

Nemzeti Kutatási és Fejlesztési Program 1. Főirány: Életminőség javítása

*Nemzeti Onkológiai Kutatás-Fejlesztési Konzorcium
a daganatos halálozás csökkentésére*

1/48/2001

3. Részjelentés: 2003. November 30.-2004. december 31.

RP.1. Molekuláris epidemiológiai kutatások
A./Örökölt és szerzett génkárosodások meghatározása familiaris
emlő- és petefészekrák szindrómákban és jellemző daganatos
megbetegedéseikben

Dr. Oláh Edit

Országos Onkológiai Intézet

RP1. Molekuláris epidemiológiai kutatások**A./Örökölt és szerzett génkárosodások meghatározása familiáris emlő- és petefészekrák szindrómákban és jellemző daganatos megbetegedéseikben**

Témavezető: prof. dr. Oláh Edit, Országos Onkológiai Intézet

- 1. Az emlő-/petefészekrák iránti genetikai fogékonyságot fokozó, örökölt génkárosodások spektrumának meghatározása, a mutációk jellemzése**
 - 1.1. Csírasejtes BRCA1/BRCA2 mutációk meghatározása családirag halmozódó daganatokban, szelektált daganatcsoportokban és rákmegelőző állapotokban
- 2. Az örökletes emlő- és petefészekrákra hajlamosító új gén(ek), génváltozások megismerése**
 - 2.1. A 13q21 kromoszómaregió genotipizálása BRCA1/BRCA2-negatív családokban, azzal a céllal, hogy felmérjük a lókuszt szerepét 10 hazai nagykockázatú emlőrákos család vizsgálatával.
 - 2.2. Nagy genomialis átrendeződések azonosítása nagykockázatú BRCA-negatív családokban
 - 2.3. BRCA1/2 negatív családok DNS mintáinak további elemzése a Nemzetközi Emlőrák Konzorcium kijelölt központjában.
- 3. Az emlőrákkockázatot módosító gének tanulmányozása**
- 4. Az örökletes rákhajlamot közvetítő, a sejtproliferációt és a genom épségét szabályozó gének expressziójának, azok zavarainak meghatározása**
 - 4.1. A BRCA1 gén expressziójának vizsgálata.
Megvizsgáljuk hipotézisünk (Orbán és Oláh, TIG, 2001) helyességét, hogy a BRCA1 gén mRNS-ének adott szakasza valóban szerepet játszik-e az alternatív splicing szabályozásában. Ennek kapcsán a feltételezett szabályozó elemek vizsgálnánk az adott régióban leírt, illetve in vitro mutagenézissel létrehozott mutációk tesztelésével.
 - 4.2. A génextpresszió szabályozása és az alternatív splicing szerepének meghatározása más rákra hajlamosító génekre (BRCA2, stb.)
A BRCA1 mintájára tervezzük más gének eddig nem ismert mRNS-izomformáinak azonosítását, illetve az azonosított variánsok relatív expressziójának vizsgálatát normális és tumoros szövetekben és sejttényeszetekben
 - 4.3. A sejtproliferáció kulcsfontosságú molekuláris célpontjainak azonosítására tervezzük a daganatellenes szerek hatására bekövetkező, a sejtszaporodást meghatározó onkogén és tumorszuppresszor gén expressziók változásainak meghatározását (cDNS-chip vizsgálatok).
 - 4.4. Génextpressziós profilok eltéréseinek vizsgálata kisszámú BRCA1/2 mutáció hordozó és nem hordozó beteg tumorában *cDNS-chip* felhasználásával.
- 5. Szomatikus génkárosodások feltárása emlő-/petefészekrák szindrómák tumoraiban**
- 6. Genetikai epidemiológiai vizsgálatok**
 - 1.1. Emlőrákos populációk szűrése a magyar és kelet-közép európai familiáris megbetegedésekre jellemző mutációk és polimorfizmusok szerepének meghatározására
 - 1.2. Az BCLC kérdőíveken szereplő genetikai adatok, kockázati tényezők és klinikai adatok továbbítása a Nemzetközi Emlőrák Konzorcium kijelölt adatbázisába.

*

2. Az örökletes emlő- és petefészekrákra hajlamosító új gén(ek), génváltozások megismerése

Folytattuk azon nemzetközi együttműködésben végzett kutatásainkat, amelyek célja olyan **új gének/génváltozások** azonosítása, amelyek kóroki szerepük az emlőrák/petefészekrák és egyéb gyakori daganat (pl. **hererák**) kialakulásában.

A hererák esetében eddig még nem volt ismert örökletes genetikai tényező, mint kockáztnövelő faktor, pedig az epidemiológiai adatok erre utaltak, ugyanis hererákos családok utódaiban a hererák rizikója jelentősen megemelkedett a hazai 293 eset analízise alapján (Gundy S és mtsai 2004). A hererákosok 2-5%-ban kétoldali daganat alakul ki, ami páros szervek esetében mindig érzékeny indikátora szokott lenni a genetikai tényező jelenlétére. A kandidátus gének között felmerült a c-kit onkogén aktiváló mutációjának szerepe. E célból a munkacsoportunk egy nemzetközi konzorciummal közösen nagyszámú egyoldali és kétoldali hererákos esetben vizsgálta a c-kit 816 codon mutációját és azt találtuk, hogy ez az eltérés az egyoldali hererákban igen ritka, míg a kétoldali esetekben 93% gyakoriságú (Looijenga és mtsai 2003). A c-kit gén etiológiai szerepének pontosabb tisztázására 93 hererákos családot vizsgáltunk a c-kit gén szomatikus mutációira (exon 10,11,17, amely a GIST tumorokban érintett). Ötféle mutációt észleltünk és ezek az egyoldali tumorokban ritkák voltak (2/116) míg a kétoldaliakban gyakoribbak (2/7).

3. Az emlőrákkockázatot módosító gének tanulmányozása

A DNS szintű változások megismerése mellett szükséges a génműködés RNS-szinten jelentkező zavarainak tanulmányozása. A BRCA1 és BRCA2 gének esetében különösen indokolt ennek kutatása, mivel a genom épségét szabályozó BRCA gének szomatikus mutációi rendkívül ritkák. Ezért kezdtük meg a genom épségét szabályozó **gének expressziójának**, és azok zavarainak vizsgálatát.

Génexpressziós profil vizsgálatokat végeztünk. A sejtszaporodást meghatározó onkogének és tumorszuppresszorgének kölcsönhatásait, a daganatgátlás kulcsfontosságú molekuláris célpontjait 41 ezer gént, illetve génterméket tartalmazó **cDNS-array** (Agilent) felhasználásával tanulmányoztuk daganatsejt-tenyészetekben. A sejteket antimetabolittal (Ribavirin) és természetes előfordulású daganatellenes szerrel (IP6) kezeltük. Több, a daganatképződés szempontjából meghatározó szignálút eltéréseit, és a daganatgátlás kulcsfontosságú molekuláris célpontjait azonosítottuk.

5. Szomatikus génkárosodások feltárása emlő-/petefészekrák szindrómák tumoraiban

A jelen pályázat támogatásával folytathattuk azon nemzetközi együttműködéseinket is, amelyek a **BRCA mutációt hordozók kockázatát** méri fel emlőrákos és egyéb daganatos megbetegedésre. (A világ vezető rákgenetikai centrumaival, Nemzetközi Konzorciumok keretében fennálló együttműködés.) A munkacsoportunk által analizált 38 BRCA család daganatos beteg adatait is tartalmazó közleményeink az eddig közölt legfontosabb kockázati értékeket tartalmazzák.

KÖZLEMÉNYEK

Looijenga LHJ, de Leeuw H, van Oorschot M, van Gorp R, Stoop H, Gillis AJ, de Gouveia de Brazoa CA, Weber RFA, van Dijk T, von Lindren M, Geczi L, **Oláh E.**, Nesland JM, Fossa SD, Oosthuis JW: *Stem cell factor receptor (c-KIT) codon 816 mutations predict development of bilateral testicular germ cell tumors.* CANCER RES 63: 7674-7678, 2003. IF:8.318

E.A. Rapley, S. Hockley, W. Warren, L. Johnson, R. Huddart, G. Crockford, D. Forman, M.G. Leahy, D.T. Oliver, K. Tucker, M. Friedlander Hogg, M.A.S. Jewett, R. Lohynska, G. Daugaard, S. Richard, A. Heidenreich, I. Geczi, I. Bodrogi, **E. Oláh**, et al.: Somatic

mutations of KIT in familial testicular germ cell tumours – BR J CANC (90), 2397-2401, 2004
IF₂₀₀₃ 3.894

Gundy S, Babosa M, Baki M, Bodrodi P. Increased predisposition to cancer in brothers and offspring of testicular tumor patients. PATHOL ONCOL RES (10),197-203,2004.

A.C. Antoniou, P.D.P. Pharoah, S. Narod, H.A. Risch, J.E. Eyfjord, J.L. Hopper, N. Loman, H. Olsson, O. Johannsson, A. Borg, B. Pasini, P. Radice, S. Manoukian, D.M. Eccles, N. Tang, **E. Olah**, et al.: Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies – J MED GENET, (közlés alatt - 2005)

SR. Lakhani , JS. Reis-Filho, L. Fulford, F. Penault-Llorca, M. van der Vijver, S. Parry, T. Bishop, J. Benitez, C. Rivas, YJ. Bignon, J. Chang-Claude, U. Haumann, CJ. Cormelisse, P. Devilee, M. Beckmann, C. Nestle-Krämling, PA. Daly, N. Haites, J. Varley, F. Lalloo, G. Evans, C. Maugard, M. Fiche, H. Meijers-Heijboer, JGM. Klijn, **E. Olah**, et al.: Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and “basal’ phenotype. - CLINICAL CANCER RES (közlésre beküldve 2004)

Oláh E, Papp J, Kökény Sz, Orban T, van der Looij M, Limon J, Csókay B, Wysocka B, Brozek I, Tihomirova L, Foretova L, Raicevic L, Özdag H, Özccelik H, Yannoukakos D, Szabó É, Gődény M, Köves I, Horti J, King MC, : Breast cancer predisposing alleles in Central and Eastern Europe – (kézirat 2004)

Orbán T. I., Kökény Sz, **Oláh E.**: *Heterogeneity and tissue specificity of BRCA1 transcription and alternative splicing in breast tissue and leukocyte samples of breast cancer patients* (kézirat 2004).

Kökény Sz., Orbán T. I., Oláh E.: *Mechanisms in the antiproliferative action of Ribavirin.* (kézirat 2004).