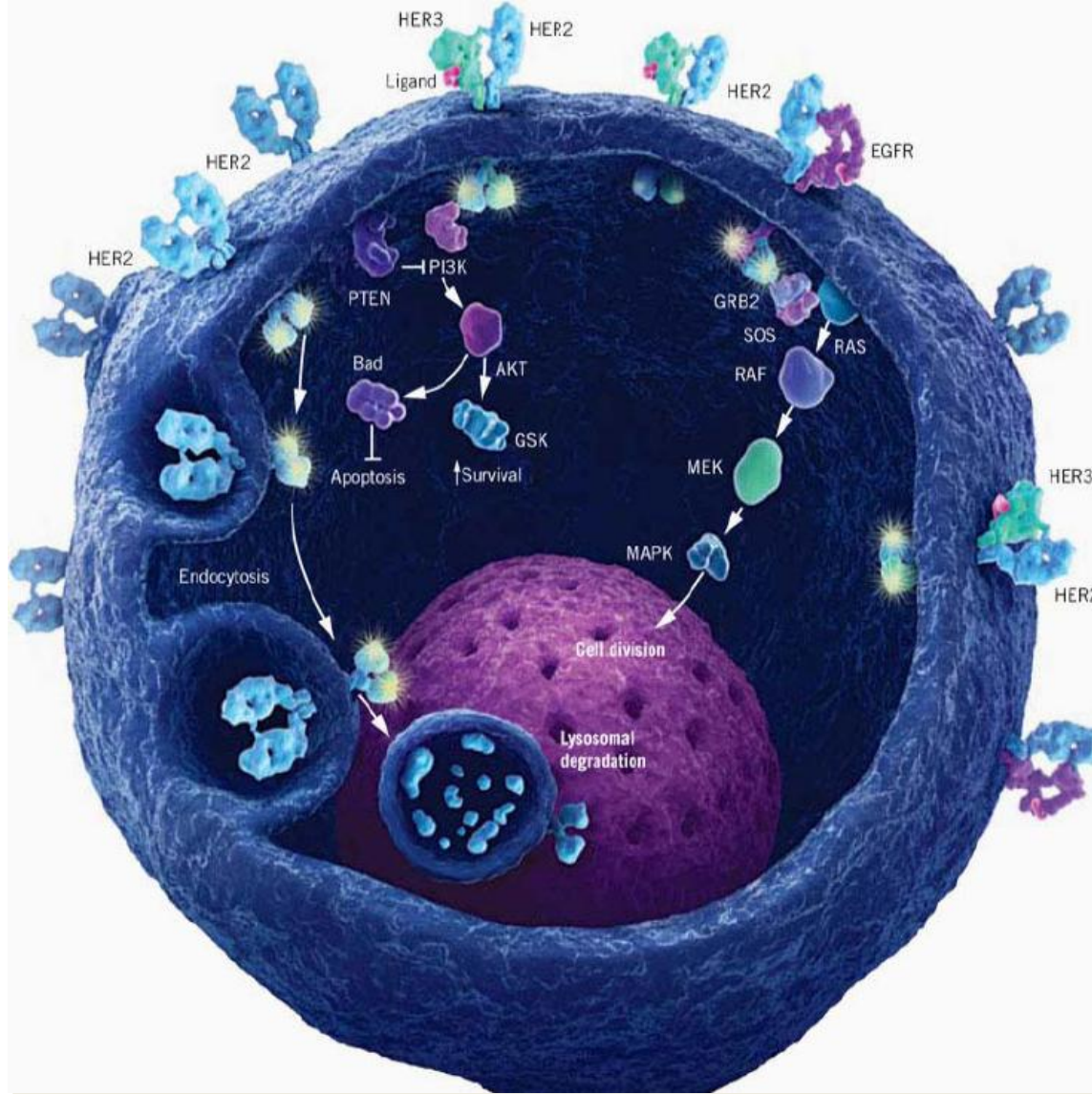
DEFINÍCIÓK

MUTÁCIÓ: az örökítő anyag (DNS) megváltozása

- génen belüli bázisszrend módosulása (DNS szerkezetében történő változás)
- kromoszóma szerkezetében /számában történő változás

VAD TÍPUS: a leggyakoribb gén variáció, normális változat (nincs génhiba)





MEKKORA EGY SEJT?




3 mm




$$3/100 = 0,03 \text{ mm} = 30 \text{ uM}$$

Kinek lehet hasznos, és mikor érdemes molekuláris vizsgálatot végezni?

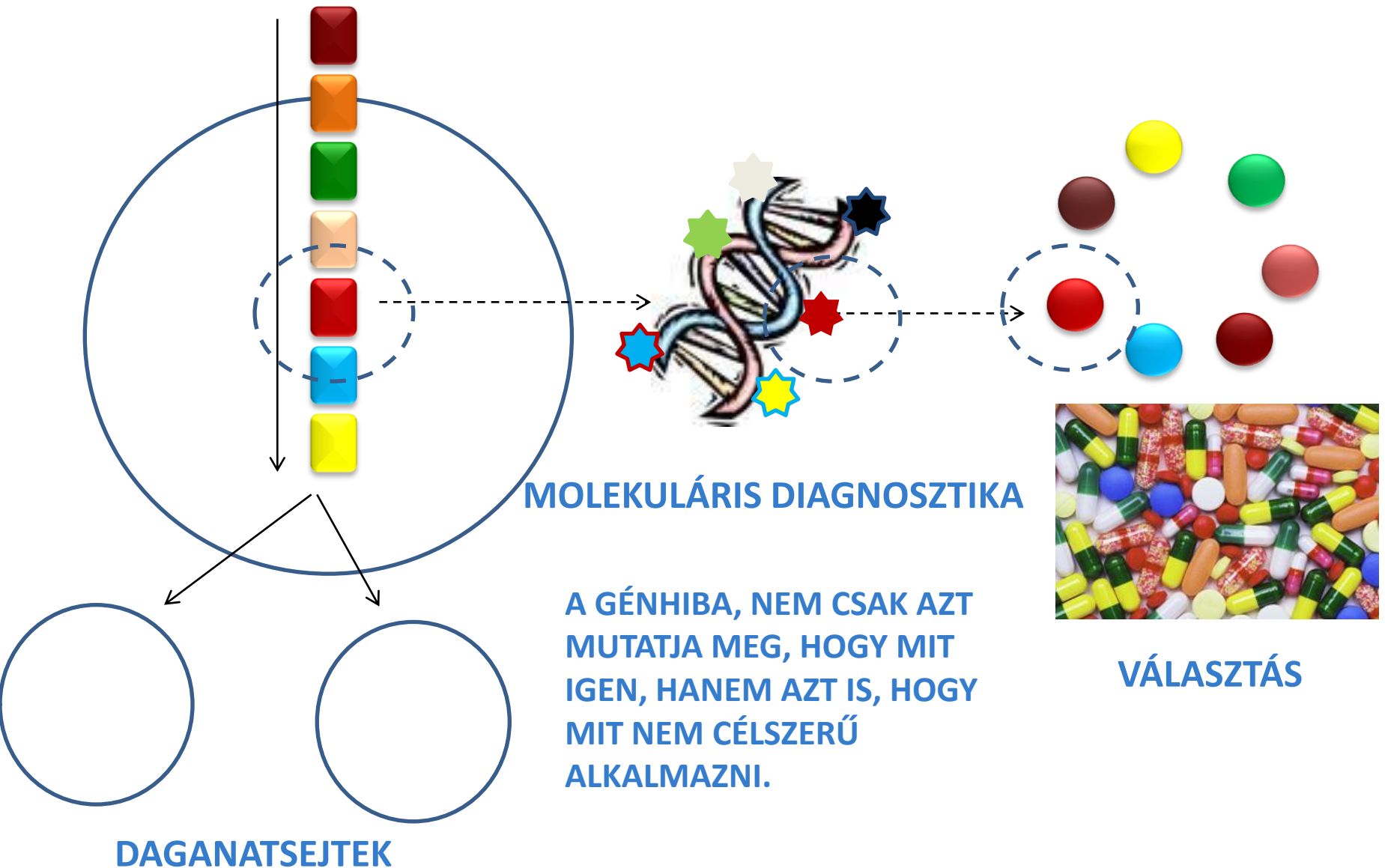
Csak azokat a génszakaszokat vizsgáljuk, amelyeknél jelen lehetnek a **célzott kezelés hatékonyságát előrejelző mutáció típusok (predikció)**, vagy olyanokat amelyek a **betegség prognózisát jelzik előre (prognosztika)** tehát terápiás konzekvenciája van.

Áttétes, inoperábilis beteg esetén  cél: daganat zsugorítása, hogy a tumor műthetővé váljon, vagy a növekedés megállítása

/Kicsi, operálható tumorok esetén a műtét az elsődleges megoldás./

Műtétet követő, tumormentes állapotban  kiújulás megakadályozására illetve kiújulás esetére terápiás stratégia felállítása

SOKGÉNES MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKA



TUMORRA SZABOTT TERÁPIA

1.

**MOLEKULÁRIS
DIAGNOSZTIKA**

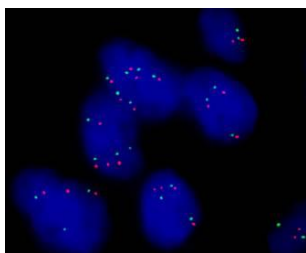
Mutáció analízis –

szekvenálás, szekvencia
adatok feldolgozása
(saját fejlesztésű
HEURAA algoritmus)

Génamplifikáció, transzlokáció

meghatározás - FISH

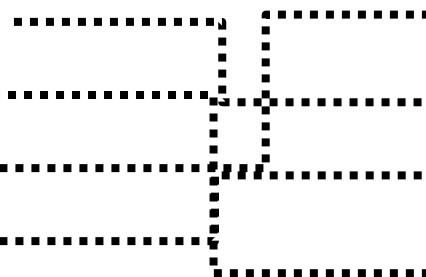
Fehérje expresszió – IHC



2.

**MOLEKULÁRIS
INTERPRETÁCIÓ**

GÉN MUTÁCIÓ
és
CÉLZOTT GYÓGYSZEREK
kapcsolatának
meghatározása
EVIDENCIA ALAPON



3.

**CÉLZOTT
GYÓGYSZEREK
ELÉRÉSE – A TERÁPIA**

**Törzskönyvezett
gyógyszerek**

**Klinikai fázisban lévő
molekulák**

Klinikai vizsgálatok
kiválasztása a molekuláris
profil és szöveti típus
alapján

HOGY KERÜL A MINTA A LABORBA ?



MINTAVÉTEL



**DAGANAT
SZÖVETTANI
BLOKK**



METSZET

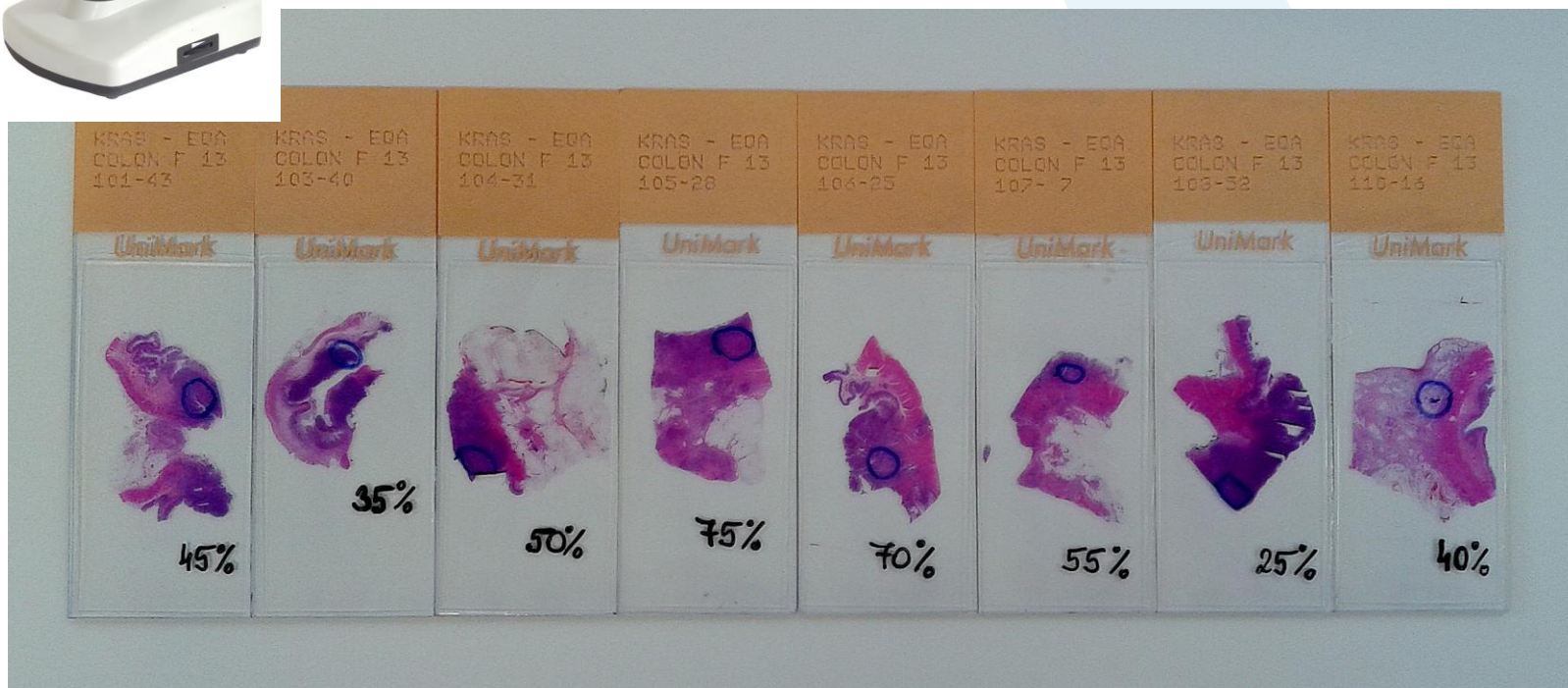


DIAGNOSZTIKA

TUMORARÁNY MEGHATÁROZÁS



Patológus határozza meg
- tumoros és normál sejtek aránya (vizsgált mintákban)



DIAGNOSZTIKA DNS IZOLÁLÁS

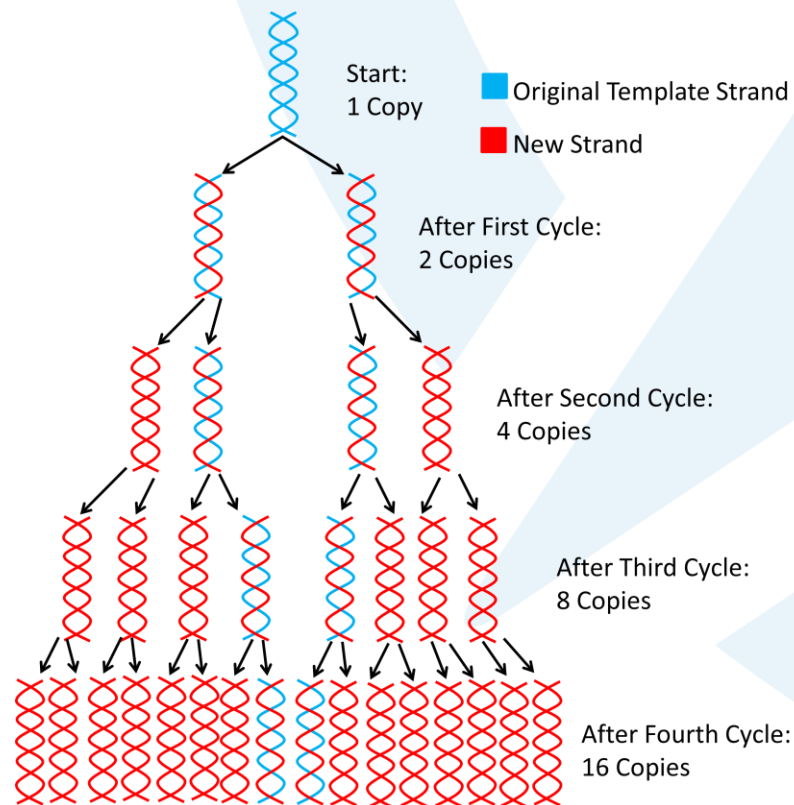
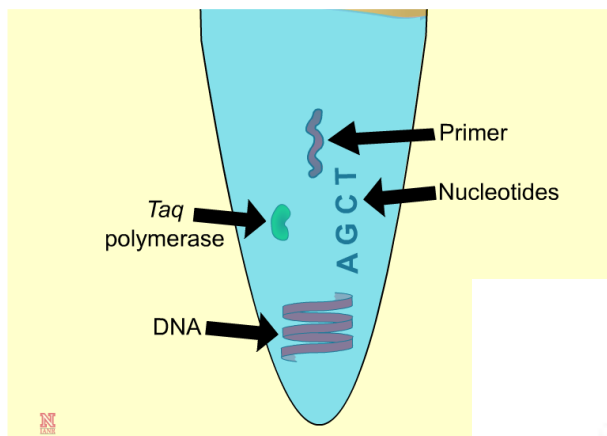
A vizsgált mintából kivonjuk a DNS-t.
Meghatározzuk a DNS koncentrációját.



DIAGNOSZTIKA

PCR (polimeráz lánreakció)

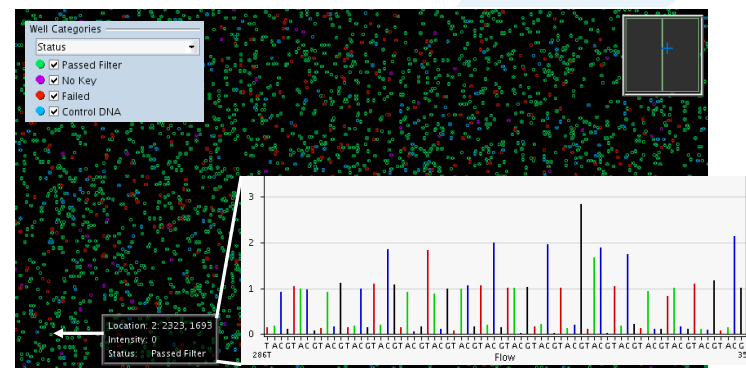
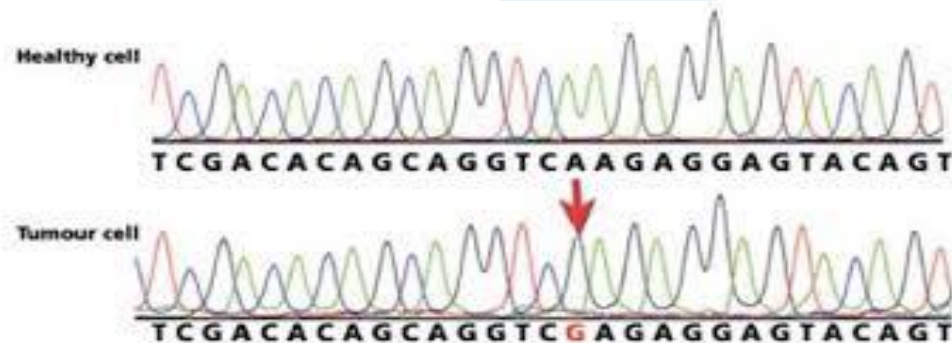
A mintából kivont DNS, egy specifikus szakaszának a megsokszorozása.



DIAGNOSZTIKA SZEKVENÁLÁS

A DNS bázissorrendjének (szekvencia) meghatározása.

A DNS szekvenciája határozza meg az örökletes genetikai információt, ami minden élő szervezet működésének alapprogramját adja.

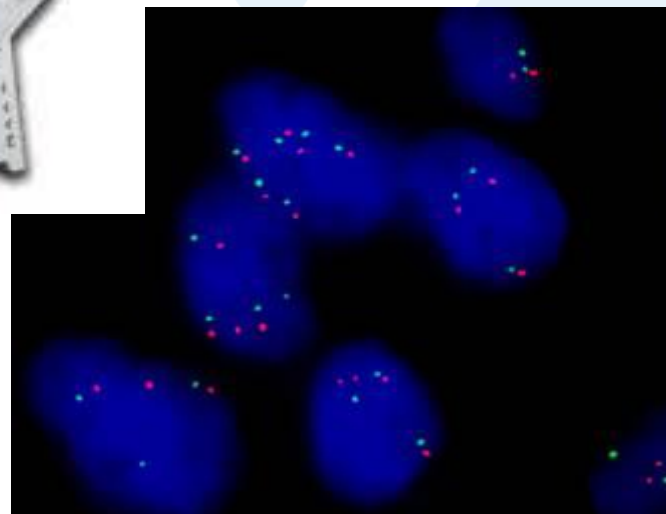
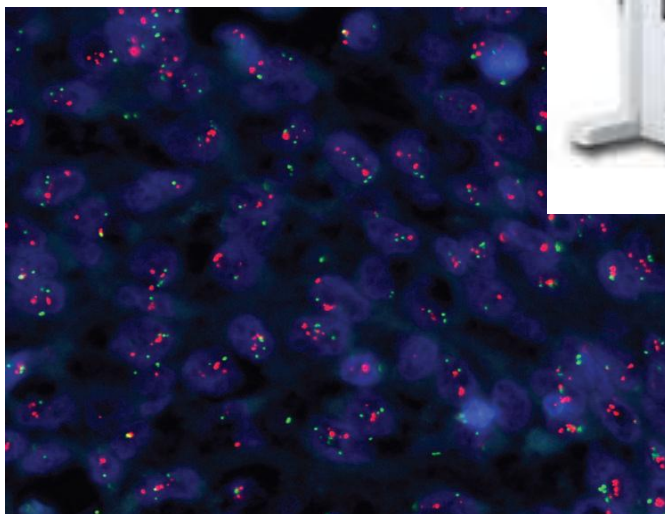


FISH - (*fluoreszcens in situ hibridizáció*)

Specifikus DNS szakaszok, kópiaszám változások detektálása

Kimutathatunk:

- kromoszóma átrendeződéseket
- kromoszóma többletet/hiányt
- kromoszóma számbeli eltéréseket



KIÉRTÉKELÉS ADATHALMAZ PROBLÉMAKÖR

SZEKVENÁLÁS FEJLŐDÉSE

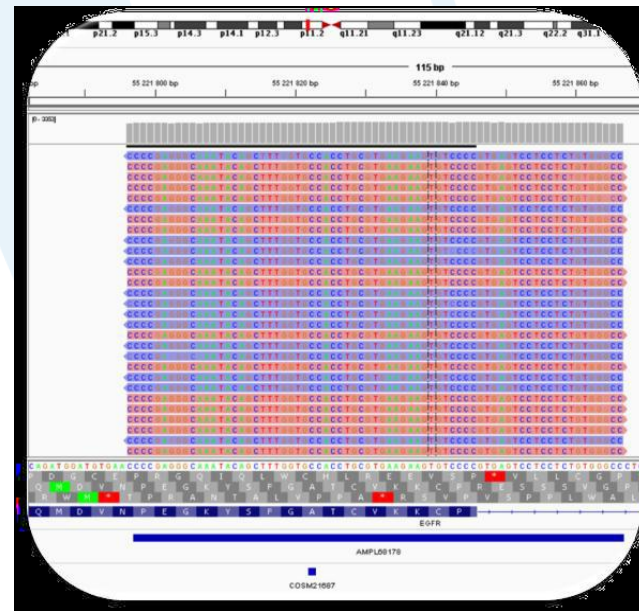


- több 100.000 szekvencia
- több 1000 potenciális mutáció



CÉL: BIOINFORMATIKAI MÓDSZEREK FEJLESZTÉSE

szekvencia adatok gyors, biztonságos feldolgozása

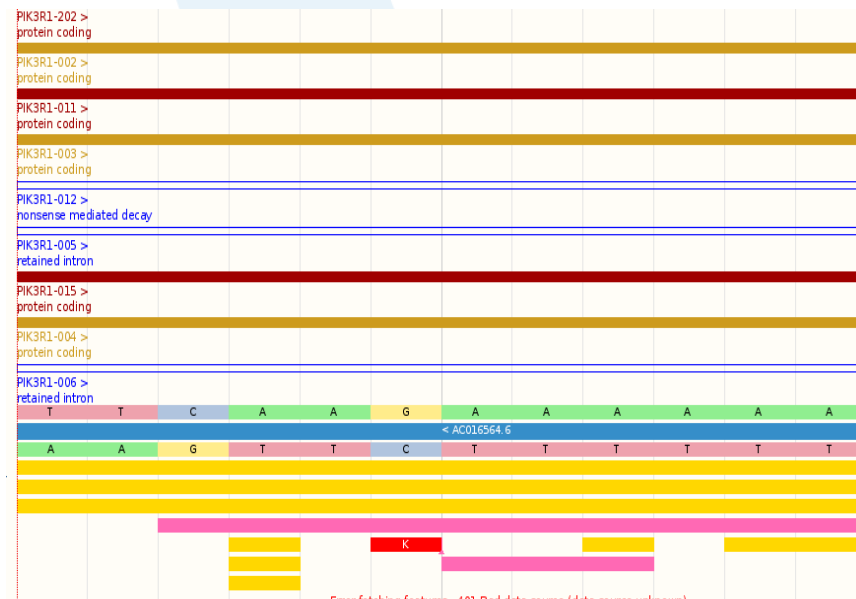


Variant Calls													
Chrom	Position	Gene Sym	Target ID	Type	Ploidy	Ref	Variant	Var Freq	P-value	Cov	Ref Cov	Var Cov	HotSpot ID
chr4	1806181	FGFR3	AMPL142574	SNP	Hom	C	G	92.2%	1.00e-10	205	16	189	---
chr4	1807894	FGFR3	AMPL411633	SNP	Hom	G	A	100.0%	1.00e-10	217	0	217	---
chr4	55141055	PDGFRA	AMPL43181	SNP	Hom	A	G	100.0%	1.00e-10	1991	0	1991	---
chr5	112175770	APC	AMPL59934	SNP	Het	G	A	54.0%	1.00e-10	3813	1754	2059	COSM19349
chr7	55249063	EGFR	AMPL493236	SNP	Hom	G	A	99.8%	1.00e-10	1194	2	1192	---
chr7	116339672	MET	AMPL61096	SNP	Het	C	T	54.2%	1.00e-10	5334	2440	2892	---
chr7	116340262	MET	AMPL61118	SNP	Het	A	G	54.6%	1.00e-10	9762	4426	5335	COSM710
chr17	7578210	TP53	AMPL226789	SNP	Het	T	C	53.9%	1.00e-10	828	382	446	---

Showing 8 rows

MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKAI EREDMÉNYEK ÉRTELMEZÉSE

detektált mutációk

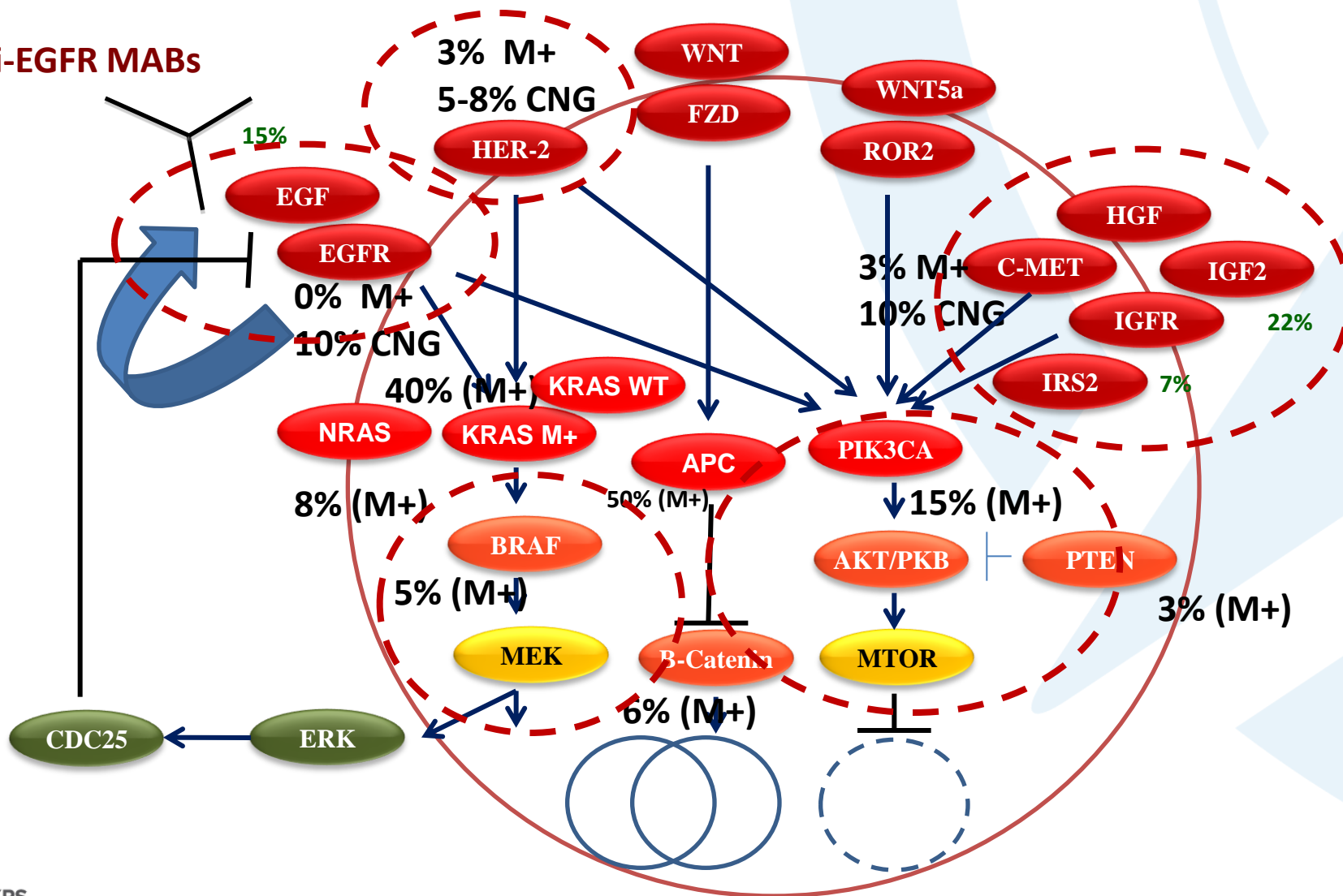


CÉL: ADATBÁZISOK FEJLESZTÉSE

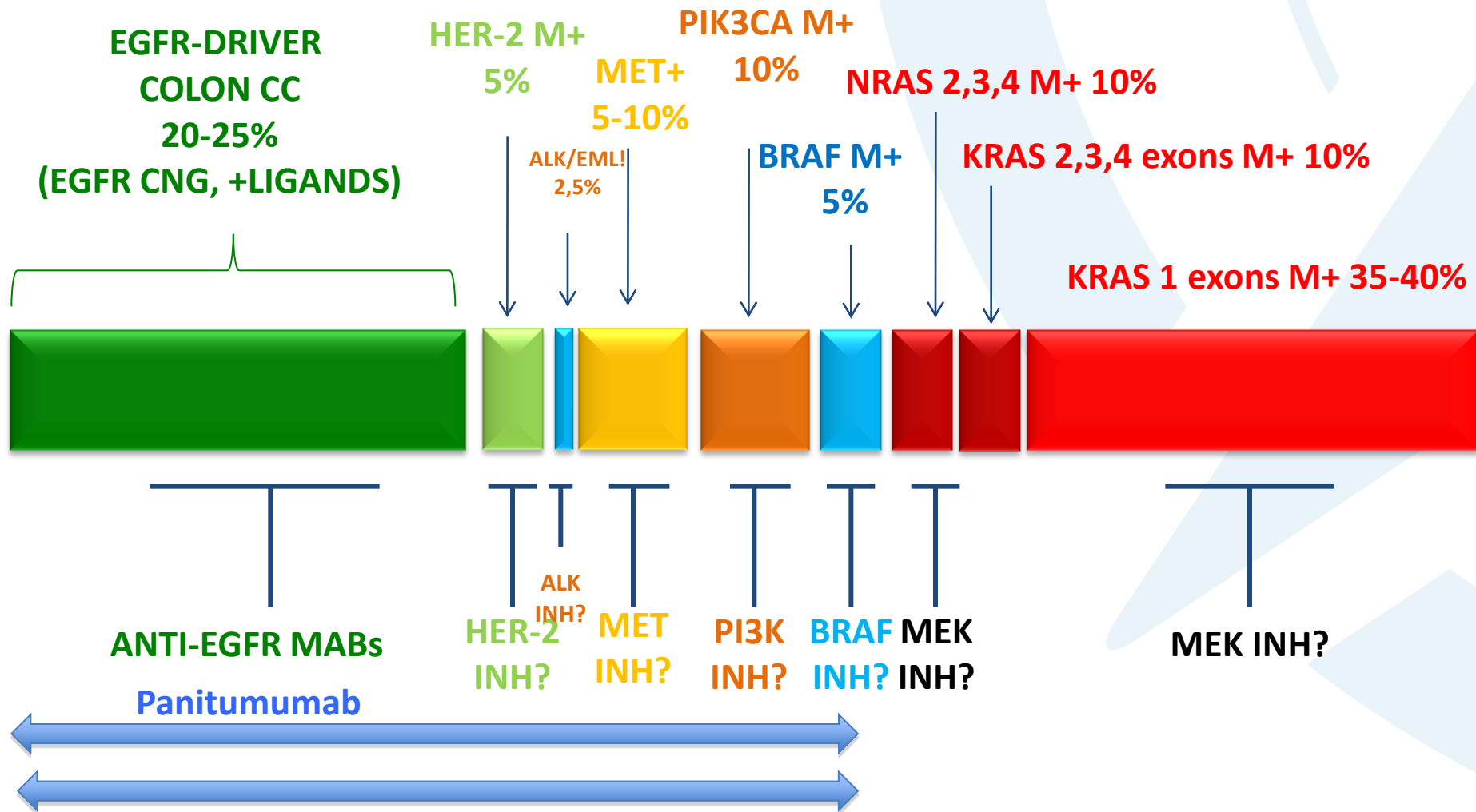
MUTÁCIÓ SPECIFIKUSAN SEGÍTI A MEGFELELŐ CÉLZOTT TERÁPIA KIVÁLASZTÁSÁT

DRIVER GÉNEK VASTAGBÉL DAGANATOKBAN

Anti-EGFR MABs



ONKOGÉN DRIVEREK VASTAGBÉL DAGANATOKBAN



VASTAGBÉL TUMOROK

Törzskönyvezett, célzott gyógyszerek (FDA, EMA):

- Cetuximab (Erbix)
- Panitumumab (Vectibix)
- Regorafenib (Stivarga)
- Bevacizumab (Avastin)
- Aflibercept (Zaltrap)

3 finanszírozott



GYOMOR ÉS HASNYÁLMIRIGY TUMOROK

Törzskönyvezett, célzott gyógyszerek (FDA, EMA):

I. Gyomor indikáció

- Trastuzumab (Herceptin)

II. Hasnyálmirigy indikáció

- Erlotinib (Tarceva)

finanszírozottak



Törzskönyvezett, célzott gyógyszerek (FDA, EMA):

- Axitinib (Inlyta)
- Bevacizumab (Avastin)
- Everolimus (Afinitor)
- Temsirolimus (Torisel)
- Sunitinib (Sutent)
- Pazopanib (Votrient)
- Sorafenib (Nexavar)



Szinte az összes célzott kezelés OEP által finanszírozott és elérhető

NINCS TÖRZSKÖNYVEZETT HATÓANYAG

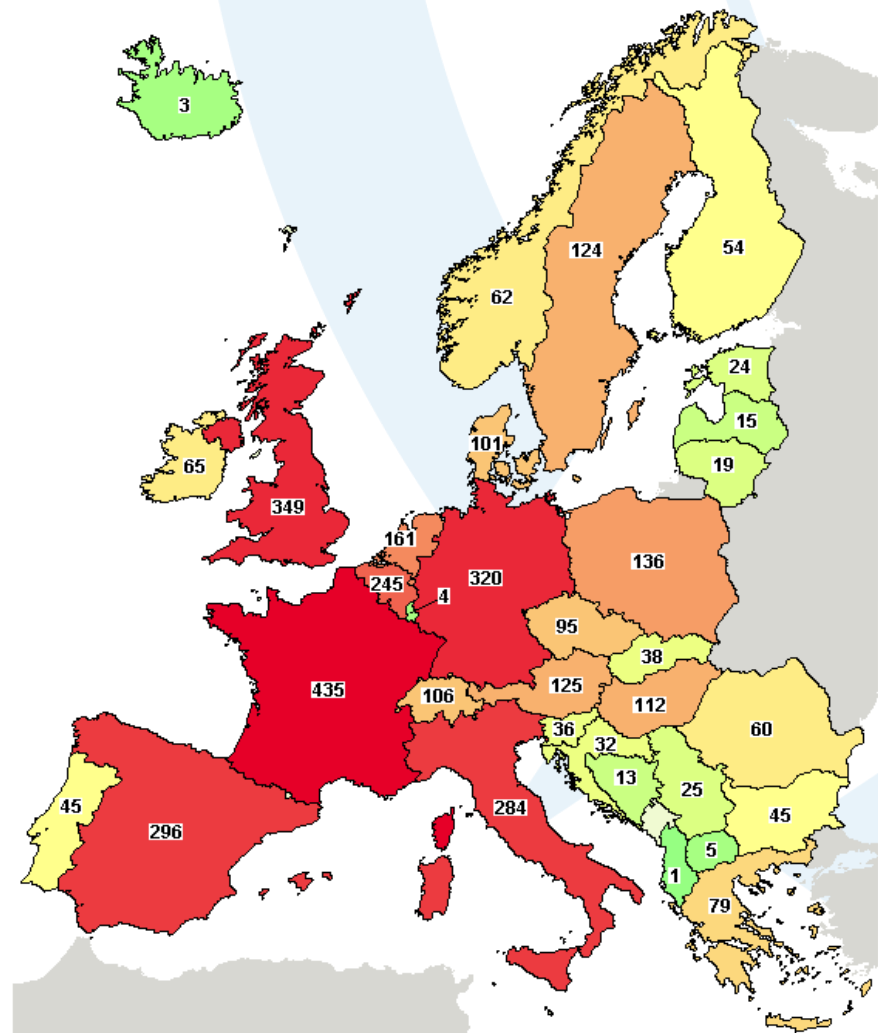
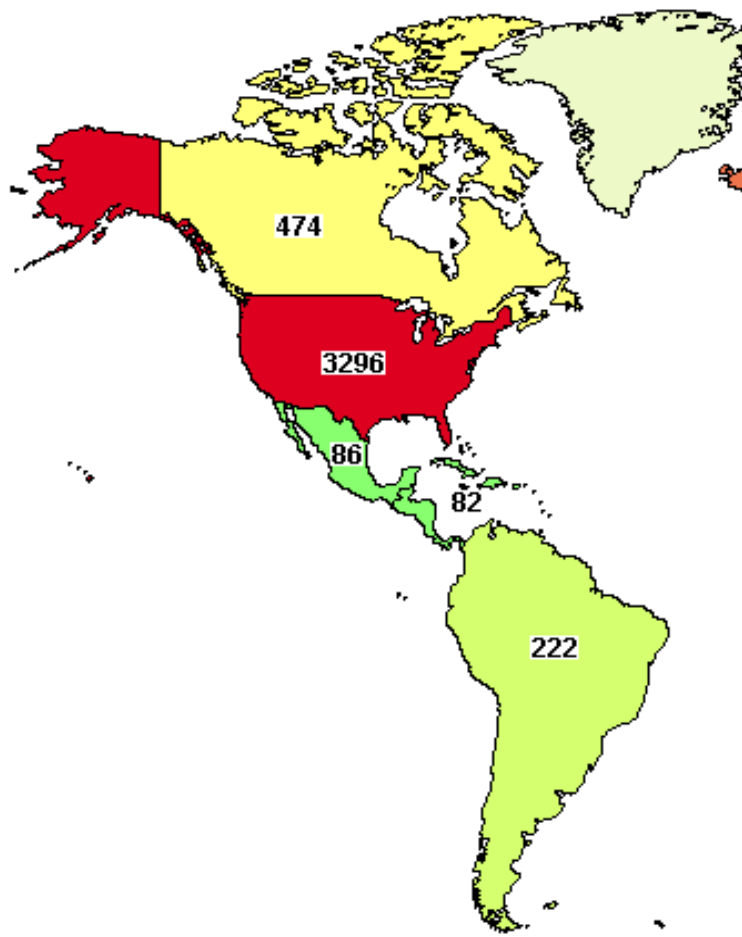


FEJLESZTÉS ALATT, KLINIKAI PROGRAMOKBAN ELÉRHETŐ

FORGALOMBAN LÉVŐ GYÓGYSZEREK: (32) AXITINIB, BEVACIZUMAB, BORTEZOMIB, BOSUTINIB, CABOZANTINIB, CETUXIMAB, CRIZOTINIB, DABRAFENIB, DASATINIB, ERLOTINIB, EVEROLIMUS, GEFITINIB, IMATINIB, LAPATINIB, METFORMIN, NILOTINIB, PANITUMUMAB, PAZOPANIB, PERTUZUMAB, PONATINIB, REGORAFENIB, RUXOLITINIB, SORAFENIB, SUNITINIB, TEMSIROLIMUS, TRAMETINIB, TRASTUZUMAB, TDM-1, VANDETANIB, VEMURAFENIB, VISMODEGIB, ZIV-AFLIBERCEPT

FEJLESZTÉS ALATT ÁLLÓ GYÓGYSZEREK: (173) AKN-028, AMG 208, AMG 319, AMG 337, AP26113, ARQ 092, ARQ 736 , ASP-3026, AT13148, AT9283, AUY922, AV-412, AXL1717, AZD0424, AZD1480 , AZD2014, AZD4547, AZD5363, AZD8330 , BAY1000394, BEZ235 , BGJ398, BGT226, BKM120, BMN 673, BMS-777607, BMS-911543, BRIVANIB, BYL719, CC-223, CEDIRANIB, CH5424802, CO-1686, CRENOLANIB, DALOTUZUMAB, DACOMITINIB, DEMCIZUMAB, DKN-01, DOVITINIB, DS-7423, E-3810, E6201, EMD 1204831, EMD 1214063, ERISMODEGIB, FORETINIB, GANITUMAB, GDC-0068, GDC-0623, GDC-0941, GDC-0973, GDC-0980, GOLVATINIB, GSK1059615, GSK1838705A, GSK2110183, GSK2126458, GSK2141795, GSK2636771, GSK343, GSK-461364, HM61713, IMC-CS4, INIPARIB, JNJ-42756493, KU 55933, LDK-378, LENVATINIB, LESTAURTINIB, LGX818 , LINSITINIB, LJM716, LY2109761, LY2157299, LY2606368, LY2780301, LY287445, MASITINIB, MEDI-573, MEK-162, MGAH22, MGCD265, MIDOSTAURIN, MK-0752, MK-2206, MK-8242, MLN1117, MM-302, MOMELOTINIB, NECITUMUMAB, NERATINIB, NINTEDANIB, NS-398, OLAPARIB, OLARATUMAB, ONARTUZUMAB, OSI-027, P7170, PACRITINIB, PD0325901, PD0332991, PD173074, PF-03084014, PF-04217903, PF-04691502, PF-04856884, PF-477736, PIMASERTIB, PKI-179, PRI-724, PX-866, R04929097, RABUSERTIB, RAF265, RAMUCIRUMAB, REBASTINIB, REFAMETINIB, RIDAFOROLIMUS, RILOTUMUMAB, RO4987655, RO5212054, RUCAPARIB, SAR125844, SARACATINIB, SARIDEGIB, SCH 900776, SELUMETINIB, SEMAGACESTAT, SGX523, SR13668, SU-1127, TAE684, TAK-733, TAK-960, TG101348, TILMACOXIB, TIVANTINIB, TIVOZANIB, TREBANANIB, TRICIRIBINE, VELIPARIB, VOLASERTIB, VX-509, WX-554, WHI-P154, X-396, X-82, XL019, XL147, XL281, XL765, ZM39923, ZSTK474

KLINIKAI PROGRAMOK VILÁGSZERTE



Miben hiszünk?

Minden betegnek hozzá kellene férnie a ma elérhető minden terápiás és diagnosztikai lehetőséghez.

Mi a missziónk?

A hatástalan kezelések számának csökkentése.

Mit teszünk?

A daganat molekuláris diagnosztikai vizsgálatával és információs adatbázis kutatással segítjük a beteget és kezelőorvosát a jelenleg elérhető személyre szabott kezelés kiválasztásában.

MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKA SEGÍTSÉGÉVEL

1. A SIKERTELEN KEZELÉSEK JOBBAN ELKERÜLHETŐK
2. A LEGÚJABB KÉSZÍTMÉNYEKHEZ FÉR HOZZÁ A BETEG
3. TERÁPIÁS EREDMÉNY ALAPÚ FINANSZÍROZÁSRA VAN LEHETŐSÉG



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!