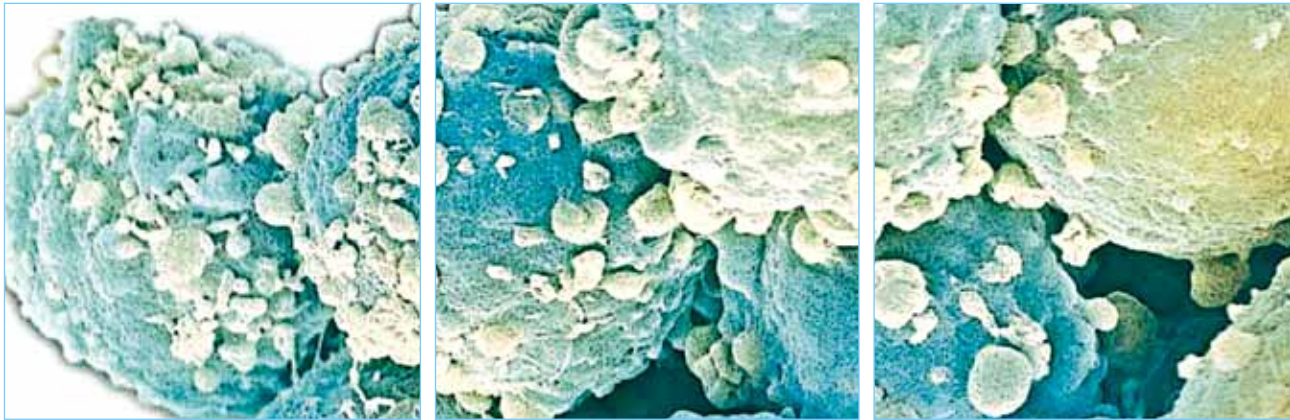
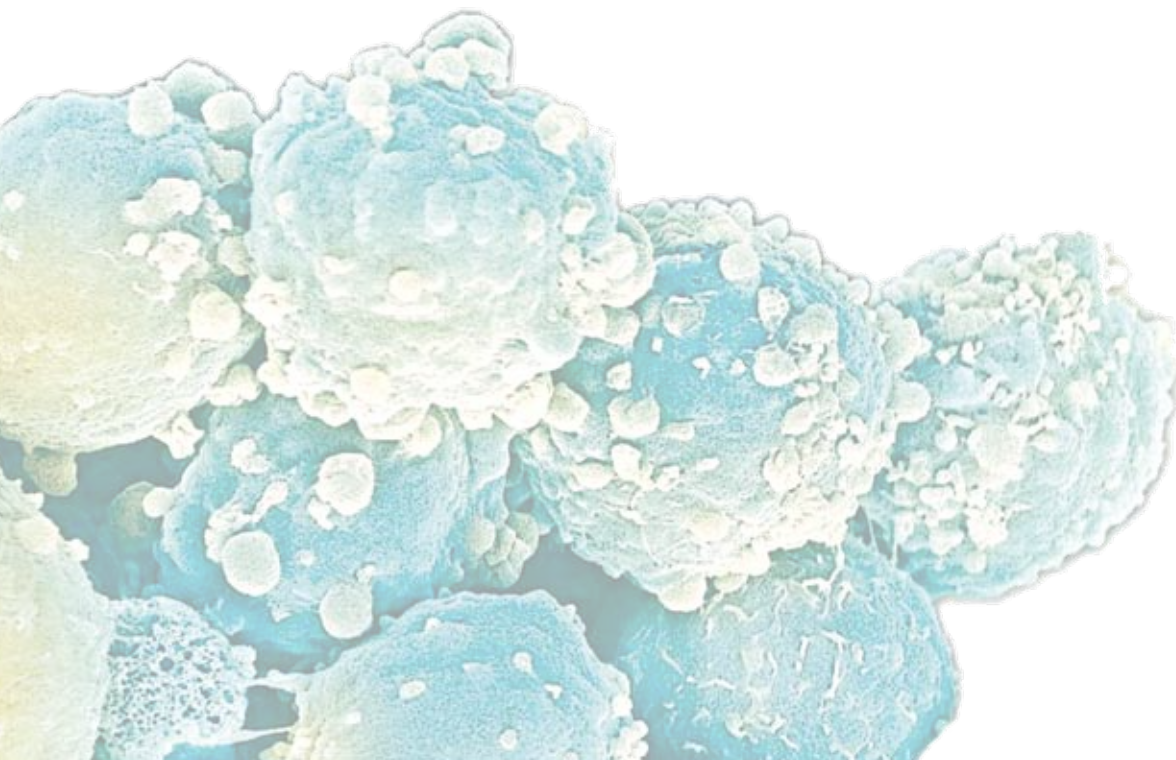


timidin kináz

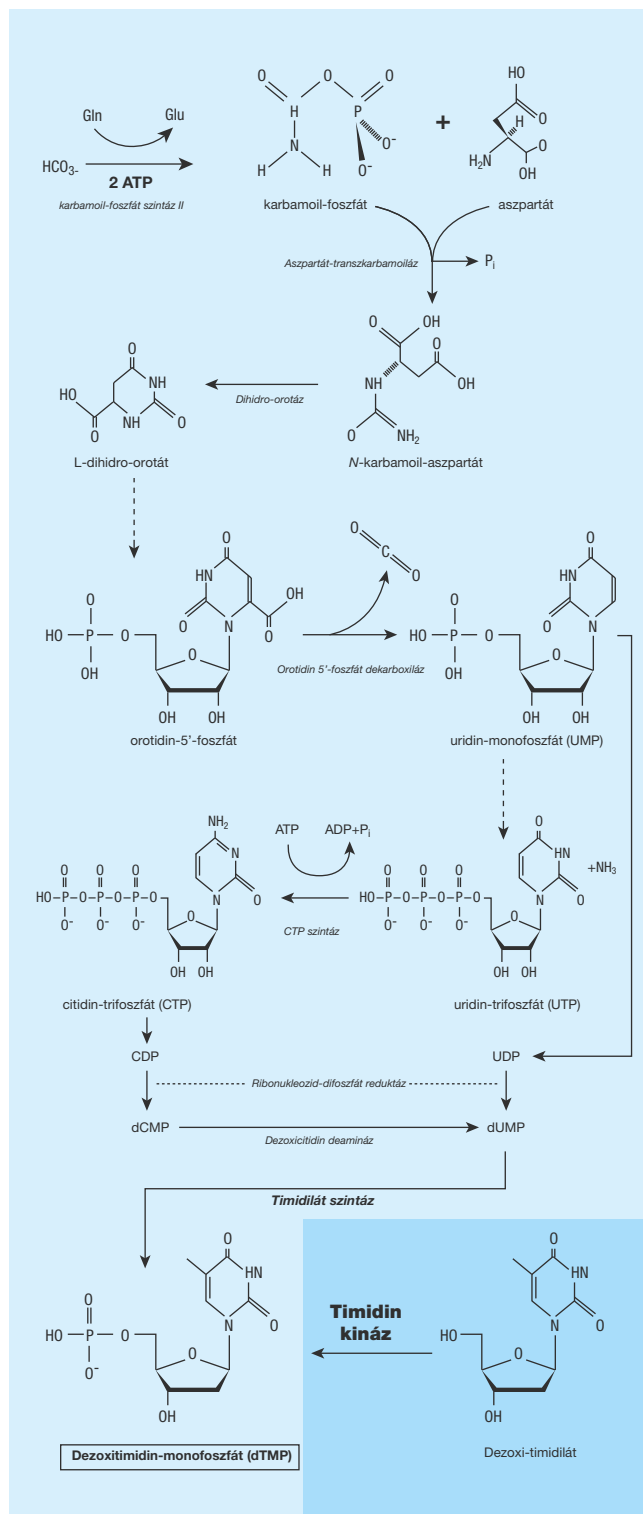


TK1 új prognosztikai és diagnosztikai
lehetőség a tumor markerek területén



■ Biokémiai háttér

A sejtosztódást megelőző DNS szintézishez alapvető fontosságú, hogy a különböző dezoxinukleotid-trifoszfátok (dNTP) kellő mennyiségben álljanak rendelkezésre a replikációhoz. Ezek [és így a csak DNS-re jellemző dezoxitimidin-trifoszfát (dTTP)] felépítéséhez két lehetőség kínálkozik: a de novo szintézis és a mentési útvonal. Az előbbi - a primidin bázisok esetén karbamoil foszfátból és aszpartátból kiinduló -, energiaigényes folyamatot egészíti ki a DNS lebomlásból származó nukleozidok – így a dezoxitimidin – foszforilálásával induló mentési reakciósor.



Akár a de novo szintézis, akár a mentési út végtermékeként keletkezett dTMP dTDP-vé, majd dTTP-vé foszforilálódik, végül a dezoxitimidin beépül az újonnan szintetizálódó DNS-be. A timidin timidin-trifoszfát alakulásának sebességét meghatározó lépés a TK katalizálta timidin-TMP reakció¹⁸. A timidin kináz (TK) két izoenzimjét azonosították: a citoplazmában található TK1-t és a mitochondriumból izolálható TK2-t. Míg a TK2 szintje nem mutat sejtosztódással összefüggő változásokat^{1,2}, a TK1 termelődése sejtciklus fázisai szerint változik^{3-5,11}. A két izozim szubsztrát specifitása is különbözik: a TK2 a dezoxicitidint is képes foszforilálni, míg a TK1 szubsztrátja elsősorban a dezoxitimidin²⁰.

A TK1 mRNS szint nagyon alacsony a nyugvó sejtben és G0 fázisban, de gyors emelkedés figyelhető meg a G1/S átmenetben, majd a mitózis megindulásával koncentrációja gyorsan lecsökken. A TK mRNS transzkripció sebességének változása nem magyarázza a mintegy 20-szoros emelkedést, feltehetően a celluláris TK gén átíródása nem csak transzkripció, de poszt-transzkripció szinten is kontrollált⁶⁻¹⁰. Bebizonyosodott, hogy a TK mRNS fél-életideje 8-12h az S fázis alatt és jelentősen lecsökken az M-fázisban⁹. Magának az enzimfehérjének a stabilitása is változó. Amennyiben a C-terminális 40 aminosav átíródását megakadályozzák vagy a C-terminális véget β -galaktozidázal fuzionálják, stabilitása nem változik a ciklus folyamán, ugyanakkor ez a változtatás az enzimaktivásra gyakorlatilag nincs befolyással^{8,11}. Ha csak az utolsó 10 aminosav deletálódik, a ciklikus degradáció megmarad⁸.

A TK1 gént szekvenálták¹² és a gén expressziója során termelődött fehérjét 25kD molekulatömegű dimernek találták. A dimer ATP-vel aktiválódva tetramerré alakul¹⁵. Az utóbbi forma katalitikus aktivitása 3-5-szöröse a dimerének. Míg a dimer forma a G0 és G1 fázisra volt jellemző, az S fázisban a tetramer dominált¹⁵. A szérumban TK1 aktivitás méretkizárásos kromatográfiával történő vizsgálatakor két csúcst kaptak: egy 58 kD molekulatömegűt, mely az összes szérumban TK aktivitás mintegy 20%-át adta (tetramer forma) és egy 730 kD-os nagyobb komplexet (az aktivitás nagyobbik részéért ez a komponens felel)¹³. A TK1 szerkezete alapvetően különbözik a többi dezoxiribonukleozid kinázétól¹⁴.

■ A TK1 klinikai használata

A TK legrégebb diagnosztikai alkalmazása annak indirekt mérése: triciált timidin-beépülés autoradiográfiás vizsgálatával az osztódó sejtek azonosítása³⁷, melyet ma is használnak malignus sejtek növekedési sebességének megállapítására.

A magzati és a daganatos szövetekben azonos TK izoenzimet találtak²², mely a citoszol TK1-nek felel meg³⁰. Különbséget mutattak ki érett leukociták és leukémiás fehérvérsejtek TK1 aktivitásában^{18,64}. Normál és daganatos szövetminták citoszolját összehasonlítva (hypernephroma és bronchogén carcinoma kivételével¹⁶) számos tumor az ugyanazon szövetminta egészséges részéhez képest magasabb TK aktivitást mutatott^{16,17,19,33-35}.

Mamma carcinoma esetén a citoszol TK1 aktivitás független prognosztikai tényezőnek bizonyult²³⁻²⁶. Pre/perimenopauzában lévő betegekben a kiújulás-mentes időtartam, posztmenopauzás páciensekben a teljes túlélési idő becslésére alkalmas²⁵. Nyirokcsomó negatív esetekben a magas citoszol TK aktivitású páciensek jobban reagáltak az adjuváns kemoterápiára (fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamid vagy fluorouracil-etoposide-cisplatin)²⁶. Előrehaladott emlőrákosok esetén a magas TK aktivitás előrevetítette a tamoxifen kezelés sikertelenségét²⁷. A TK1 immunhisztokémiai vizsgálata segít a benignus és malignus daganatok elkülönítésében²⁸, korrelál a tumor stádiummal és a szövettani grade-del^{28,29}.

Vastagbélrákos szövetmintákban szignifikánsan magasabb a TK1 aktivitás, mint adenomákban és normál szövetmintában^{30,31}. A familiális adenomatosus polypokból származó szövetminták mintegy felében emelkedett TK1 aktivitást találtak, ami a betegség heterogenitására utal³⁰. A TK1 immunhisztokémiai vizsgálata megbízhatóbbnak bizonyult a jó- és a rosszindulatú elváltozások elkülönítésében, mint a PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen)³².

Agydaganatok vizsgálatakor is különbséget találtak a normál és betegminták TK aktivitásában: a legmagasabb értéket a meningeomás szövetek adták, az oligodendrogliomák nagyobb aktivitást mutattak, mint az astrocytomások. Az utóbbi csoportban a TK jól korrelált a malignitás fokával³⁶. Ugyanakkor a cerebrospinalis folyadék (CSF) III.-IV. stádiumú astrocytomásokban mutatta a legmagasabb koncentrációt, míg oligodendrogliomásokban alacsony - vagy mint nem daganatos kórfolyamatok esetén - kimutathatatlan volt³⁸. A CSF TK1 aktivitás mérése a kezelés nyomon követésére is alkalmasnak bizonyult^{38,39}. Cisztózus daganatok punkciójából származó minta TK1-aktivitása alapján a jó- és rosszindulatú tumorok egyértelműen elkülöníthetők. ALL esetén a neurológiai szövődmény kialakulását emelkedett CSF-TK1-szint kísérte⁴¹. AML betegek csontvelősejt lizátumában kezelés előtt mért TK1-aktivitás lehetőséget ad a GM-CSF – TAD-9 indukciós terápia sikerének becslésére³⁶.

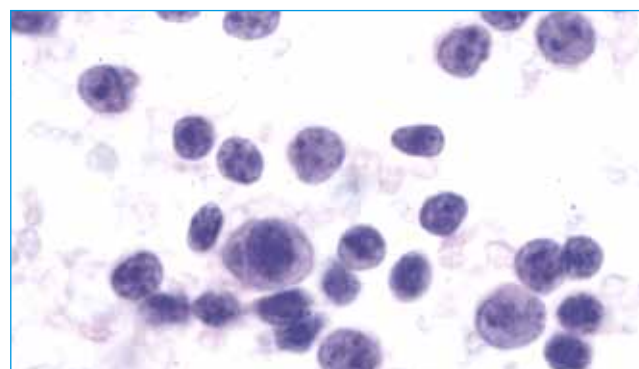
■ A szérumban TK1 aktivitás (sTK) vizsgálata

A szérumban TK1 aktivitásmérés azért alkalmazható tumor markerként, mert normális sejtosztódás során nem jut be a szérumba számottevő enzim annak gyors degradációja miatt³, s így egészséges egyénekben a szérumban TK1 aktivitás nagyon alacsony. Széteső tumorsejtekből azonban jelentős enzim szabadulhat fel, így a szérumban TK1 koncentráció emelkedés jól mutatja a daganat progresszióját. Mivel a rosszindulatú sejtekből közvetlenül felszabaduló TK1 aktivitását a szérumból mérjük, a legkifejezettebb változás hematológiai körképekben figyelhető meg.

TK1 mérés rosszindulatú hematológiai betegségekből

A TK1 értékelése non-Hodgkin limfómákban

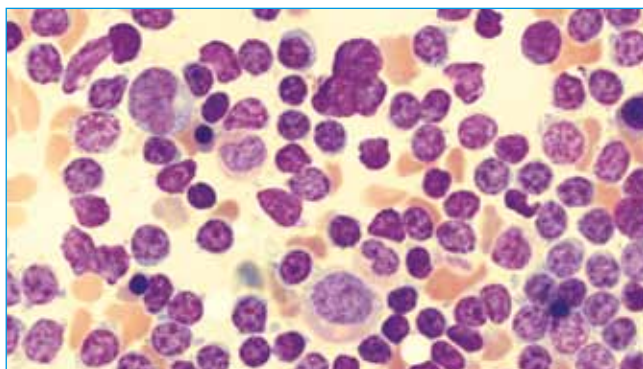
A kezelés megkezdése előtt levett vér sTK non-Hodgkin limfómák esetén jól korrelál a klinikai stádiumokkal^{65,68} (Ann Arbor klasszifikáció szerinti I-IV)⁶⁶, a szövettani diagnózissal (Kiel osztályozás)⁶⁶, a betegség kiterjedésével⁶⁶, a progressziómentes túlélési idővel⁶⁵, a daganatsejt proliferáció sebességével⁶⁹. A többváltozós analízis szerint 8 laboratóriumi paraméter [sTK, β_2 -mikroglobulin, LDH, orozomukoid (α_1 -AGP), haptoglobin, ferritin, hemoglobin, süllyedés (ESR)] közül a sTK bizonyult a legmegbízhatóbb tényezőnek a túlélési idő becslésében⁶⁷. A sTK szintjének változása jól követi a klinikai állapotot (progresszió, sikeres kezelés, visszaesés)⁶⁶, s nagy valószínűség szerint arányos a kezelés hatására szétesett daganatsejtek számával⁶⁹ a kemoterápia után röviddel levett mintában.



Krónikus limfoid leukémia (CLL)

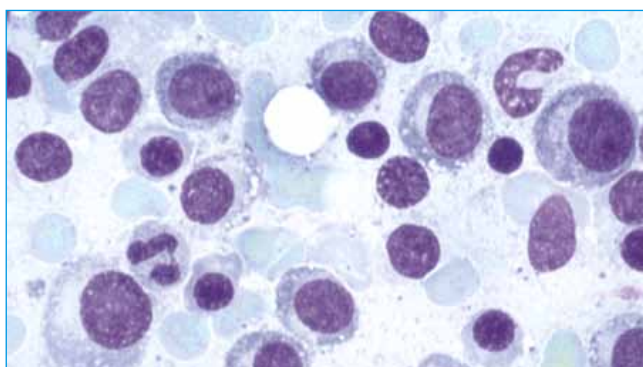
A jellegzetes immunfenotípusú, tömör magvú, kis limfociták abszolút számának krónikus megemelkedésével jellemezhető CLL prognosztikai szempontból nagyon heterogén (a diagnózistól számított medián túlélési idő 2 -10 év közötti)^{51,60,62}.

Az inkább Észak-Amerikában használt Rai⁵²- és az Európában alkalmazott Binet⁵³-féle, elsősorban klinikai adatokon alapuló stádiumbeosztás nem ad elegendő támpontot annak eldöntésében [főként a korai stádiumok (Rai 0-II ill. Binet A) esetén], hogy mikor szükséges elkezdni a kezelést⁵⁴⁻⁵⁹. Az utóbbi két évtizedben felfedezett számos, nehezebben vizsgálható paraméter (kromoszóma aberrációk⁵⁴, IGVH gén mutáció⁵⁸, CD38 expresszió⁵⁷, ZAP-70 expresszió⁵⁹) mellett egyre nagyobb hangsúlyt kapnak a szérumban mérhető paraméterek (sCD23⁵⁶, β_2 -mikroglobulin⁶², timidin-kináz^{55,61-63}). A szérum TK1 aktivitás alkalmasnak bizonyult a korai klinikai stádiumban lévő pácienseken belül a lassan progrediáló (smoldering) és az agresszív lefolyású (non-smoldering) alcsoport elkülönítésére⁵⁵. A TK1 szint független prognosztikai tényező a betegség proliferáció⁶¹, a progresszió-mentes túlélési idő^{55,62}, a várható terápiás válasz⁶³ megítélésében.



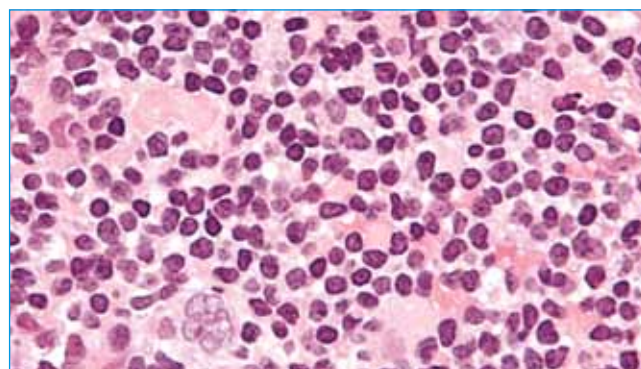
Myeloma multiplex

Myeloma multiplex (MM) betegek túlélési idejének megítélésében a β_2 -mikroglobulin mellett a sTK bizonyult független prognosztikai paraméternek^{72,74}. Az sTK szignifikánsan különbözött MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) és MM páciensekben⁷², továbbá a Durie és Salmon szerinti⁷³ I. és előrehaladottabb stádiumban lévő betegekben⁷². A vizelettel könnyű láncot ürítő IgG és IgA myelomásokban szignifikánsan magasabb sTK értékeket kaptak, mint nem-exkretálóknak⁷⁵. A kezelés előtt levett mintából mért sTK érték megbízható előrejelzője a merphalan monoterápia hatásosságának, de a kombinált kezelésre ez nem bizonyítható⁷⁶.



Hodgkin limfóma

Annak ellenére, hogy a rosszindulatú sejt proliferációs sebessége kisebb Hodgkin-betegségben, mint non-Hodgkin limfómákban és akut leukémiában, szignifikáns különbség figyelhető meg az I+II és a III+IV stádiumú Hodgkin kórosok sTK szintje között. Ebben a szérumparaméterben az előrehaladott betegségben szenvedők között további különbség volt megfigyelhető aszerint, hogy jelen vannak-e B- szimp-tómák vagy sem. Klinikai jelentőség szempontjából a legfontosabb, hogy amikor az IA és IIA stádiumú pácienseket két-két alcsoportba sorolták a sTK szerint (5 U/l alatti és feletti sTK értéket adó alcsoportba), szignifikáns különbséget kaptak a betegségmentes túlélési időben⁷⁰.



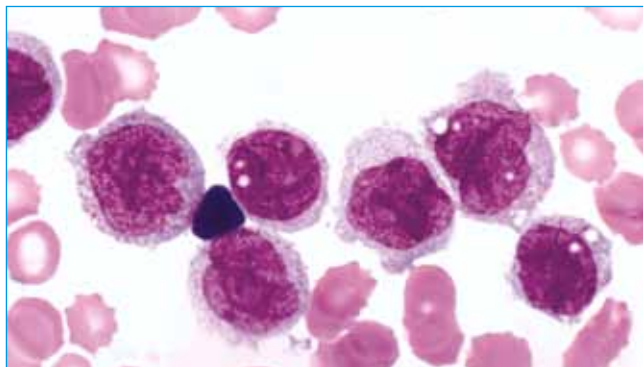
Myelodysplasticus szindróma (MDS)

Az esetek mintegy negyedében akut myeloid leukémiává (AML) transzformálódó MDS okának a multipotens csontvelői őssejtekben bekövetkező mutációkat tartják. A prognosztikai szempontból ugyancsak nagyon heterogén betegségeken belül előbb (a hetvenes évek második felében) a FAB osztályozás⁸¹, majd az ezredforduló után a WHO klasszifikáció⁸² teremtett lehetőséget homogénebb prognosztikai csoportok elkülönítésére, a kezelés fajtájának és időpontjának jobb megtervezésére. Ezek a rendszerek invazív mintavételt (csontvelő kenet, csontvelő biopsia) igényelnek, így mindenképpen értékes egy szérumból vizsgálható független prognosztikai paraméter használata. A medullaris blast-számmal összefüggést nem mutató sTK erős korrelációt adott a túlélési idővel⁷⁸⁻⁸⁰. Az egyik legnehezebben megválaszolható kérdés, hogy melyik MDS transzformálódik akut leukémiává. Meghatározható volt egy sTK határérték, mely feletti aktivitás esetén a betegség (annak ellenére, hogy esetleg a klasszifikáció szerint az alacsony kockázatú csoportba volt sorolható) akut myeloid leukémiává alakult⁷⁸.

Akut leukémiák

Az akut leukémiák kezelése sokat fejlődött az utóbbi évtizedekben, ennek ellenére akadnak terápiareszistens, visszaesésre hajlamos esetek. A kezelés alatti progresz-

szio monitorozására kevés lehetőség áll rendelkezésre a klinikusoknak⁸⁴. Ezért értékes az a felismerés, hogy a kezelés előtti sTK szoros összefüggést mutat a terápia hatásosságával^{83,84}. Mind ALL, mind AML betegekben az sTK változása a nyomon követés során megbízhatóan jelzi a remissziót és a visszaesést⁸⁴. Felnőtt T-sejt leukémiás betegekben a diagnózis megállapításakor mért sTK szintén korrelál a túlélési idővel⁸⁵.



Nem vérképzőrendszeri malignus betegségek

Prosztatarák

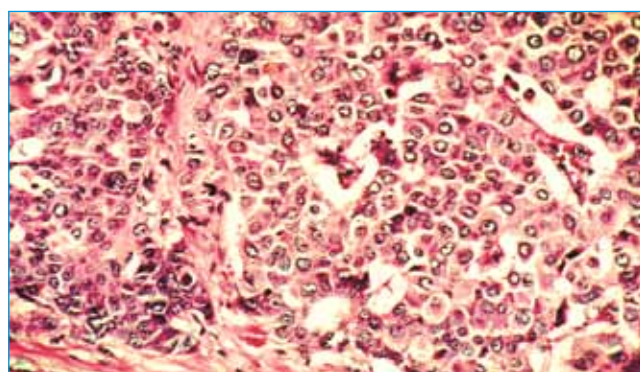
A prosztatarák a férfiak negyedik leggyakoribb rosszindulatú megbetegedése világszerte. A betegség felfedezésekor a páciensek 40-50%-a előrehaladott stádiumban van, s mintegy 15%-uk esetében alkalmazható radikális terápia⁸⁷. A rutinszerűen végzett digitális rectalis vizsgálat (DRE), transrectalis ultrahang (TRUS) valamint az MRI alulértékeli a betegség kiterjedését (főként a nyirokcsomó áttétek nem vizualizálhatók⁹⁰) a műtéti mintából készült szövettani vizsgálatokkal összehasonlítva⁹¹. A nodalis státuszt még a műtétkor eltávolított nyirokcsomók hisztológiai értékelése sem tárja fel megbízhatóan, mivel a gyakorlatban csak az obturator csomókat vizsgálják, s nem ritka az ettől cranialisabban fekvők érintettsége⁹². A leggyakrabban használt szérumparaméter, a PSA alapján nem különíthetők el a benignus és malignus betegségek, ráadásul egyes rosszul differenciált daganatok nem járnak PSA emelkedéssel⁹³. A különböző határértékek, mellyel próbálkoztak, hogy a lokalizált és a kiterjedt betegséget elkülönítsék, nem megbízhatóak: a lokalizált betegségre jellemző felső limitnek tartott 20 ng/l alatt a betegek 35%-a bizonyult késői stádiumúnak, és a 20 ng/l feletti szérumparaméterű páciensek 29%-ában nyirokcsomó érintettség sem volt kimutatható⁸⁷. Több szérumparaméter összehasonlítása a sTK prognosztikai értéke jobbnak bizonyult^{88,89}, mint a szérumpsa-é. A két szérumparaméter együttes értékelése biztosabban elkülöníti a lokalizált és kiterjedt betegséget: ha a PSA 25 ng/l feletti, de a sTK cut-off alatti (5 U/l) nagy valószínűséggel a betegség lokalizált vagy csak minimális nyirokcsomó érintettség áll fenn; ha mindkét paraméter az említett határérték feletti, a betegség disszeminált⁸⁷.

Tüdőrák

A tüdőrákok közül elsősorban az agresszív lefolyású kis-sejtes forma (SCLC) esetén tanulmányozták az sTK használhatóságát. Több markert (sTK, NSE, TPA, LDH) összehasonlítva a sTK bizonyult az egyedüli prognosztikai tényezőnek, a legbiztosabban különítette el a limitált és kiterjedt betegséget^{97,98}. Egy másik vizsgálatban, melyben az sTK, CEA, NSE, TPA összehasonlítása történt, a sTK adta a legszorosabb összefüggést a klinikai stádiumokkal⁹⁶. Az sTK (több markerhez hasonlóan) jól tükrözte a betegség aktivitást, viszont remisszió indukció alatt több betegnél szintje átmenetileg jelentősen megemelkedett⁹⁸. Nem kis-sejtes tüdőrák (NSCLC) vizsgálatok szignifikáns különbséget találtak az M0 csoportba sorolt betegek sTK szintjében a T1-T2 és a T3-T4 tumor-méretűek, valamint az I-II és a III klinikai stádiumban lévők között. Az M1 csoportban nem volt különbség a klinikai stádium és a daganatméret szerint. Ugyancsak nem találtak differenciát az adenocarcinómások és a squamosus sejtes rákosok között. Az M0 csoportban a sikeres műtétet követő 1 hónap múlva levett sTK szint 45%-kal csökkent, míg az M1 csoportban műtét után ilyen változás nem volt megfigyelhető⁹⁹.

Emlőrák

Az emlőrák citoszol TK1 aktivitás vizsgálatával kapcsolatban számos tanulmány készült (ld. „A TK1 klinikai használata” című fejezetben). A sTK is jól korrelált a klinikai stádiumokkal, műtét után jelezte a visszaesést és a progresszió előrehaladásával emelkedett^{94,95}. Elsődleges hormonkezelés alatt a sorozat sTK a terápiára jól reagálóknál csökkent és visszaesés során emelkedett⁹⁴.



Egyéb carcinoma

Tünetmentes colorectalis adenómások, tünetmentes vastagbél-végbél rákos, máj-áttétes **colorectalis carcinomás** továbbá nem dagatos vastagbél betegségben szenvedő páciensek sTK szintjét összehasonlítva a hepaticus metastasisos csoport sTK értéke szignifikánsan különbözött az adenómásokétól, a tünetmentes rákosoké viszont nem¹⁰⁰.

Fej-nyak rákos betegek vérmintáit vizsgálták a diagnózis felállításakor különböző biológiai paraméterekre [sTK, SCC (squamosus sejt carcinoma antigén), fibrin, süllyedés (SR)]. A többváltozós analízis szerint csak a sTK és az SR bizonyult független prognosztikai tényezőnek¹⁰¹, egy másik tanulmányban **méhnyak-rákos** betegeknél is hasonló eredményt kaptak¹⁰².

Nem daganatos megbetegedések

A nem daganatos betegségek közül az anaemia perniciosában figyelhető meg jelentős sTK emelkedés, nagy valószínűséggel a nem stabil proliferáló szövetből kiszabaduló TK1 miatt¹⁰³.

Számos vírusinfekció (HSV^{46,48}, EBV¹⁰⁵, CMV¹⁰⁴, HIV¹⁰⁶, HAV¹⁰⁷) akut fázisában szintén megfigyelhető átmeneti sTK emelkedés.

Egyéb alkalmazás

¹⁸Fluor-jelzett timidin analógot [3'-deoxi-3'(18F)-fuoro-timidin] radiofarmakonként alkalmazva a gyorsan proliferáló daganat PET-CT szkennel jól vizualizálható⁴²⁻⁴⁴.

Állatkísérletes modellben ¹²⁵I-FIAU-jelzett Mycobacterium tuberculosis P_{hsp60} TK törzssel fertőzött egerekben a fertőzés lefolyása és a kezelés hatása in vivo nyomon követhető SPECT-CT szkennel⁴⁵.

■ A szérumban TK1 mérés módszerei

A legrégebb óta kereskedelemben hozzáférhető, nagyon munkaigényes módszer a radio-enzimassay (REA). Ennek lényege, hogy a szérumban ¹²⁵I-jelzett jodo-dezoxiuridinnal inkubálva (ez a szubsztrát-analóg kiválóan bizonyult a TK1 aktivitásméréshez), a keletkezett jodo-dezoxiuridin-monofoszfátot alumínium-oxidon abszorbeálva, a dekantálás, mosás után mért radioaktivitás a TK1-aktivitással lesz arányos⁴⁶⁻⁴⁸.

Szubsztrátként 3'-azido-2',3'-dezoxitimidint (AZT) alkalmazva és a keletkező AZT-5'-monofoszfátot (AZTMP) anti-AZTMP antitest és peroxidáz-jelzett AZTMP segítségével vetélkedési enzim-immunoassay rendszerben mérve nem radioaktív módszerrel is hozzáférhetővé vált a TK1 aktivitás meghatározás⁴⁹.

Míg az előbbi metodikákkal csak sorozatmérés lehetséges, a LIAISON® TK a jelenleg egyedüli, páciens-szelektív meghatározási módszer. A keletkező termék (AZTMP) vetélkedési immunoassay elvű meghatározásához a rendszer izoluminol-AZTMP konjugátumot alkalmaz, s így a mért kemilumineszcens jel lesz fordítottan arányos a TK1 aktivitással⁵⁰.

■ IRODALOM

- Berk AJ, Clayton DA (April 1973). "A genetically distinct thymidine kinase in mammalian mitochondria. Exclusive labeling of mitochondrial deoxyribonucleic acid". *J. Biol. Chem.* 248 (8): 2722-9.
- Berk AJ, Meyer BJ, Clayton DA (February 1973). "Mitochondrial-specific thymidine kinase". *Arch. Biochem. Biophys.* 154 (2): 563-5.
- Littlefield JW (February 1966). "The periodic synthesis of thymidine kinase in mouse fibroblasts". *Biochim. Biophys. Acta* 114 (2): 398-403.
- Bello LJ (December 1974). "Regulation of thymidine kinase synthesis in human cells". *Exp. Cell Res.* 89 (2): 263-74.
- Gudas JM (1992). "Transcription initiation and temporal expression of thymidine kinase mRNA in Chinese hamster cells". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 184(2): 908-914
- Stewart CJ, Ito M, Conrad SE (March 1987). "Evidence for transcriptional and post-transcriptional control of the cellular thymidine kinase gene". *Mol. Cell. Biol.* 7 (3): 1156-63
- Sherley JL, Kelly TJ (June 1988). "Regulation of human thymidine kinase during the cell cycle". *J. Biol. Chem.* 263 (17): 8350-8.
- Kauffman MG, Kelly TJ (May 1991). "Cell cycle regulation of thymidine kinase: residues near the carboxyl terminus are essential for the specific degradation of the enzyme at mitosis". *Mol. Cell. Biol.* 11 (5): 2538-46.
- Coppock DL, Pardee AB (August 1987). "Control of thymidine kinase mRNA during the cell cycle". *Mol. Cell. Biol.* 7 (8): 2925-32.
- Gudas JM, Fridovich-Keil JL, Pardee AB (May 1993). "Posttranscriptional control of thymidine kinase messenger RNA accumulation in cell released from G0-G1 phase blocks" *Cell Growth & Differentiation* 4: 421-430
- Zhu C, Harlow LS, Berenstein D, Munch-Petersen S, Munch-Petersen B (2006). "Effect of C-terminal of human cytosolic thymidine kinase (TK1) on in vitro stability and enzymatic properties". *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 25 (9-11): 1185-8.
- Flemington E, Bradshaw HD, Traina-Dorge V, Slagel V, Deininger PL (1987). "Sequence, structure and promoter characterization of the human thymidine kinase gene". *Gene* 52 (2-3): 267-77.
- Karlström AR, Neumüller M, Gronowitz JS, Källander CF (January 1990). "Molecular forms in human serum of enzymes synthesizing DNA precursors and DNA". *Mol. Cell. Biochem.* 92 (1): 23-35.
- Wellin M, Kosinska U, Mikkelsen NE, et al. (December 2004). "Structures of thymidine kinase 1 of human and mycoplasma origin". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101 (52): 17970-5.
- Munch-Petersen B, Cloos L, Jensen HK, Tyrsted G (1995). "Human thymidine kinase 1. Regulation in normal and malignant cells". *Adv. Enzyme Regul.* 35: 69-89.
- Gordon HL, Bardos TJ, Chmielewicz ZF, Ambrus JL (October 1968). "Comparative study of the thymidine kinase and thymidylate kinase activities and of the feedback inhibition of thymidine kinase in normal and neoplastic human tissue". *Cancer Res.* 28 (10): 2068-77.
- Maehara Y, Nakamura H, Nakane Y, et al. (April 1982). "Activities of various enzymes of pyrimidine nucleotide and DNA syntheses in normal and neoplastic human tissues". *Gann* 73 (2): 289-98.
- Schollenberger S, Taureck D, Wilmanns W (November 1972). "Enzyme des Thymidin- und Thymidylat-Stoffwechsels in normalen und pathologischen Zellen des Blutes und des Knochenmarks". *Blut* 25 (5): 318-34.
- Herzfeld A, Greengard O (November 1980). "Enzyme activities in human fetal and neoplastic tissues". *Cancer* 46 (9): 2047-54.
- Amrén ES, Spasokoukotskaja T, Eriksson S (October 1992). "Selective assays for thymidine kinase 1 and 2 and deoxycytidine kinase and their activities in extracts from human cells and tissues". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 188 (2): 712-8.
- Romain S, Spyrtatos F, Guirou O, Deytieux S, Chinot O, Martin PM (1994). "Technical evaluation of thymidine kinase assay in cytosols from breast cancers. EORTC Receptor Study Group Report". *Eur. J. Cancer* 30A (14): 2163-5.
- Stafford MA, Jones OW (August 1972). "The presence of "fetal" thymidine kinase in human tumors". *Biochim. Biophys. Acta* 277 (2): 439-42.
- O'Neill KL, McKelvey VJ, Hoper M, et al. (December 1992). "Breast tumour thymidine kinase levels and disease recurrence". *Med Lab Sci* 49 (4): 244-7.
- Greco S, Marsigliante S, Leo G, Storelli C (November 2000). "Co-expression of thymidine kinase and cathepsin D in primary breast carcinomas". *Cancer Letters* 160(1): 13-19.
- Sylvie Romain, Ib J. Christensen, Olivier Chinot et al. (1995). "Prognostic value of cytosolic thymidine kinase activity as a marker of proliferation in breast cancer". *Int. J. Cancer* 61: 7-12
- P. Broët, S. Romain, A. Daver et al. (2001). "Thymidine Kinase as a Proliferative Marker: Clinical Relevance in 1,692 Primary Breast Cancer Patients". *Journal of Clinical Oncology* 19(11): 2778-2787
- John A. Foekens, Sylvie Romain, Maxime P. Look et al. (2001). "Thymidine Kinase and Thymidylate Synthase in Advanced Breast Cancer: Response to Tamoxifen and Chemotherapy". *Cancer Research* 61: 1421-1425
- Mao Y, Wu J, Wang N, et al. (2002). "A comparative study: immunohistochemical detection of cytosolic thymidine kinase and proliferating cell nuclear antigen in breast cancer". *Cancer Invest.* 20 (7-8): 922-31.
- He Q, Mao Y, Wu J, et al. (October 2004). "Cytosolic thymidine kinase is a specific histopathologic tumour marker for breast carcinomas". *Int. J. Oncol.* 25 (4): 945-53.
- Sakamoto S, Okamoto R (October 1992). "Thymidine kinase activity in familial adenomatous polyposis". *Tohoku J. Exp. Med.* 168 (2): 291-301.
- Sakamoto S, Sagara T, Iwama T, Kawasaki T, Okamoto R (June 1985). "Increased activities of thymidine kinase isozymes in human colon polyp and carcinoma". *Carcinogenesis* 6 (6): 917-9.
- Wu J, Mao Y, He L, et al. (2000). "A new cell proliferating marker: cytosolic thymidine kinase as compared to proliferating cell nuclear antigen in patients with colorectal carcinoma". *Anticancer Res.* 20 (6C): 4815-20.
- Look KY, Moore DH, Sutton GP, Prajda N, Abonyi M, Weber G (1997). "Increased thymidine kinase and thymidylate synthase activities in human epithelial ovarian carcinoma". *Anticancer Res.* 17 (4A): 2353-6.
- Sakamoto S, Murakami S, Sugawara M, Mishima Y, Okamoto R (1991). "Increased activities of thymidylate synthetase and thymidine kinase in human thyroid tumors". *Thyroid* 1 (4): 347-51.
- Greengard O, Head JF, Chahinian AP, Goldberg SL (April 1987). "Enzyme pathology of human mesotheliomas". *J. Natl. Cancer Inst.* 78 (4): 617-22.
- Persson J, Gronowitz JS, Källander CFR (1986). "Thymidine kinase in extracts of human brain tumours". *Acta Neurochirurgica* 80: 123-127
- Johnson HA, Rubini JR, Cronkite EP, Bond VP (1960). "Labeling of human tumor cells in vivo by tritiated thymidine". *Lab. Invest.* 9: 460-5.
- Gronowitz JS, Källander CFR, Hagberg H, Persson J (1984). "Deoxythymidine-kinase in cerebrospinal fluid: A new potential "marker" for brain tumours". *Acta Neurochirurgica* 73: 1-12

39. Boiardi A, munari R, Silvani A, Solero CL, Bombardieri R (1990) "Neuron specific enolase (NSE) and thymidine kinase (TK) as markers in biological fluids of brain tumor patients" *It. J. Neurol. Sci.* 11(4): 359-366
40. Persson L, Boethius J, Gronowitz JS, Källander CFR, Lindgren L. (1985) "Thymidine kinase in brain-tumor cysts". *J. Neurosurg.* 63:568-72.
41. Musto P, Modoni S, Ladogana S, Salcuni G, Fusilli S, Carotenuto M. (1993) "Increased risk of neurological relapse in acute lymphoblastic leukemias with high levels of cerebrospinal fluid thymidine kinase at diagnosis". *Leuk.Lymphoma.* 9:121-4.
42. Chao KS (December 2006). „Functional imaging for early prediction of response to chemoradiotherapy: 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine positron emission tomography--a clinical application model of esophageal cancer". *Semin. Oncol.* 33 (6 Suppl 11): S59-63.
43. Salskov A, Tammisetti VS, Grierson J, Vesselle H (November 2007). „FLT: measuring tumor cell proliferation in vivo with positron emission tomography and 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine". *Semin Nucl Med* 37 (6): 429-39.
44. de Langen AJ, Klabbbers B, Lubberink M, et al. (October 2008). „Reproducibility of quantitative (18)F-3'-deoxy-3'-fluorothymidine measurements using positron emission tomography". *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 36 (3): 389-95
45. Davis SL, Be NA, Lamichhane G, Nimmagadda S, Pomper MG, Bishai WR, Jain SK (July 2009) "Bacterial thymidine kinase as a non-invasive imaging reporter for *Mycobacterium tuberculosis* in live animals". *PLoS* 4(7): e6297
46. Gronowitz JS, Källander CF (August 1980). „Optimized assay for thymidine kinase and its application to the detection of antibodies against herpes simplex virus type 1- and 2-induced thymidine kinase". *Infect. Immun.* 29 (2): 425-34.
47. Gronowitz JS, Källander FR, Diderholm H, Hagberg H, Pettersson U (January 1984). „Application of an in vitro assay for serum thymidine kinase: results on viral disease and malignancies in humans". *Int. J. Cancer* 33 (1): 5-12.
48. Gronowitz JS, Källander CF (1983). „A sensitive assay for detection of deoxythymidine kinase and its application to herpesvirus diagnosis". *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 104: 235-45.
49. Ohrvik A, Lindh M, Einarsson R, Grassi J, Eriksson S (September 2004). „Sensitive nonradiometric method for determining thymidine kinase 1 activity". *Clin. Chem.* 50 (9): 1597-606.
50. von Euler HP, Rivera P, Aronsson A, Bengtsson C, Hansson L, Eriksson S (2008) "Monitoring therapy in canine malignant lymphoma and leukemia with serum thymidine kinase 1 activity - evaluation of a new, fully automated non-radiometric assay" *Int. J. Oncol.* 34: 505-510
51. Jacques-Louis Binet, Federico Caligaris-Cappio, Daniel Catovsky et al. (2008) "Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia" *Blood* 107(3): 859-861
52. Rai KR, Sawitzky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternak BS (1975) "Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia" *Blood* 46(2): 219-234
53. Binet JL, Auquier BA, Dighiero G, Chastang C, Piguat H, Goasguien J, Vaugier G, Potron G et al. (1981) "A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis" *Cancer* 48: 198-206
54. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. (December 2000) "Genomic aberration and survival in chronic lymphocytic leukemia". *NEJM* 343(26): 1910-1916
55. Michael Hallek, Irmgard Langenmayer, Christoph Nerl et al. (March 1999) "Elevated Serum Thymidine Kinase Levels Identify a Subgroup at High Risk of Disease Progression in Early, Nonsmoldering Chronic Lymphocytic Leukemia" *Blood* 93: 1732-1737
56. Sarfati M, Chevret S, Chastang C et al. (December 1996) "Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia". *Blood* 88(11): 4259-4264
57. Damlé RN, Wasil T, Fais F et al. (September 1999) "IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia" *Blood* 94(6): 1840-1847
58. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A et al. (September 1999) "Unmutated Ig VH genes are associated with more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia". *Blood* 94(6): 1848-1854
59. Crespo M, Bosch F, Villamor N et al. (May 2003) "ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia" *NEJM* 348(18): 1764-1775
60. Diehl LF, Karnell LH, Menck HR (December 1999) "The National Cancer Data Base Report on age, gender, treatment, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia". *Cancer* 86(12): 2684-2692
61. Källander CF, Simonsson B, Gronowitz JS, Nilsson K (April 1987). „Serum deoxythymidine kinase correlates with peripheral lymphocyte thymidine uptake in chronic lymphocytic leukemia". *Eur. J. Haematol.* 38 (4): 331-7.
62. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, et al. (August 1996). „Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma". *Leuk. Lymphoma* 22 (5-6): 439-47.
63. F. Di Raimondo, R. Giustolisi, S. Lerner et al. (2001) "Retrospective study of the prognostic role of serum thymidine kinase level in CLL patients with active disease treated with fludarabine". *Annals of Oncology* 12: 621-625
64. Peter H. Ellims, Martin B. Van der Weyden, Gabriele Medley (February 1981) "Thymidine Kinase Isozymes in Human Malignant Lymphoma" *CANCER RESEARCH* 41: 691-695
65. M. Hallek, L. Wanders, S. Strohmeyer, B. Emmerieh (1992) "Thymidine kinase: a tumor marker with prognostic value for non-Hodgkin's lymphoma and a broad range of potential clinical applications" *Ann Hematol* 65:1-5
66. J.S. Gronowitz, H. Hagberg, C.F.R. Kallander & B. Simonsson (November 1992) "The use of serum deoxythymidine kinase as a prognostic marker, and in the monitoring of patients with non-Hodgkin's lymphoma" *Br. J. Cancer.* 47: 487-495
67. Hagberg H, Glimelius B, Gronowitz S, et al. (July 1984) "Biochemical markers in non-Hodgkin's lymphoma stages III and IV and prognosis: a multivariate analysis." *Scand J Haematol.* 33(1):59-67
68. Suki S, Swan F Jr, Tucker S et al. (June 1995) "Risk classification for large cell lymphoma using lactate dehydrogenase, beta-2 microglobulin, and thymidine kinase." *Leuk Lymphoma.* 18(1-2):87-92
69. S Rehn, JS Gronowitz, C Källander et al. (1995) "Deoxythymidine kinase in the tumour cells and serum of patients with non-Hodgkin lymphomas". *British Journal of Cancer* 71:1099-1105
70. Eriksson B, Hageberg H, Glimelius B et al. (May 1984) "Serum thymidine kinase as a prognostic marker in Hodgkin's disease" *Acta Radiologica Oncologica* 24(2): 167-171
71. Ulla Martinsson (1991) "Tumor Markers in Malignant Lymphomas and Myeloma" *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 51(S206): 71 - 78
72. Susanne Poley, Petra Stieber, V. Nüssler et al. (1997) "Serum Thymidine Kinase in Non-Hodgkin Lymphomas with Special Regard to Multiple Myeloma" *Anticancer Research* 17:3025-3030
73. Durie BGM, Salmon SE (1975) "A clinical staging system for multiple myeloma". *Cancer* 36: 842-854
74. B. Simonsson, C. F. R. Källander, G. Brenning et al. (May 1988) "Biochemical markers in multiple myeloma: a multivariate analysis". *Br. J. Haematol.* 69(1): 47-53
75. B. Simonsson, C. F. R. Källander, G. Brenning et al. (October 1985) "Evaluation of serum deoxythymidine kinase as a marker in multiple myeloma" *Br. J. Haematol.* 61(2): 215-224
76. Brown RD, Joshua DE, Nelson M et al. (June 1993) "Serum thymidine kinase as a prognostic indicator for patients with multiple myeloma: results from the MRC (UK) V Trial" *Br. J. Haematol.* 84(2): 238-241
77. J. Simon Gronowitz, Clas F. R. Källander, Hans Diderholm, Hans Hagberg, Ulf Pettersson (January, 1984) "Application of an in vitro assay for serum thymidine kinase: Results on viral disease and malignancies in humans" *International Journal of Cancer* 33(1): 5-12
78. Pellegrino Musto, Carlo Bodenizza, Antonietta Falcone et al. (January 1995) "Prognostic relevance of serum thymidine kinase in primary myelodysplastic syndrome: relationship to development of acute myeloid leukemia" *Br. J. Haematol.* 90(2): 125-130
79. Aul C, Gattermann N, Germing U et al. (1994) "Serum deoxythymidine kinase in myelodysplastic syndromes" *Cancer* 73:322-327
80. C. Aul, U. Germing, N. Gattermann et al. (1996) "Prognostische Bedeutung der Serum-Thymidinkinase beim myelodysplastischen Syndrom" *Dtsch med Wochenschr* 121(37): 1113-1118
81. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. (1982) „Proposal for the classification of myelodysplastic syndromes". *Br. J. Haematol.* 51(2): 189-199
82. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD (October 2002) "The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasm". *Blood* 100(7): 2292-2302
83. H. Hagberg, S. Gronowitz, A. Killander et al. (1984) "Serum thymidine kinase in acute leukaemia". *Br. J. Cancer* 49: 537-540
84. KL O'Neill, F Zhang, H Li, DG Fuja and BK Murray (January 2007) "Thymidine kinase 1 – A prognostic and diagnostic indicator in ALL and AML patients" (LETTER TO THE EDITOR) *Leukemia* 1-3
85. Naoki Sadamori (1996) "Clinical and Biological Significance of Serum Tumor Markers in Adult T-cell Leukemia" *Leuk Lymphoma* 22(5-6):415-419
86. Gerlinde Jahns-Streubel, Christoph Reuter, Ulrike Auf der Landwehr et al. (1987) "Activity of Thymidine Kinase and of Polymerase α as Well as Activity and Gene Expression of Deoxycytidine Deaminase in Leukemic Blasts Are Correlated With Clinical Response in the Setting of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor –Based Priming Before and During TAD-9 Induction Therapy in Acute Myeloid Leukemia". *The American Society of Hematology GM-CSF PRIMING FOR AML 1968-1976*
87. Henry Letocha , Solveig Eklöv, Simon Gronowitz et al. (1996) "Deoxythymidine kinase in the staging of prostatic adenocarcinoma" *The Prostate* 29:15-19
88. Lewenhaupt A, Ekmann P, Eneroth P, Nilsson B (1990) "Tumour Markers as Prognostic Aids in Prostatic Carcinoma" *Br.J.Urol.* 66(2):182-7
89. P. Ekman and A. Lewenhaupt (1991) "Serum Tumour Markers in Human Prostatic Carcinoma: The value of a marker panel for prognostic information" *Acta Oncologica*, 30(2):173-175
90. Pedersen KV, Herder A (1993) "Radical retropubicprostatectomy for localized prostatic carcinoma: a clinical and pathological study of 201 cases" *Scand J Urol Nephrol* 27: 219-224
91. Mukamel E, Hanna J, Dekernion JB (October 1987) "Pitfalls in preoperative staging in prostate cancer" *J Urol* 30(4): 318-321
92. Saitoh H, Ken-ichiro Y, Uchijima Y et al. (1990) "Two different Lymph node metastatic patterns of prostatic cancer" *Cancer* 65: 1843-1846
93. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. (1990) "Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume, and benign hyperplasia". *J Urol* 143:747-752
94. Robertson JFR, O'Neill KL, Thomas MW et al. (1990) "Thymidine kinase in breast cancer" *Br. J. Cancer.* 62: 663-667
95. K. L. O'Neill, M. Hoper, G. W. Odling-Smee (December 1992) "Can Thymidine Kinase Levels in Breast Tumors Predict Disease Recurrence?" *Journal of the National Cancer Institute* 84(23): 1825-1828
96. J. S. Gronowitz, PhD, R. Bergström, PhD, E. Nu, MD et al. (1990) "Clinical and serologic markers of stage and prognosis in small cell lung cancer. A multivariate analysis" *Cancer* 66(4): 722-732
97. van der Gaast A, van Putten WLJ, Oosterom R et al. (1991) "Prognostic value of serum thymidine kinase, tissue polypeptide antigen and neuron specific enolase in patients with small cell lung cancer" *Br. J. Cancer.* 64: 669-672
98. J. Simon Gronowitz, PhD, Lena Steinholtz, MD, Clas F. R. Källander, PhD (1986) "Serum deoxythymidine kinase in small cell carcinoma of the lung: Relation to clinical features, prognosis, and other biochemical markers" *Cancer* 58(1):111-118
99. Li HX, Lei DS, Wang XQ (January 2005) "Serum thymidine kinase 1 is a prognostic and monitoring factor in patients with non-small cell lung cancer". *Oncol Rep* 13(1):145-9
100. W. M. Thomas, J. F. R. Robertson, P. G. McKennat et al. (1995) "Serum Thymidine kinase in colorectal neoplasia" *Eur.J Surg. Oncol* 21(6): 632-634
101. Xavier Fontana, MD, Olivier Dassonville, MD, Joël Néri, MSc et al. (1993) "Sedimentation rate and serum thymidine kinase activity: Prognostic factors in squamous cell head and neck cancer". *HEAD & NECK* 15:425-432
102. Ritsuto Fujiwaka, Kohkichi Hataa, Masashi Moriyama et al. (2001) "Clinical Value of Thymidine Kinase in Patients with Cervical Carcinoma" *Oncology* 61:47-54
103. Hagberg H, Gronowitz S, Killander A, Källander C. (1984) "Serum thymidine kinase in vitamin B12 deficiency" *Scand J Haematol* 32(1): 41-45
104. Gronowitz JS, Larsson A, Källander CF, Claesson K, Sjöberg O, Lornestedt JO, Frödin L, Tuftesson G (1986) "Serum thymidine kinase in transplant patients: its relation to cytomegalovirus activity, renal transplant rejection and its use for monitoring of antiviral therapy" *Ann Clin Res.* 18(2): 71-75
105. Gronowitz JS, Källander CFR, Diderholm H et al. "Application of an in vitro assay for serum thymidine kinase: Results on viral disease and malignancies in humans" *International Journal of Cancer* 33(1): 5-12
106. Sabbatani S, Fini A, Raise E, Gritti FM (1989) "Serum thymidine kinase evaluation in HIV infection" *Int J Biol Markers* 4(1): 40-44
107. Tanak K, Sishido T, Morimoto M et al (February 1993) "Elevated serum thymidine kinase activity in patients with acute viral hepatitis" *Journal of Gastroenterology* 28(1):

■ Analitikai meghatározás

Készülék:	LIAISON® automata
Módszer:	lumineszcens, kompetitív immunkémiai eljárás
Mintaigény:	50 µl szérum
Mérési tartomány:	0,5-100 U/l
Intra assay variáció:	5%
Inter assay variáció:	7,8%
Analízis idő:	70 min
Kalibráció:	tárolt kalibrációs görbe két pontos rekálibráció
Referencia-tartomány:	2-7,5 U/l



LIAISON® PARAMÉTEREK

2014

■ TUMOR MARKEREK

CEA
Free PSA
Total PSA
CA 15-3®
CA 125 II™
CA 19-9™
TPA®M
NSE
S100
AFP
hCG/β-hCG
hTg
β2 Microglobulin
TK
Calcitonin

■ CSONTANYAGCSERE

25-OH Vitamin D TOTAL
Intact PTH II
1-84 PTH
Osteocalcin
BAP OSTASE®
1,25-diOH Vitamin D**
FGF-23**

■ PAJZSMIRIGY

TSH (3rd Gen.)
Free T3
Free T4
T3
T4
hTg
Anti-hTg
Anti-TPO

■ DIABÉTESZ

C-Peptide
Insulin

■ REPRODUKCIÓ

LH
FSH
Prolactin
Progesterone
Testosterone
Estradiol
hCG/β-hCG

■ ANÉMIA

Ferritin

■ HYPERTENZIÓ

Direct Renin
Aldosterone

■ NÖVEKEDÉS

hGH
IGF-I

■ MELLÉKVESE FUNKCIÓ

C-Peptide
Insulin

■ AUTOIMMUNITÁS

ANA Screen
dsDNA
tTG IgA
ENA Screen
Cardiolipin IgG, IgM

■ SÜRGŐSSÉGI

Troponin I
Myoglobin
CK-MB

■ SZEPSZIS

BRAHMS PCT

■ VIRÁLIS HEPATITIS ÉS HIV

CEA
Free PSA
Total PSA
CA 15-3®
CA 125 II™
CA 19-9™
TPA®M
NSE
S100
AFP
hCG/β-hCG
hTg
β2 Microglobulin
TK
Calcitonin

■ EBV

EBV IgM
VCA IgG
EBNA IgG
EA IgG

■ MYCOPLASMA

Mycoplasma pneumoniae IgG
Mycoplasma pneumoniae IgM

■ MEASLES ÉS MUMPS

Measles IgG
Measles IgM
Mumps IgG
Mumps IgM

■ TREPONEMA

Treponema Screen

■ CHLAMYDIA

Chlamydia Trachomatis IgG
Chlamydia Trachomatis IgA

■ TORCH

Toxo IgG
Toxo IgM
Toxo IgG Avidity
Rubella IgG
Rubella IgM
CMV IgG
CMV IgM
CMV IgG Avidity
HSV-1/2 IgG
HSV-1 IgG
HSV-2 IgG
HSV-1/2 IgM
Parvovirus B19 IgG
Parvovirus B19 IgM

■ BORRÉLIA

Borrelia burgdorferi IgG
Borrelia burgdorferi IgM

■ VZV

VZV IgG
VZV IgM

■ SZÉKLET DIAGNOSZTIKA

C. difficile Toxin A and B
H. pylori Stool Antigen
C. difficile GDH
EHEC**
Rotavirus**
Adenovirus**
FOB (fecal occult Blood)**
Calprotectin**

*hamarosan elérhető **fejlesztés alatt LXL: csak LIAISON XL