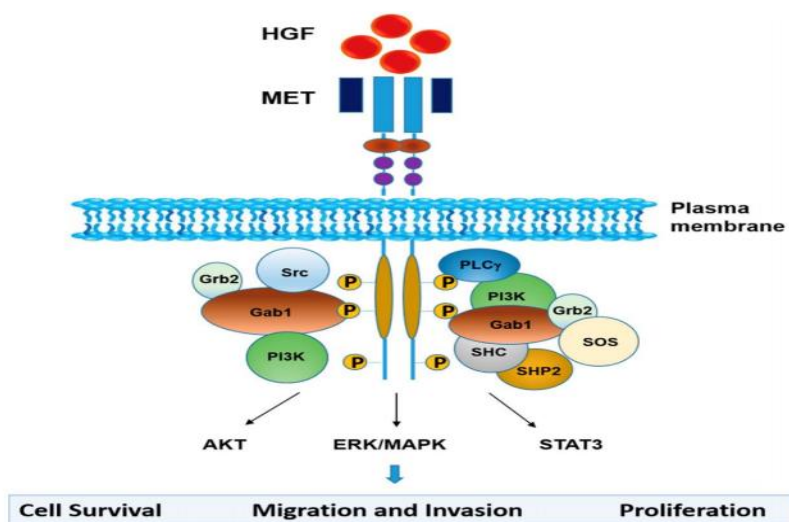


MET EXON 14 SKIPPING VIZSGÁLATÁNAK JELENTŐSÉGE

Kohánka Andrea, Tóth Erika

A MET proto-onkogén (Mesenchymal-epithelial transition factor), a tirozin kináz aktivitással rendelkező c-MET fehérjét, hepatocita növekedési faktor receptort (HGFR) kódoló gén. Különböző epithelialis sejtek felszínén expresszálódik. Szerepet játszik az embriogenezisben, a sejtproliferációban és a szövetek regenerációjában. A HGF, a receptor ligandjaként a receptorhoz való kötődéskor aktiválja a MET aktivációjával összefüggő szignálutakat (1. ábra).

1. ábra: A MET aktivációval összefüggő szignálutak.



Drusbosky et al. J Hematol Oncol (2021) 14:129

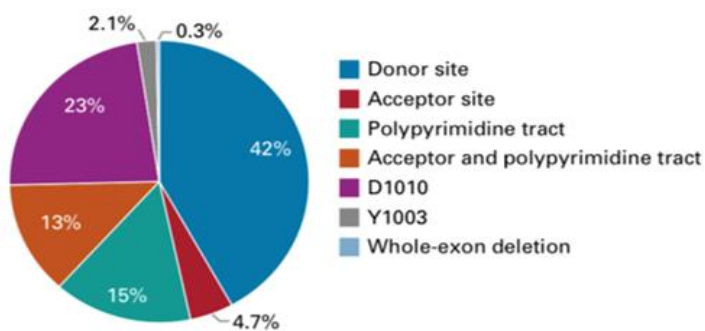
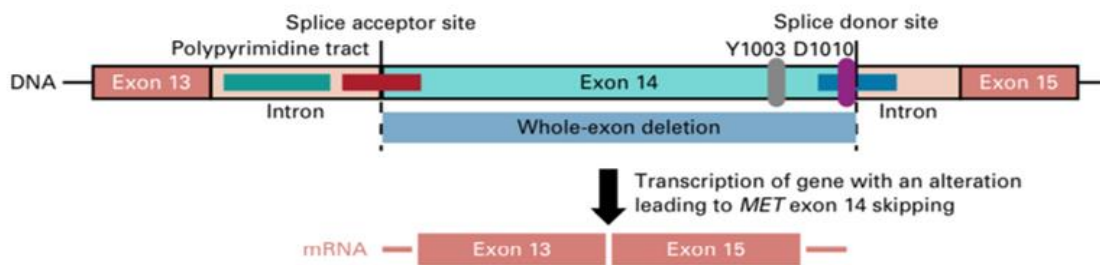
A met fehérje alternatív splicing révén keletkezik. A splicing egy olyan molekuláris folyamat, ami különböző fehérje izoformák előállítását eredményezi ugyanazon gén által kódolt genetikai információból. A folyamat szigorúan szabályozott, de hibás mechanizmusok (génfúziók, splicing hely mutációk) kiválthatják alternatív RNS-transzkriptumok termelését, amelyek az adott gén kóros aktivációjához és daganatok kialakulásához vezethetnek.

A c-MET kóros aktivációját okozó génmutációk döntő többsége a splicing mechanizmusban résztvevő akceptor és donor helyeket érinti, ritkább az amplifikáció és fokozott fehérje expresszió.

A MET mRNS kóros splicing mechanizmusa a 14-es exon, ezáltal a fehérje juxtamembrán doménjének elvesztésével jár. Ellentétben a legtöbb „splice site” mutációval,

amelyek a fehérje funkcióvesztéséhez vezetnek, a MET exon 14 skipping gátolja a MET receptor degradálódását, fenntartva annak stabilitását, onkogén aktivitását és így folyamatos aktivációt idéz elő.^{1,2} A 2. ábrán látható a kóros splicing mechanizmus, a kördiagramon az ehhez vezető jellegzetes MET mutációk.

2. ábra: Hibás MET splicing mechanizmus



(<http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/PO.20.00516>)

A MET exon 14 skipping a nem kissejtes tüdőrákok (NSCLC), elsősorban adenocarcinómák, 3-4%-ában fordul elő, ezen belül pedig főként a sarcomatoid szövettani típusban, ahol akár 13% is lehet az előfordulási gyakorisága.³ Egyéb szolid tumorokban kevésbé gyakori a megjelenése, az irodalom colorectalis és gyomor tumorokban tesz említést a variáns előfordulásáról.⁴ Kölcsonösen kizáró jellegű más driver mutációk szempontjából, mint például a KRAS, EGFR, ALK, ROS-1, RET. Ritkán pl. EGFR tirozin-kináz gátló szerekkel szembeni rezisztencia mechanizmus oka lehet.⁵

A MET ex14 skippinget DNS és RNS alapú szekvenálással lehet kimutatni.⁶ Az RNS alapú szekvenálás általában előnyösebb a DNS alapú szekvenálásnál nagy, vagy repetitív intronok esetén, alacsony tumorsejt aránynál és komplex genetikai eltéréseknél. Továbbá, az RNS alapú szekvenálás a génfüziók kimutatásának is preferált módszere.

Az RNS alapú vizsgálatok általánossá válásával tovább nő a patológiai laboratóriumok felelőssége, mivel az RNS a DNS molekulánál is érzékenyebben reagál a preanalitikai körülményekre. Alapvető, hogy a betegből eltávolított minta azonnal a patológiai osztályra kerüljön, ahol megfelelő előkészítés után elkezdődhet a 10%-os pufferolt formalinban történő fixálás. Ennek ideális időtartama kis biopsziák esetén 6-24 óra, reszekciós minták esetén maximum 24-48 óra a jelenlegi irányelvek szerint. Reszekciós minták előkészítését, felvágását, lehetőleg frissen, vagy a formalinba helyezést követően maximum 2-3 órán belül ajánlott elvégezni és a fixálást felvágott állapotban folytatni.⁷ A preanalitika szigorú ellenőrzése mellett legfontosabb az anyagtakarékos szemlélet, mivel a tüdő adenocarcinómák és számos más tumor esetén is a vizsgálandó nagyszámú mutáció és fúzió azonosításához megfelelő mennyiségű tumorszövetre van szükség. Core biopsziák esetén javasolt a hengereket külön blokkba ágyazni és körültekintően kell megválasztani az immunhisztokémiai reakciók típusát, számát. Kisméretű biopsziás minta metszésekor érdemes tartalék metszeteket készíteni, hogy a többszöri befogással ne veszítsünk szövetet.

A MET ex14 skipping mutációt hordozó daganatok MET-gátlókkal szembeni érzékenységet mutatnak. Elsőként egy tirozin kináz inhibitor, a crizotinib (Xalkori) volt elérhető erre a génhibára. A crizotinib az ALK, a ROS1 és a c-Met kináz aktivitás koncentrációfüggő gátlását mutatta. ALK és ROS-1 pozitív NSCLC indikációban törzskönyvezték, de MET génhibák esetén is pozitív terápiás választ tapasztaltak.⁸

Az első specifikusan MET exon 14 skipping variánsra kifejlesztett tirozin kináz inhibitor az FDA 2020 májusában törzskönyvezte, NSCLC indikációban, ez a capmatinib (Tabrecta).⁸ Az I. típusú MET gátlók közé tartozik, mint a crizotinib. Szelektíven kötődik a c-MET-hez, ezzel meggátolva a c-MET foszforilációját és blokkolja a szignáltranszdukciós útvonalát. A GEOMETRY klinikai vizsgálatban a capmatinib közel 70%-os, tartós klinikai választ mutatott az NSCLC, MET ex14 mutáns formáját hordozó NSCLC-k kezelésében.^{10,11}

Egy másik TKI is elérhető ezen betegcsoport kezelésére - a tepotinib (Tepmetko). Törzskönyvét a VISION¹² klinikai vizsgálatban mutatott hatásossága alapján adta meg az FDA, melyben az objektív válaszráta 46%-nak adódott a MET ex14 skipping pozitív előrehaladott NSCLC-s betegek esetén.

A MET ex14 skipping mint új molekuláris célpont meghatározása egyre fontosabb lesz a jövőben, mivel egy sor új terápiás modalitást tesztelnek különböző klinikai vizsgálatokban,

így ennek a betegcsoportnak a kezelésére is egyre több lehetőség áll majd rendelkezésre a klinikusok terápiás palettáján¹³.

Irodalomjegyzék:

1. Zhang Y, Xia M, Jin K, Wang S, Wei H, Fan C, Wu Y, Li X, Li X, Li G, Zeng Z, Xiong W. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities. *Mol Cancer*. 2018 Feb 19;17(1):45. doi: 10.1186/s12943-018-0796-y.
2. Pilotto, S., Gkountakos, A., Carbognin, L., Scarpa, A., Tortora, G., & Bria, E. (2017). MET exon 14 juxtamembrane splicing mutations: clinical and therapeutical perspectives for cancer therapy. *Annals of translational medicine*, 5(1), 2. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.12.33>
3. <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/PO.20.00516>
4. Lee, J., Ou, S. H., Lee, J. M., Kim, H. C., Hong, M., Kim, S. Y., Jang, J., Ahn, S., Kang, S. Y., Lee, S., Kim, S. T., Kim, B., Choi, J., Kim, K. A., Lee, J., Park, C., Park, S. H., Park, J. O., Lim, H. Y., Kang, W. K., Kim, K. M. (2015). Gastrointestinal malignancies harbor actionable MET exon 14 deletions. *Oncotarget*, 6(29), 28211–28222. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4721>
5. Recondo, G., Che, J., Jänne, P. A., & Awad, M. M. (2020). Targeting MET Dysregulation in Cancer. *Cancer discovery*, 10(7), 922–934. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1446>
6. Poirot B, Doucet L, Benhenda S, Champ J, Meignin V, Lehmann-Che J. MET Exon 14 Alterations and New Resistance Mutations to Tyrosine Kinase Inhibitors: Risk of Inadequate Detection with Current Amplicon-Based NGS Panels. *J Thorac Oncol*. 2017 Oct;12(10):1582-1587. doi: 10.1016/j.jtho.2017.07.026. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28779874.
7. Compton CC, Robb JA, Anderson MW et al: Preanalytics and Precision Pathology . *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143:1346–1363; doi: 10.5858/arpa.2019-0009-SA
8. Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou SI, Camidge DR, Solomon BJ, Otterson GA, Villaruz LC, Riely GJ, Heist RS, Awad MM, Shapiro GI, Satouchi M, Hida T, Hayashi H, Murphy DA, Wang SC, Li S, Usari T, Wilner KD, Paik PK. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med*. 2020 Jan ;26(1):47-51. doi:

- 10.1038/s41591-019-0716-8. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31932802; PMCID: PMC8500676.
9. Dhillon S. *Capmatinib: first approval. Drugs* 2020;80:1125-31.
 10. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS; GEOMETRY mono-1 Investigators. *Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944-957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787. PMID: 32877583.
 11. Markham A. *Tepotinib: First Approval. Drugs.* 2020 Jun;80(8):829-833. doi: 10.1007/s40265-020-01317-9. PMID: 32361823.
 12. Paul K. Paik et al: *Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations, September 3, 2020 N Engl J Med* 2020; 383:931-943 doi: 10.1056/NEJMoa2004407
 13. Lingzhi H et al: *Current and future treatment options for MET exon 14 skipping alterations in non-small lung cancer, Ther Adv Med. Oncol* 2021, Vol. 13:1-16> doi: 10.1177/1758835921992976