

Precíziós onkológiai program modellezése *in vitro* emlő tumor panelen

Ákos Takács^{1,2,5,*}, András Makkos^{2,*}, Eszter Fodor³, Ákos Boldizsár¹, Anna Sipos¹, Edit Várkonyi¹, Róbert Dóczi^{1,5}, Péter Ferdinandy^{2,3}, Anikó Görbe^{2,3}, István Peták^{1,2,4,5}

*Szerzők azonos mértékben járultak hozzá.

1.Oncompass Medicine Hungary Kft., Budapest, Magyarország.

2.MTA-SE Rendszerfarmakológiai Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem Farmakológia és Farmakoterápiás Intézet, Budapest, Magyarország

3.Pharmahungary csoport, Budapest, Magyarország

4.Department of Pharmaceutical Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA

5.Genomate Health, Cambridge, MA, USA.

Bevezetés

A precíziós onkológia a daganat egyéni molekuláris profiljára épülő személyre szabott tumorkezelés. A terápiás tervezés kihívást jelent az egyidejűleg jelen lévő több vezető mutáció miatt, ami így nagymértékű komplexitást eredményez. Csoportunk korábban bemutatott egy mesterséges intelligencia által támogatott, szabályalapú tudásmotorral működő digitális terápitervező rendszert (DDA), amely az aggregált evidenciák alapján szám alapú pontszámokat hoz létre az elérhető terápiás lehetőségek rangsorolása érdekében. Egy ilyen rendszer lehetővé teszi a precíziós onkológia demokratizálását (széles körben való elérhetőségét). Jelenlegi munkánkban egy precíziós onkológiai programot modellezünk, amely a digitális terápia tervező rendszert alkalmaz egy mellrák eredetű sejtvonalakból álló tumor panelen.

Precíziós onkológiai program



Módszerek

Nyolc sejtvonal került beválogatásra az emlő tumor panelbe (BT474, HCC1569, MDA-MB-436, HCC1954, MDA-MB-361, SK-BR-3, JIMT1 and CAL-85-1) amelyekben a fő driver alterációk *BRCA1/2* mutáció és/vagy *HER2* overexpresszió voltak. A sejtvonalakat úgy kezeltük, mint valós betegeket. A molekuláris tumor board javaslatot tett a szükséges diagnosztikai tesztekre. Amik utána feltöltésre kerültek a digitális terápia tervező rendszerbe. A rendszer rangsorolta az

elérhető hatóanyagokat az aggregált evidencia szint (AEL) alapján, amik mentén 13 hatóanyag került kiválasztásra. Minden hatóanyag minden sejtvonalon lett tesztelve 12 különböző koncentrációban (n=3). A végpont sejt viabilitás volt amiből a gátló hatás 50 (IC50) és a görbe alatti terület lett meghatározva.

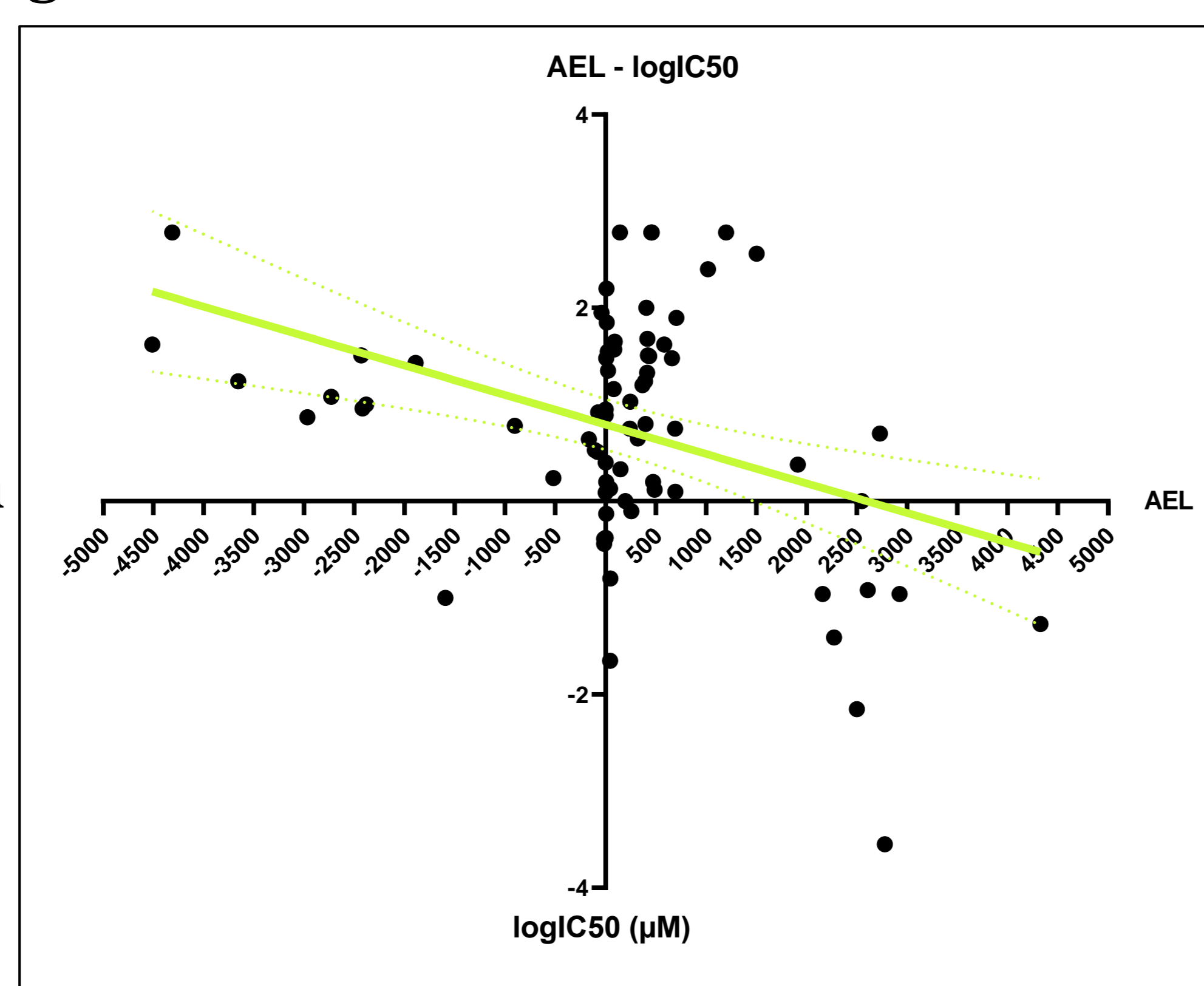
Az így kapott értékekkel spearman korrelációs analízis végeztünk, hogy meghatározzuk az aggregált evidencia szint (AEL) prediktív értékét. A korrelációs analízis során az aggregált evidencia szintet (AEL) korreláltattuk a mért IC50 tizes alapú logaritmusával (logIC50). Az elemzéshez csoportokat alkottunk úgy, hogy adott AEL tartományokat vizsgáltunk.

Konklúzió:

Ez az első demonstrációja a korábban bemutatott digitális terápia tervező rendszer (DDA) modellezésének *in vitro* emlő tumor panelen. A sejt viabilitás vizsgálatok során meghatározott IC50 értékek emelkedő korrelációt mutattak az AEL érték növekedésével, ami támogatja a digitális terápia tervező rendszer alkalmazhatóságát.

Eredmények

A molekuláris tumor board javaslatot tett 591 génes tumor panel szekvenálás és további rutin immunohisztokémiai vizsgálatokra. A molekuláris tesztek eredményei alapján a tumoros sejtvonalak átlagosan $57,3 \pm 31,3$ tumor asszociált elváltozás lett azonosítva, amelyből átlagosan $8,9 \pm 7,3$ driver mutáció és $18,8 \pm 13,1$ ismeretlen jelentőségű driver mutáció. A molekuláris diagnosztikát követően az eredmények feltöltésre kerültek a digitális terápia tervező rendszerbe, amelynek így az elérhető terápiákhoz hozzárendelte az aggregált evidencia szintet (AEL). A hatóanyagok kiválasztása az AEL értékek mentén történt. A következő hatóanyagok kerültek kiválasztásra olaparib, talazoparib, rucaparib, niraparib, cisplatin, trastuzumab, afatinib, neratinib, crizotinib, vorinostat, palbociclib, tamoxifen, and docetaxel. A korrelációs analízis során azt találtuk, hogy az AEL érték növekedésével javul a korreláció. Ha az AEL érték -700 alatt vagy 700 fölött volt az korrelációs koefficiens erős korrelációt mutatott.



Aggregált evidencia szint (AEL) és gátló hatás 50 logaritmus (logIC50) spearman korreláció

Korrelációk formái:
r = .00-.39 "gyenge"
r = .40-.59 "méréselt"
r = .60-1.0 "erős"

