

Diagnosztikai eljárás és mikroRNS-biomarker diagnosztikai kit-kombináció a mellékvesekéreg-daganatok kis mennyiségű (15-25 mg), műtét előtt biopsziával vett vagy kioperált szövetmintából történő megbízható elkülönítésére

Semmelweis Innovációs Díj 2022

Dr. Igaz Péter

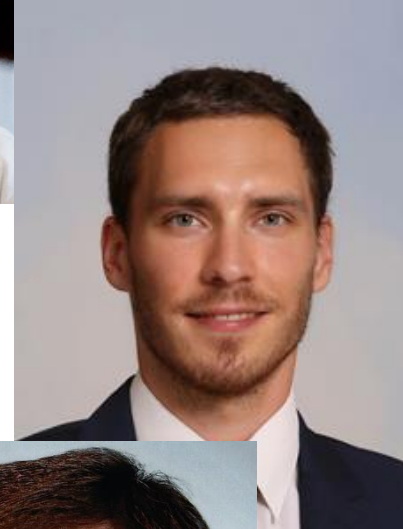
Tanszékvezető egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem ÁOK
Belgyógyászati és Onkológiai Klinika
Endokrinológiai Tanszék



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

A találmány szerzői

- **Dr. Igaz Péter, tanszékvezető egyetemi tanár, SE ÁOK Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Endokrinológiai Tanszék, az MTA doktora**
- **Dr. Turai Péter István, abszolutóriumot szerzett PhD hallgató, rezidens, Belgyógyászati és Onkológiai Klinik**
- **Dr. Nyirő Gábor, PhD, tudományos főmunkatárs, MTA SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Endokrinológiai Tanszék**
- **Dr. Herold Zoltán, PhD, SE ÁOK Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Onkológiai Részleg**



A mellékvese daganatai

- A mellékvese daganatai gyakoriak és sokszor véletlenszerűen kerülnek felismerésre (incidentalomák). Gyakoriságuk az életkorral nő.
- Képkeltő vizsgálatokkal (CT, MRI), a népesség 4-7 %-ában mutathatóak ki.
- A mellékvese-daganatok döntő többsége hormont nem termelő jóindulatú mellékvesekéreg-adenoma.
- Problémát okoznak a mellékvesekéreg daganatok hormontermelő formái (aldoszteron, kortizol), a mellékvesevelő daganata (phaeochromocytoma) és a mellékvesekéreg-rák.
- A mellékvesekéreg-rák ritka daganat (incidencia: 0,7-2/millió/év). Prognózisa rossz, 5 éves túlélése 30 % alatt van.

A mellékvesekéreg-daganatok diagnosztikájának problémaköre

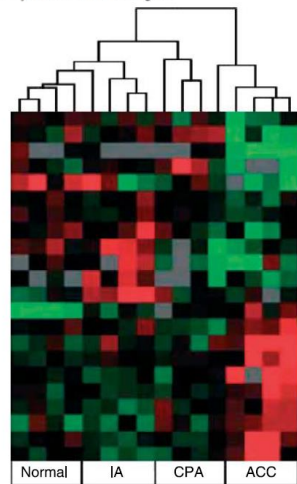
- A mellékvesekéreg-daganatok jó- vagy rosszindulatúságának műtét előtti megállapítása nehéz. Erre főleg képalkotó vizsgálatok szolgálnak.
- Nincs olyan vérből alkalmazható biomarker, ami biztosan jelezné a rosszindulatúságot.
- A már eltávolított mellékvese-daganat szövettani vizsgálata nagy gyakorlatot igényel, a rosszindulatúság meghatározása egyes esetekben kihívást jelent.
- A mellékvese biopsziája nem javasolt, elsősorban a szövettani vizsgálat nehézsége miatt.

Munkacsoportom korábbi eredményei 2009- a teljesség igénye nélkül

Endocrine-Related Cancer (2009) 16 895–906

Integrative molecular bioinformatics study of human adrenocortical tumors: microRNA, tissue-specific target prediction, and pathway analysis

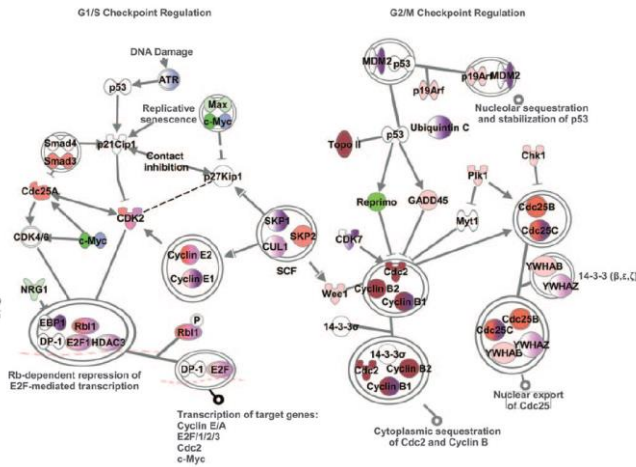
Zsófia Tömböl, Peter M Szabó, Viktor Molnár¹, Zoltán Wiener¹, Gergely Tölgyesi¹, János Horányi², Peter Riesz³, Peter Reismann⁴, Attila Patócs⁵, István Likó⁶, Rolf-Christian Gaillard⁶, András Falus^{1,7}, Károly Rácz and Peter Igaz



ONCOGENOMICS

Meta-analysis of adrenocortical tumour genomics data: novel pathogenic pathways revealed

PM Szabó¹, V Tamási², V Molnár², M Andrásfalvy³, Z Tömböl¹, R Farkas¹, K Kövesdi¹, A Patócs⁴, M Tóth¹, C Szalai^{5,6}, A Falus^{2,5}, K Rácz¹ and P Igaz¹



MicroRNA expression profiling in benign (sporadic and hereditary) and recurring adrenal pheochromocytomas

Zsófia Tömböl¹, Katalin Eder², Attila Kovács³, Peter M Szabó⁴, Jánina Kulka¹, István Likó⁶, Attila Zalatnai⁵, Gergely Rácz⁵, Miklós Tóth¹, Attila Patócs⁶, András Falus^{2,7}, Károly Rácz¹ and Peter Igaz¹

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Evaluation and diagnostic potential of circulating extracellular vesicle-associated microRNAs in adrenocortical tumors

Pál Perge¹, Henriett Butz¹, Raffaele Pezzani¹, Irina Bancos¹, Zoltán Nagy¹, Krisztina Pálóczi¹, Gábor Nyíró², Ábel Decmann³, Erna Pap⁴, Michaela Luconi⁵, Massimo Mannelli⁶, Edit I Buzás¹, Miklós Tóth¹, Marco Boscaro¹, Attila Patócs^{2,7} & Peter Igaz^{1,2}

vised: 3 February 2017
 igned: 14 June 2017
 ished online: 14 July 2017

© 2010 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved 0950-9232/10 \$32.00
 www.nature.com/scientificreports

MicroRNA Expression Profiling in Adrenal Myelolipoma

Abel Decmann¹, Pál Perge¹, Gábor Nyíró², Ottó Darvasi³, István Likó³, Katalin Borka⁴, Tamás Micsik⁵, Zsuzsanna Tóth¹, Irina Bancos⁶, Raffaele Pezzani⁷, Maurizio Iacobone⁸, Attila Patócs³ and Peter Igaz^{1,2}

Cell. Mol. Life Sci. (2015) 72:417–428
 DOI 10.1007/s00018-014-1752-7

Cellular and Molecular Life Sciences

REVIEW

MicroRNAs in adrenal tumors: relevance for pathogenesis, diagnosis, and therapy

Peter Igaz · Ivan Igaz · Zoltán Nagy · Gábor Nyíró · Peter M. Szabó · András Falus · Attila Patócs · Károly Rácz

frontiers
 in Endocrinology

ORIGINAL RESEARCH
 PUBLISHED: 20 October 2014
 doi: 10.3389/fendo.2014.00729

Circulating miRNA Expression Profiling in Primary Aldosteronism

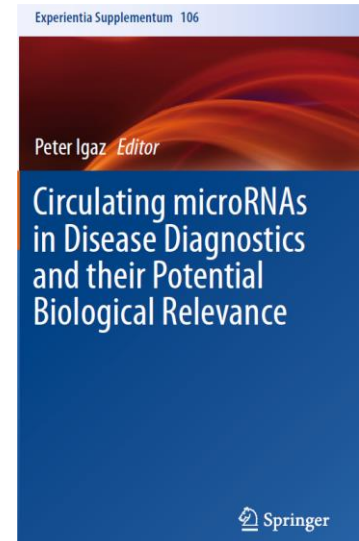
Abel Decmann¹, Gábor Nyíró², Ottó Darvasi³, Péter Turai¹, Irina Bancos⁴, Ravinder Jeet Kaur¹, Raffaele Pezzani¹, Maurizio Iacobone⁵, Ivana Kraljevic¹, Darko Kastelan¹, Mirko Parasilli-Capriño¹, Mauro Maccario¹, Nina Nirschi¹, Daniel Heinrich¹, Martin Reincke¹, Attila Patócs⁷ and Peter Igaz^{1,2}



Article

Tissue miRNA Combinations for the Differential Diagnosis of Adrenocortical Carcinoma and Adenoma Established by Artificial Intelligence

Péter István Turai^{1,2,3}, Zoltán Herold⁴, Gábor Nyíró^{1,3,5}, Katalin Borka⁶, Tamás Micsik⁷, Judit Töke^{1,2}, Nikolette Szücs^{1,2}, Miklós Tóth^{1,2}, Attila Patócs^{5,8,9} and Peter Igaz^{1,2,3,*}




INNOVÁCIÓNK CÉLJA

- **A mellékvesekéreg daganatok szövettani vizsgálatának nehézségei miatt, azt segítő szöveti mikroRNS biomarker kombináció kifejlesztése mesterséges intelligencia segítségével.**
 - A mikroRNS biomarker kombináció segíthet a daganatok rosszindulatúságának megállapításában.
 - Lehetővé tenné kis mennyiségű, akár biopszia során nyert mintából a rosszindulatúság preoperatív megállapítását.

Módszerek 1.

Szakirodalmi adatok alapján kiválasztott mikroRNS-ek

	Expresszió ACC-ben (vs. ACA)
Felülexpresszált mikroRNS-ek	<i>hsa-miR-9</i> <i>hsa-miR-21</i> <i>hsa-miR-210</i> <i>hsa-miR-483-3p</i> <i>hsa-miR-483-5p</i> <i>hsa-miR-503</i> <i>hsa-miR-508</i> <i>hsa-miR-511</i>
Alulexpresszált mikroRNS-ek	<i>hsa-miR-7</i> <i>hsa-miR-195</i> <i>hsa-miR-205</i> <i>hsa-miR-214</i> <i>hsa-miR-335</i> <i>hsa-miR-375</i> <i>hsa-miR-431</i> <i>hsa-miR-497</i>

Felfedező kohorsz: 10-10 ACC-ACA



TaqMan RT-qPCR Assay vizsgálat



Statisztikai elemzés R-rel

Minták klasszifikációja random forest módszerrel

A minták ACA vagy ACC csoportba való automatikus besorolásának lehetőségét gépi tanulási módszerekkel teszteltük (90-10%-os véletlenszerű tanuló-tesztelő keresztvalidáció)

90% feletti klasszifikációs képesség

Módszerek 2.

A legjobb mikroRNS kombinációk validálása

Model number	miRNA combination
1	<i>hsa-miR-9 + hsa-miR-375</i>
2	<i>hsa-miR-9 + hsa-miR-503</i>
3	<i>hsa-miR-375 + hsa-miR-503</i>
4	<i>hsa-miR-210 + hsa-miR-503</i>
5	<i>hsa-miR-375 + hsa-miR-497</i>
6	<i>hsa-miR-483-3p + hsa-miR-503</i>
7	<i>hsa-miR-503 + hsa-miR-508</i>
8	<i>hsa-miR-195 + hsa-miR-503 + hsa-miR-508</i>
9	<i>hsa-miR-195 + hsa-miR-210 + hsa-miR-503</i>
10	<i>hsa-miR-9 + hsa-miR-195 + hsa-miR-503</i>
11	<i>hsa-miR-9 + hsa-miR-210 + hsa-miR-503</i>
12	<i>hsa-miR-9 + hsa-miR-375 + hsa-miR-503</i>
13	<i>hsa-miR-9 + hsa-miR-483-3p + hsa-miR-503</i>
14	<i>hsa-miR-9 + hsa-miR-497 + hsa-miR-503</i>
15	<i>hsa-miR-195 + hsa-miR-375 + hsa-miR-497</i>
16	<i>hsa-miR-210 + hsa-miR-375 + hsa-miR-503</i>
17	<i>hsa-miR-210 + hsa-miR-483-5p + hsa-miR-503</i>
18	<i>hsa-miR-375 + hsa-miR-503 + hsa-miR-508</i>
19	<i>hsa-miR-375 + hsa-miR-483-3p + hsa-miR-503</i>
20	<i>hsa-miR-9 + hsa-miR-195 + hsa-miR-375 + hsa-miR-503</i>
21	<i>hsa-miR-9 + hsa-miR-210 + hsa-miR-483-5p + hsa-miR-503</i>
22	<i>hsa-miR-210 + hsa-miR-375 + hsa-miR-503 + hsa-miR-508</i>
23	<i>hsa-miR-375 + hsa-miR-483-5p + hsa-miR-503 + hsa-miR-508</i>
24	<i>hsa-miR-375 + hsa-miR-497 + hsa-miR-503 + hsa-miR-508</i>

Turai, Herold, Nyirő ... Igaz,
CANCERS: 14 (4), 895
2022

Validációs kohorsz: 21-22 ACC-ACA



TaqMan RT-qPCR Assay mérések



A minták klasszifikációja Mesterséges intelligenciával

43 ismeretlen minta osztályozása (10,000 iteráció
mintánként)



Az egyes minták jó- vagy rosszindulatú szövettani
diagnózisának felfedése



Szenzitivitás, specificitás, AUC, NPV, PPV

Eredmények 1.:

Az egyéni mikroRNS-ek diagnosztikus teljesítménye

miRNA	Sensitivity	Specificity	Area Under Curve (AUC)	Negative Predictive Value	Positive Predictive Value
<i>hsa-miR-9</i>	54,55%	61,90%	59,52%	60,00%	56,52%
<i>hsa-miR-195</i>	86,36%	71,43%	78,90%	76,00%	83,33%
<i>hsa-miR-210</i>	68,18%	80,95%	76,41%	78,95%	70,83%
<i>hsa-miR-375</i>	81,82%	23,81%	53,68%	52,94%	55,56%
<i>hsa-miR-483-3p</i>	54,55%	90,48%	74,57%	85,71%	65,52%
<i>hsa-miR-483-5p</i>	81,82%	90,48%	86,15%	90,00%	82,61%
<i>hsa-miR-497</i>	86,36%	80,95%	83,66%	82,61%	85,00%
<i>hsa-miR-503</i>	81,82%	90,48%	86,15%	90,00%	82,61%
<i>hsa-miR-508</i>	59,09%	52,38%	58,33%	56,52%	55,00%

Turai, Herold, Nyirő ... Igaz: *CANCERS*: 14 (4), 895, 2022

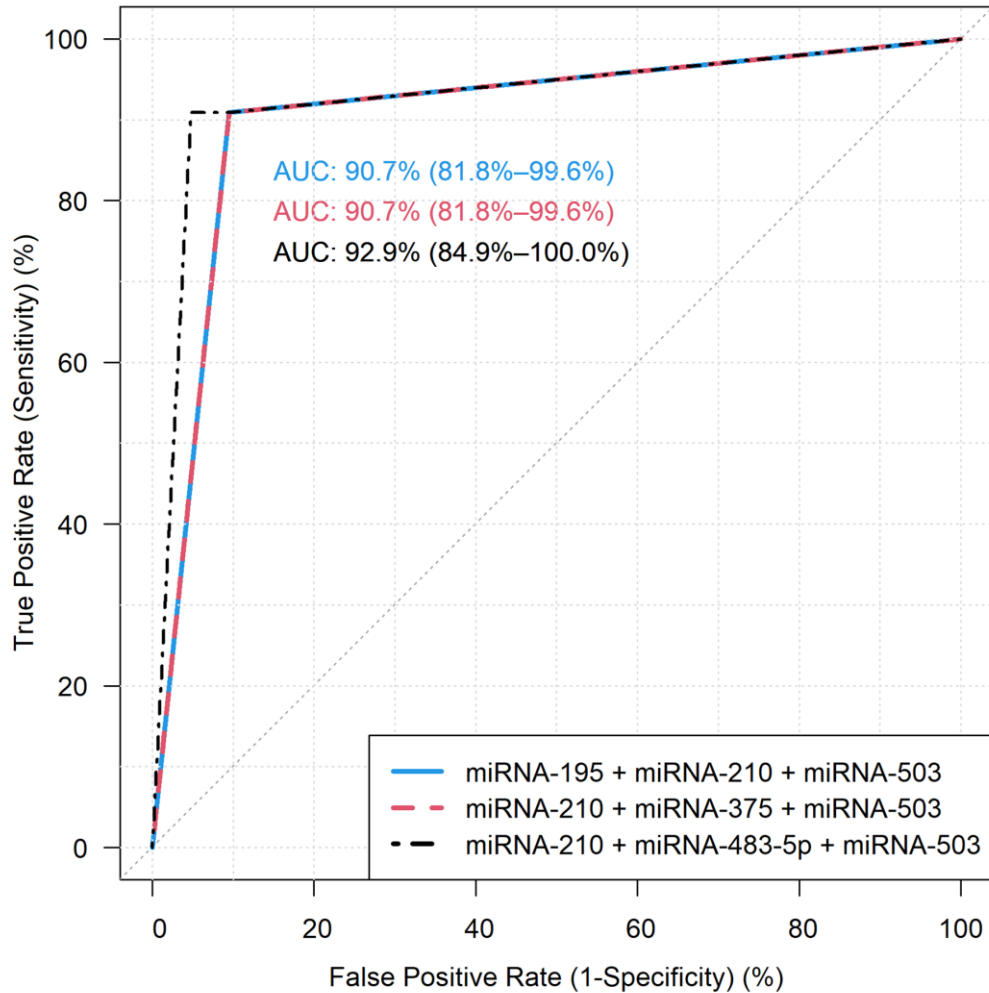
Eredmények 2.:

A mikroRNS kombinációk diagnosztikus teljesítménye

Model number	Sensitivity	Specificity	Area Under Curve (AUC)	Negative Predictive Value	Positive Predictive Value
1	72,73%	42,86%	56,49%	57,14%	60,00%
2	72,73%	85,71%	81,17%	84,21%	75,00%
3	90,91%	85,71%	90,04%	86,96%	90,00%
4	86,36%	90,48%	88,42%	90,48%	86,36%
5	86,36%	66,67%	76,52%	73,08%	82,35%
6	72,73%	95,24%	86,15%	94,12%	76,92%
7	81,82%	90,48%	85,93%	90,00%	82,61%
8	86,36%	85,71%	87,34%	86,36%	85,71%
9	90,91%	90,48%	90,69%	90,91%	90,48%
10	68,18%	85,71%	78,90%	83,33%	72,00%
11	86,36%	85,71%	88,10%	86,36%	85,71%
12	86,36%	80,95%	83,66%	82,61%	85,00%
13	68,18%	90,48%	82,47%	88,24%	73,08%
14	77,27%	85,71%	80,84%	85,00%	78,26%
15	86,36%	66,67%	76,52%	73,08%	82,35%
16	90,91%	90,48%	90,69%	90,91%	90,48%
17	90,91%	95,24%	92,86%	95,24%	90,91%
18	90,91%	85,71%	90,04%	86,96%	90,00%
19	77,27%	90,48%	85,61%	89,47%	79,17%
20	86,36%	80,95%	85,50%	82,61%	85,00%
21	86,36%	80,95%	85,71%	82,61%	85,00%
22	90,91%	85,71%	90,04%	86,96%	90,00%
23	90,91%	85,71%	88,31%	86,96%	90,00%
24	90,91%	85,71%	89,39%	86,96%	90,00%

Turai, Herold, Nyiró ... Igaz,
CANCERS: 14 (4), 895
2022

Eredmények 3.: Top 3 mikroRNS modell



A modellekben szereplő mikroRNS-ek

hsa-miR-195
hsa-miR-210
hsa-miR-375
hsa-miR-483-5p
hsa-miR-503

Turai, Herold, Nyirő ... Igaz,
CANCERS: 14 (4), 895
2022

KÖVETKEZTETÉSEK

- **Nagy érzékenységű és fajlagosságú mikroRNS- kombinációkat sikerült azonosítani és validálni mesterséges intelligencia segítségével.**
- **E három mikroRNS kombináció hatékony kiegészítője, segítője lehet a szövettani vizsgálatnak, a mellékvesekéreg daganatok rosszindulatúságának megállapítása terén.**
- **A vizsgálat kis szövetmennyiségből is elvégezhető, ami megnyithatja az utat a biopsia útján nyert minták vizsgálatának, hiszen ennek a fő korlátja éppen a szövettani vizsgálat nehézsége volt.**

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!