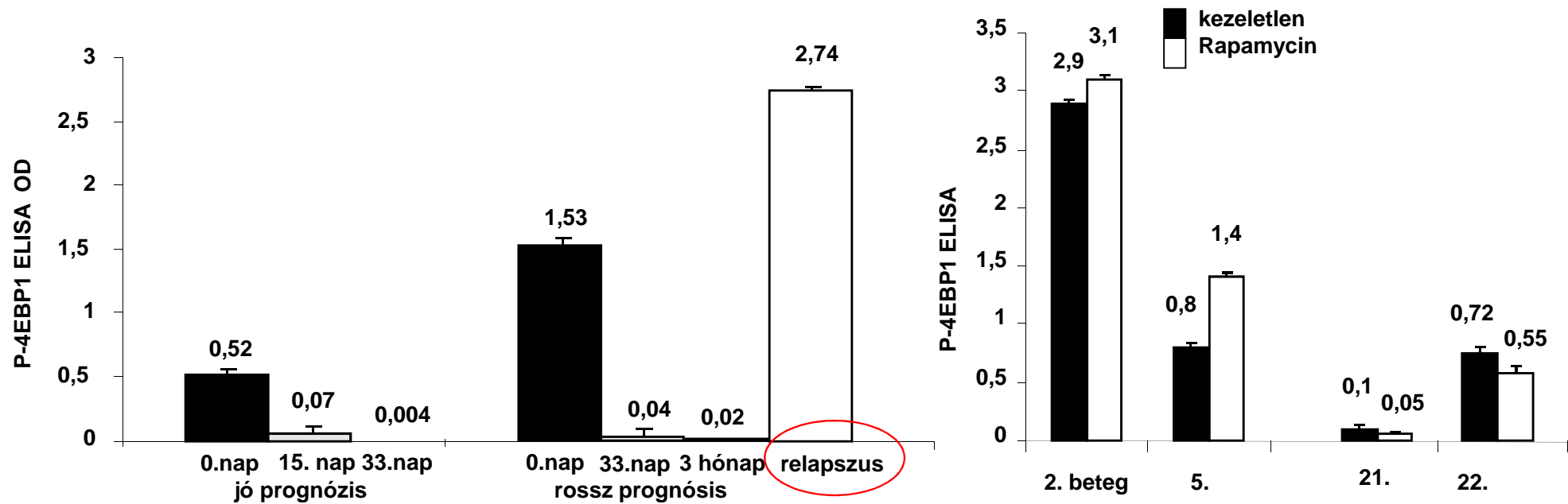




# mTORC1 and C2 komplexhez köthető aktivitás különbségek és ennek jelentősége humán lymphomákban és leukémiákban

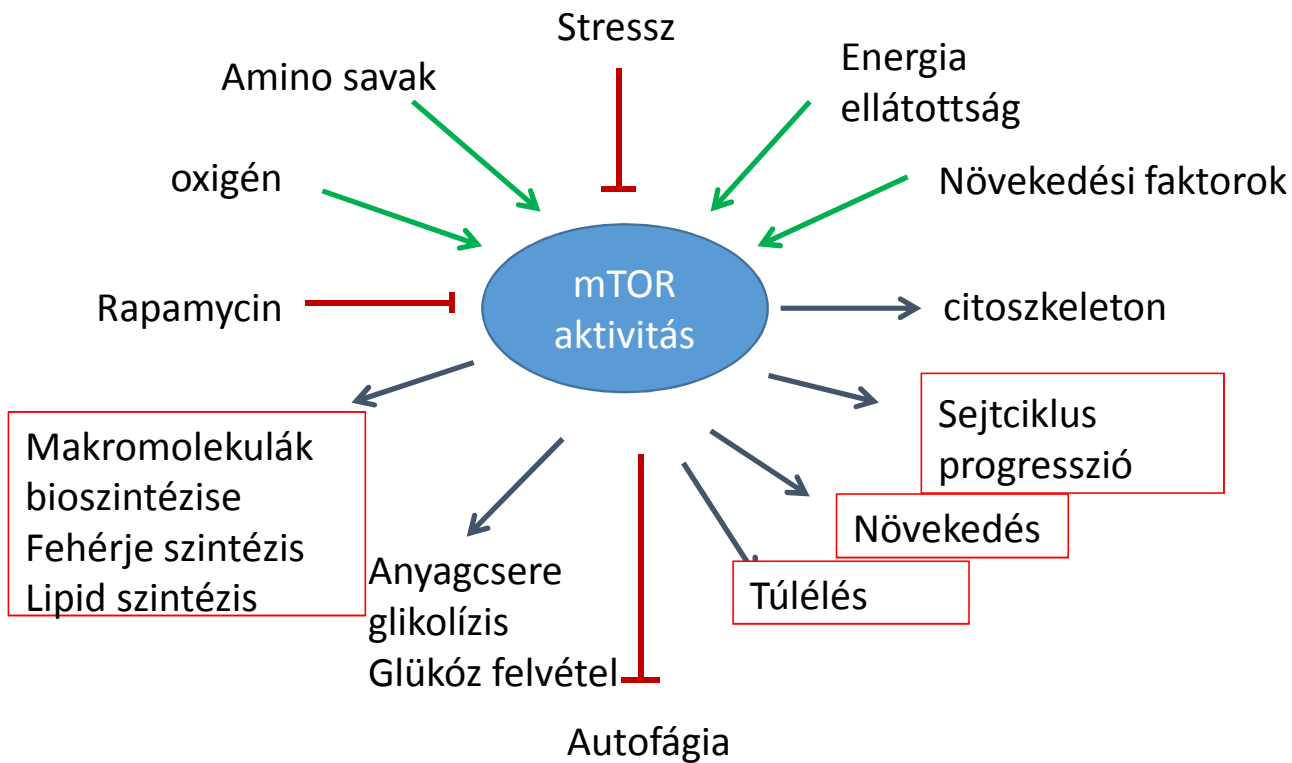
Sebestyén A, Márk Á, Nagy N, Hajdu M, Csóka M\*, Sticz T, Barna G,  
Nemes K\*, Váradi Zs\*, Kopper L

Semmelweis Egyetem I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet és II. Gyerekklinika

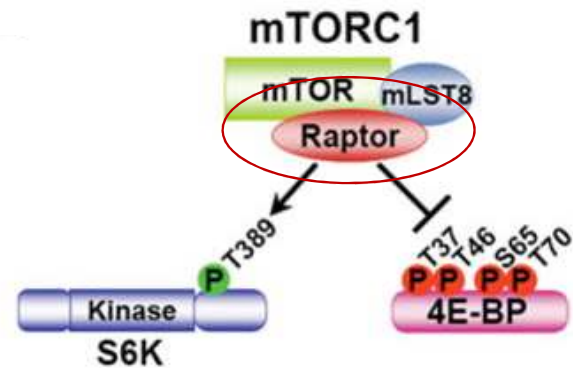
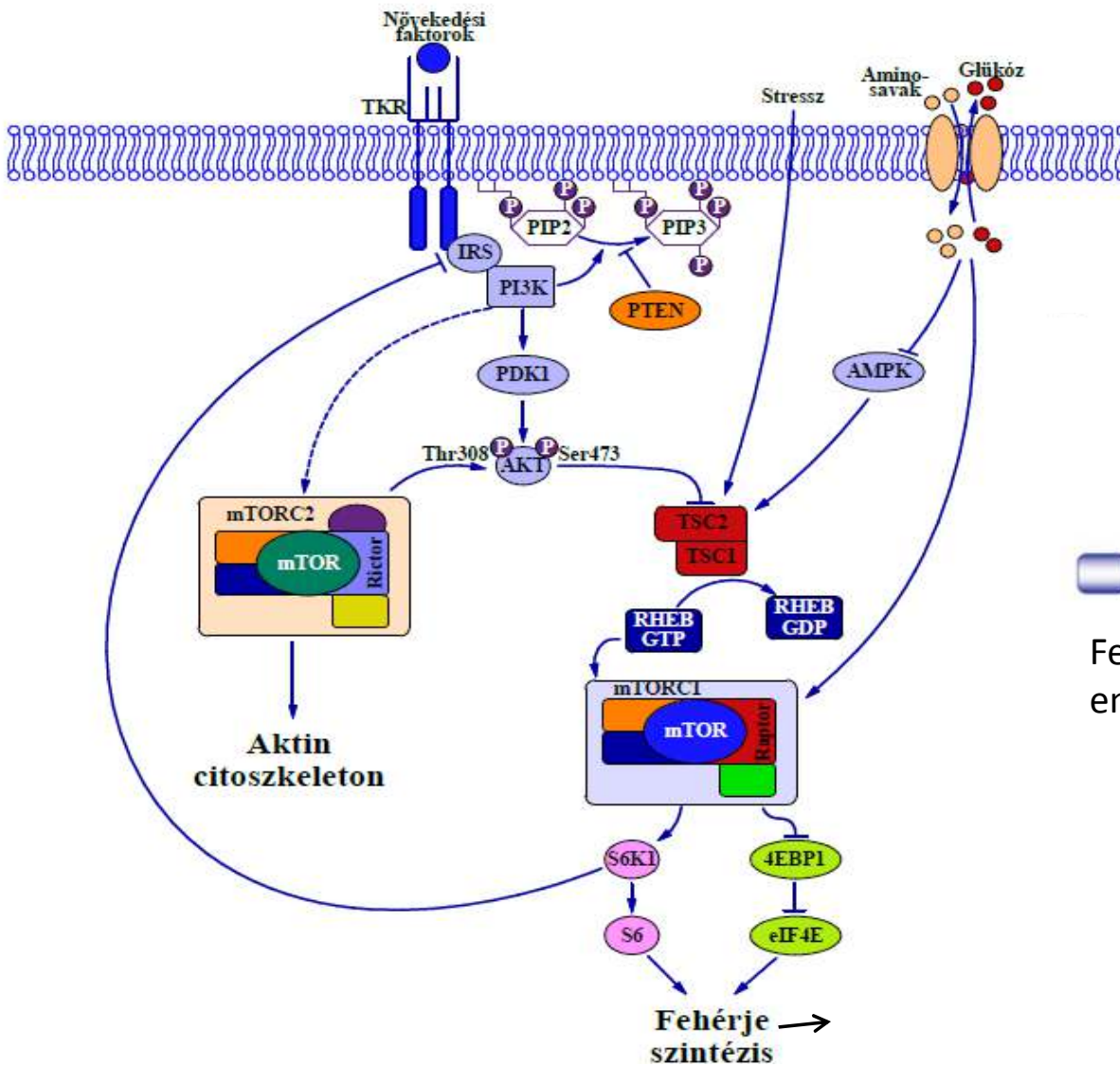


ALL sejtek magas mTOR aktivitás, bizonyos érték felett várható rossz prognózis, Még itt a C1/C2 aktivitás arányokat nem tudjuk, most kezdjük a vizsgálatokat, de az *in vitro short term rapamycin érzékenység*ben talált különbségek utalnak rá, hogy egyedi különbségeket mutathat és a rossz prognózisú betegek esetében az esetleges jövőbeni inhibitor alkalmazások előtt mindenképp érdekes szempont lehet ennek megállapítása

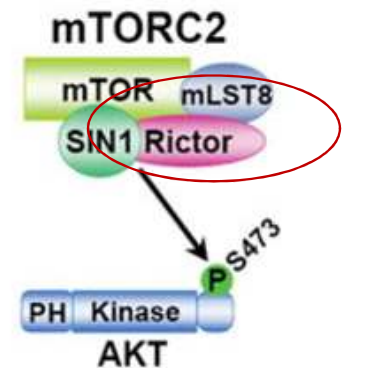
## mTOR – mammalian target of rapamycin



- mTOR jelút elemeit érintő mutációk (PI3K, RHEB, AKT1,2,3 –aktiváló mutáció; PTEN-inaktiváló mutáció).
- A humán rosszindulatú daganatok mintegy 50%-ában konstitutívan aktivált az mTOR jelút.
- Hematológiai malignitásokban leírt magas mTOR aktivitás
  - **AML** (háttérében RTK és N-RAS, K-RAS mutációk) -Levis et al 2003, Ahmad et al 2011
  - **CML, B-ALL** (BCR-ABL fúziós fehérje áll a háttérében)-Kharas 2005
  - **MM**-ben fokozott AKT aktivitás - Pene et al 2002
- **Köpenysejtes lymphomák** és veserákok esetén az mTOR gátlás már a klinikai gyakorlat része



Fehérje, lipid szintézis, autofágia, energiaháztartás, anyagcsere



citoszkeleton túlélés/anyagcsere

Cél: **Lymphomák, bizonyos leukémiák mTOR aktivitásának karakterizálása**  
mTOR aktivitás  
két komplex mennyiségének, aktivitásának  
mTOR inhibitor érzékenység meghatározása

Vizsgálati lehetőségek – Módszerek:

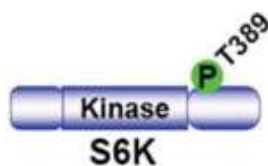
fehérje szinten: **szöveti minták v. vér, csontvelő** - IHC, TMA, ELISA, Western blot  
**primer leukémia sejtek, ly-le sejtvonalak** kezelése mTORI-okkal in vitro, in vivo

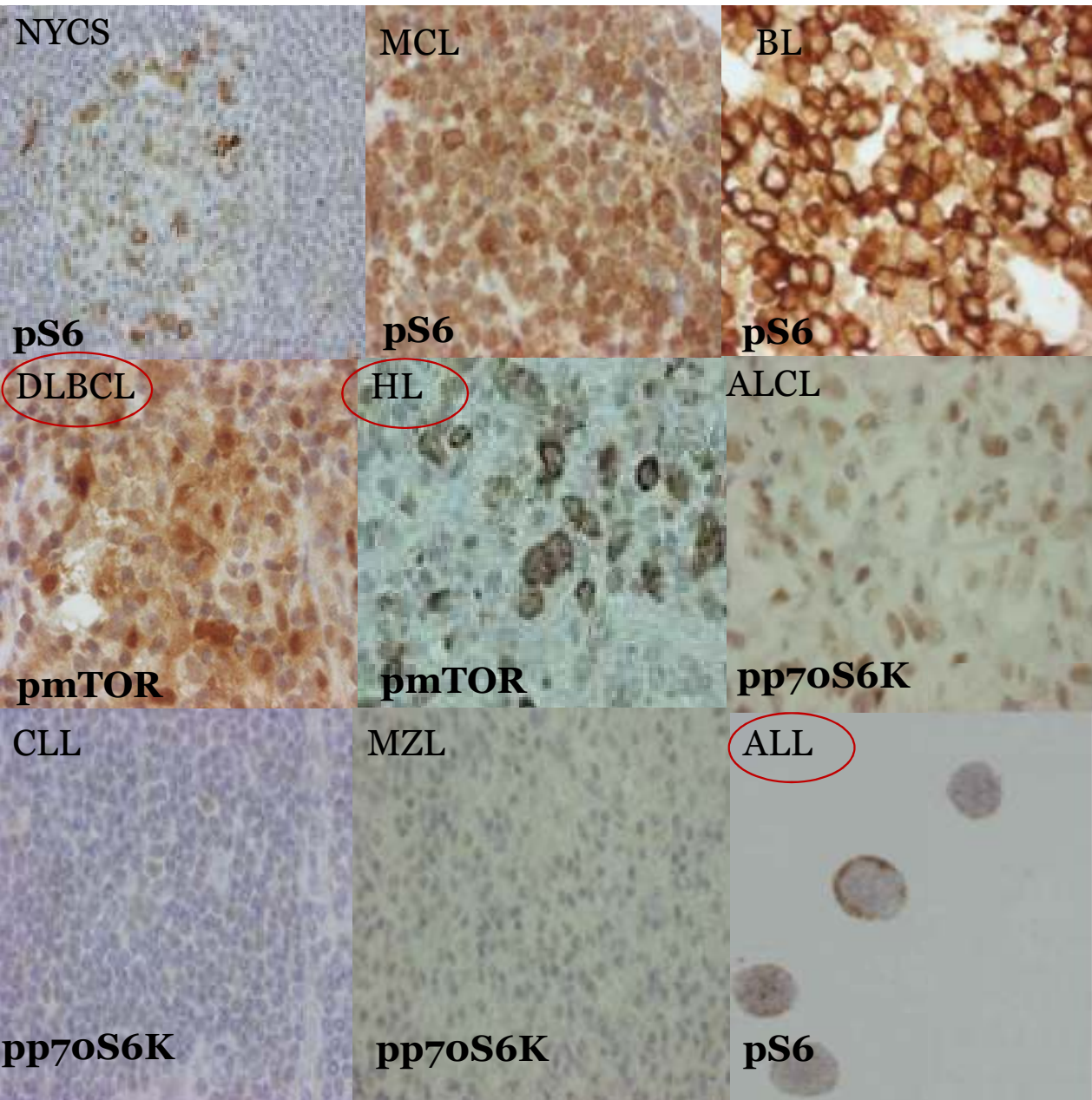
Lymphoma TMA 100 esettel  
DLBCL 80 eset  
HL 80 eset  
50 gyerekkori ALL

primer ALL sejtek  
Sejtvonalak (DLBCL és HL is)  
Lymphoma xenograftok (DLBCL, HL és BL)

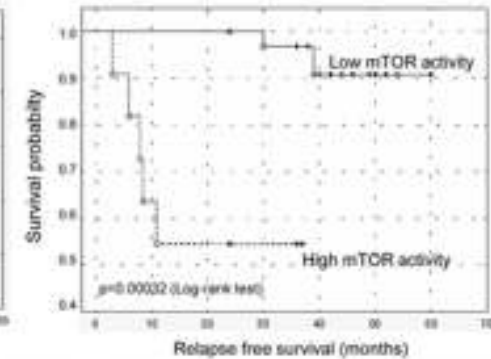
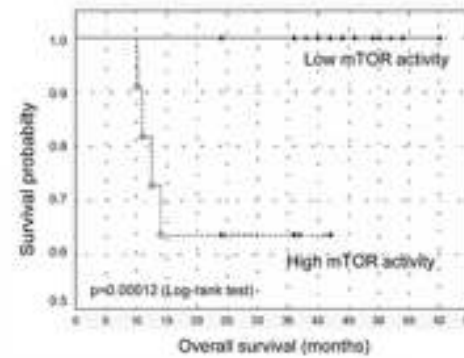
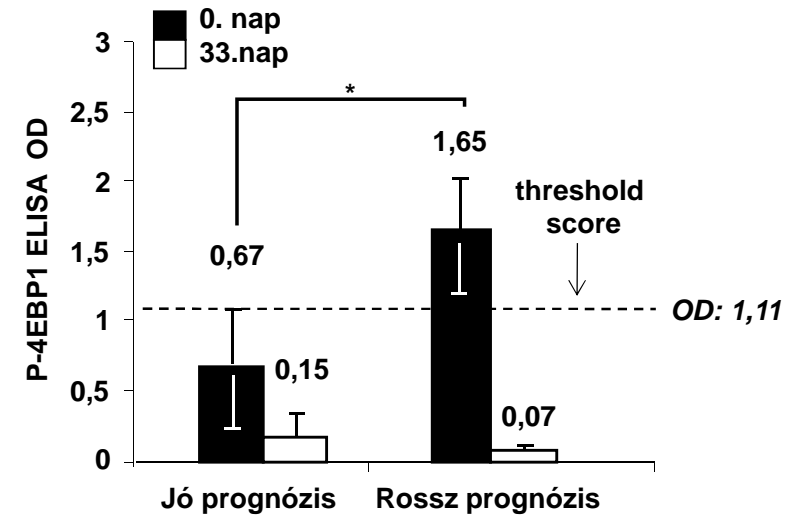
Rapamycin (C1)  
NVP-BEZ235 (dual-mTORC1 és PI3K gátlás)  
PP232 (C1 és C2 gátló)

proliferáció, apoptózis vizsgálat  
xenograft tumor növekedésének vizsgálata

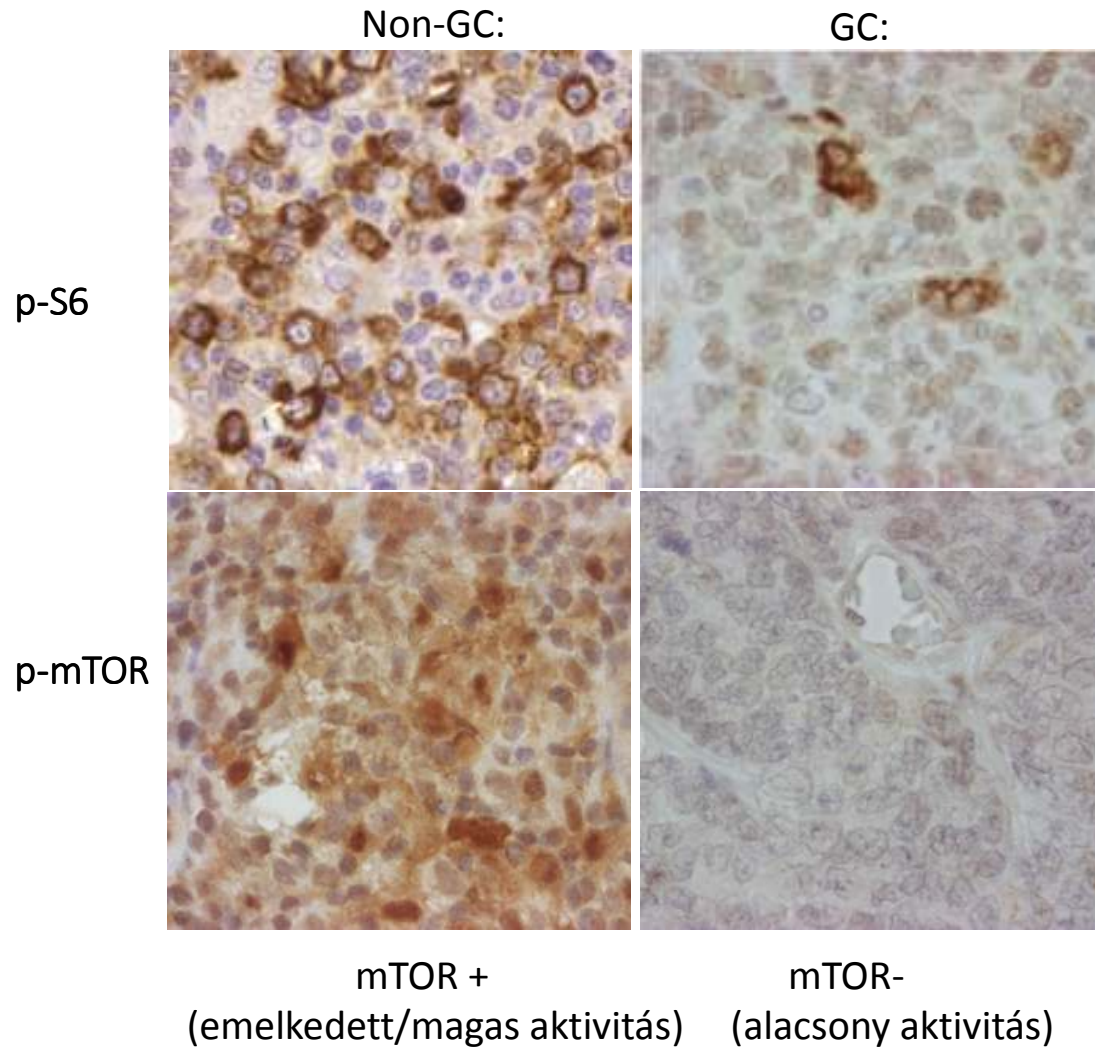




### Gyermekekori ALL minták vizsgálata (>40 eset)



# Diffúz nagy B sejt lymphomák vizsgálata



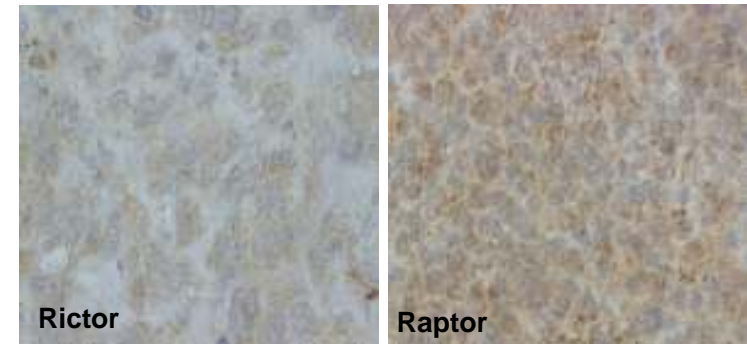
68 eset (50 nonGC, 18 GC)

Karakterizálás

Han, Tally, Choi

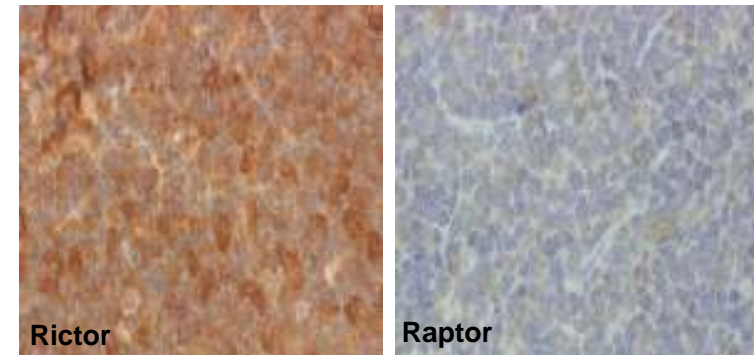
A non-GC esetek 80%-ában magas mTOR aktivitást, a GC altípus alacsony mTOR aktivitást mutatott.

mTOR+ non-GC Rictor overexpresszió nélkül

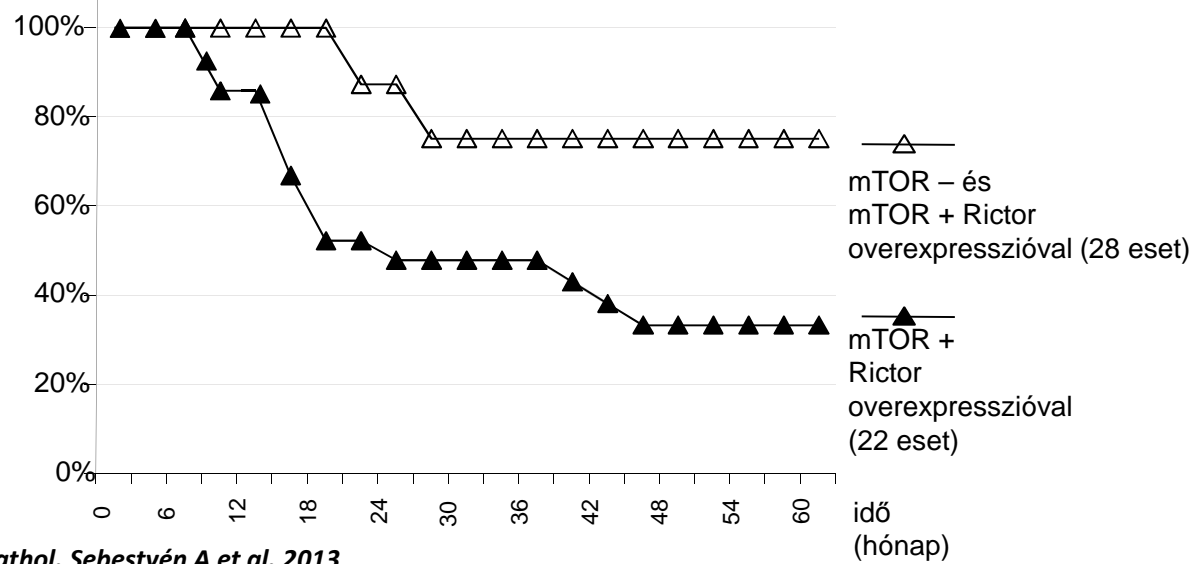
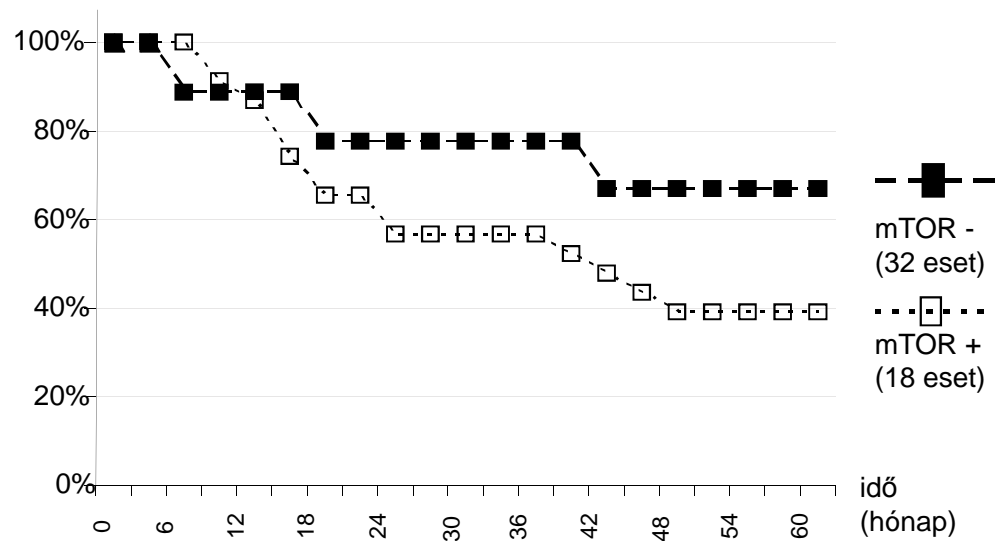


mTORC1 !!

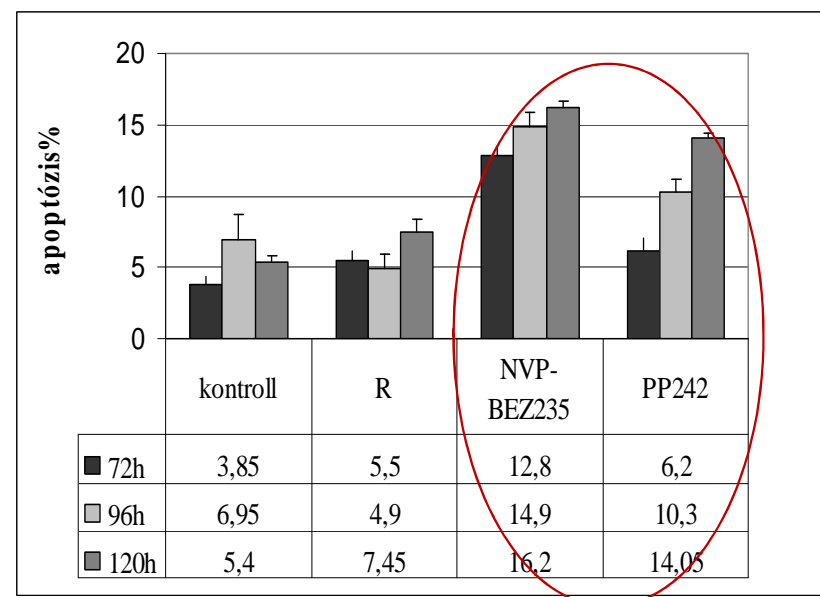
mTOR+ non-GC Rictor overexpresszióval



mTORC2 !!

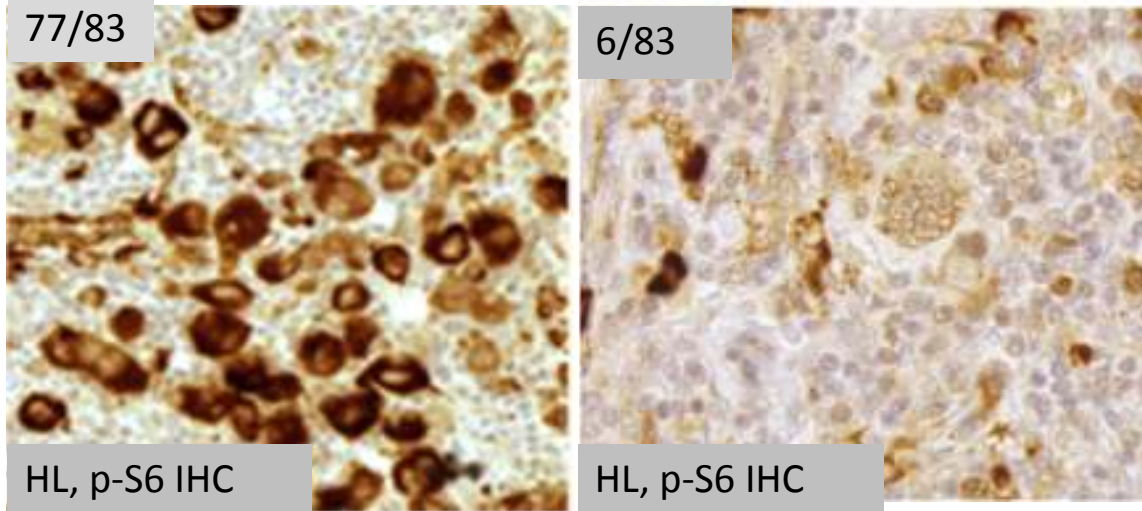


### BHD1 – DLBCL sejtvonal mTOR inhibitor érzékenység vizsgálata in vitro

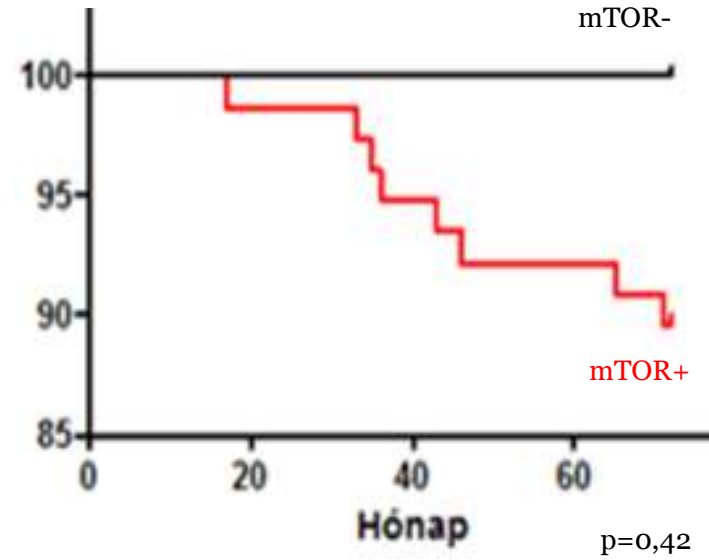




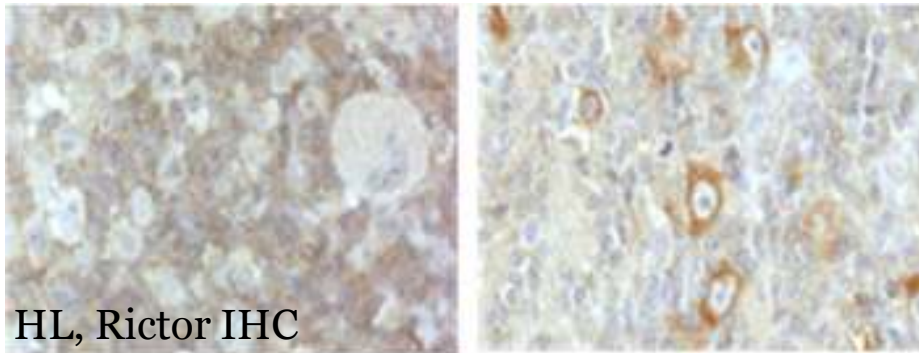
- A Hodgkin lymphomák 92%-a magas mTOR aktivitást mutatott



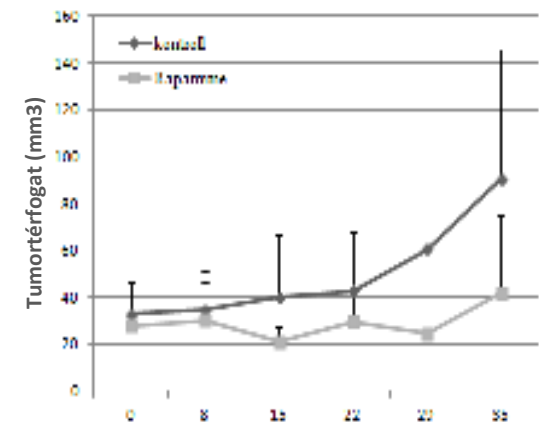
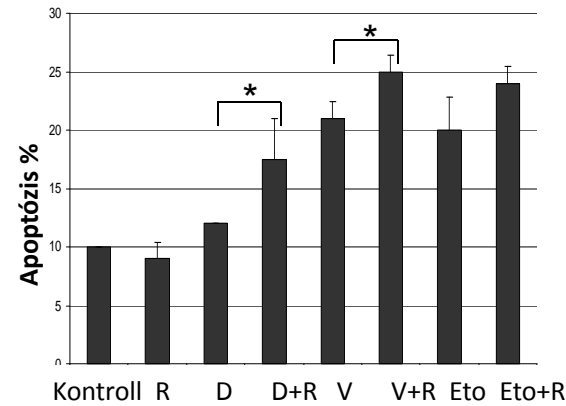
Vizsgálatba bevont betegek túlélése (%)



Csak 1 esetben tudtunk Rictor overexpressziót kimutatni, ami arra utal, hogy az mTORC2 komplex expressziója aHL-ekre nem jellemző



KMH2- HL sejtvonal, xenograft mTORI érzékenysége



Igazoltuk

**mTORC2 komplex** elemeinek overexpressziója,  
aktivitása → **rosszabb prognózis**

mTOR aktivitás emelkedés lehet terápiás  
célpont nemcsak köpenysejtes lymphómában,  
hanem

**nonGC-DLBCL-ek** (mTORC1 v. **mTORC2**)

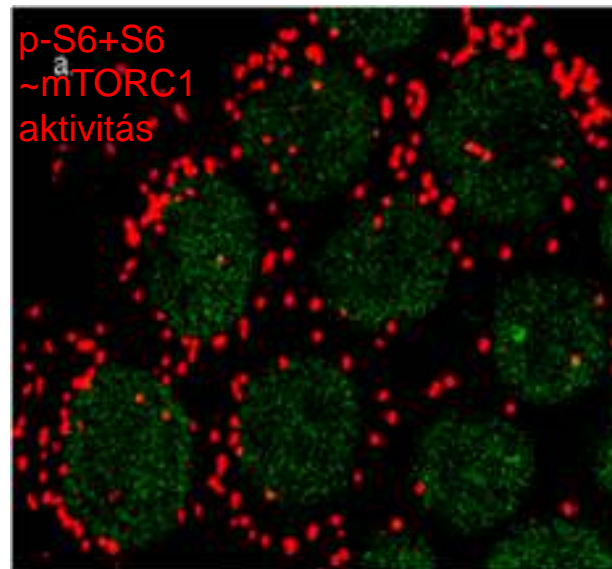
**HL-ek** (mTORC1)

és **ALL-ek** esetében is,

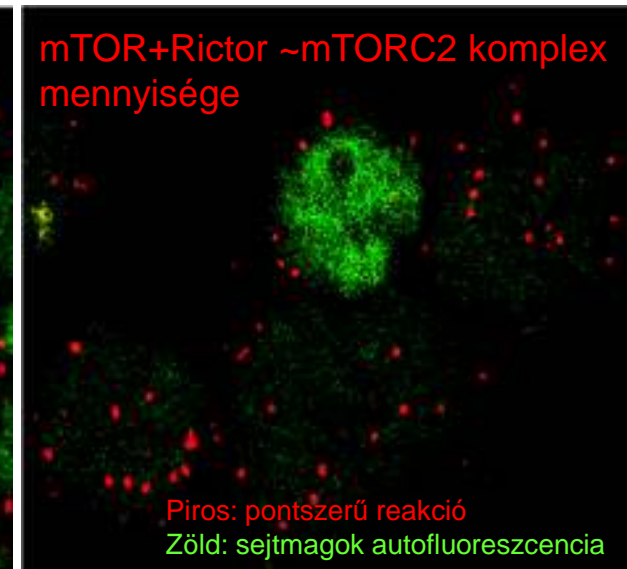
Ehhez szükséges igazolni a **magas mTOR aktivitást**,  
illetve vizsgálni a **két komplex mennyiségét**

(mTORC1 inhibitorok már egyre könnyebben  
elérhetőek, de...

Jönnek az újgenerációs inhibitorok)

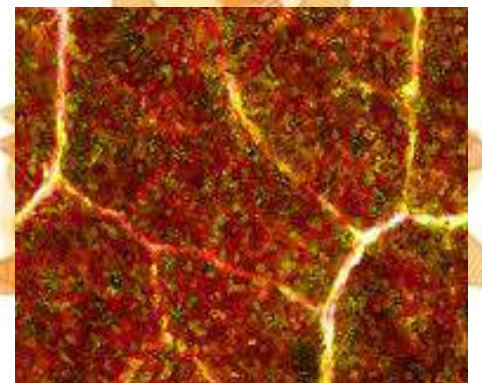
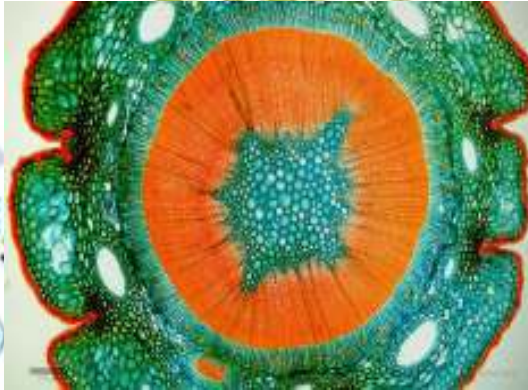
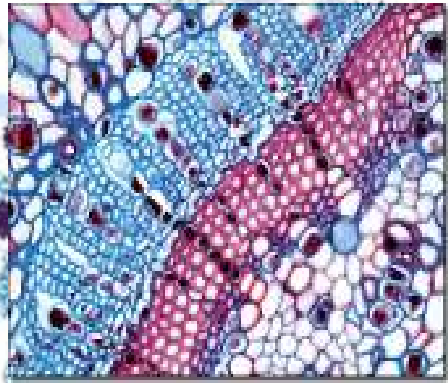


BHD1 sejtvonala (DLBCL)



DEV sejtvonala (HL)

Könnyebb IHC alapú megállapításához lehetőség talán lesz!! - Duolink



KÖSZÖNÖM

I .Patológia Intézetben kollégáimnak!

Hemato-onkológus klinikusoknak!