

Beszámoló a Nemzeti Onkológiai Kutatás-fejlesztési Konzorcium 2004. évi tevékenységéről

Tímár József

Nemzeti Onkológiai Kutatás-fejlesztési Konzorcium*

Epidemiológiai vizsgálataink során elkészítettük hazánk méhnyakrákos kistérségi mortalitási térképét. Igazoltuk, hogy a szexuális partnerek vizsgálatával és HPV-tipizálással a cervicalis vírusfertőzés eredete bizonyítható. Kétoldali familiáris hererákokban a c-kit gén aktiváló mutációját észleltük, ami felveti a lehetőségét targetált terápia bevezetésének. Emlőrákkutatásaink során kidolgoztunk egy költséghatékony, DNS-metiláción alapuló molekuláris staging eljárást. Genomikai vizsgálataink meghatározták az emlőrák Herceptin- és Taxánterápiája szempontjából prediktív értékű genetikai mintázatot. Meghatároztuk a hazai vastagbélrákos betegekben hMLH1 és hMSH2 hajlamosító gének mutációs mintázatát. A folátanyagcsere enzimek közül az SHMT és MTHFR polimorfizmusának prediktív értékét határoztuk meg vastagbélrákban. Fej-nyaki daganatok esetében a standard platina-terápia szempontjából meghatározó jelentőségű genetikai mintázatot illetve az új EGF-receptor célpontú terápia szempontjából jelentőséggel bíró targetgén-polimorfizmust definiáltunk. A gyermekonkológiai program keretében költséghatékony terápia-rezisztencia módszert vezettünk be. A neuroblastoma kimeneteleének meghatározására bevezettük hazánkban az N-myc génstátus és a DNS-ploidia meghatározását. Az agydaganatok génterápiájának hazai bevezetésére fázis I vizsgálatot kezdtünk hazai előállítású GM-CSF-adenovírus vektor rendszerrel. A bőr malignus melanomájának differenciáldiagnosztikája és prognosztikája számára számos új genetikai markert azonosítottunk globális genomikai eljárások segítségével. A feltűnően terápiareszisztens melanoma gyógyszeres kezelésére preklinikai rendszerekben alkalmasnak találtuk a Ca-csatorna-blokkolókat és az EGF-receptorkináz-gátlókat. *Magyar Onkológia* 49:3-7, 2005

We have prepared the map of regional distribution of cervical cancer in Hungary. Serial HPV genotyping of sexual partners provided evidence for the sexually transmitted infections. Molecular epidemiology studies revealed activating c-kit mutation in bilateral testicular cancers. A cost-effective molecular staging method was introduced to the management of breast cancer patients. Genomic profiling identified the gene signature of Herceptin and taxane sensitivity of breast cancer. In colon cancer patients we have determined the mutational spectrum of hMLH1 and hMSH2 genes in Hungary. The prognostic power of SHMT and MTHFR polymorphism was determined in colorectal cancer patients. In head and neck cancer the gene signature of cisplatin sensitivity and the EGFR polymorphism was determined. We have introduced a cost-effective in vitro assay to determine the drug resistance of pediatric leukemias. The prognostic power of N-myc genotyping was determined in neuroblastoma patients. A phase I trial for gene therapy of brain cancer was started by using a GM-CSF adenoviral vector system. Using global genomic approaches the gene signature of malignant melanoma and its metastatic disease was determined. We have found that Ca-channel blockers and EGFR tyrosine kinase inhibitors are effective in preclinical human melanoma models in breaking the apoptosis resistance of this tumor. *Tímár J. Activity of the National Oncology R&D Consortia in 2004. Hungarian Oncology* 49:3-7, 2005



*Tagok (zárójelben a témavezetők): Országos Onkológiai Intézet (Dr. Kásler Miklós), Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet (Dr. Nyáry István), Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet (Dr. Kovács Gábor), Országos Közegészségügyi Központ (Dr. Páldy Anna), Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyermekgyógyászati Klinika (Dr. Oláh Éva), Pécsi Tudományegyetem Immunológiai és Biotechnológiai Intézete (Dr. Németh Péter), Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézete (Dr. Jeney András), Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika (Dr. Thurzó László), Bay Z. Alapítvány Biotechnológiai Intézete (Dr. Mécs Imre), Astra-Zeneca Kft. (Dr. Heringh Alexandra), Aventis Pharma Kft. (Dr. Potoczki Katalin), Byk-Gulden GmbH Konstanz (Dr. Schumann Béla), Janssen-Cilag Kft. (Dr. Sebeszta Miklós), Pfizer Kft. (Dr. Hegedűs Zsuzsa), Bristol-Meyers Squibb Hungary Kft. (E. Blin).

A munkát az NKFP 1/48/2001-es program támogatta.

Levelezési cím: Dr. Timár József, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., Telefon: 1-224-8786, Fax: 1-224-8706, E-mail: jtimar@oncol.hu

Epidemiológia

Folytattuk molekuláris epidemiológiai nemzetközi együttműködésben végzett kutatásainkat, amelyek célja olyan új gének/génváltozások azonosítása, amelyek kóroki szerepűek az emlőrák/petefészekrák és egyéb gyakori daganat (pl. hererák) kialakulásában. 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. A jelen pályázat támogatásával folytathattuk azon nemzetközi együttműködéseinket is, amelyek a BRCA mutációt hordozók kockázatát mérik fel emlőrákos és egyéb daganatos megbetegedésre. (A világ vezető rákgenetikai centrumaival, nemzetközi konzorciumok keretében fennálló együttműködés.) A munkacsoportunk által analizált 38 BRCA család daganatos betegeinek adatait is tartalmazó közleményeink az eddig közölt legfontosabb kockázati értékeket tartalmazták (2).

A hererák esetében eddig még nem volt ismert örökletes genetikai tényező mint kockázatt növelő faktor, pedig az epidemiológiai adatok erre utaltak, ugyanis hererákos betegek utódaiban a hererák rizikója jelentősen megemelkedett a hazai 293 eset analízise alapján. A hererákosok 2-5%-ában kétoldali daganat alakul ki, ami páros szervek esetében érzékeny indikátora szokott lenni a genetikai tényező jelenlétének (11). A kandidátus gének között felmerült a c-kit onkogén aktíváló mutációjának szerepe. E célból munkacsoportunk egy nemzetközi konzorciummal közösen nagyszámú egyoldali és kétoldali hererákos esetben vizsgálta a c-kit 816-os codonjának mutációját, és azt találtuk, hogy ez az eltérés az egyoldali hererákban igen ritka, míg a kétoldali esetekben 93%-os gyakoriságú (16). 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) (20).

Az epidemiológiai vizsgálatok eredményei szerint a méhnyakrák miatti halálozás jelentősen magasabb Budapesten, mint az országos átlag. Veszélyeztetett területnek számít még Miskolc, Szolnok, Debrecen, Szeged, Székesfehérvár, a Duna-Tisza köze és a Dunántúl egyes régiói is, mivel ezeken a területeken az átlagosnál jóval gyakoribb a méhnyakrákos megbetegedések miatti halálozások száma. Ugyanakkor a méhnyakrákos esetek száma Borsod és Szabolcs, valamint Bács-Kiskun és Csongrád megyékben a legalacsonyabb. Az országos átlaghoz viszonyítva jelentős föbblethalálozás csökkentése tehát kiemelt feladat mind a megelőzés, mind a gyógyítás számára. A HPV-kutatások során azt találtuk, hogy a HPV-pozitív nők férfi partnereinél a tü-

netmentes glans penis hámjában 52,4%-ban volt HPV-fertőzés kimutatható olyan típus-megoszlásban, mint amit a méhnyak hámjában is megfigyeltünk, igazolva a fertőzés eredetét. Igazoltuk, hogy a HPV-negatív és -pozitív fejnyaki laphámrákok elkülönítése prognosztikai jelentőségű. A HPV-pozitív verrucosus és basaloid laphámrákok kedvezőbb túlélési arányt mutatnak, mint a HPV-negatív típusos laphámcarcinomák.

Emlőrák-kutatások

A karcinogenezis folyamatát a tumorszuppresszor gének inaktiválása kíséri. A géninaktiválás epigenetikai úton is kialakulhat a gén-promoter régió hipermetilációjával. Meghatároztuk az emlődaganatok tumorszuppresszor génjeinek metilációs inaktiválását (BRCA1, APC), valamint a szerreiszitenciában szerepet játszó MGMT és hMLH1 epigenetikai inaktivációját. A vizsgálat-sorozat egyik alapvető célkitűzése annak eldöntése, hogy a metilációs markerek keringő daganatsejtek, illetve szérumban megjelenő tumor-DNS kimutatására is alkalmasak-e. A metilált gének analízisét primer emlődaganatokban, keringő daganatsejtekben és szérumban DNS-mintákon is elvégeztük. Az emlődaganatok epigenetikai vizsgálata alapján megbizonyosodott, hogy a daganatsejtek metilációs mintázatának meghatározása elősegítheti a daganatprogresszió nyomonkövetését, a terápia monitorizálását, a daganatok molekuláris stagingjét. A promoter régió hipermetilációja 100%-os biztonsággal kimutatható mind a tumorszövetben, mind a szérumban, eloszlása nem random, költséghatékony és gyors eljárás, ezért a hipermetilált DNS ideális tumormarkernek tekinthető.

Célunk az volt, hogy az emlődaganatok kialakulását és progresszióját kísérő genetikai utakat DNS-chip technológiával feltérképezzük, és ezáltal elősegítsük a daganatok molekuláris diagnózisát, prognózisát és az individuális terápiás terv kialakítását. A vizsgálat-sorozat lehetővé teszi, hogy a daganatokat a genetikai lenyomat alapján alcsoportokba soroljuk és új terápiás célpontokat azonosítsunk.

Az emlődaganatos minták génexpressziós mintázatának meghatározására az alábbi cDNS-chipeket használtuk 245 emlődaganatos betegből izolált RNS-minta felhasználásával: 1. Growth Factor Gene Array, 2. Tumor Metastasis Gene Array, 3. Angiogenesis Gene Array, 4. Cancer Drug Resistance & Metabolism Gene Array, 5. DNA Damage Signaling Pathways Gene Array.

Az általunk alkalmazott cDNS-chip-vizsgálatok alkalmasak a daganatok HER2-státusának és az ehhez társuló metasztáziskaskád-enzimek analízisére is. A vizsgálatok elősegíthetik új kombinációs terápiás eljárások kifejlesztését (kinázgátlók, antiangiogenetikus terápia).

Vizsgálataink szerint a HER2-pozitív és HER2-negatív emlődaganatok genetikai lenyomata jelentős mértékben különbözik egymástól, amely főleg a metasztázist elősegítő proteázok emelkedett szintjében, a transzportfehérjék fokozott ex-

pressziójában nyilvánul meg. Adataink alátámasztják és magyarázatul szolgálnak a HER2-pozitív és HER2-negatív emlődaganatok eltérő tumorbiológiai sajátosságára, és elősegíthetik az optimális terápiás terv kialakítását.

Vizsgálatainkban 65 taxánrezisztens és 165 szenzitív emlődaganatos mintából RNS-t és DNS-t izoláltunk. A Taxotere transzportjában szerepet játszó MDR1 génpolimorfizmust (exon 12 C1236T) SSCR és DNS-szekvencia-analízissel vizsgáltuk. Az MRP1-MRP5-, valamint HER2- és EGFR-expresszió mértékét cDNS-chip segítségével határoztuk meg. Vizsgálataink szerint a Taxotere-rezisztencia kialakulásához a transzportfehérjék polimorfizmusa (MDR1), a transzport gének közül az MDR1, MRP1 emelkedett expressziója, valamint az EGFR, HER2 gének overexpressziója járul hozzá. Az általunk végzett génpolimorfizmus- és cDNS-chip-vizsgálatok elősegítik a taxánrezisztencia mechanizmusának megismerését és a hatékonyabb kombinációs terápiás eljárások kifejlesztését.

Vastagbélrák-kutatások

A vastagbél-daganatok szűrését a Népegészségügyi Program kiemelten támogatja, és minden 50 év feletti nő és férfi részére ajánlja a szűrésben való részvételt. A szűrés a bélvérzés kimutatására alapozódik, amelyről azonban bebizonyosodott, hogy nem eléggé daganatspecifikus. Az Országos Onkológiai Intézet Központi Laboratóriumában olyan új immunkémiai módszert dolgoztunk ki, amely segítségével a vastagbél-daganatok jelenléte nagyobb biztonsággal, nagyobb gyakorisággal mutatható ki. Az új szűrési eljárás lényege az anti-hemoglobin és anti-albumin szérum együttes alkalmazása a széketminták analizésére, amely hatékonyságát 6805, 50 év feletti személy vizsgálatával ellenőriztük. A kettős immunkémiai fehérjekimutató alapján 30%-kal több vastagbél-daganat volt azonosítható, mint a bélvérzés kimutatásán alapuló módszerrel. Az eljárás szabaddalmi bejelentése megtörtént. Az új kettős immunkémiai szűrési módszer alkalmazásától a vastagbél-daganatok hatékonyabb szűrése és ezáltal a betegek gyógyulási esélyének javulása várható. A HNPCC típusú örökletes vastagbél-daganatok kialakulására hajlamosító hMLH1-, hMSH2-mutációk vizsgálatát 24 beteg esetében végeztük el. A vizsgálatok sorozat kiemelkedő eredménye 4 új, csak Magyarországon előforduló hMLH1-, illetve hMSH2-mutáció azonosítása. Vizsgálataink hozzájárulnak a magyarországi HNPCC-szindrómás betegek mutációs spektrumának meghatározásához, és ezáltal elősegítik ezen genetikai betegséget hordozó családtagok azonosítását (25).

A szerin-hidroximetil-transzferáz (SHMT) egy kulcsfontosságú folátanyagcsere-enzim. A vizsgált kontrollpopuláció SHMT1 C1420T genotípus-megoszlása nem tért el az ismert európai populációs eloszlástól. A vizsgált colorectalis daganatos (CRC) populáció SHMT1-genotípusfrekvenciái szignifikánsan eltérnek a kontroll populációtól, azonban ezen genotípus és a CRC-re való hajlam közötti

összefüggés még további vizsgálatot igényel. A timidilátszintáz (TS) mRNS két végén található génpolimorfizmusok vizsgálata és kombinált értékelése a CRC-s betegek esetében az adjuváns kezelésre adott terápiás válasz, a betegségmentes- és teljes túlélés predikcióját teszi lehetővé, és ezzel a rossz prognózisú esetekben az 5-fluorouracil-kezelés más gyógyszerrel (irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab) történő kiegészítésének szükségességét jelzi (1). A metiléntetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) C677T polimorfizmus meghatározása az 5-fluoropirimidinnel kezelt metasztatikus colorectalis daganatos betegek esetében prognosztikai értékkel bír (6). Ezen felül segítséget nyújthat a személyre szabott terápia megtervezésében; pl. a rosszabb prognózisú CC genotípusú betegek esetében a szekvenciális kemoterápia (első vonalban 5-FU + LV, második vonalban 5-FU + LV + Irinotecan/oxaliplatin alkalmazása), vagy ha egyéb kontraindikáció nincs, az első vonalbeli 5-FU + LV + Irinotecan majd 5-FU + LV + oxaliplatin kombináció javasolható. Genetikai vizsgálataink szerint az alacsony dihidropirimidin-dehidrogenáz- (DPD) aktivitás és/vagy IVS14+1G→A mutáció esetén fluoropirimidin-terápia alkalmazása tilos, helyette más gyógyszert (pl. irinotecan) kell alkalmazni.

Fej-nyaki daganatok

A fej-nyaki daganatok prognózisára, terápiás érzékenységük jellemzésére p16-, p53-, XPD-, EGFR-génpolimorfizmus, illetve a p16 és p53 gének mutációs analizisét végeztük el 152 tumoros szövetmintán, illetve 204 vérmintán felhasználásával. Megállapítottuk, hogy p53-mutáció vizsgálata fej-nyaki daganatokban előre jelzi a másodlagos daganatok és recidívák megjelenésének veszélyét. A fej-nyaki daganatok terápiás érzékenységének predikciójára meghatároztuk a CisPt-érzékenységben szerepet játszó XPD-polimorfizmust, a hMLH1 gén metilációs státusát, valamint az EGFR-expressziót szabályozó intron1 polimorfizmust. Vizsgálataink lényeges megállapítása az, hogy a terápiás érzékenységet szabályozó géninaktiváció gyakorisága különböző anatómiai lokalizációban megjelenő daganattípusokban egymástól eltérő. A CisPt-érzékenységet szabályozó XPD gén polimorfizmusa a garatdaganatokban a legmagasabb, amely fokozott szerérzékenységgel társulhat. Az EGFR-tirozinkináz-gátlókkal szembeni érzékenységet jelző EGFR-polimorfizmus a szájüregi daganatokban a legmagasabb, amely fokozott EGFR-expressziót és fokozott szerérzékenységet eredményezhet. Az általunk végzett polimorfizmus-vizsgálatok hozzájárulhatnak a fej-nyaki daganatos betegek individuális terápiás tervének kialakításához, és ezáltal a betegek gyógyulási esélye javulhat.

Gyermekek onkológia

A gyermekonkológiai program keretében az ALL molekuláris diagnosztikája 2004-ben sokat fejlődött, mert sikeresen alkalmaztuk a FISH módszert a kromoszomális transzlokációk azonosításá-

ra, és a leggyakoribb forma esetében a minimális reziduális betegség felderítésére alkalmas verzióját is kidolgoztuk és alkalmaztuk. A leukémiák gyógyszerérzékenységének meghatározására egyszerű in vitro MTT-tesztet használtunk (13).

174 neuroblastomás gyermek vizeletmintájának VMA-vizsgálata során kilenc esetben észleltünk magas VMA/kreatinin arányt, ami 5%-nak felel meg. A magas VMA/kreatinin arányt az alacsony kreatininérték okozta, ami a vizeletgyűjtés nem megfelelő voltából adódott (túlzott folyadékbevitel a gyűjtés előtt). Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy neuroblastomára utaló kórosan magas VMA-indexet egyik minta sem mutatott. Ez összhangban van a betegség alacsony incidenciájával (3). A neuroblastoma incidenciáját figyelembe véve 500 alatti esetszámnál még nem feltétlenül várható pozitív eset. Mégis hasznosnak ítéljük az elvégzett vizsgálatokat, mivel segítséget nyújtottak a gyermekkori vizeletgyűjtés problémáját megoldó random vizeletből való mérési technika kidolgozásában (4, 5).

Meghatároztuk a hazai egészséges gyermekpopulációra a VMA-index referenciatartományát, amely közel azonos a HPLC-s analízissel kapottal. A 20%-ban előforduló kóros leletek megerősítik a (kis)gyermekkori szűrő jellegű kvalitatív vizeletvizsgálatok jelentőségét. E vizsgálatok jelentősen javítanák az 1-3 éves korosztályban fellépő húgyúti fertőzések, egyéb vesebetegségek és a diabetes mellitus korai felismerését. Vizsgálataink szerint az N-myc génamplifikációt mutató neuroblastomás betegek túlélése valamivel kedvezőtlenebb volt, mint azoké a betegeké, akiknek a tumorában az N-myc nem volt amplifikált. Azoknak a betegnek a túlélése sokkal kedvezőbb volt, akiknek a tumora egy sejtpopulációból épült fel, mint azoké a betegeké, akiknek a tumora két vagy több aneuploid sejtpopulációt tartalmazott, vagyis globális genomális instabilitás állott fenn (18).

A B-sejtes non-Hodgkin-lymphomák diagnosztikája számára kidolgoztunk egy olcsó és gyors módszert a bcl-2-génátrendeződés mennyiségi és minőségi analízisére, valamint a molekuláris relapsus előrejelzésére és a minimális reziduális betegség kimutatására csontvelőben és nyirokcsomóban (23, 32).

A hazai tüdő-adenocarcinomák (melyek terápiajában az EGFR-tirozinkináz-gátlók kapnak szerepet) vizsgálatának tanulsága az, hogy az esetek felében abnormális EGFR-mintázat észlelhető, azonban az esetek csak mintegy 10%-ában van erős (fokozott) receptorexpresszió, és ezeknek is csak egy részében változik meg a mintázat (daganatos forma). Ez utóbbi jelenség arra utalhat, hogy amennyiben a receptorprotein expressziós szintje és mintázata összefügg a receptor fokozott és/vagy aberráns funkciójával, az esetek csak egy kis százalékában van ennek morfológiai jele.

Daganatprogresszió

A daganatprogresszióra vonatkozó kutatások 2004-ben számos új eredményt hoztak. Korábbi vizsgálataink a humán melanomákban ún. illegitim throm-

bocytaintegrin-expressziót jeleztek. A gén szekvenciájának analízise az extracelluláris doménben mutációt jelzett, aminek következménye konstitutív aktiválódás lehet, és hasonló hatással járt a humán melanoma trombocytaintegrin-génnel történő transzfekciója is. A fokozott integrinfunkció következményeként a daganatsejtek ún. angiogén fenotípusa felerősödött, amiért számos endotél-gén aktivizálódása volt felelőssé tehető. Ennek a sajátos jelátviteli pályának kulcseleme az ún. $\beta 3$ -endonexin lehet (8). A melanoma angiogén fenotípusának változásával összefüggésben in vivo jobban nőtt a tumor és fokozódott a májjáttétképzés hatékonysága is. Korábbi genomikai vizsgálataink alapján sebészeti melanoma-mintákban sikerrel teszteltük három protein melanoma-specifikus expresszióját (Cyclin E1, ryanodinreceptor-2 és cannabiodreceptor-1), melyek hasznosíthatók lennének a naevus/melanoma kérdések tisztázásakor.

Genomikai vizsgálataink során spontán metasztázis-modelljeinkben több száz humán melanoma-metasztázisgént azonosítottunk, és ettől függetlenül sikerült azonosítani a megfelelő, ún. metasztatikus stroma-ujljenyomatot is (21, 22). Glotikus rákok esetében is sikerült meghatározni egy metasztázisgén-ujljenyomatot, aminek érdekessége az volt, hogy a különböző anatómai lokalizációkban eltérőnek bizonyult. Fontos megfigyelésünk, hogy a laryngealis tumorok ebből a szempontból sokoldalúbbak (17 gén), mint a hypopharyngealisok (4 gén) (29).

Kísérleti terapiák

Kísérleti eredményeink szerint az 5-FU citotoxikus hatását az EUdR-nal potenciózni lehet (19). A gyógyszerkombináció, a korábbiakban már megállapított TS- és DPD-expresszió gátlása mellett fokozta a daganatsejtek G2/M-átmenetben való felhalmozódását, a timidin beépülését a DNS-be, és az apoptózis kialakulását, valamint a p53-expressziót (12, 14).

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.

Preklinikai vizsgálatainkban több új megközelítést teszteltünk a progresszió megakadályozására. Az ektópiás trombocytaintegrin elleni antitest (PAC1) tirozinkaskád-blokkon keresztül gátolja a melanomasejtek proliferációját és áttétképzését. Az emberi melanomákban talált Ca-csatornák terápiai célpontként használhatók, mert mind a ryanodinreceptor-blokkolók, mind pedig a klasszikus Ca-csatorna-blokkolók igen hatékonyak in vitro a sejtproliferáció-gátlás szempontjából. Fény derült arra is, hogy a human me-

lanoma EGF-receptora is szolgálhat targetként, mert több kinázgátló is képes proliferációt és migrációt blokkolni és apoptózist előidézni in vitro. Az ECM gélbe történő tumormigráció modellezésére bevezetett in vitro vizsgálati módszer a daganat elleni gyógyszerkutatás újabb lehetőségét tárta fel. Ezzel a módszerrel egyidőben állapítható meg a teszt-vegyületek sejtproliferációra és migrációra irányuló hatása. Megállapítottuk, hogy a viszonylag szelektíven a tumorsejt-migrációt gátló borrelidin az ECM irányította jelátvitelt és a fehérjeszintézis szabályozó rendszerét módosítja (28). Az erythropoetin kemoterápia-potenciáló hatását human colorectalis carcinoma modellben is igazolni tudtuk.

A Konzorcium 2004-es publikációi

- Adleff V, Hitre E, Köves I, et al. Heterozygote advantage for thymidylate synthase polymorphism in colorectal cancer: a Hungarian case-control study. *Int J Cancer* 108:852-856, 2004
- Antoniou AC, Pharoah PDP, Narod S, 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)
- Árvai K, Tóth J, Németh T, et al. Csecsemőkori nyaki lokalizációjú neuroblastoma. *Magyar Onkológia* 48:89-95, 2004
- Bárdi E, Bobok I, Oláh VA, et al. Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr Nephrol* 19:1145-1147, 2004
- Bárdi E, Oláh VA, Bartyik K, et al. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 43:668-673, 2004
- Budai B, Hitre E, Adleff V, et al. A metiléntetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) C677T polimorfizmus klinikai jelentősége a metasztatikus colorectalis daganatok 5-fluoropirimidin alapú kezelésében. *Magyar Onkológia* 48:253-257, 2004
- Dobos J, Timár J, Bocsi J, et al. In vitro and in vivo anti-tumor effect of 2-methoxyestradiol on human melanoma. *Int J Cancer* 112:771-776, 2004
- Döme B, Rásó E, Dobos J, et al. Parallel expression of $\alpha 1 \text{Ib} \beta 3$ and $\alpha \text{v} \beta 3$ integrins in human melanoma cells upregulates bFGF expression and promotes their angiogenic phenotype. *Int J Cancer* 2005 (közlés alatt)
- Forster-Horváth C, Döme B, Paku S, et al. Loss of vascular adhesion protein-1 expression in intratumoral microvessels of human skin melanoma. *Melanoma Res* 14:135-140, 2004
- Forster-Horváth C, Mészáros L, Rásó E, et al. Expression of CD44v3 protein in human endothelial cells in vitro and in tumoral microvessels in vivo. *Microvasc Res* 68:110-118, 2004
- Gundy S, Babosa M, Baki M, Bodrogi I. Increased predisposition to cancer in brothers and offspring of testicular tumor patients. *Pathol Oncol Res* 10:197-203, 2004
- Katona Cs, Timár F, Oláh J, et al. Az 5-fluorouracil (5-FU) hatékonyságának fokozása. Az 5-FU és 5-etil-2'-dezoxiuridin kombináció hatásában szerepet játszó molekuláris mechanizmusok. *Magyar Onkológia* 48:243-251, 2004
- Kiss C, Benkő I, Kovács P. Leukemic cells and the cytokine patchwork. *Pediatr Blood Cancer* 42:113-121, 2004
- Kralóvanszky J. A kolorektális rákok gyógyszeres terápiájának hatékonyságát meghatározó tényezők. *MOTESZ Magazin* 22:15-23, 2004
- Ladányi A, Somlai B, Gilde K, et al. T-cell activation marker expression on tumor-infiltrating lymphocytes as prognostic factor in cutaneous malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 10:521-530, 2004
- Looijenga LHJ, de Leeuw H, van Oorschot M, et al. Stem cell factor receptor (c-KIT) codon 816 mutations predict development of bilateral testicular germ cell tumors. *Cancer Res* 63:7674-7678, 2003
- Lőrincz T, Timár J, Szendrői M. Alterations of microvascular density in bone metastases of adenocarcinomas. *Pathol Oncol Res* 10:149-153, 2004
- Melegh Z, Csernák E, Tóth E, et al. DNA content heterogeneity by image cytometry in neuroblastoma and its potential significance. *Virchows Arch* (közlésre elfogadva)
- Ötvös L, Jeney A, Kralóvanszky J, Veres Z. Drug development based on pharmacokinetic investigation of pyrimidine nucleosides. In: *Monoamine Oxidase Inhibitors and their Role in Neurotransmission* (Drug Development). Eds: Török TL, Klebovich I. *Medicina* 2004, pp 231-250
- Rapley EA, Hockley S, Warren W, et al. Somatic mutations of KIT in familial testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 90:2397-2401, 2004
- Rásó E, Döme B, Somlai B, et al. Molecular identification, localization and function of platelet-type 12-lipoxygenase in human melanoma progression, under experimental and clinical conditions. *Melanoma Res* 14:245-250, 2004
- Rásó E, Mészáros L, Albini A, Timár J. A WT1 expressing metastatic human Kaposi sarcoma xenograft model. *Pathol Oncol Res* 10:22-25, 2004
- Schneider T, Tóth E, Molnár Zs, et al. Primer mediasztinális nagy B-sejtes lymphomák kezelése. *Orvosi Hetilap* 145:2531-2537, 2004
- Szántó I, Szentirmay Z, Banai J, et al. A nyelőcső lap-hámsejtes papillomája. Klinikai és patológiai tapasztalataink 155 beteg 172 papillomája kapcsán. *Orvosi Hetilap* (közlésre elfogadva)
- Szentirmay Z, Csuka O. A vastagbélrák molekuláris patológiája. In: *A vastagbélrák megelőzése és szűrése*. Ed. Tulassay T. Springer Hungária 2004, pp 19-54
- Szentirmay Z, Pólus K, Tamás L, et al. Human papillomavirus in head and neck cancer: clinicopathological correlates. *Cancer Metast Rev* 24:17-32, 2005
- Szentirmay Z. Korszerű daganatpatológiai diagnosztika. *Háziorv Továbbképző Szemle* 9:E15-24, 2004
- Tevyashova A, Sztaricskay F, Batta G, et al. Formation of aquaric acid amides of anthracycline antibiotics. Synthesis and cytotoxic properties. *Bioorg Med Chem Lett* 14:4783-4789, 2004
- Timár J, Csuka O, Remenár É, et al. Progression of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Metast Rev* 24:105-125, 2005
- Timár J, Mészáros L, Orosz Z, et al. WT1 expression in angiogenic tumors of the skin. *Histopathology* 2005 (elfogadva)
- Timár J, Udvarhelyi N, Bánfalvi T, et al. Accuracy of the determination of S100B protein expression in malignant melanoma using polyclonal or monoclonal antibodies. *Histopathology* 44:180-184, 2004
- Tóth E, Schneider T, Melegh Zs, et al. Follicularis lymphomák komplex diagnosztikája. *Magyar Onkológia* (közlésre elfogadva)