

# Radiogenomika

# Radiogenomika

- Radiológia és patológia az utóbbi évtizedekben egymás mellett szorosan fejlődtek, kialakult a radiogenomika (képalkotó genomika)
- Radiológiai és szövettani jellemzők közötti különbségeket vizsgálja
- Új irányok nyíltak a daganat-kutatásokban, a két tudományterület ötvözésével.
- A tumorok nem invazív fenotipizálására kerülhet így sor, mely személyre szabott kezelésekre illetve kezelési stratégiákhoz vezethet a radiológiai képből való genomikai vagy patológiai karakterizálásnak köszönhetően.
- Pl. Glioblastoma multiforme: képalkotás-vezérelt proteomikai vizsgálatok kimutatták, hogy a tumor kontrasztanyagot nem halmozó részeiben a protein expresszió jelentős fokban más, mint a kontrasztanyagot halmozó területeken.

# Radiogenomika

- Különböző humán szövetek génexpressziós profilja a sejtbeli pathogenesis és biomolekuláris szinten különböző patológiai utak jobb megértéséhez vezetett.
- Génexpressziós mintázatok (gének több tucatja vagy százai) megismerése által a diagnosztikus besorolás, prognózis becslés, kezelésekre adott terápiás válasz daganatok esetén jelentősen javul.
- A génexpressziós profil függ a sebészileg kimetszett szövet milyenségétől, komplikációktól és számos egyéb tényezőtől.
- Kombinálva ezen (radiológiát, patológiát és genetikát) disciplinákat és módszereket specifikus radiológiai tumor fenotípusokat határozhatunk meg, **„radiológiai fenotípusokat”**.
- Ezen radiofenotípusok nem-invazív információt szolgáltathatnak a jövőben a génexpressziós mintázatokról, tumor szubtípusokról és akár a molekuláris biológiáról.
- Amennyiben a képződési tényezőket összefüggésbe lehet hozni a korábban meghatározott kezelésre reagáló génexpressziós mintázatokkal, úgy nem invazív, rutin klinikai vizsgálatok már jelezhetik előre a specifikus kemoterápiás szerekre adandó választ, s ezáltal a klinikusokat segítve az optimális kezelés kiválasztásában is iránymutatóul lehet.
- Ezen új módszerek növelhetik, vagy akár ki is szoríthatják a jelenlegi sebészi biopsziás vagy patohisztológiai vizsgálatokat a molekuláris és képződési diagnosztika drasztikus fejlődésének köszönhetően, s új utakat nyithatnak a genetikai alapú és személyre szabott orvoslásban is.

# Radiogenomika

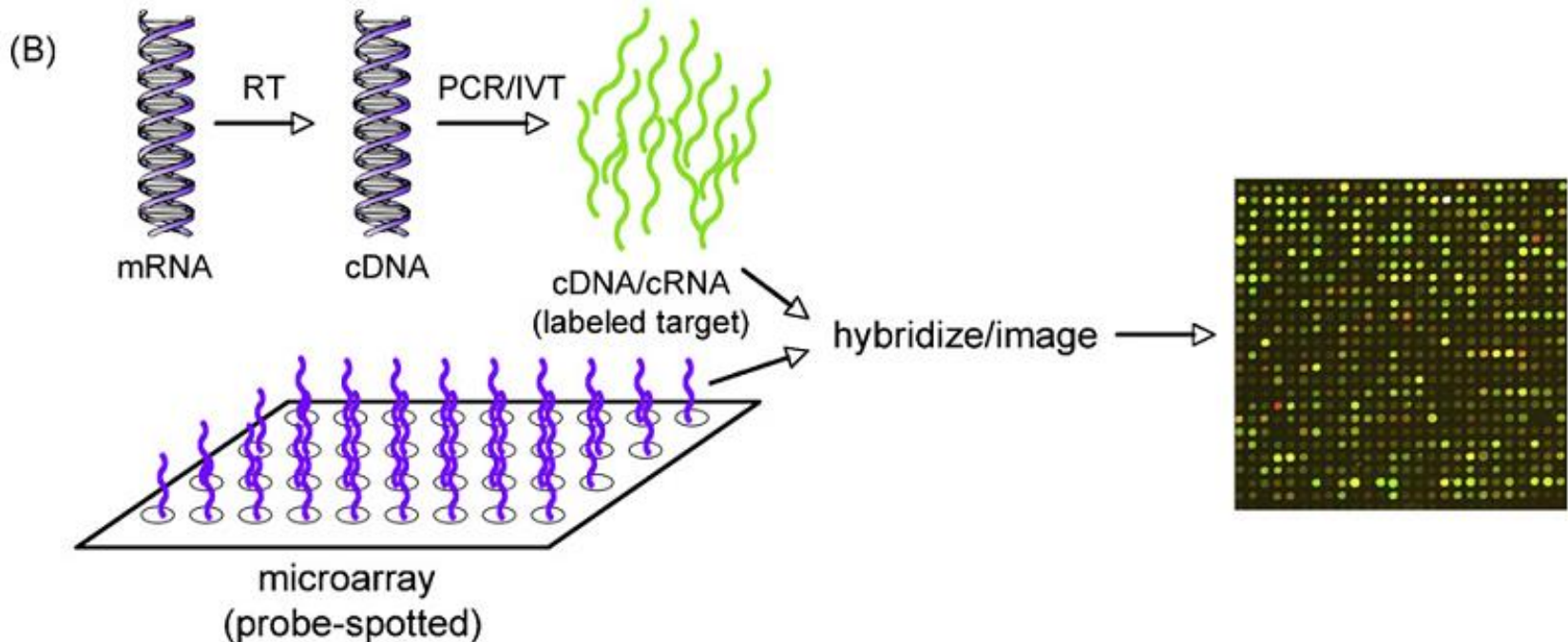
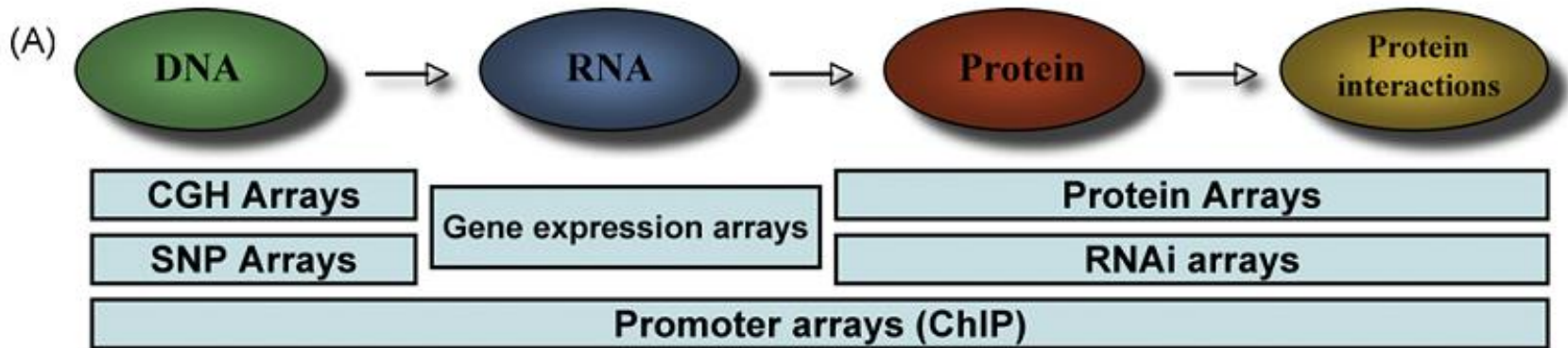
- *Daganatok génexpressziós profilja és a képképzés ötvözet*
- Napjainkban a daganatok diagnózisa:
  - a tumor morfológiájának leírásából
  - immunhisztokémiai és citogenetikai diagnózisból áll.
- A szövettani módszerek a sok bennük rejlő előnyök mellett sajnos nem minden esetben specifikusak a klinikai kimenetelre.
- Citológiai módszerek a daganat vascularisaltságáról és invazivitásáról széles skálájú információt nem tud mondani, nagyban függ a minta minőségétől is.
- Különböző daganatokban (pl. emlő, máj, prostata, agy) a génexpressziós programok különböző expressziója felhasználható szolid tumorok felosztására és szubtipizálására, mely sokkal több információval szolgálhat mint a jelenleg használatos szövettani és diagnosztikai kritériumok.

# Radiogenomika

- Array-alapú magas áteresztőképességű módszerek: kezdetben DNS és RNS gyors analízisekre fejlesztették ki
- Microarray készülékek: továbbfejlődtek, melyek már biológiai molekulák interakcióit vizsgálják, például protein/DNS, protein/protein, sejt-szintű interakciók.
- Microarray mérés: napjainkban igen elterjedt nagy áteresztőképességű vizsgálati módszer, amivel lehetőség nyílik:ű
  - egyes betegségek kialakulásának hátterében álló gén aktivitás változások követésére
  - kromoszóma rendellenességek eddiginél pontosabb feltárására
  - epigenetikai vizsgálatok elvégzésére.
- Mivel ezen microarrayekkel már szimultán lehet több száz gén ill. transzkriptom mérésére, teljes genetikai térképet és sejtfiziológiai kvantitatív analízisre nyílt lehetőség. A leggyakrabban használt és legjobban kiforrott módszer a **génexpressziós microarray**.

# Radiogenomika

Különböző array-alapú módszerek és molekuláris sejtbiológiai markerek



# Radiogenomika

- A tumorok génexpressziós profilon keresztüli molekuláris klasszifikációja **egyres daganatok altípusait** is el tudja különíteni **specifikus génexpressziós programok általi aktiváció vagy represszió által**.
- Számos tumor (emlő, máj, agy, prostata) génexpressziós programjainak is lehetnek különböző expressziói, melyek által klinikailag hasznosítható **altípusokba** oszthatók ezen daganatok.
- Ezen génexpressziós profilok még pontosabban és objektívebben tükrözik a daganatok klinikai és kóréletani különbségeit, mint a jelenleg használt szövettani és diagnosztikai kritériumok.

# Radiogenomika

- Kutatók azon különböző expressziós profilt mutató génekre összpontosítanak, melyek legjobban korrelálnak a betegek prognózisával és a klinikai kimenetellel.
- A jövőben kiválaszthatják majd, hogy mely betegeknek van szükségük agresszív terápiára, és mely betegeknek lenne káros illetve nem hatásos egy kezelési stratégia.
- Jelenleg alkalmazott kezelési stratégiák a hisztopatológiailag igazolt daganatok grading és staging kritériumok alapján történnek, azonban egyes tumorok nem is reagálnak jól kemoterápiás szerekre sem.
- A génexpressziós profilok ismeretében a jövőben akár el lehet különíteni a betegeket, melyek daganatai szenzitívek egyes gyógyszereire, s ezen információk a kemoterápiás szerek továbbfejlesztését, kombinációs terápiák optimalizálását, és a mellékhatásokra érzékeny betegek azonosítását is segíthetik.

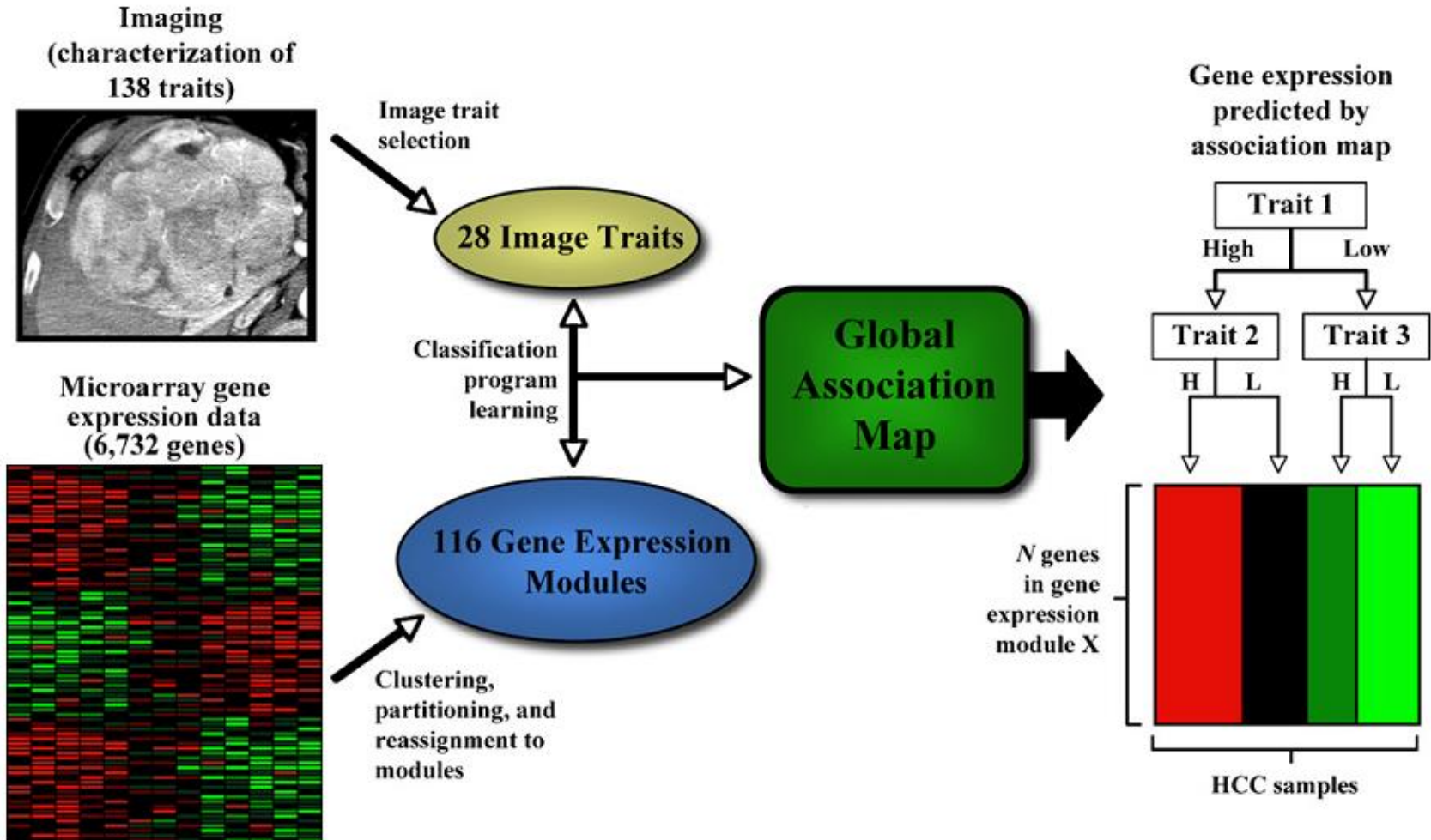


# Radiogenomika

- A jövő a képalkotás általi in vivo klinikai fenotípus és a betegség molekuláris adatainak genom-szintű meghatározásának kombinálása.
- **Hisztológiailag hasonló tumorok gyakran radiológiailag eltérő karakterisztikával ábrázolódnak.**
- A radiológiai képanyag és a molekuláris technikák (pl. funkcionális genomikai assay-ek) fúziójával a CT vagy MR képanyag a **tumor génexpressziójának egy nem-invazív „helyettesítője”** lehet, széles skálájú molekuláris szintű információt nyerhetünk.
- Ezen információk a diagnózist, prognózist és az optimális kezelési stratégiákat **személyre szabott szinten** határozhatják meg.
- A daganatos szövetek radiológiai képanyagát (azaz az intratumorális heterogenitást) „dekódolják” a génexpressziós mintázattal szisztémás korrelációs analízis segítségével.
- Ún. **asszociációs térképek** készülnek, a genom-szintű génexpressziós variabilitást a morfológiai képanyaggal hozzák összefüggésbe, melyekkel feno-genotípusos képanyag származhat.

# Radiogenomika

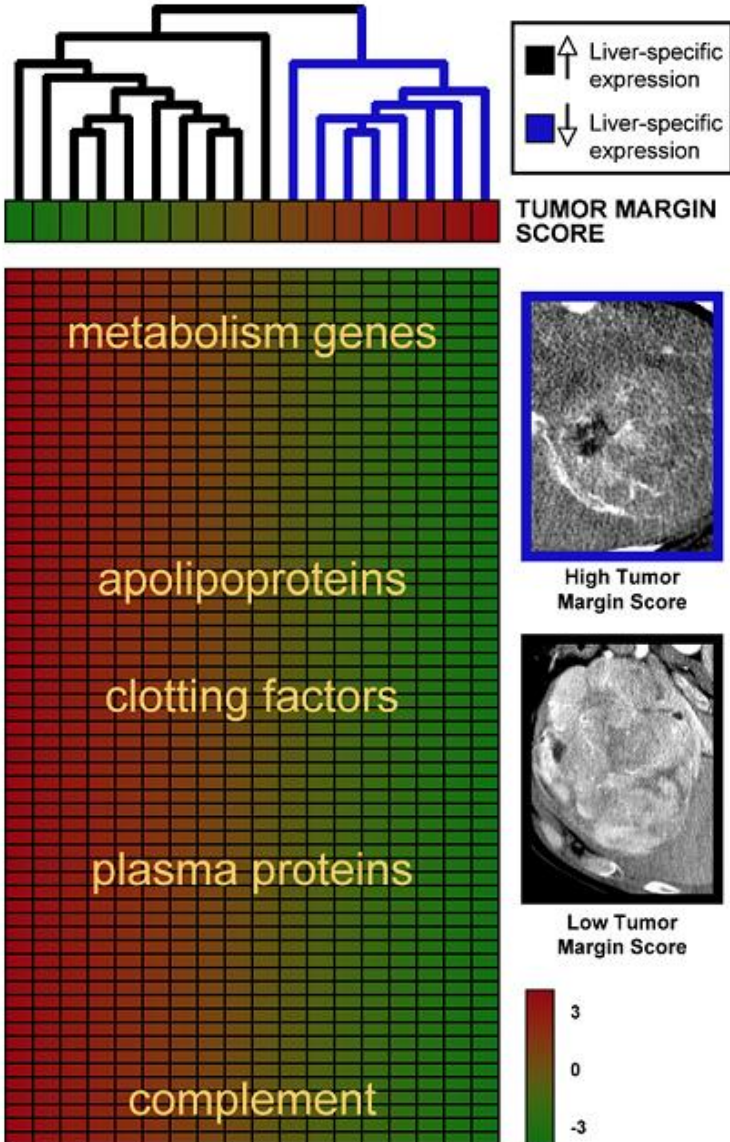
HCC-s tumoros képanyag tulajdonságai a minta génexpressziós mintázatával kombinálható



# Radiogenomika

- **HCC** mintákban a májspecifikus gén-expressziós program a tumorszéli artériás fázisú pontozásban (tumor margin score, arterial phase, TMS) erősen korrelált.
- A magas TMS-ek alacsony sejtdifferenciációra (májspecifikus program downregulációjára), alacsony TMS pedig jobb májsejt differenciációra (májspecifikus program upreguláció) utalt.
- A magas TMS és a vénás invázió, valamint a TMS és a tumor magas invazivitása is magas korrelációt mutatott.
- Magas TMS-t mutató tumoroknak rosszabb TNM státuszuk volt, azaz magas TMS-nél vénás érbetörésre kell gondolnunk.
- Ezen információ nemcsak génexpresszióról, tumor stage-ről, sejtdifferenciációról és hisztopatológiáról, hanem a prognózisról is információt ad.
- 91 gént hoztak összefüggésbe a vénás inváziós mintázattal
- **A preoperatív képanyagokon érdemes figyelni „belső arteriákat” és a „hypodens halo”-t.**

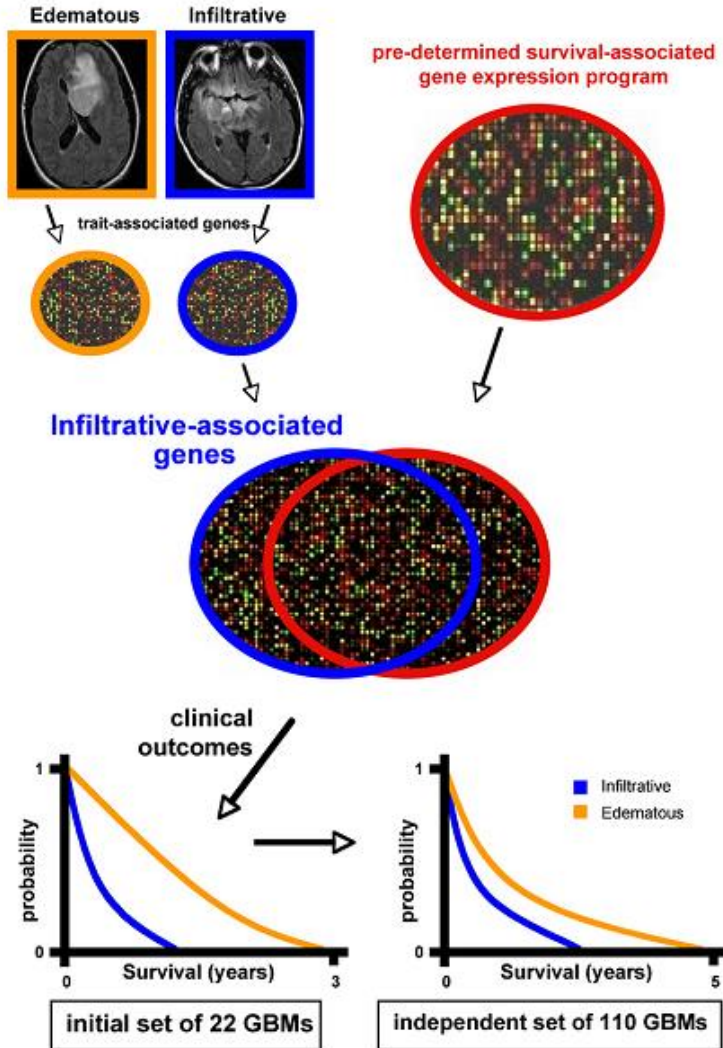
# Radiogenomika



- Teoretikus forrásági térkép a májspecifikus gének génexpressziós mintázatait mutatja (sorok) az individuális szöveti minták alapján (oszlopok): a piros szín a magas génexpressziót, zöld pedig a csökkent génexpressziót szemlélteti.
- A HCC tumorszéli pontjai (TMS) és a májspecifikus gének csökkent génexpressziója közötti szoros kapcsolat látható.
- A teoretikus dendrogram színek a két alcsoport szerint van jelölve a specifikus génekről a program expressziója alapján: jó májspecifikus funkciójú minták kékkel, rossz májspecifikus funkciójú minták kékkel vannak jelölve.
- A TMS-ek szín szerinti kódolása az alábbi: pirossal a magas, zölddel pedig az alacsony TMS-ek ábrázolódnak.
- Magas TMS csökkent májspecifikus génexpresszióval, míg alacsony TMS emelkedett májspecifikus génexpresszióval volt összefüggésben.
- Magas és alacsony TMS látható jobb oldalon példaként.

# Radiogenomika

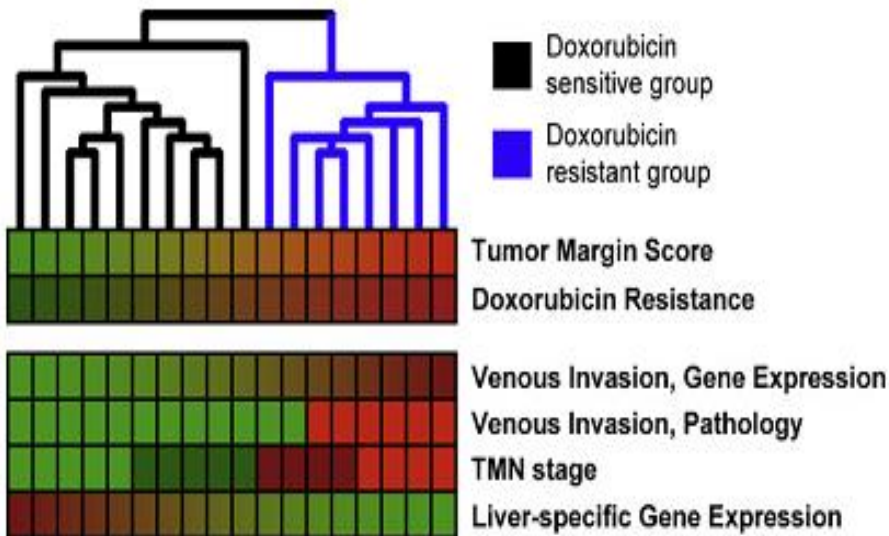
Glioblastoma multiforme (GBM) infiltratív /ödémás radiofenotípusa a prognózis prediktora.



- T2-súlyozott koponya MR: glioblastoma multiformés betegekben infiltratív ödémás mintázat
- Az infiltratív ödémás mintázattal rendelkező páciensekben rosszabb túlélést találtak, illetve több tumor fókusszal rendelkeztek -> az infiltrációval összefüggésben lévő gének túlexpressziója fokozza a tumorsejtek invázióját a környező parenchymába.
- Az infiltratív ödémás mintázattal rendelkező páciensekben rosszabb túlélést találtak ezen betegekben (bal alsó) és 110 független GBM-es betegben (jobb alsó).

# Radiogenomika

Hierarchikus csoportosítása a HCC teoretikus csoportoknak a doxorubicin génexpressziós program expressziója alapján



- A TMS-t összefüggött még HCC-s betegekben kemoterápiás szerekre adott válasszal: magas TMS korrelált a doxorubicin rezisztenciával.
- A TMS és a doxorubicin rezisztencia között erős korreláció látható.
- Két fő alcsoport: doxorubicin érzékeny és doxorubicin rezisztens.
- Magas TMS/doxorubicin rezisztencia pirossal, alacsony TMS/doxorubicin rezisztencia zölddel jelölt.
- Doxorubicin rezisztens betegnél magas TMS, magasabb TNM stádium és vénás érbetörés volt észlelhető HCC-s pácienseknél.

# Radiogenomika

- A radiogenomika remélhetőleg a közeljövőben kutatások által áttörést hoz a daganatok szubtipizálását illetően, személyre szabott kezelési stratégiákhoz vezethet, s átformálná a jelenlegi leletezési rutint.
- A jövőben nagy kanonikus asszociációs térképek készülnek el, melyekben a génexpressziós mintázatot és a radiomorfológiát ötvözik, ezzel a rutin klinikai diagnózist jobban elősegítik és a prognózis és egyénre szabott kezelés kiválasztása is tökéletesebb lesz.
- A radiogenomika diszkordáns ikreken való alkalmazása még nem történt meg, az alacsony esetszám miatt nehezebb ilyen ikerpárokat találni. Igen értékes vizsgálatok lehetnének ikrek bevonásával, mely nemcsak a radiomorfológiát, hanem a háttérben lévő környezeti faktorok befolyásoló szerepéről is adna információt.