

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József

Doktori Program vezetője: Dr. Verzár Zsófia

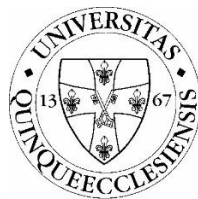
Farmakogenomikai biomarkerek alkalmazása a precíziós orvoslás során

dr. Várnai Réka

Doktori (Ph.D.) téziszfüzet

Témavezető: Prof. Dr. Balogh Sándor

Társtémavezető: Dr. Sipeky Csilla



Pécs

2020.

Tartalomjegyzék

I. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
II. BEVEZETÉS	4
III. CÉLKITŰZÉSEK	5
IV. A TÉZIS ÁTTEKINTÉSE	7
V. A TÉZIS ÚJ EREDMÉNYEI	8
<i>Az 1. cikk új megállapításai:</i>	8
<i>A 2. cikk új megállapításai:</i>	11
<i>A 3. cikk új megállapításai:</i>	13
<i>A 4. publikáció megállapításai:</i>	14
VI. ÖSSZEFOGLALÁS	15
VII. PUBLIKÁCIÓS LISTA	19
Tudományos mérőszámok	19
A tézis alapjául szolgáló cikkek.....	19
A tézishoz kapcsolódó konferencia megjelenések	20
Díj.....	20
További cikkek	21
VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	22

I. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AE: alkalmazási előiratok

EMA: Európai Gyógyszerügynökség

FDA: Élelmiszer- és Gyógyszerügynökség

OGYÉI: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

PARPi: poli ADP-ribóz polimeráz inhibitor

USA: Amerikai Egyesült Államok

II. BEVEZETÉS

A farmakogenomika tudományág a gyógyszeres kezelések hatékonyságának fokozása mellett a gyógyszerek toxicitásának csökkentését célozza meg azáltal, hogy az emberek közötti genetikai különbségek alapján megkülönbözteti a gyógyszerre reagáló és nem-reagáló betegeket. A farmakogenomikai eredmények így a precíziós orvoslás elterjedését támogatják. A tudományos eredmények ellenére azonban a gyógyszerek törzskönyvezését felügyelő hivatalos szervek számos kihívással szembesülnek, amikor a farmakogenomikai eredmények alkalmazási előiratokban (AE) történő megjelenítésének kérdése merül fel. Így, bár a farmakogenomikai biomarkerekkel kapcsolatos tudományos ismereteink fokozatosan bővülnek, azok klinikai gyakorlatban történő alkalmazása számos esetben késlekedik.

Kutatómunkám során először a gyakorló orvosok elsődleges farmakogenomikai biomarker információs forrásait vizsgáltam: az Európai Unió Európai Gyógyszerügynökség (EMA), a magyar Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) és az Amerikai Egyesült Államok (USA) Élelmiszer- és Gyógyszerügynökség (FDA) adatbázisaiban található AE-ban fellelhető farmakogenomikai adatokat hasonlítottam össze. Ezt követően felmértem a farmakogenomika lehetséges szerepét a klinikai döntéshozatalban.

Az első vizsgálatból levont következtetés alapján, miszerint a farmakogenomikai biomarkerek fő alkalmazási területe az onkológia, a prosztatadaganat kezelése során alkalmazható farmakogenomikai biomarkerek felhasználási lehetőségeit tanulmányoztam. A prosztatatarák a férfiak második leggyakrabban előforduló daganat típusa, mely a nyugati világban élő férfiak egyik vezető halál oka. Második lépésként a metasztatizáló kasztráció-rezisztens prosztatadaganat standard docetaxel-kemoterápiájában esetlegesen szerepet játszó farmakogenomikai biomarkereket értékeltem.

Mivel a metasztatikus kasztráció-rezisztens prosztatatarák terápiájában új hatóanyagok bevezetése várható a közeljövőben, harmadik lépésként a prosztatadaganat kezelését célzó poli ADP-ribóz polimeráz inhibitor (PARPi) farmakogenomikai biomarkereit vizsgáltam.

Végül felhívom a figyelmet a „folyékony biopszia” innovatív technikájára, mely a biomarker kimutatás és így a precíziós orvoslás jövőbeni módszere lehet az onkológiai kezelések során.

III. CÉLKITŰZÉSEK

A disszertáció célja a farmakogenomikai biomarkerek mindennapi klinikai gyakorlatban történő felhasználási lehetőségeinek bemutatása a gyógyszerek AE-ban szereplő információk alapján; továbbá a farmakogenomika jelenlegi helyzetének és jövőbeli alkalmazási lehetőségeinek ismertetése prosztata daganatok esetében.

Kutatómunkám során a következő kutatási kérdéseket fogalmaztam meg:

1. Van-e különbség az USA-ban és a Magyarországon törzskönyvezett gyógyszerek AE-ban található farmakogenomikai biomarker információkban?

1.a 2019-ben milyen farmakogenomikai biomarkereket tartalmaztak a magyar és az amerikai AE?

1.b Megfigyelhető-e bármilyen időbeni változás farmakogenomikai biomarkerek esetében a magyar és az amerikai AE-ban fix követéssel (26 hónap)?

1.c A farmakogenomikai biomarkerek felhasználási területe megegyezik-e a magyar és az amerikai AE-ban?

1.d A magyar AE alapján milyen akadályai lehetnek a farmakogenomikai eredmények mindennapi gyakorlatban történő alkalmazásának?

1.e. Mit javaslok a gyakorló orvosok számára a farmakogenomikai eredmények mindennapi felhasználása érdekében?

2. Mi a farmakogenomikai biomarkerek szerepe a prosztata daganatok docetaxel kezelése során?

2.a Mely öröklött farmakogenomikai tényezők játszhatnak szerepet a prosztata daganatok docetaxel monoterápiájában, illetve kombinált kezelésében a tudományos kutatások szerint?

2.b Milyen típusú farmakogenomikai biomarkerek szerepelnek a prosztata daganatok docetaxel kezelését célzó klinikai vizsgálatokban?

2.c Szerepel-e a prosztata daganatok terápiás protokolljaiban farmakogenomikai biomarker?

2.d Mivel segíthetjük elő a farmakogenomikai módszerek elterjedését a prosztata daganatok kezelése során?

3. Mely lehetséges genetikai biomarkerek azonosíthatók be PARPi hatóanyagok prosztata daganatokra kifejtett hatását elemző klinikai vizsgálatokban?

3.a Lehetséges-e farmakogenomikai biomarkerek segítségével megfelelő betegcsoportot kiválasztani a prosztata daganatos betegek célzott PARPi terápiájára?

3.b Mely klinikai végpontokat befolyásolják farmakogenomikai biomarkerek a prosztata daganatokkal kapcsolatos klinikai vizsgálatok szerint?

3.c Mely génmutációk befolyásolják ezeket a klinikai végpontokat?

3.d Mik a jövőbeni ajánlásaink a farmakogenomikai biomarkerek lehetőségeinek kiaknázására a prosztata daganatok kezelése során?

4. Milyen lehetőségeket rejt a vérben keringő sejtmentes DNS kimutatása és elemzése daganatos betegek esetében?

IV. A TÉZIS ÁTTEKINTÉSE

Az **1. cikkben** az USA-ban és a magyar AE-ban található farmakogenomikai biomarkereket hasonlítottam össze. A vizsgálatot 2017-ben és 2019-ben is elvégeztem, mely lehetővé tette az adattartalom időbeli változásának követését. Ez a tanulmány *az orvosi gyakorlatban használt, fő farmakogenomikai biomarker adatbázisban rejlő lehetőségeket foglalja össze, illetve meghatározza a fejlesztési irányokat*. A cikk az 1. pontban megfogalmazott kutatási kérdésekre válaszol.

A **2. cikkben** 2006 és 2018 között megjelent tanulmányokat összegzek, melyek öröklött farmakogenomikai biomarkerek hatását vizsgálták a prosztatadaganatok docetaxel terápiája során. Ugyanígy áttekintettem a ClinicalTrials.gov és az Európai Unió nyilvántartásában (European Union's Clinical Trial Database) található klinikai vizsgálatokat ennél a betegcsoportnál. Továbbá az Európai Urológiai Szövetség és az Európai Orvosi Onkológiai Társaság irányelveit elemeztem a prosztatadaganatok docetaxel kezelése során javasolt farmakogenomikai vizsgálatok tekintetében. *A publikáció jelenlegi ismereteinket foglalja össze az öröklött genomikai biomarkerek prosztatadaganatok docetaxel kezelése során betöltött szerepéről és lehetséges jövőbeni felhasználási módjáról*. Ez a cikk válaszol a 2. pontban tárgyalt kutatási kérdésekre.

A **3. cikkben** a www.clinicaltrials.gov adatbázisában nyilvántartott klinikai vizsgálatok alapján *a prosztatadaganatok PARPi terápiája során használható lehetséges farmakogenomikai biomarkereket kívántam azonosítani*. Ez a cikk tárgyalja a 3. pontban felvetett kutatási problémákat.

A **4. publikációban** felhívom a figyelmet a „*folyékony biopszia*” *lehetséges jövőbeni szerepére daganatos betegségek esetén*. Ez a publikáció válaszol a 4. pontban felvetett kutatási kérdésre.

Az **Tézis új eredményei** című fejezetben saját, önálló eredményeimet sorolom fel.

Az **Összefoglalásban** a tézis eredményeinek megvitatása mellett javaslatokat fogalmazok meg a klinikai gyakorlatra, a jövőbeni kutatási irányokra és a felügyeleti szervek tevékenységére vonatkozóan.

V. A TÉZIS ÚJ EREDMÉNYEI

Az 1. cikk új megállapításai:

Az amerikai (USA) és magyar alkalmazási előiratokban található farmakogenomikai biomarkerek összehasonlítása

(Pharmacogenomic biomarker information differences between drug labels in the United States and Hungary: implementation from medical practitioner view)

Varnai R., Szabo I, Tarlos G, Szentpeteri LJ, Sik A, Balogh S, Sipeky C.

Pharmacogenomics J. 2019 Dec 2.

- Az USA FDA adatbázisában 264 hatóanyag esetében találtam farmakogenomikai biomarkerre vonatkozó információt az AE-ban. Ezen 264 hatóanyag közül 195-öt (74%) törzskönyveztek Magyarországon az OGYÉI-ben.
- A 195 hatóanyag közül 145-nél (75%) találunk farmakogenomikai információt a magyar AE-ban. A farmakogenomikai információk 20 (10%) hatóanyag esetében részben, 30 (15%) hatóanyag esetében teljes mértékben hiányoztak a magyar AE-ból. A hiányzó farmakogenomikai információk hatóanyagai különféle terápiás területekhez tartoznak, például 23% az onkológia, 23% az aneszteziológia, 20% a fertőző betegségek, 7% a kardiológia, 7% veleszületett enzimhiány, 7% a reumatológia, 3% a bőrgyógyászat, 3% a hematológia, 3% a pszichiátria, 3% a pulmonológia területéhez.
- A Magyarországon törzskönyvezett 195 hatóanyag az FDA által közétett adatok alapján 222 biomarkerrel rendelkezik.
- A magyar AE alapján a farmakogenomikai biomarkerek hatástanilag az alábbi csoportokra bonthatók: metabolizáló enzim (46%), a farmakológiai target (41%) vagy egyéb kategória (13%).

- A magyar AE-ban található leggyakoribb biomarkerek előfordulási gyakorisága csökkenő sorrendben: *CYP2D6* (18%), *CYP2C19* (8%), ösztrogén és progeszteron hormon receptorok (*ESR*, *PGR*, 6%), *ERBB2* (5%) és *G6PD* (4%).
- Az AE-ban szereplő adatok nem specifikusak a magyar lakosságra.
- A magyar AE szerint a farmakogenomikai biomarkerek használatának céljai: kezelés hatékonyságának növelése (n = 84), a gyógyszeres kezelés beválasztási kritériuma (n = 67), mellékhatás megelőzés (n = 67), a gyógyszeres kezeléssel kizáró kritérium (n = 24). Ezen túlmenően 53 biomarker (az összes biomarker 24%-a) játszik szerepet a gyógyszer-gyógyszer közötti kölcsönhatás kialakulásában, mivel a toxicitásveszély fokozódása enzim inhibitor / induktor jelenlétéhez kapcsolódik és független a farmakogenomikai háttértől. A magyar AE-ban 8 biomarkerhez (4%) kapcsolódik pontos adagolási algoritmus.
- Az amerikai AE-ban leírt biomarkerek közül 62 (22%) hiányzik a magyar AE-ból. A hiányzó farmakogenomikai biomarkerek többsége az alábbi terápiás területekhez tartozik: onkológia (42%), aneszteziológia (18%), fertőző betegségek (13%), hematológia (8%). A kardiológia, a bőrgyógyászat, a gasztroenterológia, a metabolizmus veleszületett hibái, a pszichiátria, a pulmonológia és a reumatológia kisebb arányt képviselnek (egyenként kevesebb, mint 4%).
- A farmakogenomikai biomarkereket fontosságuk szerint súlyozhatjuk: kötelező, erősen ajánlott, ajánlott és leíró jellegű csoportokra bonthatjuk.
- Magyarországon 72 biomarkernél (25%) kötelező a vizsgálat a kezelés megkezdése előtt, ebből 66 (92%) az onkológia területéhez tartozik. Az Egyesült Államokban 79 (28%) esetben kötelező a biomarker tesztelése. A magyar AE 4 (1%) biomarkert az erősen ajánlott kategóriába sorolnak, az Egyesült Államokban ez a szám 6 (2%). A farmakogenomikai információk súlyozása szerint ajánlott csoportba kerül 95 (34%) biomarker Magyarországon, míg ez az érték az Egyesült Államokban 108 (38%). Az Egyesült Államokban 14 (5%) biomarkerhez tartozik pontos dozírozási algoritmus, míg Magyarországon csak 8-hoz (3%). 51 (18%) biomarker mindössze leíró jellegű farmakogenomikai adattal rendelkezik a magyar AE szerint, az Egyesült Államokban 77 biomarker (27%) esik ugyan ebbe a kategóriába.
- 9 onkológiai hatóanyag esetében a magyar AE-k szigorúbbak, mint az FDA ajánlása, és a kezelés előtt genetikai vizsgálat elvégzése szükséges.
- Egy harmadik adatbázishoz, a PharmGKB-hez hasonlítva az amerikai biomarkerek közül 14 (5%) hiányzik, a magyar AE-ből 62 (22%). A PharmGKB szerint a Magyarországon hiányzó

biomarkerek közül 7 (11%) tartozik a kötelezően tesztelendő csoportba, és ezek közül 6 onkológiai készítmény, 27 (44%) ajánlott, 21 (29%) leíró jellegű információ.

Az alkalmazási előiratokban található farmakogenomikai biomarkerek időbeli változása:

- 26 hónap alatt (2017. május - 2019. július) az Egyesült Államokban 57%-kal növekedett a farmakogenomikai információval ellátott hatóanyagok száma, míg Magyarországon 46%-kal.
- A hiányzó farmakogenomikai adatok százalékos aránya azonban a magyar AE-ban megduplázódott az Egyesült Államokhoz képest 26 hónap alatt. Tehát az amerikai FDA a farmakogenomikai biomarkerekkel kapcsolatos információkat hamarabb emeli be az AE-ba.

Javaslatok:

- A magyar AE egyike sem nyújt támpontot a biomarker vizsgálatot végző laboratóriumra vonatkozóan. A laboratóriumok kiválasztása így az egészségügyi szolgáltatók belső szabályozásán és az orvosok napi rutinján alapul. Az orvosok számára hatékonyabb tájékoztatás szükséges, mely kiterjed a vizsgálatot végző laboratóriumokra és a vizsgálati módszertanra is.
- A magyar AE-ban ténszerűbben megfogalmazott és klinikai szempontból releváns adatok segíthetik a farmakogenomika módszerének alkalmazását a mindennapi orvosi gyakorlatban.

A 2. cikk új megállapításai:

Farmakogenomikai biomarkerek lehetséges szerepe a prosztatadaganatok docetaxel kezelése során: felfedezéstől az alkalmazásig

(Pharmacogenomic Biomarkers in Docetaxel Treatment of Prostate Cancer: From Discovery to Implementation)

Varnai R, Koskinen LM, Mäntylä LE, Szabo I, FitzGerald LM, Sipeky C.

Genes (Basel). 2019 Aug 8;10(8). pii: E599.

2006 és 2018 közötti publikációk alapján az alábbi öröklött farmakogenomikai biomarkerek játszhatnak szerepet a prosztatadaganatok docetaxel mono- és kombinációs terápiájában:

- *AAG, ABCB1, ABCB4, ABCB11, ABCC2, ABCC5, ABCC6, ABCG2, ATP7A, ATP8A2, CHST3, CYP1B1, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP4B1, CYP19A1, ESR3, NRL1, NRL, NRL1, GSTP1, SLC10A2, SPG7, SULT1C2, VAC14* és *VEGF-A*.

Az öröklött genomikai biomarkerek az alábbi klinikai kimeneteket befolyásolják prosztatadaganatok docetaxel kezelése során a 2006 és 2018 közötti *tudományos publikációk* szerint:

- A klinikai választ a *CYP1B1* (rs1056836), az *ABCG2* (rs2231142) és a *CHST3* (rs4148950, rs1871450, rs4148945) befolyásolta.
- A toxicitás kockázatát a *CHST3* (rs4148950, rs1871450, rs4148945), az *MDR1 / ABCB1* (rs1045642, rs2032582) és az *ABCC2* (rs12762549) növelte.
- A gyógyszer adagját az *ABCC2* (rs12762549) csökkentette.
- Az általános túlélést a *CYP1B1* (rs1056836), az *ABCG2* (rs2231142) és az *MDR1 / ABCB1* (rs1045642, rs2032582) javította.
- A progressziómentes túlélést a *CYP1B1* javította (rs1056836).

Klinikai vizsgálatok eredményei prosztatadaganatok docetaxel-kezelése során:

- A *lezárt* NCT00503984 vizsgálat célja annak meghatározása, hogy az azacitidin visszafordíthatja-e a docetaxel-rezisztenciát metasztatikus kasztráció-rezisztens prosztatadaganatos betegekben a proapoptotikus *GADD45A* gén metilezésének csökkentésével.
- Számos *folyamatban lévő* klinikai vizsgálat tanulmányozza a homológ rekombináns génmutációik (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) szerepét prosztatadaganatok docetaxel kombinációs kezelése során.

Biomarkerek megjelenése a *kezelési irányelvekben*:

- Az Európai Urológiai Szövetség és az Európai Orvosi Onkológiai Társaság kezelési irányelveiben nem szerepel prediktív biomarker, mely befolyásolná a prosztatadaganatok kezelése során hozott terápiás döntéseket, bár az Európai Urológiai Szövetség protokollja diagnosztikai illetve prognosztikai genetikai biomarkerek alkalmazásáról ejt szót.
- A szakmai irányelvek a közeljövőben a prosztatadaganatok kezelésének megkezdése előtt a homológ rekombináns gének vizsgálatát ajánlják majd legnagyobb valószínűséggel, mivel e gének a PARPi-ral történő kezelésre vonatkozóan adnak prediktív információt.

A 3. cikk új megállapításai:

A prosztata daganatok precíziós kezelése: a genetikai biomarkerek által irányított PARP-gátlók vajon megváltoztatják a játékszabályokat?

(Precision treatment of prostate cancer: will genetic biomarker guided PARP inhibitors introduce a game-change?)

Varnai R., Sipeky C.

Pharmacogenomics. *Elbírálás alatt*

- A DNS-repair gének prediktív biomarkerekként történő alkalmazása a biomarker által vezérelt, célzott PARPi kezelés során a beteg beválasztás eszköze lehet prosztata daganatokban.
- *Előzetes eredményekkel* bíró klinikai vizsgálatok szerint a *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *FANCA* és *CDK12* gének mutációi befolyásolják a klinikai végpontokat, többek között: a prosztata-specifikus antigén válaszarányt, radiológiai választ, prosztata-specifikus antigén progressziója nélküli túlélést és a kasztráció-rezisztens prosztatarák teljes túlélését.
- A fent említetteken túlmenően a *folyamatban* lévő vizsgálatok az alábbi gének szerepét tanulmányozzák olyan további végpontokban, mint a tumormentesség és a gyógyszer adagolását korlátozó toxicitás: *ATR*, *BARD1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *ERCC3*, *FAM175A*, *FANCD2*, *FANCL*, *GEN1*, *HDAC2*, *MLH1*, *MLH3*, *MRE11*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PIK3CA*, *PMS2*, *PPP2R2A*, *PTEN*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* és *RAD54L*.
- A prosztata daganatok során leggyakrabban vizsgált PARPi hatóanyag az olaparib, melyet a rucaparib, a niraparib, a talazoparib és a veliparib követ.

A 4. publikáció megállapításai:

"Folyékony biopszia" a klinikai onkológia szolgálatában: Álom vagy küszöbön álló valóság?

Várnai R., Sipeky C.

Orvosi Hetilap. 2019, 60. évfolyam, 7. szám, 279.

- A vérben keringő sejtmentes DNS vizsgálata felhasználható célzott daganatellenes kezelés során a daganat progressziójának nyomon követésére, kuratív célú sebészeti beavatkozást követően a reziduális daganat kimutatására, továbbá a kemoterápia során szerzett szekunder rezisztencia korai felismerésére.
- Ahhoz, hogy a vérben keringő daganat DNS-ből nyerhető adatok terápiás protokollokon keresztül támogassák a klinikai döntéshozatalt, elengedhetetlen a vizsgálatok standardizálása, a DNS-elemzés költségének csökkenése, továbbá megfelelő együttműködés bioinformatikussal.

VI. ÖSSZEFOGLALÁS

Az amerikai FDA és a magyar OGYÉI alkalmazási előírataiban található farmakogenomikai biomarkerek összefoglalása:

1. Az amerikai AE szignifikánsan több farmakogenomikai információt tartalmaznak, mint a magyar AE azonos hatóanyag esetében. Az Egyesült Államokban és Magyarországon is az onkológia a farmakogenomikai információkkal legjobban ellátott terápiás terület az AE szerint. Az onkológiai hatóanyagok vonatkozásában a magyar AE szigorúbbak a genetikai vizsgálatok elvégzése tekintetében.
2. A farmakogenomikai biomarkerek használatának fő célja a magyar AE szerint a kezelés hatékonyságának növelése. Magyarországon a leggyakrabban vizsgált biomarkerek olyan kötelezően elvégzendő farmakológiai célpontok az onkológia területén, amelyek a betegek kiválasztásához és így a precíziós kezeléshez szükségesek.
3. Az amerikai FDA a gyógyszeradagolásra vonatkozóan több információt nyújt, mint a magyar AE.
4. A farmakogenomikai biomarkerekre vonatkozó adatok legtöbbször felnőtt betegeken végzett vizsgálatokon alapszanak mindkét ország esetében; gyermek betegcsoporton végzett vizsgálatok elvétve fordulnak elő.
5. A magyar AE nem kategorizálja minden esetben egyértelműen a farmakogenomikai biomarkereket metabolizáló enzimek, farmakológiai célpont és egyéb csoportokra. A biomarkerek osztályozását azonban szükséges beépíteni a magyar AE-ba, hogy a farmakogenomikai információk egyértelműek legyenek és lehetővé váljon a genetikai biomarkerek alkalmazása klinikai környezetben.
6. Egy egész Európára kiterjedő adatbázis, mely tartalmazza a farmakogenomikai vizsgálatokat végző laboratóriumok elérhetőségét és profilját, nagymértékben fokozná a farmakogenomikai eredmények klinikai felhasználását. Magyarországon a farmakogenomikai biomarker tesztelést három egyetemi laboratórium (Pécs, Budapest, Debrecen) és néhány magán szolgáltató biztosítja. A laboratóriumokat az orvosok személyes gyakorlatuk alapján választják ki ma Magyarországon.

7. A farmakogenomikai eredményeket értelmező informatikai platformok további segítséget nyújthatnak a klinikai döntéshozatalban.

8. A gyógyszerengedélyezésben érintett hatóság ösztönzésén keresztül fokozható a farmakogenomikai biomarkerek megjelenítése a magyar AE-ba, mely hozzájárulna a precíziós orvoslás elterjedéséhez Magyarországon.

A prosztata daganatok docetaxel kezelése során alkalmazott farmakogenomikai biomarkerek összefoglalása:

1. Egyre több kutatás talál összefüggést a prosztata daganatos betegek genetikai háttere és a docetaxelre adott gyógyszerválasz, rezisztencia és toxicitás között. Ennek ellenére csak néhány farmakogenomikai biomarker jelenik meg a klinikai vizsgálatokban.

2. A biomarkerek klinikai validálásához prospektív, jó minőségű, randomizált, nagy létszámú betegcsoportokon végzett klinikai vizsgálatok szükségesek.

3. Az alábbi gének esetében feltételezünk összefüggést a klinikai válasz, a toxicitás, az adagolás, az általános túlélés és a progressziómentes túlélés tekintetében a prosztata daganatok docetaxel-kezelése során:

a) A *CYP1B1* gén a citokróm P450 szupercsalád egyik enzimjét kódolja, mely a gyógyszerek lebomlásában érintett számos reakciót katalizál. Úgy tűnik, a *CYP1B1* rs1056836 génvariáns befolyásolja a klinikai választ, az általános túlélést és a progressziómentes túlélést a prosztata daganatok docetaxel kezelése során.

b) Az *ABCB1*, más néven multidrog rezisztencia protein 1 (*MDR1*), a humán adenosin-trifoszfátot (ATP) megkötő ún. ABC transzporterek családjának egyik tagja, amely transzportereket és csatornafehérjéket kódol. Ez az enzim felel a multidrog rezisztens sejtek gyógyszerérzékenységének csökkenéséért és ez által a daganatellenes gyógyszerekkel szembeni rezisztencia fokozódásáért. Az *MDR1* / *ABCB1* (rs1045642 és rs2032582) befolyásolja az általános túlélést a prosztata daganatok docetaxel kezelése során.

c) Az *ABCG2* egy ATP-kötő (ABC) transzportert kódol. Vizsgálatok szerint az *ABCG2* rs2231142 génvariáns a prosztata daganatok docetaxel-kezelése során a klinikai választ és az általános túlélést befolyásolja.

d) Az *ABCC2* az ABC transzporterek szuperfamilájának egy másik tagját kódolja. Ezen fehérjék az MRP alcsalád tagjai és szintén multidrog rezisztencia kialakulásában érintettek. A prosztata daganatok docetaxel kezelésével foglalkozó vizsgálatok összefoglalása alapján felmerül, hogy az *ABCC2* rs12762549 génvariáns megnövekedett toxicitási kockázattal és így a dóziscsökkentés szükségességével jár.

e) A *CHST3* gén pedig egy olyan enzimet kódol, amely katalizálja a chondroitin, az extracelluláris mátrixban található proteoglikán és a legtöbb sejt migrációjában és differenciációjában részt vevő proteoglikán szulfatálódását. Az eredmények szerint a *CHST3* (rs4148950, rs1871450 és rs4148945) a klinikai választ és a toxicitási kockázatot befolyásolja.

Prosztata daganatok PARPi kezelését befolyásoló farmakogenomikai biomarkerek összefoglalása:

1. A prosztata daganatok során végzett klinikai vizsgálatok előzetes eredményei szerint a *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *FANCA* és *CDK12* DNS-repair gének káros mutációi befolyásolhatják a PARPi gyógyszerekre adott választ.

2. Fentiek közül kiemelendő a *BRCA1* és 2, illetve az *ATM* gén, mint a PARPi érzékenység legfontosabb prediktív biomarkerei kasztráció-rezisztens prosztata daganatban.

3. Homológ rekombináns deficiencia (mutációkat összegző) pont rendszer felállítása nyújtana további támpontot a klinikusoknak a precíziós orvoslás során.

4. A PARPi hatóanyagok a DNS-repair génmutációval rendelkező, metasztatikus kasztráció-rezisztens prosztata daganatos betegek alcsoportjának nyújthat kezelési lehetőséget. További vizsgálatok szükségesek a rendelkezésre álló terápiák kibővítése érdekében. A hosszú távú nyomon követés elengedhetetlen a PARPi gyógyszerek citotoxikus hatásai miatt, amelyek az egészséges sejteket is károsíthatják.

5. A meglévő biomarkerek további prosztata daganat altípus esetében is vizsgálandók, pl. lokálisan előrehaladott prosztatarák, agresszív prosztatarák, kasztráció-rezisztens prosztatarák, metasztatikus kasztráció-rezisztens prosztatarák.

A „folyékony biopszia” publikáció összefoglalása:

1. A „folyékony biopszia” előreláthatólag a precíziós orvoslás eszközévé válik a daganatos betegek kezelése során a közeljövőben. „Folyékony biopsziával” megvalósítható a vérben keringő tumorsejtek DNS hibáinak kimutatása.

2. Klinikai vizsgálatok során használt egységes, multigén farmakogenomikai panelek segítségével kielemezett gyógyszerhatékonysági, gyógyszer toxicitási, klinikai válaszra vonatkozó vagy túlélési mutatók révén javítható a farmakogenomikai biomarkerek prediktív értéke.

3. Klinikai onkológusok számára folyamatos farmakogenomikai oktatás szükséges a prediktív genetikai biomarkerek alkalmazásának klinikai gyakorlatban és a kutatásban megnyilvánuló előnyeiről.

4. Elengedhetetlen a gyakorló orvosok tájékoztatása a kezelési irányelvekben szereplő farmakogenomikai biomarkerekről, a rendelkezésre álló laboratóriumi vizsgálatokról és a klinikai felhasználást támogató informatikai rendszerekről.

VII. PUBLIKÁCIÓS LISTA

Tudományos mérőszámok

(2020. februárjában)

Publikációk száma: 24

PubMed-ben jegyzett: 9 (7 eredeti közlemény, 2 összefoglaló közlemény)

Összesített impakt faktor: 20,457

A tézishez kapcsolódó impakt faktor: 7,398

A tézishez kapcsolódó, bírálat alatt álló publikáció impakt faktor: 2,265

Összes idézettség: 38

H-index: 3

i10-index: 1

Első szerző: 15 cikk

Társszerző: 9 cikk

Q1 cikk: The Pharmacogenomics Journal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8440-3955>

Google Scholar:

https://scholar.google.com/citations?view_op=list_works&hl=hu&user=fYcDXLwAAAAJ

A tézis alapjául szolgáló cikkek

1. **Varnai R.**, Szabo I, Tarlos G, Szentpeteri LJ, Sik A, Balogh S, Sipeky C. Pharmacogenomic biomarker information differences between drug labels in the United States and Hungary: implementation from medical practitioner view. **Pharmacogenomics J.** 2019 Dec 2. **IF:3.503**
2. **Varnai R.**, Koskinen LM, Mäntylä LE, Szabo I, FitzGerald LM, Sipeky C. Pharmacogenomic Biomarkers in Docetaxel Treatment of Prostate Cancer: From Discovery to Implementation. **Genes (Basel).** 2019 Aug 8;10(8). pii: E599. **IF: 3.331**
3. **Varnai R.**, Sipeky C. Precision treatment of prostate cancer: will genetic biomarker guided PARP inhibitors introduce a game-change? **Pharmacogenomics.** *Bírálat alatt* **IF: 2.265**
4. **Várnai R.**, Sipeky C. „Folyékony biopszia” a klinikai onkológia szolgálatában: álom vagy küszöbönálló valóság? **Orvosi Hetilap.** 2019, 60. évfolyam, 7. szám, 279. **IF: 0.564**

A tézishoz kapcsolódó konferencia megjelenések

(előadás, hacsak másképp nincs jelölve)

1. **Várnai R.**, Szentpéteri JL, Szabó I, Balogh S, Sipeky Cs. Precíziós orvoslás lehetősége farmakogenetiaki biomarkerek alkalmazásával Magyarországon. Csaláorvos Kutatók Országos Szervezetének XIX. Kongresszusa, Győr, 2020. február 27-29.
2. **Várnai R.**, Koskinen LM, Mäntylä LE, Szabo I, FitzGerald LM, Sipeky C. Germline biomarkers guiding docetaxel treatment of prostate cancer. European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy, (ESPT) Biennial meeting, Sevilla, 16-18. Oct 2019. Poszter
3. **Várnai R.** Farmakogenetikai vizsgálatok az alapellátásban. Baranya Megyei Háziorvosok XXX. Fóruma, Pécs, 2019. október 11-13.
4. **Várnai R.**, Szentpéteri JL, Szabó I, Balogh S, Sipeky Cs. Elérhető farmakogenetikai vizsgálatok az alapellátásban Magyarországon. Csaláorvos Kutatók Országos Szervezetének XVIII. Kongresszusa, Debrecen, 2019. február 28 - március 2.
5. **Várnai R.**, Szabo I, Szentpeteri LJ, Sík A, Balogh S, Sipeky C. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels in Hungary compared to United States: do they support clinical practice? European Society of Personalized Therapy (ESPT) 4th Summer School, Genf, 24-28. September 2018. Poszter
6. **Várnai R.** Pre-emptive pharmacogenomic testing. Case study of a workflow from sample to result. European Society of Personalized Therapy (ESPT) 4th Summer School, Genf, 24-28. September 2018. Munkacsoport felkért előadója
7. **Várnai Réka.** Szentpéteri József, Szabó István, Sík Attila, Balogh Sándor, Sipeky Csilla. Farmakogenetikai információk szerepe (?) a háziorvoslás során hozott terápiás döntésekben. Csaláorvos Kutatók Országos Szervezetének XVI. Kongresszusa, Harkány, 2018. február 22-24.
8. **Várnai R.**, LJ Szentpeteri LJ, Szabo I, Balogh S, Sik A, Sipeky C. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels in Hungary: ready for personalized medicine? European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy (ESPT) Biennial meeting, Catania, 4-7 Oct 2017. Poszter

Díj

- A “2020. év legjobb családorvosi témájú közlemény szerzője”. Csaláorvos Kutatók Országos Szervezete

További cikkek

1. Simonyi Gábor, Paksy András, **Várnai Réka**, Medvegy Mihály. Orális antikoagulánsokkal kezelt betegek terápiahűsége a mindennapokban. *Orvosi Hetilap. Accepted* **IF: 0.564**
2. Virtanen V, Paunu K, Ahlskog JK, **Várnai R**, Sipeky C, Sundvall M. PARP Inhibitors in Prostate Cancer—The Preclinical Rationale and Current Clinical Development. *Genes (Basel)*. 2019 Jul 26;10(8). **IF: 3.331**
3. Csecsei P, **Várnai R**, Nagy L, Keki S, Molnar T, Illes Zs, Farkas N, Szapary L. L-arginine pathway metabolites can discriminate paroxysmal from permanent atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience*. 2019, 72: 3-4 pp. 79-88. , 10 p. **IF:0.113**
4. **Várnai R**, Sipeky C, Nagy L, Balogh S, Melegh B. CYP2C9 and VKORC1 in therapeutic dosing and safety of acenocoumarol treatment: implication for clinical practice in Hungary. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017 Oct 8; 56:282-289. **IF: 2.776**
5. **Várnai Réka**, Sipeky Csilla, Balogh Sándor. Orális antikoaguláns terápia a családorvoslás mindennapjaiban. *Granum: Orvosi Szakmai Folyóirat*. 2016. XIX: 4 pp. 15-17., 3 p.
6. Sipeky C, Weber A, Melegh BI, Matyas P, Janicsek I, Szalai R, Szabo I, **Várnai R**, Tarlos G, Ganczer A, Melegh B. Interethnic variability of CYP4F2 (V433M) in admixed population of Roma and Hungarians. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015 Jul; 40(1):280-3. **IF: 1.77**
7. **Várnai R**, Nagy L. A terápiahűség növelésének lehetőségei kumarin kezelés során. *Háziorvosi Továbbképző Szemle*. 2015. 20. évf. 2. sz. 121-125.
8. Sipeky C, Matyas P, Melegh M, Janicsek I, Szalai R, Szabo I, **Várnai R**, Tarlos G, Ganczer A, Melegh B. Lower carrier rate of GJB2 W24X ancestral indian mutation in roma samples from hungary: implication for public health intervention *Mol Biol Rep*. 2014 Sep,41(9):6105-10. **IF: 2.024**
9. Rideg O, Haber A, Botz L, Szucs F, **Várnai R**, Miseta A, Kovacs LG. Pilot study for the characterization of pharmacogenetically relevant CYP2D6, CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms in the Hungarian population. *Cell Biochemistry and Function*. 2011 29: 7 pp. 562-568., 7 p. **IF: 1.771**
10. Rideg O, Háber Á, **Várnai R**, Botz L, Kovács LG. Monitoring of CYP2D6 and CYP2C19 allele frequencies in the Hungarian population with Amplichip CYP450 Test. *Laboratóriumi Medicina*. 2010. 35: 3 pp. 163-163. 1 p.
11. Nagy L, **Várnai R**: Gyógyszer okozta szervi károsodások a mindennapok gyakorlatában. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2009/14, 605-609.
12. Nagy L, **Várnai R**, Radnai B.: Nem kardiovaszkuláris gyógyszerek cardiovascularis mellékhatásai. *Granum*, 2008, XI. évf. 4.
13. **Várnai R**, Végh M, Póto L, Nagy L. A per os antikoagulált betegek tudásszintje. *Orvosi Hetilap*, 2008/149: 43 pp. 2047-2051., 5 p.
14. **Várnai R**, Sipeky Cs, Melegh B, Végh M, Nagy L. Gyógyszermellékhatások szerepe a heveny felső gasztrointestinális vérzések kialakulásában. *Magyar Belorvosi Archivum* 2007, 60 : Suppl. 1 pp. 49-50. , 2 p.
15. **Várnai R**, Sipeky C, Nagy L, Melegh B. Hemorrhagic events; safety and genetic factors among orally anticoagulated patients – preliminary results. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2009, 47 pp. 586-587. , 2 p. **IF: 0.31**

16. **Várnai R.**, Végh M, Nagy L: Level of knowledge among patients treated with acenocoumarol in respect of adverse effects and interactions. Zeitschrift für Gastroenterologie 2008/5. **IF:0.40**
17. **Várnai R.**, Sipeky Cs, Meleg B, Végh M, Nagy L: Gyógyszermellékhatások szerepe a heveny felső gasztrointesztinalis vérzések kialakulásában: előzetes adatok. Magyar Belorvosi Archívum 2007, LX. évf. 1.
18. **Várnai R.**, Végh M.: Az erektilis diszfunkció előfordulási gyakorisága és megítéltetése családorvosok és specialista szakorvosok között. Háziorvosi Továbbképző Szemle XI. évf. 7/2006.
19. **Várnai R.**, Végh M.: A merevedési zavarral kapcsolatos nyitottság szakorvosok között. Magyar Belorvosi Archívum, LIX. évf. 2/2006.
20. **Várnai R.**, Végh M.: Are diabetologists, general practitioners, cardiologists, psychiatrists and urologists open-minded regarding erectile dysfunction in Hungary? The Aging Male 9.1/2006.
21. **Várnai R.**, Végh M.: Merevedési zavarok – Intimitás. Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem: Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle 2005/51. 1. Különkiadás

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni hálámat témavezetőimnek **Dr. Sipeky Csillának** és **Prof. Dr. Balogh Sándornak** kutatómunkám során nyújtott segítségükért és iránymutatásukért.

Továbbá szeretném megköszönni a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar **Alapellátási Intézetének** az elmúlt évek bizalmát és a támogató munkakörnyezetet.

Végül szeretnék köszönetet mondani **családom** állandó bátorításáért és türelméért.