



Zpráva o řešení výzkumného záměru „Funkční diagnostika zhoubných nádorů“ v roce 2010.

**Výzkumný záměr byl udělen Ministerstvem
zdravotnictví ČR pod označením
FUNDIN MZ0MOU2005**

Za Masarykův onkologický ústav předkládají:

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
náměstek pro rozvoj, vědu a výuku
hlavní řešitel MZ0MOU2005

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.
ředitel MOU
předseda České onkologické společnosti ČLS JEP

V Brně, dne 9.1.2011

OBSAH

	Str.
1. ÚVOD	2
2. ÚPLNÁ STRUKTURA VÝZKUMNÉHO ZÁMĚRU FUNDIN V ROCE 2010	5
3. PUBLIKACE MASARYKOVA ONKOLOGICKÉHO ÚSTAVU ZA ROK 2010 PODPOROVANÉ VÝZKUMNÝM ZÁMĚREM (S DEDIKACÍ VZ MZ0MOU2005).....	7
4. PŘEHLED AKTIVIT V JEDNOTLIVÝCH PROGRAMECH VÝZKUMNÉHO ZÁMĚRU V ROCE 2010	14
5. PŘÍLOHA JEDNOTLIVÉ PUBLIKACE <i>IN EXTENSO</i>	78

1. ÚVOD

Výzkumný záměr Masarykova onkologického ústavu s názvem **FUNKční Diagnostika zhoubných Nádorů (FUNDIN)** č. MZ0MOU2005 vstoupil v roce 2010 do šestého roku řešení, ve kterém odborné týmy zúročily svoji dosavadní práci nejenom v rámci publikací a nově zavedených vyšetření, ale zejména v podobě nových výzkumných grantů a projektů, včetně těch, které v rámci mezinárodní spolupráce vedly ke vzniku nových infrastruktur důležitých pro další rozvoj vědy a výzkumu v naší instituci.

Základní struktura výzkumného záměru (VZ) FUNDIN je od roku 2005 stejná, tvoří ji tři vzájemně provázané programy:

- a) **program technologické podpory (PTP)** pro základní a translační výzkum a validaci nových diagnostických metodik a technologií,
- b) **program informační podpory (PIP)** zaměřený na zpracování a archivaci dat a projektovou podporu,
- c) **program aplikovaných studií (PAS)** sledující aplikace inovací a jejich výsledky u jednotlivých diagnostických skupin v klinické praxi.

Do každého z programů je zařazeno několik projektů s vlastními dílčími úkoly a samostatným hospodařením s přidělenými finančními prostředky. **V roce 2010 VZ zahrnoval 16 projektů s 60 řešenými úkoly.** Počet projektů se vyvíjí průběžně podle potřeb jednotlivých programů a získaných finančních prostředků k řešení VZ. Úplná struktura VZ je součástí kapitoly č. 2. **Dílčí výsledky řešení jednotlivých úkolů VZ jsou podrobně uvedeny v kapitole č. 4** této zprávy a popsány v příložených publikacích (viz příloha).

V průběhu řešení VZ FUNDIN bylo v roce 2010 dosaženo:

- bylo **publikováno celkem 25 prací in extenso** s dedikací VZ FUNDIN, z toho 15 v časopisech s IF (Impact Factor). **Souhrnný IF** v roce 2010 publikovaných prací dosáhl výše **77,45**. Další 8 publikací bylo zasláno do recenzovaných časopisů a nové se připravují. Podrobný seznam všech publikací je uveden v kapitole č. 3 a

společně s přednáškovou a ostatní publikační aktivitou je vždy i v závěru zpráv o řešení jednotlivých úkolů v kapitole č. 4.

- byla úspěšně zvládnuta **technologie výroby radiofarmaka 11C-Methioninu**, které bude v roce 2011 předáno do klinického testování.

- byly zavedeny tři **nové diagnostické metody** a rozšířeno spektrum stávajících (mutační analýzy genů c-KIT, PDGFR, EGFR, CHEK2, MRI navigovaná biopsie).

Důležitým výsledkem existence dlouhodobé podpory vědy a výzkumu v MOÚ z prostředků VZ FUNDIN je vznik nových grantů a projektů, včetně mezinárodních aktivit. Z tohoto pohledu dosáhl MOÚ v roce 2010 dalšího milníku, když byla schválena žádost MOÚ o poskytnutí dotace z prioritní osy 2, Operačního programu EU Výzkum a vývoj pro inovace (OP VaVpl) na projekt vybudování Regionálního centra aplikované molekulární onkologie (**RECAMO**). Projekt RECAMO se v následujících letech stane zásadní infrastrukturou pro další rozvoj vědy, výzkumu a vývoje v MOÚ (podrobně viz www.recamo.cz).

Mimo projekt RECAMO byl VZ FUNDIN v roce 2010 základem pro vznik projektu **CZECRIN**, jehož ambicí je vybudování české části výzkumné infrastruktury pan-evropského významu v rámci Evropského konsorcia pro výzkumnou infrastrukturu (ECRIN-ERIC), která si klade za cíl vzájemně propojit přední evropská pracoviště zabývající se akademickým klinickým výzkumem (podrobně viz kapitola č. 4).

Z mimořádných ocenění, kterých se **v roce 2010** dostalo výsledkům práce podporované VZ FUNDIN, je nutno zmínit:

a) publikace Bouchal P., Roumeliotis T., Hrstka R., et al. vyšlá v J Prot Res (2009) s dedikací MZ0MOU2005 obdržela **Cenu Arnolda Beckmana** udělovanou Českou společností pro biochemii a molekulární biologii a firmou Beckman Coulter za nejlepší publikaci v oboru Proteomika v letech 2008-9.

b) publikace Slaby O., Svoboda M., Michalek J., Vyzula R. vyšlá v Molecular Cancer (2009) získala **Cenu České onkologické společnosti ČLS JEP za nejlepší práci in extenso.**

c) publikace Slaby O., Svoboda M., Fabian P., et al. vyšlá v Oncology (2007) se v roce 2010 stala nejcitovanější publikací Lékařské fakulty MU v Brně, na které se podíleli výhradně autoři z pracovišť LF MU, a zároveň byla **třetí nejcitovanější publikací LF MU** vůbec.

V průběhu roku 2010 došlo k personální změně na postu náměstka ředitele pro rozvoj, vědu a výuku (NRVV), který je hlavním garantem vědeckých aktivit v MOÚ. Z tohoto důvodu požádal ředitel MOÚ o změnu hlavního řešitele VZ FUNDIN, což bylo poskytovatelem dotace akceptováno. Hlavním řešitelem VZ FUNDIN se tak stal MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Aktivity realizované v rámci VZ FUNDIN v roce 2011 budou přímo souviset s přidělenými finančními prostředky. Rádi bychom rozšířili zejména projekty v programu PIP a PAS.

Jsme přesvědčeni, že předkládaná průběžná zpráva, stejně tak jako ty předešlé, je jednoznačným důkazem schopnosti MOÚ účelově a vysoce efektivně využít veškeré institucionální prostředky určené na vědu a výzkum poskytnuté zřizovatelem cestou VZ FUNDIN.

2. ÚPLNÁ STRUKTURA VÝZKUMNÉHO ZÁMĚRU FUNDIN V ROCE 2010

Program technologické podpory /PTP/

Název projektu

Heredity + socioanalýzy
Farmakogenetika
Stresové proteiny
Histopatologie
Cirkulující biomarkery
Proteomika – SELDI
Genomika
Funkční zobrazovací metody v onkologii

Využití mikroRNA
Funkční adaptovaná RT

Řešitel projektu

MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.
MUDr. Petr Müller, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
RNDr. Lenka Dubská, Ph.D.
Mgr. Pavel Bouchal, Ph.D.
Mgr. Roman Hrstka, Ph.D.
MUDr. Helena Bartoňková, MUDr. Michal
Standara, Ing. et Ing. Jan Adam
RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

Program informační podpory /PIP/

Název projektu

Organizace klin.hodnocení

Řešitel projektu

MUDr. Regina Demlová, Ph.D.

Program aplikovaných studií /PAS/

Název projektu

MAKOS (C50)
DIKOS (C15-25)
GYKOS (C53-56)
UKOS (C61-67)
MEKOS (C43)

Řešitel projektu

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
MUDr. Zdeněk Eber
MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.
doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MAKOS *mamární kooperativní skupina*
DIKOS *digestivní kooperativní skupina*
GYKOS *gynekologická kooperativní skupina*
UKOS *urologická kooperativní skupina*
MEKOS *melanomová kooperativní skupina*

3. PUBLIKACE MASARYKOVA ONKOLOGICKÉHO ÚSTAVU ZA ROK 2010 PODPOROVANÉ VÝZKUMNÝM ZÁMĚREM (S DEDIKACÍ VZ MZ0MOU2005)

Všechny publikace *in extenso*, které v roce 2010 vyšly, tvoří samostatnou přílohu této zprávy.

Články v časopisech s IF

1. Antoniou et al. **A locus on 19p13 modifies risk** of breast cancer in BRCA1 mutation carriers and is associated with hormone receptor-negative breast cancer in the general population. *Nature Genet.*, 2010, vol. 42, no. 10, p. 885-892. **(IF 34,283)**
2. Craig, A.L., Holcakova, J., Finlan, L.E., Nekulova, M., Hrstka, R., Gueven, N., Dizenzo, J., Smith, G., Hupp, T.R., Vojtesek, B. **DeltaNp63 transcriptionally regulates ATM to control p53 Serine-15 phosphorylation.** *Mol. Cancer.* 2010 Jul 21, vol.9, no.1, p.195. **(IF 4,160)**
3. Hamel, N., Feng, B.-J., Foretova, L., ...et al. **On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations.** *Eur. J. Hum. Genet.*, 2010, Dec. 1. [Epub ahead of print]. **(IF 3,564)**
4. Hosgood, H.D., ... Foretová, L., ... et al. **In-home coal and wood use and lung cancer risk: A pooled-analysis of the International Lung Cancer Consortium.** *Environ. Health Perspect.*, 2010, vol. 118, no. 12, p. 1743-47. **(IF 6,191)**
5. Hrstka, R., Nenutil, R., Fourtouna, A., Maslon, M.M., Naughton, C., Langdon, S., Murray, E., Larionov, A., Petrakova, K., Muller, P., Dixon, M.J., Hupp, T.R., Vojtesek, B. **The pro-metastatic protein anterior gradient-2 predicts poor prognosis in tamoxifen-treated breast cancers.** *Oncogene*, 2010, vol. 29, no. 34, p. 4838-4847. **(IF 7,135)**
6. Hublarova, P., Greplova, K., Holcakova, J., Vojtesek, B., Hrstka, R. **Switching p53-dependent growth arrest to apoptosis via the inhibition of DNA damage-activated kinases.** *Cell Mol. Biol. Lett.*, 2010, vol. 15, no. 3, p. 473-84. **(IF 1,127)**
7. Kleibl, Z., Havranek, O., Kormunda, S., Novotny, J., Foretova, L., et al. **The AIB1 gene polyglutamine repeat length polymorphism and the risk of breast cancer development.** *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2010, Apr 27. [Epub ahead of print]. **(IF 2,261)**
8. Kvardova, V., Hrstka, R., Walerych, D., Muller, P., Matoulkova, E., Hruskova, V., Stelcova, D., Sova, P., Vojtesek, B. **The new platinum(IV) derivative LA-12 shows stronger inhibitory effect on Hsp90 function compared to cisplatin.** *Mol. Cancer*, 2010, vol. 9, p. 147 [9 p.] **(IF 4,160)**
9. Masciari, S., Dewanwala, A., Stoffel, E. M., Lauwers, G. Y., Zheng, H., Achatz, M. A., Riegert-Johnson, D., Foretova, L., ... et al. **Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni Syndrome.** *Genetics in Medicine.* [In Press]. **(IF 3,922)**
10. Mohelnikova-Duchonova B, Havranek O, Hlavata I, Foretova L, Kleibl Z, Pohlreich P, Soucek P. **CHEK2 gene alterations in the forkhead-associated domain, 1100delC and del5395 do not modify the risk of sporadic pancreatic cancer.** *Cancer Epidemiol.* 2010 Oct;34(5):656-8. **(IF 2,056)**

11. Redova M, Svoboda M, Slaby O. MicroRNAs and their target gene networks in renal cell carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **(IF 2,548)** [In Press]
12. Slaby, O., Jancovicova, J., Lakomy, R., Svoboda, M., Poprach, A., Fabian, P., Kren, L., Michalek, J., Vyzula, R. **Expression of miRNA-106b** in conventional renal cell carcinoma is a potential marker for prediction of early metastasis after nephrectomy. *J Exp Clin Cancer Res.*, 2010, vol. 7, no. 29, p. 90. [7 p.] **(IF 1,274)**
13. Slaby, O., Sachlova, M., Bednarikova, M., et al. **Gene expression of somatostatin receptor 4** predicts clinical outcome of patients with metastatic neuroendocrine tumors treated with somatostatin analogs. *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2010, vol. 25, no. 2, p. 237-43. **(IF 1,443)**
14. Slaby, O., Lakomy, R., Fadrus, P., Hrstka, R., Kren, L., Lzicarova, E., Smrcka, M., Svoboda, M., Dolezalova, H., Novakova, J., Valik, D., Vyzula, R., Michalek, J. **MicroRNA-181 family predicts** response to concomitant chemoradiotherapy with temozolomide in glioblastoma patients. *Neoplasma*, 2010, vol. 57, no. 3, p. 264-9. **(IF 1,192)**
15. Sterba, J., Pavelka, Z., Andre, N., Ventruba, J., Skotakova, J., Bajciova, V., Bronisova, D., Dubska, L., Valik, D. (2010) **Second complete remission** of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy. *Pediatr. Blood Cancer*, 2010, vol. 54, p. 616-617. **(IF 2,134)**

Články v recenzovaných časopisech

16. Feranec R., Mouková L., Staníček J., Štefáníková L., Chovanec J. **Detekce sentinelové uzliny** u pacientek s karcinomem endometria s využitím hysteroskopie. *Klinická onkologie*, 2010, roč. 23, č. 2, s. 92-98.
17. Foretova, L., Petrakova, K., Palacova, M., Kalabova, R., Svoboda, M., Navratilova, M., Schneiderova, M., Bolcak, K., Krejci, E., Drazan, L., Mikova, M., Hazova, J., Vasickova, P., Machackova, E. **Genetic Testing and Prevention** of Hereditary Cancer at the MMCI – over 10 years of experience. *Klinická onkologie*, 2010, roč. 23, č. 6, s. 388-400.
18. Holcakova, J., Tomasec, P., Bugert, J.J., Wang, E.C., Wilkinson, G.W., Hrstka, R., Krystof, V., Strnad, M., Vojtesek, B. **The inhibitor of cyclin-dependent kinases**, olomoucine II, exhibits potent antiviral properties. *Antivir. Chem. Chemother.* 2010 Jan 5, vol.20, no.3, p.133-42.
19. Chovanec, J., Dostálová, Z., Novák, P., Kolářová, H. **Léčba recidiv** karcinomu děložního hrdla. *Onkologie*, 2010, roč. 4, č. 3, s. 83-86.
20. Knizek, J., Sindelar, J., Vojtesek, B., Bouchal, P., Nenutil, R., Beranek, L. **Identification of markers by simultaneous tests** in a set of quantifying dependences. *International Journal of Statistics & Economics*, 2010, vol. 5 (special), no. A10, p. 12-20.
21. Lakomý, R., Burkoň, P., Burkoňová, D., Jančálek, R. **Nové možnosti léčby glioblastoma multiforme**. *Klinická onkologie*, 2010, roč. 23, č. 6, s. 381-387.

22. Svoboda, M., Fabián, P., Slabý, O., Staňková, M., Lakomý, R., Němeček, R., Vyzula, R. **Cílená léčba bronchioloalveolárníhoplicního adenokarcinomu inhibitory tyrozinkinázové aktivity EGFR: kazuistika klinicky promptní a vážné odpovědi a přehled literatury.** *Klinická onkologie*, 2010, roč. 23, č. 4, s. 224-230.
23. Šachlová, M., Slabý, O. **Expres somatostatinových receptorů u neuroendokrinních tumorů,** *Somatuline bulletin*, 3, 2010. [Nerecenzovaný časopis.]
24. Tomášek, J., Standara, M. **Diagnostika nádorů ledvin.** *Farmakoterapie*, 2010, roč. 6, duben, s. 20-21.
25. Tuček, Š., Tomášek, J., Halámková, j., Kiss, I., Andrašina, T., Hemmelová, B., Adámková-Krákorová, D., Vyzula, R. **Bile duct malignancies.** *Klinická onkologie*, 2010, roč. 23, č. 4, s. 231-241.

Články ve sbornících

26. Jiřík, R., Bartoš, M., Standara, M., Taxt, T. **Blind multichannel estimation of arterial input function in dynamic contrast-enhanced MRI.** In Proceedings of Biosignal 2010: Analysis of Biomedical Signals and Images. vol. 20. Brno: University of Technology, 2010, s. 373-377.
27. Šlampa, P., Princ, D., Tichá, H., Garčicová, J. **Radioterapie a brachyterapie u zhoubných nádorů děložního těla.** In *XVII. Jihočeské onkologické dny*, Český Krumlov, 2010, Sborník příspěvků, s. 39-42.

Abstrakta v zahraničních časopisech / sbornících

28. Bartl, J., Bolčák, K. **How to solve loss of scheduled patient and study identification on imaging modality.** *World Journal of Nuclear Medicine*, 2010, vol. 9, suppl. 1, p. S-159.
29. Bouchal, P., Mudrochová, M., Roumeliotis, T., Hernychová, L., Hrstka, R., Garbis, S.D., Nenutil, R., Vojtěšek, B. **Biomarker discovery in low grade breast cancer: a proteomics-based approach.** In Posters: *4th EU-Summer School in Proteomic Basics*, 01.–07.08.2010, Brixen, Italy, 2010.
30. Bouchal, P., Mudrochova, M., Budinska, E., Bortliceck, Z., Struharova, I., Hernychova, L., Roumeliotis, T., Garbis, S.D., Hrstka, R., Muller, P., Nenutil, R., Vojtesek, B. **Biomarkers of lymph node metastasis in low-grade breast cancer: An integrated, proteomics-based approach.** In Lectures: *XXII. Biochemický zjazd*, 08.–12.09.2010, Martin: Jesseniova lekárska fakulta Univerity Komenského v Martine, 2010, s. 50.
31. Bouchal, P., Mudrochová, M., Struhárová, I., Roumeliotis, T., Hernychová, L., Hrstka, R., Garbis, S.D., Nenutil, R., Vojtěšek, B. **Biomarkers of metastatic potential in low grade breast cancer.** In Poster Presentations: *Cancer Proteomics and Advances in Antibody and Peptide Therapeutics*, 08.–09.06.2010, Berlin, Germany, 2010, p. 114.
32. Hrstka, R., Nenutil, R., Maslon, M., Larionov, A., Hupp, T., Vojtesek, B. **Elevated expression of AGR2 in response to tamoxifen treatment in breast cancers.** In

Poster Abstracts: *The EMBO meeting*, 04.–07.09.2010, Barcelona, Spain, 2010, p. 61.

33. Chovanec, J., Dostálová, Z., Bienertová-Vášků, J. **Salvage chemotherapy in recurrent cervical cancer** with topotecan and cisplatin. CME. *Journal of Gynecologic Oncology*, 2010, vol. 15, č. 1, p. 10.
34. Machackova, E., Smardova, J., Mikova, M., Hazova, J., Foretova, L. **Novel TP53 germ-line mutations** in a Czech families with Li-Fraumeni syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2010, Vol.18, suppl. 1, p. 194. (IF 3,56)
35. Muller, P., Ruckova, E., Vojtesek, B. **Transcriptional regulation of Hsp70 and Hsp90 machinery** in the cancer cell. In *Abstracts of Posters: The HSP90 chaperone machine*, 2010, Les Diablerets, Switzerland, 2010, p. 109.
36. Schneiderová, M., Belanová, R., Lidáková, J., Opletal, P., Procházková, M., Rybníčková, S. **Magnetic Resonance Imaging** in surveillance of women at high risk of breast cancer. *European Congress of Radiology 2010*, Vídeň, březen 2010. Poster.
37. Sterba, J., Valík, D., Dubská, L., Strbackova, P., Domansky, J., Krenova, Z., Kodytkova, D., Yacuter, M.K.J., Demlova, J., Mendelova, D. **Pretreatment plasma folate modulates** the pharmacodynamic effect of systemic mix in children with all „folate over rescue“ concept revisited. In *7th Bi-annual Childhood Leukemia Symposium*, October 4-6, 2010, Antalya (Turkey). [Cena za nejlepší poster symposia.]

Abstrakta v českých časopisech / sbornících

38. Bartl, J. **Jak na ztrátu identifikace studie** u fúze obrazů ze zobrazovacích modalit. In *Edukační sborník: XXXIV Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky*, 2010, s. 268-69.
39. Bartl, J. **Network image printing** for a planar Gamma Camera with Amiga systém. In *Abstrakta: XLVII. Dny nukleární medicíny*, Kongres s mezinárodní účastí, Havlíčkův Brod. 8. - 10. září 2010, s. 63.
40. Bodišová, E., Vyskočilová, M., Mikušková, A., Štěrba, J., Dubská, L., Valík, D. **Farmakogenetické aspekty terapie thiopuriny**: pilotní výsledky studia genotypu a farmakofenotypu thiopurin S-methyltransferázy u dětské ALL. In *Edukační sborník: XXXIV Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky*, 2010, s. 266, č. 196.
41. Bodišová, E., Vyskočilová, M., Mikušková, A., Štěrba, J., Dubská, L., Valík, D. **Studium thiopurin S-methyltransferázy** u dětských onkologických pacientů. In *Laboratorní diagnostika v MOÚ*. Brno: LF MU, 2010.
42. Bouchal, P., Mudrochova, M., Bortlicek, Z., Roumeliotis, T., Budinska, E., Vanova, D., Hernychova, L., Struharova, I., Hrstka, R., Muller, P., Scherl, A., Garbis, S.D., Nenutil, R., Vojtesek, B. **Biomarker discovery in low-grade breast cancer**: An integrated, proteomics-based approach. In *Abstrakt book: 3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology*, 27.–29.09. 2010, Brno: Masarykův onkologický ústav, s. 37–38.

43. Brychtova, V., Hublarova, P., Fabian, P., Matoulkova, E., Vojtesek, B., Hrstka, R. **AGR2 and it's implication in multiple signaling pathways.** In Abstrakt book: 3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology, 27.–29.09.2010, Brno: Masarykův onkologický ústav v Brně, 2010, s. 32.
44. Brychtová V., Hrstka R., Hublarová P., Fabian P., Murray E., Hupp T.R., Vojtěšek B. **Úloha proteinu AGR2 v PDPK1 - AKT signalizaci: možnosti aplikované terapie.** In *Edukační sborník: XXXIV. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky*, 2010, s. 289–290.
45. Budigová, E., Odráška, P., Obermannová, R., Demlová, R., Valík, D. **Farmakokinetické sledování pacientů** léčených protinádorovou chemoterapií s 5-fluorouracilem (poster). In *Laboratorní diagnostika v MOÚ*. Brno: Masarykova univerzita, 2010, s. 45-46.
46. Feranec, R., Mouková, L., Staniček, J. **Naše zkušenosti s vyšetřením** sentinelové uzliny u karcinomu těla dělohy. In *Edukační sborník: XXXIV Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky*, 2010, s. 91.
47. Hrstka, R., Nenutil, R., Murray, E., Petráková, K., Hupp, T.R., Vojtěšek, B. **Možnosti využití exprese AGR2** jako prediktivního ukazatele odpovědi na antihormonální terapii. In *Edukační sborník: XXXIV. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky*, 2010, s. 39.
48. Hrstka, R., Bourougaa, K., Matoulkova, E., Fahraeus, R., Vojtesek, B. **Protein p53/47 folding: the role of chaperones.** In Abstrakt book: 3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology, 27.–29.09.2010, Brno: Masarykův onkologický ústav, 2010, s. 25.
49. Moukova, L., Vranova, V., Slamova, I., Zezulkova, D., Strossova, N., Kuglik P. **The Gene** amplification of human telomerase (hTERC) in carcinoma of the uterine cervix. In *13th Biennial Meeting International Gynecologic Cancer Society – IGCS, Prague, Czech Republic*, 2010, sborník.
50. Mouková. L., Slámová, I., Vránová, V., Žežulková, D., Štrossová, N., Kuglík, P. **První zkušenosti** s detekcí amplifikace genu hTERC (3q26) u karcinomu děložního hrdla. In *Sborník přednášek XVII. Jihočeské onkologické dny Český Krumlov 2010*, s. 96.
51. Muller, M., Holcakova, J., Hrstka, R., Vostesek, B. **The role of Cdk9 in processing** of viral mRNA. In Abstrakt book: 3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology, 27.–29.09.2010, Brno: Masarykův onkologický ústav 2010, s. 10.
52. Pilátová, K., Dubská, L., Greplová, K., Müller, P., Valík, D. **SELDI-TOF MS** a imunoanalýzy při studiu faktorů podílejících se na nádorové angiogenezi a progresi. In *Laboratorní diagnostika v MOÚ*. Brno: Masarykova univerzita, 2010, s. 37-40.
53. Růčková, E., Müller, P., Vojtěšek, B. **Regulace exprese chaperonového systému** Hsp90 v nádorové buňce. In *Edukační sborník: XXXIV Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky*, 2010, s. 289.
54. Růčková, E., Müller, P., Vojtěšek, B. **Transkripční regulace chaperonového systému** Hsp70 a Hsp90 v nádorové buňce. In X. Mezioborové setkání mladých

biologů, biochemiků a chemiků, Sigma-Aldrich 25.–28.5.2010, Devět skal-Žďárské vrchy. *Chemické listy*, 2010, vol. 104, s. 379–380.

55. Ruckova, E., Muller, M., Vostesek, B. **Transcriptional regulation of Hsp70 and Hsp90 machinery in the cancer cell.** In Abstrakt book: *3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology*, 2010, Brno: Masarykův onkologický ústav, s. 17.
56. Schneiderová, M. **Dispenzarizace žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu.** Celostátní seminář radiologických asistentů, Brno, březen 2010.
57. Schneiderová, M. **MR prsu v diagnostice a screeningu.** 37. Český radiologický kongres, Plzeň, říjen 2010. (Vyzvané sdělení.)
58. Tichá, H., Princ, D., Šlampa, P., Odložilíková, A., Fuchsová, J. **3D plánování brachyterapie u karcinomu hrdla děložního: vyhodnocení DVH parametrů cílových objemů.** In *6. konference SROBF, Hradec Králové 2010, Sborník příspěvků. Radiační onkologie*, 2010, s. 121-122.
59. Tichá, H., Princ, D., Šlampa, P., Garčicová, J., Odložilíková, A., Fuchsová, J. **3D plánování brachyterapie u karcinomu hrdla děložního: zhodnocení sledovaných parametrů.** In *Edukační sborník: XXXIV Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky*, 2010, s. 133-134.
60. Valík, D., Vyskočilová, M., Mikušková, A., Starý, J., Suková, M., Štěrba, J., Dubská, L. **Comprehensive pharmacogenetic evaluation of TPMT in patients with ALL: Results of pilot and case studies.** Szeged, (Maďarsko), 2010. (přednáška)
61. Valík, D., Vyskočilová, M., Mikušková, A., Starý, J., Suková, M., Štěrba, J., Dubská, L. **Komplexní farmakogenetické vyšetření TPMT pacientů s ALL: výsledky pilotní studie a zajímavé kazuistiky.** Praha, 2010. (přednáška)

Publikace zaslané do tisku

1. Bienert, P., Valík, D., Chovanec, J., Vašků, A. **Melanocortin system in cancer-related cachexia.** *Central European Journal of Medicine*. [Under review.] (IF 0,224)
2. Bienertová-Vašků, J., Tomandl, J., Bienert, P., Chovanec, J., Dostálová, Z., Vašků, A., Valík, D. **Circulating levels of agouti-related peptide in endometrial cancer survivors.** *Nutrition and cancer*. [Under review]. (IF 1,974)
3. Bienertová-Vašků, J., Tomandl, J., Bienert, P., Chovanec, J., Dostálová, Z., Vašků, A., Valík, D. **Circulating levels of adipisin – complement factor D as a possible prognostic marker in ovarian cancer.** *International Journal of Molecular Sciences*. [Odesláno.] (IF 1,387).
4. Brychtová, V., Vojtěšek, B., Hrstka, R. **Anterior Gradient 2: a novel player in tumor cell biology.** *Cancer Letters* (submitted). (IF 3,741)
5. Dubská, I., Vyskočilová, M., Nenutil, R., Valík, D., Knoflíčková, D., Fabian, P., Kocáková, I., Demlová, R., et al. **Vyšetření mutačního statutu genu KRAS jako**

součást algoritmu léčby metastatického kolorektálního karcinomu. (Zasláno do *Časopisu lékařů českých*.)

6. Faktor, J., Struharova, I., Fucikova, A., Hubalek, M., Vojtesek, B., Bouchal, P. **Kvantifikace proteinových biomarkerů** hmotnostní spektrometrií v módu „selected reaction monitoring“. (Zasláno do časopisu *Chemické listy*). (IF 0,717)
7. Lovas, P., Lovasová, Z., Garčicová, J. **Role radioterapie** v léčbě sarkomů měkkých tkání. (V tisku)
8. Šachlová, M. Neuroendokrinní tumory trávicího traktu a možnosti jejich léčby. *Remedia*. (Odeslané do tisku.)

4. PŘEHLED AKTIVIT V JEDNOTLIVÝCH PROGRAMECH VZ V ROCE 2010

2.1. Program technologické podpory /PTP/

Projekt „Heredity a socioanalýzy“ / NS 057611/

řešitelka: MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

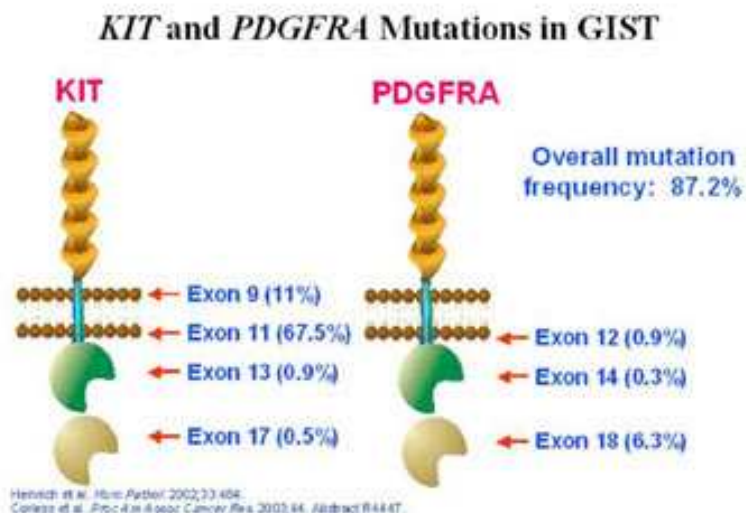
Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOÚ

1. Rozšíření spektra vyšetření v OEGN-laboratoři

1.1. Analýza mutací v genech c-KIT a PDGFRA z nádorové tkáně u gastrointestinálních stromálních nádorů

Geny c-KIT a PDGFRA kódují příbuzné proteiny z rodiny tyroxin kinázových receptorů, které v mutované formě mají výrazně onkogenní efekt. Aktivační mutace se nejčastěji se vyskytují v juxtamembránové doméně (exon 11 c-KIT genu ; exon 12 genu PDGFRA) a vedou k ligand-independentní aktivaci tyrozinkinázy.

Mutace v genech c-KIT a PDGFRA výrazně ovlivňují odpověď GIST pacientů na léčiva typu tyroxin kinázových inhibitorů (např. Gleevec). Mutační analýza c-KIT a PDGFRA má význam pro aplikaci cílené terapie a predikci odpovědi GIST na léčbu imatinibem.



Na základě požadavku Úseku diagnostické biotické patologie byla v letošním roce provedena optimalizace a validace vyšetřovacích postupů pro analýzu „hot spot“ oblastí genů **c-KIT (exony 9, 11, 13, 17)** a v genu **PDGFRA (exony 10, 12, 14, 18)**.

Vyšetřovací postupy zahrnují:

- izolace DNA z fixované nádorové tkáně z parafínové bloku
- PCR amplifikace analyzovaných úseků
- Sekvenační analýza
- Interpretace záchytu (funkční dopad mutace)

V rámci validace postupů bylo vyšetřeno 8 různých vzorků GIST (parafínové bloky z rozmezí let 2005-2008), u 5 vzorků byla detekována mutace v genu c-KIT (5 různých) a u 2 vzorků byla detekována mutace v genu PDGFRA (2 různé). Výsledky vyšetření byly předány MUDr. Horákové na Úsek patologie, která potvrdila 100% shodu detekovaných mutací s výsledky obdrženy z FN-MOTOL. Další vzorky jsou průběžně testovány.

1.2. Rozšíření spektra vyšetřovaných mutací v genu CHEK2

Mutace v genu CHEK2 jsou klasifikovány jako středně rizikové alely pro dědičnou predispozici ke vzniku nádorového onemocnění. Kumulativní riziko vzniku nádoru prsu pro nosičky kauzální CHEK2 mutace v heterozygotním stavu bylo stanoveno na 37% do věku 70 let (stanoveno pro mutaci CHEK2 c.1100delC, stejný efekt lze předpokládat pro CHEK2 delecii exonů 9-10, a sestřihovou mutaci c.444+1G>A). V současné době se předpokládá, že mutace v CHEK2 genu zvyšuje přibližně 2-5 násobně riziko ke vzniku nádoru prsu a pravděpodobně také zvyšuje riziko vzniku nádoru štítné žlázy a prostaty u mužů. U CHEK2 missense mutace p.Ile157Thr (I157T) bylo popsáno přibližně 2 násobné navýšení rizika pro vznik nádorového onemocnění (nejčastěji uváděno riziko kolorektálního karcinomu).

Vyšetření 4 populačně nejčastějších mutací v genu CHEK2 je indikováno jako doplňkové vyšetření v případě negativního výsledku mutační analýzy v genech BRCA1, BRCA2, TP53 a podezření na hereditární formu nádorového syndromu. V roce 2010 bylo vyšetření rozšířeno o detekci 2 mutací v genu CHEK2: sestřihové mutace c.444+1G>A (častá v severovýchodním bloku Evropy) a missense záměnu c.470T>C / p.Ile157Thr.

Počty zachycených rizikových rodin s germinální mutací v genu CHEK2:

- CHEK2 c.1100delC – 9 rodin
- CHEK2 delece exonu 9,10 – 12 rodin
- CHEK2 sestřihová mutace: c.444+1G>A - 0
- CHEK2 missense mutace: c.470T>C / p.Ile157Thr – 6 rodin

Vyšetření 4 oblastí genu CHEK2 bylo přiřazeno ke standardně nabízeným vyšetřením OEGN laboratoře.

Publikace s dedikací MZ0MOU2005

Mohelnikova-Duchonova B, Havranek O, Hlavata I, Foretova L, Kleibl Z, Pohlreich P, Soucek P. CHEK2 gene alterations in the forkhead-associated domain, 1100delC and del5395 do not modify risk of sporadic pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol.* 2010 Oct;34(5):656-8. **IF=2,056**

2. Analýza u UV s podezřením na patogenní efekt:

Naše pracoviště je zapojeno **do mezinárodního programu ENIGMA** (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles: Unclassified Variant in Cancer Susceptibility Genes Consortium) vedeného Davidem Goldgarem.

Pracovní skupiny ENIGMA se zabývají problematikou klasifikace sekvenčních variant nejasného významu (UV) detekovaných u rizikových pacientů v genech, které mohou způsobovat predispozici ke vzniku nádorového onemocnění.

Studovaná problematika zahrnuje:

- Informace o výskytu UV spolu s patogenní mutací (co-occurrence)
- Segregaci variant s onemocněním v postižených rodinách
- Analýzu ztráty heterozygoty v nádorové tkáni (LOH)
- Imunohistopatologie ztrátových mutací versus missense substitucí
- Penetrance missense substitucí, vyhledávání středně rizikových (moderate-risk) alel
- Analýzy sestřihu sekvenčních alterací v exonech i intronech
- „in-siliko“ predikční modely
- Funkční analýzy
- Sběr klinických informací

Pravděpodobně významné missense varianty detekované v naší populaci, u kterých jsou v současné době prováděny dodatečné analýzy v laboratoři OEGN:

BRCA1 / c.53T>A / p.Met18Lys (M18K) – 9 rodin

BRCA1 / c.5054C>A / p.Thr1685Asn (T1685N) – 1 rodina

BRCA2 / c.7878G>C / p.Trp2626Cys (W2626C) – 1 rodina

BRCA2 / c.7897_7905del9 / p.Ala2633_Glu2635del – 1 rodina

BRCA2 / c.7988A>G / p.Glu2663Val (E2663V) – 2 rodiny

BRCA2 / c.8168A>G / p.Asp2723Gly (D2723G) – 2 rodiny

MLH1 / c.170_181del12 / p.Lys57_Gln60del3 -1 rodina

MLH1 / c.107T>C / p.Ile36Thr - 1 rodina

MSH2 / c.998G>T / p.Cys333Phe - 1 rodina

MSH6 / c.2561_2563del3 / p.Lys854del - 1 rodina

3. **Prezentace 2 nově zachycených germinálních mutací v genu TP53**

u 2 rodin s Li-Fraumeni syndromem na mezinárodním kongresu ESHG2010 (European Society of Human Genetics) v Goteborgu:

- rozsáhlá genomická delece v genu TP53 zahrnující exony 2-11
- TP53 missense mutace p.Ile254Val, kde bylo metodou FASAY prokázáno, že se jedná o plně inaktivující mutaci.

Publikovaný abstrakt s dedikací MZ0MOU2005:

Novel TP53 germ-line mutations in a Czech families with Li-Fraumeni syndrome.
Machackova E, Smardova J, Mikova M, Hazova J, Foretova L. *Eur J Hum Genet*
2010, Vol.18. Suppl. 1:194. **IF= 3,56**

4. **Spolupráce s jinými pracovišti na vyhledávání modifikačních a rizikových oblastí genomu významných pro predispozici ke vzniku nádoru prsu**

Publikace s dedikací MZ0MOU2005:

A locus on 19p13 modifies risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers and is associated with hormone receptor-negative breast cancer in the general population. Antoniou et al., *Nature Genet.* **2010**, Vol.42(10):885-892. **IF=34,283**

The A1B1 gene polyglutamine repeat length polymorphism and the risk of breast cancer development. Kleibl Z et al., *J Cancer Res Clin Oncol.* **2010** Apr 27. [Epub ahead of print] **IF= 2,26**

5. Epidemiologie nádorů

Publikace s dedikací MZ0MOU2005:

In-home coal and wood use and lung cancer risk: A pooled-analysis of the International Lung Cancer Consortium. Hosgood HD et al., *Environ Health Perspect* **2010**, Sept. 15. [Epub ahead of print] **IF=6,19**

Klinické studie hereditárních maligních onemocnění

Studie dlouhodobého follow-up BRCA1/2 nosičů

V rámci studie pokračuje kompletace dotazníků pro nosiče mutací se sledování rizikových faktorů, zdravotního stavu, data jsou zadávána do databáze access. Dosud bylo zařazeno do studie 225 nosičů mutace (dvě zemřely). Pouze vstupní dotazník byl odebrán od 62 osob, vstupní a follow-up od 139 osob, další sledování je po dvou letech, tři dotazníky jsou u 24 osob. Všechna data jsou vkládána do databází. Budou součástí mezinárodního hodnocení.

Publikace s dedikací MZ0MOU2005:

Foretova L., Petrakova K., Palacova M., Kalabova R., Svoboda M., Navratilova M., Schneiderova M., Bolcak K., Krejci E., Drazan L., Mikova M., Hazova J., Vasickova P., Machackova E.¹ Genetic Testing and Prevention of Hereditary Cancer at the MMCI – over 10 years of experience. *Klinická onkologie. Klinická onkologie* 2010;23(6):388-400.

Publikace s dedikací MZ0MOU2005 přijaté v roce 2010 do tisku:

Serena Masciari, MD, MSc; Akriti Dewanwala, MD; Elena M Stoffel, MD; Gregory Y Lauwers, MD; Hui Zheng, PhD; Maria Isabel Achatz, MD, PhD; Douglas Riegert-Johnson, MD; Lenka Foretova, MD; Edaise M Silva; Lisa Digianni, PhD; Sigitas J Verselis, PhD; Katherine Schneider, MPH; Frederick P Li, MD; Joseph Fraumeni, MD; Judy E Garber, MD, MPH; Sapna Syngal, MD, MPH. Gastric Cancer in Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Genetics in Medicine*. In Press.

Nancy Hamel, Bing-Jian Feng, Lenka Foretova, Dominique Stoppa-Lyonnet, Steven A. Narod, Evgeny Imyanitov, Olga Sinilnikova, Laima Tihomirova, Jan Lubinski, Jacek Gronwald, Bohdan Gorski, Thomas v O Hansen, Finn C. Nielsen, Mads Thomassen, Drakoulis Yannoukakos, Irene Konstantopoulou, Vladimir Zajac, Sona Ciernikova, Fergus J. Couch, Celia M.T. Greenwood, David E. Goldgar, William D. Foulkes On the origin and diffusion of *BRCA1* c.5266dupC (5382insC) in European populations. *Eur J Hum Genet*. In Press.

Farmakogenetika - NS 57612

Řešitel: doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.

Farmakogenetické a metabolické biomarkery terapie antifoláty

Řešitelé: doc. MUDr. D. Valík, Ph.D., prof. MUDr. J. Štěrbá, CSc., MUDr. R. Demlová

V průběhu roku 2010 jsme dále pokračovali ve farmakodynamických studiích u pacientů s ALL léčených na klinice dětské onkologie tzv. Capizziho methotrexatem. Jelikož jde o prospektivní studii, je nábor pacientů postupný, v současnosti je analyzováno 23 pacientů, nábor bude pokračovat i v průběhu roku 2010.

Výstup: Nejvýznamnějším výstupem roku 2010 bylo udělení I. ceny řešitelskému kolektivu na světovém kongresu dětské hematooonkologie v Turecku (přiloženo)...

Farmakogenetické aspekty terapie fluoropyrimidiny

Řešitelé: doc. MUDr. D. Valík, Ph.D., MUDr. R. Demlová, PhD, MUDr. Radka Obermannová. Mgr. Martina Mrkvicová, Ph.D.

V průběhu roku pokračovaly práce na tomto projektu ve všech jeho třech ramenech:

i) v rameni „stanovení eliminačního fenotypu fluoropyrimidinů“ probíhala další akvizice pacientů léčených 5-FU dle protokolů „de Gramont“ a „FUFA Mayo“. Akvizice bude probíhat dále i v roce 2011. V tomto roce se kolektiv řešitelů také chce pokusit o monitoring hladin aktivního fluoropyrimidinu u dnes stále běžněji podávaného preparátu kapecitabin, který má charakter „prodrug“ a jehož metabolická aktivace může vykazovat interindividuální variabilitu.

ii) v rameni „stanovení preterapeutické exkrece přirozených pyrimidinů“ jsme pokračovali v akvizici materiálu od pacientů zařazených do ramene (i); v tomto rameni budeme v r. 2010 dále optimalizovat metodu stanovení thyminu pomocí plynové chromatografie s hmotnostní spektrometrií metodou stabilní izotopové diluce.

iii) v rameni „genotypizace genu pro *DPYD*“ jsme v roce 2010 provedli stanovení sestřihové mutace IVS14+1 G>A v genu pro dihydropyrimidin dehydrogenázu (DPD, *DPYD*). Kritické místo katabolické cesty fluoropyrimidinu je iniciální hydrogenace enzymem DPD, který je limitující pro rychlost degradace 5-FU. U jedinců se sníženou aktivitou DPD, způsobenou např. vrozenou mutací, dochází k neefektivní inaktivaci 5-FU a může u nich dojít k rozvoji nežádoucích účinků. Nejčastější patogenní alela v západoevropské populaci, označovaná *DPYD*2A*, nese mutaci v rozpoznávací sekvenci pro splicing intronu 14 (IVS14+1 G>A) vedoucí k výpadku exonu 14. Pro detekci mutace IVS14+1 G>A byl zaveden CE certifikovaný laboratorní test (PentaGen) využívající technologii StripArray, založené na amplifikaci DNA, hybridizaci PCR produktu a sond ukotvených na stripu a následné detekci navázané DNA. V námi vyšetřeném souboru 19 pacientů byl zastoupen nemutovaný (wt) genotyp, mutace IVS14+1 G>A nebyla detekována.

závěr: kombinovaným způsobem, tj. komplexní vyšetření genotypu a farmakofenotypu, zde spočívající ve stanovení rychlosti *in vivo* syntézy 5,6-dihydrofluorouracilu jsme vyšetřili 19 pacientů.

Výstup: V průběhu roku 2012 plánujeme akvizici pacientů s cílem dosáhnout hodnoty 200 vyšetřených jedinců k tomu, abychom mohli získaný obraz interpretovat k datu ukončení tohoto projektu VZ FUNDIN; předmětná problematika je dále podstatou podaného grantového projektu Odráška a spol, podaného na IGA, který jej extenduje klinicky.

Prezentace:

Budigová E., Odráška P., Obermannová R., Demlová R., Valík D.: Farmakokinetické sledování pacientů léčených protinádorovou chemoterapií s 5-fluorouracilem. Laboratorní diagnostika v MOÚ, Brno (poster), ISBN 978-80-210-5188-1

Farmakogenetické aspekty terapie inhibitory topoisomerázy

Řešitelé: doc. MUDr. D. Valík, Ph.D., Mgr. Pavel Odráška, MUDr. R. Demlová, RNDr. E. Macháčková, doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.

V roce 2010 jsme pokračovali v projektu zaměřeném na identifikaci jedinců v riziku toxické

reakce po podání irinotecanu. Tato reakce bývá podmíněna zpomalenou eliminací aktivního metabolitu irinotecanu nazývaného SN-38. Tato látka je eliminována z organismu po konjugaci s glukuronovou kyselinou. U lidí s porušenou glukuronidací dochází ke zvyšování plasmatické koncentrace SN-38 s doprovodnými projevy toxicity – typicky jde o jedince, u nichž se vyskytuje jinak benigní hyperbilirubinemie. Provádíme vyšetření inserce TA sekvence v TATA boxu v promotorové oblasti UGT1A1 genu (UDP-glukuronosyltransferáza 1), která je nejčastější příčinou Gilbertova syndromu v Evropské populaci (90%). U normální „wild type“ alely se vyskytuje repetice 6TA, mutovaná alela s inzercí je tvořena repeticí 7TA. Klinické příznaky Gilbertova syndromu se projeví u homozygotů 7TA/7TA, kdy dochází ke snížení exprese UGT1A1 genu na 20-30%. Snížená exprese UGT1A1 genu může způsobit komplikace u metabolizace některých léčiv podávaných onkologickým pacientům. V roce 2010 jsme se soustředili na přípravu determinace farmakofenotypu, který spočívá měření plasmatické hladiny aktivního metabolitu SN-38. Tato látka není běžně komerčně dostupná, proto jsme ji museli jako referenční standard objednat od specializovaného výrobce z USA. Jelikož je v současné době k dispozici, můžeme se soustředit na vypracování a optimalizaci separační metody

na stanovení SN-38 v plasmě pacientů léčených irinotekanem. Soubor pacientů budeme analyzovat prospektivně. Toto nám umožní provést analýzu jednak genotypu (v naší populaci předpokládáme časté alterace) a fenotypu na úrovni biochemického fenotypu (manifestní hyperbilirubinémie) a farmakofenotypu (dynamika plasmatických hladin SN-38).

Farmakogenetické aspekty terapie thiopuriny u dětské ALL

Řešitelé: doc. MUDr. D. Valík, Ph.D., MUDr. R. Demlová, Ph.D, Mgr. M. Mrkvicová, Ph.D., prof. MUDr. J. Štěřba, Ph.D.

V průběhu roku 2009 jsme ve spolupráci s Biochemical Genetics Laboratory, Mayo Clinic, prof. J. O'Brien pokračovali ve finalizaci studie týkající se stanovení aktivity TPMT po korekci na reagenční blank. V MOÚ jsme zavedli genotypizaci sledovaných mutací pomocí real time PCR, která je v současné době k dispozici jako klinický test. V této souvislosti jsme jednali s pracovní skupinou pro dětskou hematologii ČHS a ČPS o tom, že OLM MOÚ by mohl být uzlovou laboratoří v České republice pro vyšetření TPMT u dětských ALL pro nový terapeutický protokol.

Thiopurin S-methyltransferáza (TPMT) je cytoplasmatický enzym katalyzující S-methylaci aromatických a heterocyklických sulfhydrylových komponent thiopurinových léčiv včetně 6-thioguaninu, 6-merkaptopurinu a azathioprinu. Tato léčiva se používají v medicíně jako protinádorová léčiva a imunosupresiva při terapii autoimunitních onemocnění, hematoonkologických onemocnění u dětí, idiopatických střevních zánětů a při transplantacích. Z thiopurinových léčiv vznikají vlastní účinné thioguaninové metabolity, které se jako falešné báze inkorporují do nukleových kyselin a inhibují tak jejich transkripci. Dalším mechanismem cytotoxického a imunosupresivního účinku je inhibice *de novo* syntézy purinových nukleotidů zprostředkovaná dalším účinným metabolitem methylthioinosinmonofosfátem, vytvářeným alternativní metabolickou cestou. TPMT je tedy zásadní enzym pro biodegradaci thiopurinů na neaktivní a netoxické metabolity, jež jsou posléze vyloučeny z organismu. Dostatečná aktivita TPMT tak zabraňuje hromadění thioguaninových nukleotidů a vzniku vedlejších nežádoucích účinků při odbourávání thiopurinových léčiv jako jsou neurotoxicita, hepatotoxicita, myelosuprese, záněty sliznic atd.

Snížená metabolická aktivita enzymu TPMT je důsledkem funkčních polymorfizmů v kódující oblasti genu TPMT, z nichž mezi nejčastější deficitní alely v indoevropské populaci patří TPMT*2 (g.238G>C; p.Ala80Pro), TPMT*3B (g.460G>A; p. Ala154Thr), TPMT*3C (g.719A>G; p.Tyr240Cys) a TPMT*3A (g.460G>A + g.719A>G; p. Ala154Thr + p.Tyr240Cys). U běžné populace neléčené thiopuriny se polymorfismus TPMT neprojevuje. Klinické projevy deficitu TPMT mohou být závažné pro léčené heterozygoty a homozygoty pro funkčně variantní alely a genetické polymorfizmy tak značnou měrou predisponují pacienta pro účinnost a úspěšnost léčby.

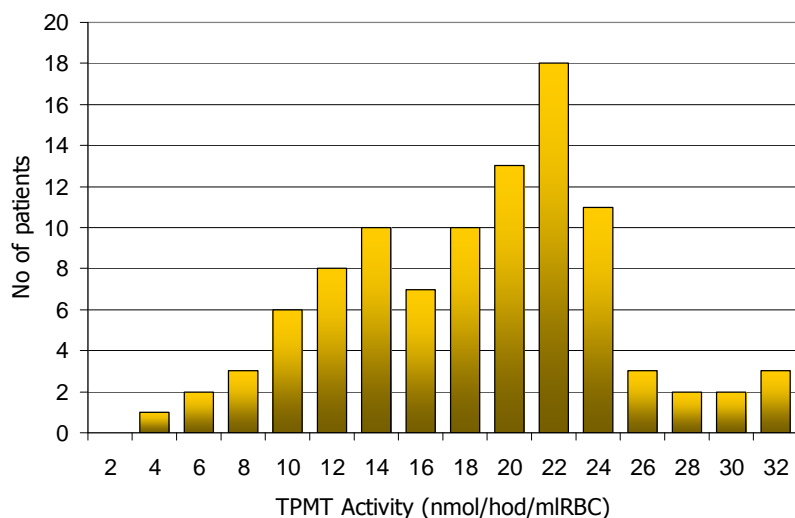
Polymorfismus genu TPMT pro výše zmíněné nejčastější deficitní alely byl stanoven u 99 dětských pacientů s ALL. Vzorok DNA byly izolovány z leukocytů periferní krve systémem MagNA Pure (Roche). Pro molekulárně genetickou analýzu byly navrženy specifické hybridizační sondy pro jednotlivé deficitní alely a optimalizovány podmínky real-time PCR. Na základě analýzy křivek teploty tání hybridizačních sond LightSNiP (TibMolBiol) na přístroji LightCycler 480 (Roche) byly stanoveny genotypy TPMT u pacientů.

V námi vyšetřeném souboru pacientů byly zastoupeny následující genotypy TPMT*1/*1 (87%), TPMT*2/*1 (3 %) a TPMT*3A/*1, resp. TPMT*3B/*3C, (9%) a složený heterozygot TPMT*3A/*2 (1 %). Genotypy TPMT*3B/*1 a TPMT*3C/*1 nebyly v našem souboru zachyceny (tab. 1). Zjištěné genotypové frekvence se shodují s údaji publikovanými pro indoevropskou populaci, kdy nejčastěji vyskytující mutací je TPMT*3A.

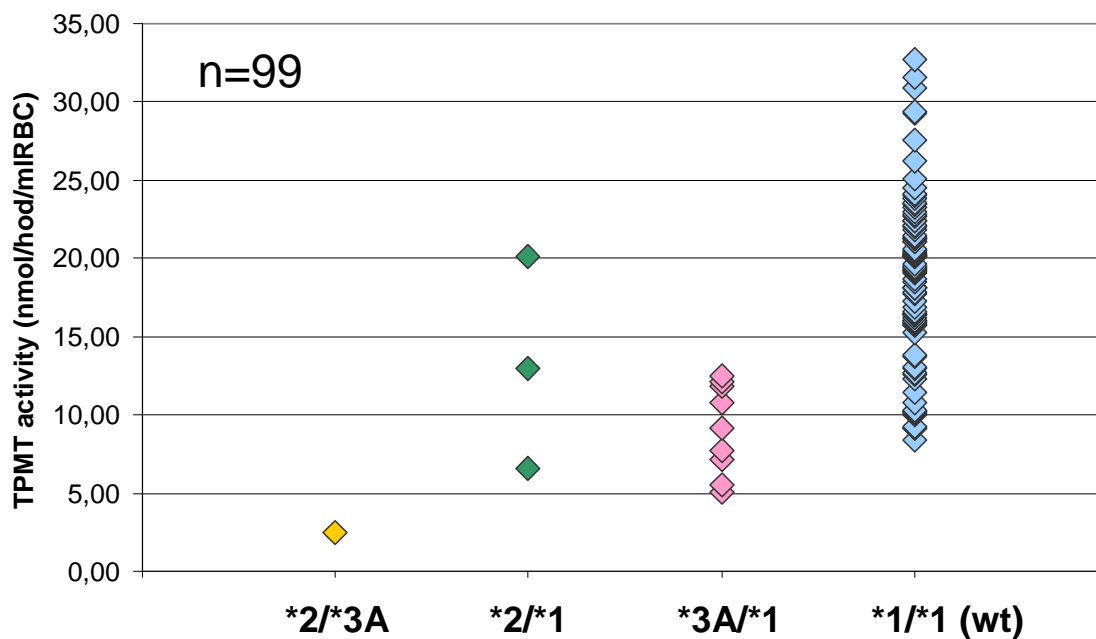
Genotyp TPMT	Počet pacientů
*1/*1 (wt)	86 (87%)
*2/*1	3 (3%)
*3A/*1 (*3B/*3C)	9 (9%)
*3A/*2	1 (1%)
*3B/*1	0 (0%)
*3C/*1	0 (0%)
Celkem	99

Tabulka č. 1: Zastoupení genotypů TPMT ve vyšetřovaném souboru 99 pacientů.

Skutečná aktivita enzymu TPMT odpovídá genotypu a zejména u pacientů heterozygotních a homozygotních pro sledované polymorfizmy je riziko toxických reakcí významné. Aktivita enzymu TPMT je u pacientů sledována na základě měření aktivity v erytrocytech pomocí kinetické HPLC. U 99 vyšetřených pacientů byly zjištěny jak individuální rozdíly v aktivitě TPMT (graf č. 1, tak významné rozdíly v závislosti na genotypu TPMT, kdy jedinci nesoucí mutantní alelu vykazovali sníženou aktivitu enzymu (graf č. 2). V našem souboru jsme zachytili pacienta z KDHO Praha, který měl závažnou klinickou toxicitu po terapii 6-merkaptopurinem, měl výrazně sníženou aktivitu TPMT a byl složeným „triple“ heterozygotem pro sledované mutace (obr. č.1).

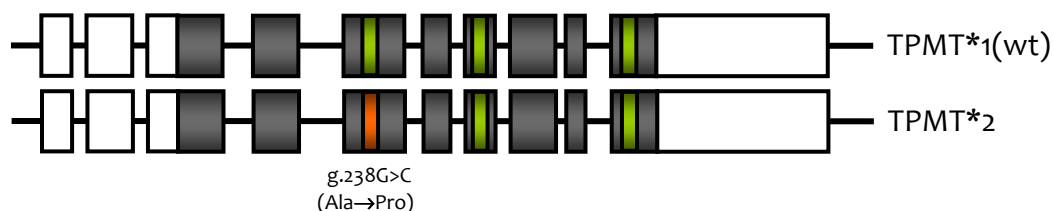


Graf č. 1: Distribuce aktivity enzymu TPMT v souboru 99 pacientů

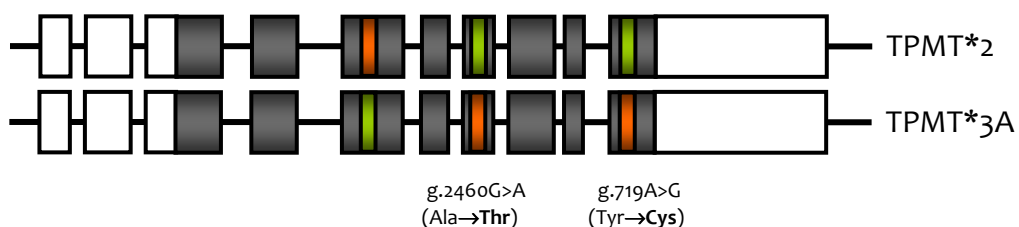


Graf č. 2: Distribuce aktivity enzymu TPMT dle zjištěných genotypů v souboru 99 pacientů.

Otec pacienta – genotyp TPMT*1/*2



Pacient – genotyp TPMT*2/*3A



Obr. č. 1: Šedé úseky znázorňují exony s otevřeným čtecím rámcem, bílé úseky pak nepřekládající se části genu, zelené boxy jsou vyšetřované lokusy v exonu 5, 7, a 10, oranžové boxy představují lokusy, kde byla detekována mutace. Otec pacienta je nositelem mutace TPMT*2 (asociována se sníženou aktivitou enzymu) -

heterozygotní genotyp TPMT*2/*1 s aktivitou enzymu 13,4 nm/hod/mlRBC. Pacient je složený heterozygot pro všechny tři sledované mutace v genu TPMT. Výrazně snížená aktivita TPMT (2,4 nmol/hod/mlRBC) koresponduje se zjištěným genotypem.

Vzhledem ke skutečnosti, že nerovnoměrné rozložení aktivity TPMT v populaci způsobuje rozdíly v účinnosti léčby, je stanovení aktivity TPMT a příslušného genotypu před začátkem léčby dobrým nástrojem pro určení vhodného dávkování léčiva. Komplexní farmakogenetické vyšetření TPMT s individuální interpretací výsledku bylo provedeno u 86 pacientů s ALL. Postup stanovení genotypu a farmakofenotypu byl úspěšně zaveden na OLM jako diagnostický test (<http://www.mou.cz/file.html?id=979>) a dle našeho názoru poskytuje ojedinělé korelativní informace o genotypu a farmakofenotypu pro konkrétního vyšetřovaného jedince.

Prezentace:

Bodišová E., Vyskočilová M., Mikušková, A., Štěrbá J., Dubská L., Valík D.: Studium thiopurin S-methyltransferázy u dětských onkologických pacientů: Laboratorní diagnostika v MOÚ, Brno (přednáška)

Valík D., Vyskočilová M., Mikušková A., Starý J., Suková M., Štěrbá J., Dubská L.: Comprehensive pharmacogenetic evaluation of TPMT in patients with ALL: Results of pilot and case studies. Szeged, Maďarsko (přednáška)

Valík D., Vyskočilová M., Mikušková A., Starý J., Suková M., Štěrbá J., Dubská L.: Komplexní farmakogenetické vyšetření TPMT pacientů s ALL: výsledky pilotní studie a zajímavé kazuistiky. Praha (přednáška)

Bodišová E., Vyskočilová M., Mikušková, A., Štěrbá J., Dubská L., Valík D.: Farmakogenetické aspekty terapie thiopuriny: pilotní výsledky studia genotypu a farmakofenotypu thiopurin S-methyltransferázy u dětské ALL. XXXIV. Brněnské onkologické dny s XXIV. konferencí pro nelékařské zdravotnické odborníky

Bodišová E., 2010: Studium thiopurin S-methyltransferázy u dětských onkologických pacientů. *Bakalářská práce, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita*, 49 pp.



7th Bi-Annual Childhood Leukemia Symposium

October 04-06, 2010

Maritim Pine Beach Resort, Antalya / TURKEY

The poster entitled

PRETREATMENT PLASMA FOLATE MODULATES THE PHARMACODYNAMIC EFFECT OF SYSTEMIC MTX IN CHILDREN WITH ALL: "FOLATE OVER RESCUE" CONCEPT REVISITED

and presented by

Jaroslav Sterba, Dalibor Valík, Lenka Dubská, Petra Strbačková, Jiri Domansky, Zdena Krenova, Daniela Kodytková, Michal Kšl, Yacuter, Regina Demlova, Denisa Mendelova

has received BEST POSTER AWARD at the 7th Bi-Annual Childhood Leukemia Symposium held between 04th-06th October, 2010 in Antalya, Turkey.

Prof. Dr. Lebriz Yüksel Soyacan
Chair, Leukemia Symposium

Prof. Dr. Martin Schrappe
Chair, Scientific Committee



Stresové proteiny NS 57613

Analýza chaperonového systému v nádorech -

řešitel: MUDr. Petr Muller, Ph.D. a Mgr. Eva Růčková

Analýza regulace genové exprese kochaperonů HOP a CHIP v nádorové buňce

Hsp90 je molekulární chaperon, jehož aktivita je v nádorech mnohonásobně zvýšena v důsledku jeho nezastupitelné role ve skládání konformace řady onkogenních proteinů. Hsp90 se podílí na foldingu a stabilizaci mutovaného p53, tyrozinkinázových receptorů pro růstové faktory (Her2, EGFR, FGFR...) a řady klíčových onkogenů jako např. AKT, BRAF nebo Bcr-abl. Pochopení mechanismu vedoucí ke zvýšené aktivitě Hsp90 v nádorech je proto zásadní pro určení prediktivních markerů určujících odpověď nádoru na inhibitory Hsp90, které jsou

v současné době testovány v řadě klinických zkoušek. Inhibice Hsp90 nízkomolekulárními inhibitory jako je například 17AAG vyvolává ubiquitinaci a degradaci řady klientních proonkogenních proteinů a postihuje tak současně několik drah zodpovědných za maligní transformaci buňky. Za ubiquitinaci a následnou degradaci klientů Hsp90 je zodpovědný kochaperon CHIP, který se specificky váže na C-konec Hsp90. Exprese tohoto kochaperonu je však u pokročilých nádorů snížena, což může významným způsobem limitovat efekt inhibice Hsp90. Protein HOP je stejně jako CHIP kochaperon vázící se na C-konec Hsp90, ale jeho funkce je na rozdíl od proteinu CHIP spočívá ve zvýšení stabilizace a foldingu klientních proteinů Hsp90. Protein HOP je proto důležitý faktor zvyšující aktivitu Hsp90 v nádorech a může tak být považován za potenciální onkogen.

Analýza exprese chaperonů v nádorových buňkách ukázala, že exprese proteinu CHIP byla stabilní, zatímco u proteinu HOP se zvyšovala po aktivaci HSF (heat shock factor) prostřednictvím inhibice Hsp90 a byla inhibována při nedostatku růstových stimulů. Tyto rozdíly v regulaci exprese obou ko-chaperonů jsou v souladu s výsledky analýzy promotorových sekvencí. Promotor genu kódujícího CHIP má znaky typické pro house-keeping geny, obsahuje CpG ostrovy a SP1 vazebná místa. V promotoru genu pro HOP se naopak nachází dva vazebné elementy pro HSF a také několik vazebných míst pro onkogenní transkripční faktory, jako jsou E2F a c-myc. Zvýšená exprese ko-chaperonu HOP způsobená onkogenními transkripčními faktory může přispívat k nadměrné aktivitě Hsp90 a stabilizaci jeho klientních proteinů u nádorů. Indukce exprese proteinu HOP v důsledku inhibice Hsp90 může také omezovat terapeutický efekt inhibitorů Hsp90 narušením rovnováhy mezi hladinami obou ko-chaperonů a zamezením degradace klientních proteinů ubiquitin ligázou CHIP. HOP je z těchto důvodů nadějným cílem protinádorové terapie, který by mohl potencovat účinky inhibice Hsp90.

Analýza exprese genů chaperonového systému u kolorektálních karcinomů

Cílem této studie bylo stanovit hladinu exprese genů Hsp90 α a Hsp90 β a genů které se společně s Hsp90 podílejí na foldingu a stabilizaci řady onkogenních proteinů. Výsledky by měly přispět k pochopení regulace chaperonového systému v nádorech a přinést informace potřebné pro predikci odpovědi pacienta na terapii založené na inhibici Hsp90. Ve skupině 50 kolorektálních karcinomů byl rovněž sekvenován gen

nádorového supresoru p53, aby přítomnost jeho bodových mutací mohla být korelována s expresními profily jednotlivých chaperonů.

Vedle studie exprese jednotlivých genů vztažených k expresi genu pro aktin jsme sledovali poměr exprese genu HOP a CHIP, který by měl odrážet schopnost Hsp70 a Hsp90 stabilizovat nebo naopak degradovat klientní proteiny. Výsledky této studie ukázaly významnou korelaci mezi celkovou expresí genu Hsp70 a poměru genů HOP a CHIP ($r=0,69$ $p=0,0001$). Oba tyto parametry pak vykazují negativní korelaci s délkou přežití pacientů s kolorektálním karcinomem. Statistická analýza souboru ukázala, že expresní profil genů chaperonového systému je prognostickým markerem nezávislým na stádiu onemocnění.

Tyto výsledky potvrzují naše předchozí pozorování provedené na nádorových buněčných liniích, kde jsme také prokázali, že protein HOP zvyšuje aktivitu Hsp90 a přispívá tak k malignímu fenotypu buňky. Protein HOP se tak ukazuje jako nepříznivý prognostický marker, který by současně mohl vést k omezení účinku inhibitorů Hsp90. Protein HOP by se tak v budoucnu mohl stát dalším atraktivním cílem pro terapii založené na inhibici chaperonového systému.

Dalším zajímavým zjištěním v souboru kolorektálních karcinomů bylo nalezení statisticky významné korelace mezi mutací genu p53 a expresí Hsp90 α ($p=0,032$). Toto pozorování pak lze na molekulární úrovni vysvětlit přítomností vazebného místa pro p53 v promotoru genu Hsp90 α . Význam tohoto pozorování pro efektivitu terapie založené na inhibici Hsp90 budeme v budoucnu analyzovat porovnáním odpovědi buněčných linií s jejich statusem genu p53. Mutace p53 by se pak mohla stát potenciálním prediktivním markerem hodnoceným v klinických studiích studujících účinek inhibitorů Hsp90.

Analýza exprese chaperonového systému u karcinomu prsu.

Studium exprese genů chaperonového systému u nádorů prsu vycházelo z dat proteomické studie skupiny Dr. Bouchala, která byla provedena na velmi dobře charakterizovaném souboru (N=96) malých (T1) nádorů prsu, které se liší jednak v parametru metastazování do lymfatických uzlin a jednak v další klinicko-patologické charakterizaci (grade, ER, PR, Her2/Neu status). Proteomické profilování metodou

ITRAC ukázalo závislost mezi expresí chaperonů Hsp90 a kochaperonu HOP a gradingem nádoru. Tyto chaperonové geny přispívající ke stabilizaci řady onkogenů důležitých pro nádory prsu (Her2, EGFR, ER..) byly statisticky významně exprimovány ve vyšší hladině u nádorů G3 oproti G1. Expresе těchto genů byla dále potvrzena na úrovni exprese jejich mRNA metodou real time PCR. V této studii byla prokázána zajímavá souvislost mezi expresí genů HOP a CHIP a metastazováním malých primárních nádorů T1G1. Analýza výsledků ukázala statisticky významné zvýšení poměru exprese HOP/CHIP u nádorů metastazujících (T1N1-2M0G1) oproti nádorům bez metastáz (T1N1-2M0G1). Tento výsledek je dalším potvrzením důležité role genu HOP v procesu maligní transformace.

Publikace v recenzovaných časopisech

1. [KVARDOVA, V.](#), [HRSTKA, R.](#), [WALERYCH, D.](#), [MULLER, P.](#), [MATOULKOVA, E.](#), [HRUSKOVA, V.](#), [STELCLOVA, D.](#), [SOVA, P.](#), [VOJTESEK, B.](#) The new platinum(IV) derivative LA-12 shows stronger inhibitory effect on Hsp90 function compared to cisplatin. *Mol Cancer*. 2010 Jun 15, vol.9, p.147. ISSN: 1476-4598. IF: 4.160
2. [HRSTKA, R.](#), [NENUTIL, R.](#), [FOURTOUNA, A.](#), [MASLON, M.M.](#), [NAUGHTON, C.](#), [LANGDON, S.](#), [MURRAY, E.](#), [LARIONOV, A.](#), [PETRAKOVA, K.](#), [MULLER, P.](#), [DIXON, M.J.](#), [HUPP, T.R.](#), [VOJTESEK, B.](#) The pro-metastatic protein anterior gradient-2 predicts poor prognosis in tamoxifen-treated breast cancers. *Oncogene*. 2010 Jun 7, vol. 29, no. 34, p. 4838-4847. ISSN: 0950-9232. IF: 7.135

Postery

1. MULLER, P., RUCKOVA, E., VOJTESEK, B. Transcriptional regulation of Hsp70 and Hsp90 machinery in the cancer cell. In *Abstracts of Posters: The HSP90 chaperone machine*, 29. 09.–03.10.2010, Les Diablerets, Switzerland, 2010, p. 109.
2. RŮČKOVÁ, E., MÜLLER, P., VOJTĚŠEK, B. Regulace exprese chaperonového systému Hsp90 v nádorové buňce. In *Edukační sborník: XXXIV. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské*

zdravotnické pracovníky., 22.–24.04.2010, Brno. Brno: Masarykův onkologický ústav v Brně, 2010, s. 289. ISBN 978-80-86793-15-3.

Přednášky

1. MULLER, M., HOLCAKOVA, J., HRSTKA, R., VOJTESEK, B. The role of Cdk9 in processing of viral mRNA. In Abstrakt book: 3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology, 27.–29.09.2010, Brno: Masarykův onkologický ústav v Brně, 2010, s. 10. ISBN: 978-80-86793-16-0.
2. RUCKOVA, E., MULLER, M., VOJTESEK, B. Transcriptional regulation of Hsp70 and Hsp90 machinery in the cancer cell. In Abstrakt book: 3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology, 27.–29.09.2010, Brno: Masarykův onkologický ústav v Brně, 2010, s. 17. ISBN: 978-80-86793-16-0.
3. BOUCHAL, P., MUDROCHOVA, M., BORTLICEK, Z., ROUMELIOTIS, T., BUDINSKA, E., VANOVA, D., HERNYCHOVA, L., STRUHAROVA, I., HRSTKA, R., MULLER, P., SCHERL, A., GARBIS, S.D., NENUTIL, R., VOJTESEK, B. Biomarker discovery in low-grade breast cancer: An integrated, proteomics-based approach. In Abstrakt book: 3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology, 27.–29.09.2010, Brno: Masarykův onkologický ústav v Brně, 2010, s. 37–38. ISBN: 978-80-86793-16-0.
4. RŮČKOVÁ, E., MÜLLER, P., VOJTĚŠEK, B. Transkripční regulace chaperonového systému Hsp70 a Hsp90 v nádorové buňce. In Cemické listy, 2010, vol. 104, s. 379–380: X. Mezioborové setkání mladých biologů, biochemiků a chemiků, Sigma-Aldrich 25.–28.5.2010, Devět skal-Žďárské vrchy, ČR. Česká společnost chemická, 2010.
5. BOUCHAL, P., MUDROCHOVA, M., BUDINSKA, E., BORTLICEK, Z., STRUHAROVA, I., HERNYCHOVA, L., ROUMELIOTIS, T., GARBIS, S.D., HRSTKA, R., MULLER, P., NENUTIL, R., VOJTESEK, B. Biomarkers of lymph node metastasis in low-grade breast cancer: An integrated, proteomics-based approach. In Lectures: XXII. Biochemický zjazd, 08.–12.09.2010, Martin: Jesseniova lékařská fakulta Univerity Komenského v Martine, 2010, s. 50.

Histopatologie - NS 57615

Řešitel: MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.

Banka biologického materiálu

Počet archivovaných vzorků v BBM za 1-11/2010

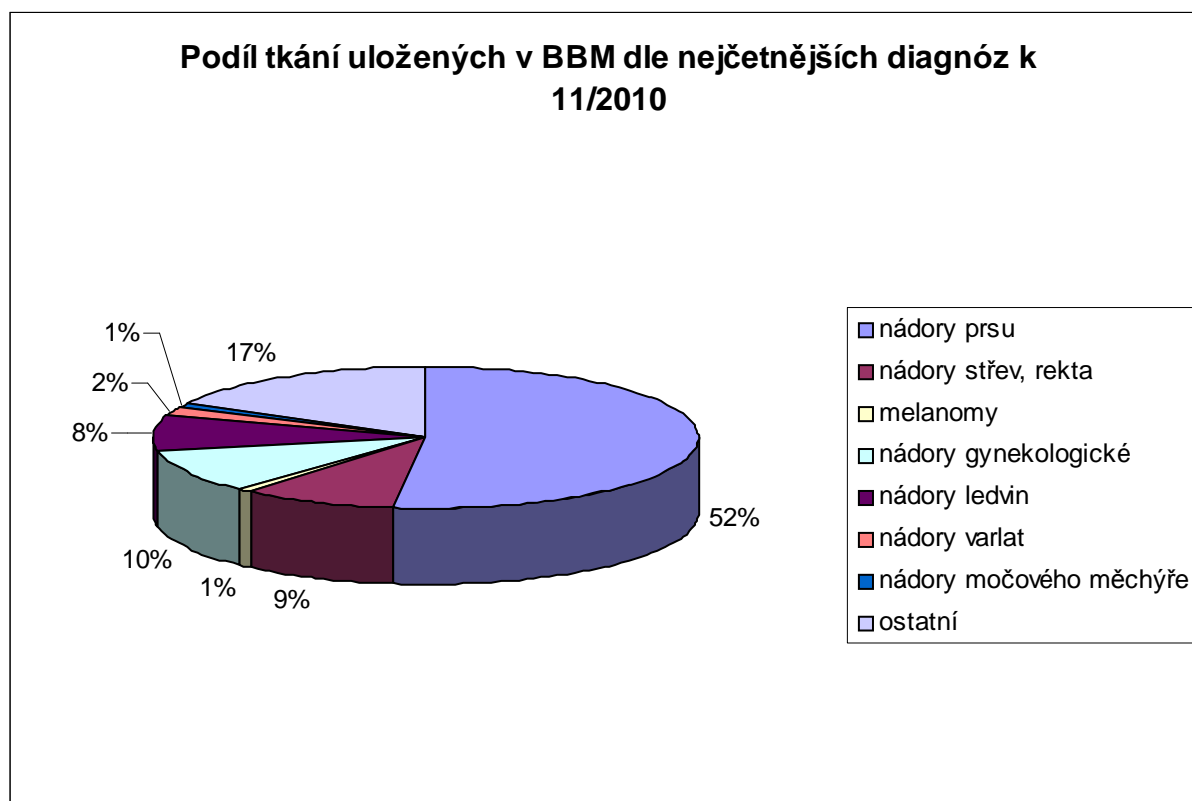
Tkáně archivované v parách kapalného dusíku (primární nádory, metastázy, zdravá tkáň): 757 pacientů tzn. 3119 alikvotů tkání

Séra archivovaná v parách kapalného dusíku: 558 pacientů tzn. 1581 alikvotů sér

Tkáně archivované v RNA Lateru (primární nádory, metastázy, zdravá tkáň): 805 pacientů tzn. 1571 alikvotů tkání

Zavedení informovaných souhlasů

Uložený materiál dle nejčtenějších diagnóz k 11/2010



Primární tumory:

Nádory prsu - 397 pacientů

Nádory střev, rekta- 70 pacientů

Melanomy - 9 pacientů
Nádory gynekologické - 73 pacientů
Nádory ledvin - 61 pacientů
Nádory varlat-10 pacientů
Nádory močového měchýře- 7 pacientů
Ostatní diagnózy (vč. metastáz)- 130 pacientů

Výběr vzorků z BBM k 11/2010

Tkáně

RNDr.Slabý : Grantový projekt NS/10361-3/2009....tkáň ledviny (primární nádor, metastáza, zdravá tkáň) 69x

Ing.Knoflíčková : Kontrola kvality RNA u uložených vzorků období 6-12/2009...tkáň prsu, dělohy, ledviny, střeva (primární nádor) 13x

RNDr.Slabý: Grantový projekt NS/9814-4/2008....tkáň střeva (primární nádor) 5x

Ing.Knoflíčková: Kontrola kvality RNA u uložených vzorků období 1-05/2010...tkáň prsu, dělohy, ledviny, střeva (primární nádor) 12x

Mgr.Hrstka: Grantový projekt P301/10/1615.....tkáň prsu, varlete,žaludku,dělohy, střeva, jater, prostaty, močového měchýře, vaječníku, kůže (zdravá tkáň) 20x

Ing.Knoflíčková: Kontrola kvality RNA u uložených vzorků období 6-12/2010...tkáň prsu, dělohy, ledviny, střeva (primární nádor) 12x

131 vzorků tkání

Séra

RNDr.Slabý : Grantový projekt NS/10361-3/2009....20x

Publikace samostatně ne (v rámci ostatních projektů)

Cirkulující biomarkery - NS 57616

Řešitelka: RNDr. Lenka Dubská, Ph.D.

Řešitelský tým:

RNDr. Lenka Dubská, PhD., Mgr. Kristína Greplová, Mgr. Martina Mrkvicová, PhD., doc. MUDr. Dalibor Valík, PhD., MUDr. Beatrix Bencsiková, Mgr. Kateřina Pilátová

Kapitola „**Cirkulující biomarkery**“ je řešena na Oddělení laboratorní medicíny ve spolupráci s klinickými onkology a Oddělením onkologické a experimentální patologie.

V oblasti **angiogeneze** pokračujeme v kvantifikaci cirkulujících endoteliálních buněk (aktivovaných a zralých) a endoteliálních progenitorů u vybraných diagnóz pediatrických malignit a u metastatického kolorektálního karcinomu. Paralelně probíhá sběr CTAD-plazmy pro hodnocení faktorů regulujících angiogenezi a adhezivních molekul v následujícím období. Byla vypracovaná metodika k zjišťování proteomického profilu krevních destiček a byla provedena analýza desítek vzorků trombocytů kontrolní skupiny a pacientů se solidní malignitou (viz příloha 1).

V oblasti **nádorové imunologie**: dále prospektivně probíhá stanovení T-regulačních lymfocytů u dětských pacientů s metronomickou terapií. Proběhla další měření a analýza dat kvantifikace cytokinů a T-lymfocytárních subpopulací u pacientů na antimykotické terapii pro zjištění prediktoru závažnosti nežádoucí reakce na podání amphotericinuB.

V oblasti **studia apoptózy** byly publikovány výsledky metodické práce, spojení laserové mikrodisekce a průtokové cytometrie. Byla dále publikována data týkající se účinku protinádorových léčiv na buněčný cyklus nádorových buněčných linií.

Podkapitola **nádorové markery** je řešena především ve spolupráci s klinickými kooperativními skupinami, které reportují výsledky. Byla průběžně shrnuta data týkající se hodnocení parametrů proliferace a apoptózy zapojením technik laserové mikrodisekce a průtokové cytometrie u nádorových buněk. Průběžně byla

zhodnocena data týkající se klinických a analytických parametrů stanovení hemoglobinu ve stolici pro časnou detekci nádorů tlustého střeva. Byla zahájena studie týkající se nového markeru karcinomu vaječnicků HE4 ve spolupráci s onkology. V současnosti probíhá sběr vzorků od pacientů s maligním onemocněním vaječnicků a pacientek s benigním nálezem. V oblasti molekulární prediktivní onkologie byl připraven do tisku report týkající se vyšetření genu k-ras u dr. Metastatického kolorektálního karcinomu. Právě se provádí validační studie k testování genu EGFR u nemalobuněčného karcinomu plic.

Publikace s uvedenou dedikací VZ:

Publikace in extenso

- Sterba J, Pavelka Z, Andre N, Ventruba J, Skotakova J, Bajciova V, Bronisova D, Dubska L, Valik D. (2010) Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*, 54: 616-617. (IF – 2.1)
- Hublarova P., Greplova K., Holcakova J., Vojtesek B., Hrstka R.: Switching p53-dependent growth arrest to apoptosis via the inhibition of DNA damage-activated kinases, *Cell Mol Biol Lett.*, 2010 Sep;15(3):473-84. (IF-1.27)
- Lenka Dubská, Martina Vyskočilová, Rudolf Nenuřil, Dalibor Valík, Dana Knofličková, Pavel Fabian, Ilona Kocáková, Regina Demlová, Martin Beránek, Monika Drastíková, Hana Vořmiková, Arpád Bóday, Kateřina Horká, Jarmila Šímová, Jiří Drábek, Jiří Ehrmann, Marián Hajdúch, Milada Matějčková, Radek Šíma, Daniel Tvrdík, Ctibor Povýřil, Aleř Ryřka. Vyšetřeni mutaçního statutu genu KRAS jako součást algoritmu léčby metastatického kolorektálního karcinomu. (odesláno k publikaci v ČLČ).

Prezentace výsledků - abstrakta:

- Pilátová K., Dubská L., Greplová K., Müller P., Valík D.: SELDI-TOF MS a imunoanalýzy při studiu faktorů podílejících se na nádorové angiogenezi a progresi, *Laboratorní diagnostika v onkologii*, Masarykova univerzita 2010, p. 37 – 40

Proteomika – SELDI NS 57617

řešitel: Mgr. Pavel Bouchal, Ph.D.; Mgr. Monika Mudrochová, Mgr. Iva Struhárová

Okruh 1: Biomarkery metastazování do lymfatických uzlin u karcinomů prsu

Nová studie zaměřená na profilování velmi dobře charakterizovaného souboru (N=96) malých (T1) nádorů prsu, které se liší jednak v parametru metastazování do lymfatických uzlin, jednak další v klinicko-patologické charakterizaci (grade, ER, PR, Her2/Neu status) pokračovala v roce 2010 následovně: Byly experimentálně dokončeny primární proteomické studie prováděné na směsných vzorcích kvantitativní hmotnostní spektrometrií metodou iTRAQ-2DLC-MS/MS (spolupráce Academy of Athens, Řecko, a Thermo Fisher Scientific, UK) a 2-D elektroforézou. Byla provedena kompletní pokročilá statistická analýza dat (spolupráce IBA MU Brno a Swiss Institute of Bioinformatics, Lausanne), která vedla k vytvoření seznamu cca 60 genových produktů, které budou dále validovány ve vzorcích jednotlivých pacientů jak na úrovni transkriptů, tak proteinů. K tomuto účelu byla navržena array pro qRT-PCR a bylo zahájeno testování vybraných protilátek pro imunohistochemii.

Na tuto vyhledávací studii dále navazují studie funkční. Zde jsme pokračovali v analýze protein-proteinových interakcí proteinu transgelinu. Naše výsledky poukazují na jeho roli ve stabilizaci aktinového cytoskeletu u nádorových buněk karcinomu prsu, což je v souladu s hypotézou o jeho zapojení do procesu metastazování ovlivněním pohybových vlastností buněk. Tyto studie budou pokračovat také v roce 2011, přičemž budou rozšířeny o další proteiny identifikované v primárních proteomických studiích.

Předběžné výsledky z tohoto okruhu byly prezentovány v rámci dvou posterů a dvou přednášek na mezinárodních konferencích. Publikace Bouchal et al. vyšlá v J Prot Res (2009) s dedikací MZ0MOU2005 obdržela Cenu Arnolda Beckmana udělovanou Českou společností pro biochemii a molekulární biologii a firmou Beckman Coulter za nejlepší publikaci v oboru Proteomika v letech 2008-9.

Okruh 2: Zavádění nových technik pro identifikaci a validaci potenciálních markerových proteinů

V této oblasti byla publikována práce popisující tvorbu nových algoritmů pro přesnější analýzu spekter SELDI-TOF MS (Knizek et al.). Dále jsme ve spolupráci s Univerzitou obrany Hradec Králové pokračovali v testování nové hmotnostně-spektrometrické techniky na bázi „selected reaction monitoring“ (SRM) analýzy pro kvantifikaci vybraných proteinů na velkých souborech pacientů (nový směr tzv. „targeted proteomics“). Jsou testovány různé postupy přípravy vzorku a značení. Dosud byly zavedeny metody pro kvantifikaci proteinů AGR2, p53 a transgelin-2. Do tisku byl zaslán přehledný referát shrnující principy a hlavní aplikace metodiky (Faktor et al.).

Okruh 3: Vliv cytostatika LA-12 na hladinu proteinu RBP4

Studie provedená metodou SELDI-TOF v předchozím období vedla ke zjištění korelace mezi hladinou cytostatika LA-12 a plasma retinol binding proteinem (RBP4) v krevní plazmě potkanů jak v čase, tak v dávce. To je zajímavé v souvislosti se zvýšenou hladinou RBP4 jak bylo pozorováno v krevní plazmě pacientů po podání amantadinu, tak v moči myši po podání cisplatinu. Nyní byla imunochemicky potvrzena podobná korelace mezi LA-12 a RBP4 v krevní plazmě také u vybraných pacientů zařazených do fáze Ia klinického testování LA-12. Proteomické studie z okruhu 1 dále poukazují na vztah mezi hladinou RBP4 v primárních nádorech karcinomu prsu a nádorovým grade, přičemž podobný vztah byl jinou skupinou prezentován také u karcinomu ovaria. Rukopis práce je v závěrečné fázi přípravy a bude odeslán do mezinárodního recenzovaného časopisu s IF buď ještě do konce roku 2010, nebo nejpozději začátkem roku 2011.

Publikace vyšlé v roce 2010:

- KNIZEK, J., SINDELAR, J., VOJTESEK, B., BOUCHAL, P., NENUTIL, R., BERANEK, L. Identification of Markers by Simultaneous Tests in a Set of Quantifying Dependences. Bulletin of Statistics & Economics. 2010, vol. 5, no. A10. ISSN: 0973-7022 – recenzovaný časopis bez IF

Publikace zasláné do tisku v roce 2010:

- FAKTOR J., STRUHAROVA I., FUCIKOVA A., HUBALEK M., VOJTESEK B., BOUCHAL P.: Kvantifikace proteinových biomarkerů hmotnostní spektrometrií

v módu „selected reaction monitoring“. Zasláno do časopisu Chemické listy (ISSN 1213-7103) – recenzovaný časopis s IF

Ostatní publikace – konferenční abstrakta ve sbornících:

- BOUCHAL, P., MUDROCHOVÁ, M., STRUHÁROVÁ, I., ROUMELIOTIS, T., HERNYCHOVÁ, L., HRSTKA, R., GARBIS, S.D., NENUTIL, R., VOJTĚŠEK, B. Biomarkers of Metastatic Potential in Low Grade Breast Cancer. In Poster Presentations: Cancer Proteomics and Advances in Antibody and Peptide Therapeutics, 08.–09.06.2010, Berlin, Germany, 2010 - poster
 - BOUCHAL, P., MUDROCHOVÁ, M., ROUMELIOTIS, T., HERNYCHOVÁ, L., HRSTKA, R., GARBIS, S.D., NENUTIL, R., VOJTĚŠEK, B. Biomarker discovery in low grade breast cancer: a proteomics-based approach. In Posters: 4th EU-Summer School in Proteomic Basics, 01.–07.08.2010, Brixen, Italy, 2010 - poster
 - BOUCHAL, P., MUDROCHOVA, M., BORTLICEK, Z., ROUMELIOTIS, T., BUDINSKA, E., VANOVA, D., HERNYCHOVA, L., STRUHAROVA, I., HRSTKA, R., MULLER, P., SCHERL, A., GARBIS, S.D., NENUTIL, R., VOJTESEK, B. Biomarker discovery in low-grade breast cancer: An integrated, proteomics-based approach. In Abstract book: 3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology, 27.–29.09.2010, Brno: Masarykův onkologický ústav v Brně, 2010, s. 37–38. ISBN: 978-80-86793-16-0 - přednáška
 - BOUCHAL, P., MUDROCHOVA, M., BUDINSKA, E., BORTLICEK, Z., STRUHAROVA, I., HERNYCHOVA, L., ROUMELIOTIS, T., GARBIS, S.D., HRSTKA, R., MULLER, P., NENUTIL, R., VOJTESEK, B. Biomarkers of lymph node metastasis in low-grade breast cancer: An integrated, proteomics-based approach. In Lectures: XXII.Biochemický zjazd, 08.–12.09.2010, Martin: Jesseniova lekárska fakulta Univerity Komenského v Martine, 2010, s. 50. ISBN 978-80-88866-83-1 - přednáška
-

Ukončené projekty:

- 1. Charakterizace mechanismu účinku platinového derivátu LA-12.** V předchozí studii zabývající se analýzou expresních profilů vybraných genů na modelových buněčných liniích po působení cisplatiny, LA-12 a doxorubicinu bylo prokázáno, že LA-12 indukuje odlišné expresní profily p53 signálních genů v porovnání s cisplatinou a doxorubicinem. Především LA-12 je mnohem účinnější cytotoxické agens jak v případě nádorových buněk s nefunkčním p53 tak i u nádorů manifestujících rezistenci k cisplatině (Hrstka et al., 2008).
V návaznosti na tuto práci s ohledem nejen na unikátní vlastnosti cisplatinového derivátu LA-12, ale i z důvodu potenciálního využití LA-12 v klinické praxi, byl mnohem podrobněji studován mechanismus účinku této látky vzhledem k proteinu p53 a dalším přidruženým molekulám. Podařilo se prokázat, že LA-12 díky interakci s C-koncovou částí inhibuje Hsp90-chaperonovou funkci, což v konečném důsledku vede k nižší stabilitě a rychlejší degradaci Hsp90-klientských proteinů včetně proteinu p53. V kombinaci s výrazně vyšší schopností LA-12 pronikat do buněk v porovnání s cisplatinou tato látka vykazuje ještě duální aktivitu, kdy vedle očekávané DNA genotoxicity přímo inhibuje i Hsp90, a představuje tak řádově efektivnější protinádorové agens v porovnání s dnes běžně používanými platinovými deriváty (Kvartová et al., 2010).
- 2. Stanovení metylace promotoru O6-methylguanin DNA methyltransferázy.** Tento projekt probíhal ve spolupráci s FN Bohunice. Pracovní hypotézou byla možnost predikovat lepší prognózu u pacientů s „high grade“ gliomem léčených pomocí alkylačních agens (např. temodal). Byla provedena pilotní studie na materiálu v parafinových blocích získaných z celkem 23 pacientů s diagnózou „high grade“ gliomu a se známou odpovědí na léčbu. Po stanovení stupně metylace promotoru O6-methylguanin DNA methyltransferázy byly výsledky analyzovány vzhledem k odpovědi pacientů

na léčbu. Dosažené výsledky naznačují určitý trend potvrzující původní hypotézu, ale vzhledem k nízkému počtu pacientů nebyly statisticky signifikantní. Komplementárně k analýze metylace promotoru O6-methylguanin DNA methyltransferázy byla provedena i analýza exprese miRNA, jenž prokázala signifikantní asociaci mezi expresí rodiny mir-181 a odpovědí na léčbu.

- 3. Možnosti využití proteinu AGR2 jako prediktivního biomarkeru při antihormonální terapii ER-pozitivních karcinomů mléčné žlázy.** Jako potenciální prognostický indikátor rezistence k terapii u některých typů nádorových onemocnění lze označit protoonkogen kódující protein Anterior Gradient-2 (AGR2), který byl poprvé identifikován jako protein selektivně exprimovaný u buněk odvozených z estrogen receptor (ER) pozitivních karcinomů mléčné žlázy. V naší práci jsme prokázali funkční závislost mezi expresí AGR2 a estrogenními receptory a dále na molekulárně biologické úrovni potvrdili přímou interakci mezi ER a promotorem AGR2. O to překvapivější pak bylo zjištění, že tamoxifen, který je lékem první volby u tohoto typu onemocnění, indukuje expresi AGR2 a naopak fulvestrant či aromatázový inhibitor třetí generace letrozol hladinu AGR2 signifikantně snižují. Analýza exprese AGR2 u pacientek s primárním karcinomem mléčné žlázy před terapií tamoxifenem se ukázala být signifikantně nižší v porovnání s expresí AGR2 u případů, kdy došlo k recidivě onemocnění během terapie tamoxifenem. Navíc Kaplan-Mayerova analýza přežití na souboru 78 vzorků nádorové tkáně pocházejících z primárních karcinomů mléčné žlázy léčených tamoxifenem, kde byla retrospektivně stanovena hladina AGR2, jednoznačně potvrdila, že zvýšená exprese AGR2 je spojena s horší prognózou onemocnění.

Rozpracované projekty:

- 1. Analýza exprese proteinu AGR2 u postmenopauzálních pacientek s karcinomech mléčné žlázy léčených tamoxifenem.** Možnost využít protein AGR2 jako negativní prognostický faktor naznačují nejen dosud publikované práce, ale i naše předchozí výsledky, kde jsme na souboru ER-

pozitivních primárních karcinomů mléčné žlázy prokázali signifikantní korelaci mezi vysokou hladinou proteinu AGR2 a horší prognózou onemocnění (Hrstka et al., 2010). Analýzou hladin mRNA na buněčných liniích jsme zjistili, že tamoxifen in vitro indukuje expresi AGR2 i AGR3, což naznačuje možný vliv na účinnost anti-hormonální léčby cílené proti ER. Takto modulovaná exprese AGR2 by z hlediska terapie představovala jednoznačně nežádoucí efekt. Jedná se o nový doposud nepopsaný molekulární mechanismus, který může přispívat k některým nežádoucím účinkům spojeným s podáváním tamoxifenu. Pro ověření této hypotézy byl vytvořen soubor cca 40-ti „tru-cut“ biopsií od pacientek s diagnózou zhoubného novotvaru prsu zachycených na MOÚ v období 2001-2004, kdy pro vysoký věk pacientky nebyl proveden chirurgický zákrok a v první linii léčby byl podáván tamoxifen. Na tomto souboru bude vzhledem průběhu onemocnění analyzována nejen exprese AGR2 ale i dalších genů spojovaných s rezistencí či citlivostí k hormonální léčbě.

- 2. Stanovení a význam metylace promotoru E6 genu lidského papillomaviru 16 v intraepiteliálních lézích a karcinomech děložního čípku.** Tento projekt navazuje na práci zabývající se stanovením frekvence výskytu HPV 16 nejen u pacientek s CIN a karcinomem děložního hrdla ale i u náhodně vybraného vzorku populace asymptomatických žen. V rámci této studie byl jednoznačně prokázán význam metylace E6 genu HPV16 pro vznik a progresi nádorového onemocnění s možností využít detekci metylace ke stanovení individuálního rizika pro ženy infikované HPV16 (Hublarová et al., 2009). Současně se podařilo vytvořit standardizovaný protokol pro odběr, uchovávání a následné zpracování kartáčkových stěrů umožňující analýzu jak nukleových kyselin tak i proteinů. Současně byla navázána spolupráce s Dr. Auboefem a jeho skupinou (INSERM, Francie), který je expertem na genomové profilování a bioinformatiku. Cílem je analýza genové exprese u karcinomů děložního hrdla a tzv. „sestřihových“ variant genů, které – jak se zdá – hrají důležitou roli v biologii nádorové buňky. V pilotní studii byla analyzována exprese diferenciálně exprimovaných genů u 15 karcinomů děložního hrdla a jejich zdravých tkání stanovených pomocí technologie exonových čipů. Následně byly vybrány nejzajímavější geny a validovány pomocí qRT-PCR. V následujícím roce by se exprese těchto vybraných genů měla analyzovat na

souboru kartáčkových stěrů u asymptomatických pacientek a dále pak CINII-III stádií s cílem nalézt vhodné prediktivní markery tohoto onemocnění.

Publikace v roce 2010 s dedikací MZOMOU2005

3. [SLABY, O.](#), [LAKOMY, R.](#), [FADRUS, P.](#), [HRSTKA, R.](#), [KREN, L.](#), [LZICAROVA, E.](#), [SMRCKA, M.](#), [SVOBODA, M.](#), [DOLEZALOVA, H.](#), [NOVAKOVA, J.](#), [VALIK, D.](#), [VYZULA, R.](#), [MICHALEK, J.](#) MicroRNA-181 family predicts response to concomitant chemoradiotherapy with temozolomide in glioblastoma patients. [Neoplasma](#). 2010, vol.57, no.3, p. 264-9. IF: 1.192
4. CRAIG, A.L., [HOLCAKOVA, J.](#), FINLAN, L.E., [NEKULOVA, M.](#), [HRSTKA, R.](#), GUEVEN, N., DIRENZO, J., SMITH, G., HUPP, T.R., [VOJTESEK, B.](#) DeltaNp63 transcriptionally regulates ATM to control p53 Serine-15 phosphorylation. *Mol Cancer*. 2010 Jul 21, vol.9, no.1, p.195. ISSN: 1476-4598. IF: 4.160
5. [HOLCAKOVA, J.](#), TOMASEC, P., BUGERT, J.J., WANG, E.CY., WILKINSON, GW., [HRSTKA, R.](#), KRYSTOF, V., STRNAD, M., [VOJTESEK, B.](#) The inhibitor of cyclin-dependent kinases, olomoucine II, exhibits potent antiviral properties. *Antivir Chem Chemother*. 2010 Jan 5, vol.20, no.3, p.:133-42.
6. [KVARDOVA, V.](#), [HRSTKA, R.](#), [WALERYCH, D.](#), [MULLER, P.](#), [MATOULKOVA, E.](#), [HRUSKOVA, V.](#), [STELCLOVA, D.](#), [SOVA, P.](#), [VOJTESEK, B.](#) The new platinum(IV) derivative LA-12 shows stronger inhibitory effect on Hsp90 function compared to cisplatin. [Mol Cancer](#). 2010 Jun 15, vol.9, p.147. ISSN: 1476-4598. IF: 4.160
7. [HRSTKA, R.](#), [NENUTIL, R.](#), [FOURTOUNA, A.](#), [MASLON, M.M.](#), [NAUGHTON, C.](#), [LANGDON, S.](#), [MURRAY, E.](#), [LARIONOV, A.](#), [PETRAKOVA, K.](#), [MULLER, P.](#), [DIXON, M.J.](#), [HUPP, T.R.](#), [VOJTESEK, B.](#) The pro-metastatic protein anterior gradient-2 predicts poor prognosis in tamoxifen-treated breast cancers. [Oncogene](#). 2010 Jun 7, vol. 29, no. 34, p. 4838-4847. ISSN: 0950-9232. IF: 7.135

8. [HUBLAROVA, P., GREPLOVA, K., HOLCAKOVA, J., VOJTESEK, B., HRSTKA, R.](#) Switching p53-dependent growth arrest to apoptosis via the inhibition of DNA damage-activated kinases. [Cell Mol Biol Lett.](#) 2010 Sep, vol.15, no.3, p.473-84. ISSN: 1425-8153. IF: 1.127

Publikace v recenzním řízení s dedikací MZ0MOU2005

BRYCHTOVÁ V, VOJTĚŠEK B., HRSTKA R. Anterior Gradient 2: a novel player in tumor cell biology. *Cancer Letters* (submitted).

Další odborné aktivity v roce 2010 s dedikací MZ0MOU2005

Postery:

1. HRSTKA, R., NENUTIL, R., MASLON, M., LARIONOV, A., HUPP, T., VOJTESEK, B. Elevated expression of AGR2 in response to tamoxifen treatment in breast cancers. In Poster Abstracts: The EMBO meeting, 04.–07.09.2010, Barcelona, Spain, 2010, p. 61.
2. BOUCHAL, P., MUDROCHOVÁ, M., STRUHÁROVÁ, I., ROUMELIOTIS, T., HERNYCHOVÁ, L., HRSTKA, R., GARBIS, S.D., NENUTIL, R., VOJTĚŠEK, B. Biomarkers of Metastatic Potential in Low Grade Breast Cancer. In Poster Presentations: Cancer Proteomics and Advances in Antibody and Peptide Therapeutics, 08.–09.06.2010, Berlin, Germany, 2010, p. 114.
3. BRYCHTOVÁ V., HRSTKA R., HUBLAROVÁ P., FABIAN P., MURRAY E., HUPP T.R., VOJTĚŠEK B. Úloha proteinu AGR2 v PDPK1 - AKT signalizaci: možnosti aplikované terapie. In Edukační sborník: XXXIV. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky., 22.–24.04.2010, Brno. Brno: Masarykův onkologický ústav v Brně, 2010, s. 289–290. ISBN 978-80-86793-15-3.

Přednášky:

1. HRSTKA, R., NENUTIL, R., MURRAY, E., PETRÁKOVÁ, K., HUPP, T.R., VOJTĚŠEK, B. Možnosti využití exprese AGR2 jako prediktivního ukazatele odpovědi na antihormonální terapii. In Edukační sborník: XXXIV. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, 22.–24.04.2010, Brno. Brno: Masarykův onkologický ústav v Brně, 2010, s. 39. ISBN 978-80-86793-15-3.
 2. HRSTKA, R., BOUROUGAA, K., MATOULKOVA, E., FAHRAEUS, R., VOJTESEK, B. Protein p53/47 folding: the role of chaperones. In Abstrakt book: 3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology, 27.–29.09.2010, Brno: Masarykův onkologický ústav v Brně, 2010, s. 25. ISBN: 978-80-86793-16-0.
 3. MULLER, M., HOLCAKOVA, J., HRSTKA, R., VOJTESEK, B. The role of Cdk9 in processing of viral mRNA. In Abstrakt book: 3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology, 27.–29.09.2010, Brno: Masarykův onkologický ústav v Brně, 2010, s. 10. ISBN: 978-80-86793-16-0.
 4. BRYCHTOVA, V., HUBLAROVA, P., FABIAN, P., MATOULKOVA, E., VOJTESEK, B., HRSTKA, R. AGR2 and its implication in multiple signaling pathways. In Abstrakt book: 3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology, 27.–29.09.2010, Brno: Masarykův onkologický ústav v Brně, 2010, s. 32. ISBN: 978-80-86793-16-0.
 5. BOUCHAL, P., MUDROCHOVA, M., BORTLICEK, Z., ROUMELIOTIS, T., BUDINSKA, E., VANOVA, D., HERNYCHOVA, L., STRUHAROVA, I., HRSTKA, R., MULLER, P., SCHERL, A., GARBIS, S.D., NENUTIL, R., VOJTESEK, B. Biomarker discovery in low-grade breast cancer: An integrated, proteomics-based approach. In Abstrakt book: 3rd joint meeting on the role of p53, MDM2, AGR2/3 and ubiquitin/chaperone system in tumour biology, 27.–29.09.2010, Brno: Masarykův onkologický ústav v Brně, 2010, s. 37–38. ISBN: 978-80-86793-16-0.
-

Funkční zobrazovací metody v onkologii - NS 57620

MUDr. Helena Bartoňková, MUDr. Michal Standara – RADIODIAGNOSTIKA

Ing. et Ing. Jan Adam – PET RADIOFARMAKA

I) RADIODIAGNOSTIKA

A) Dr. M. Schneiderová : Magnetická rezonance prsu - (1) Stanovit optimální využití magnetická rezonance prsu a (2) Stanovit optimální indikace magnetická rezonance prsu.

Popis aktivit :

Celkem 2.013 vyš MR prsu (6/2005 - 11/2010)

2005	59	vyš
2006	275	vyš
2007	317	vyš
2008	400	vyš
2009	445	vyš
2010	517	vyš (do 25/11/2010)

Do 25.11. 2010 provedeno dalších 517 MR prsu. Počet vyšetření se každý rok zvyšuje. Během podzimu 2010 příprava pro zahájení provozu MR navigovaná biopsie.

Výsledky :

1) Magnetická rezonance prsu u žen s vysokým rizikem karcinomu prsu

- z této indikace největší počet vyšetření, výsledky potvrzují, že pro ženy s vysokým rizikem C50 metoda s nejvyšší sensitivitou - během roku 2010 detekována další „MR-only“ Ca ložiska. Každoroční MR pro ženy s vysokým rizikem doporučeny ACS (5/2007) i EUSOMA (3/2010).

2) Magnetická rezonance prsu ve stagingu diagnostikovaného karcinomu prsu

- stanovit/ vyloučit multicentricitu IC
- stanovit/ vyloučit kontralaterální Ca

- lépe stanovit velikost Tu
 - lépe stanovit rozsah DCIS (DCIS mimo mikrokalcifikace viditelné v MG obraze, tedy “mamograficky němý”)
 - v současnosti diskutovaná indikace - od ASCO 2009 několik prací, že předoperační MR není přínosem pro zlepšení přežití ani snížení počtu recidiv.
 - dle našich vlastních zkušeností indikace s velkou výpovědní hodnotou – především ale ILC a DCIS (jedna z prací s kontroverzními výsledky však uvádí podíl ILC 2,6% a DCIS 22%).
 - cílem MR stagingu jistě není delší přežití a možná ani snížení počtu recidiv – bez MR se k „čistým“ okrajům dostaneme pomocí 2-3 (i více) operací - cílem MR stagingu je jen jedna operace se stejným výsledkem (stanovení co nejpřesnějšího rozsahu Ca infiltrace z MR obrazu).
- (V roce 2011 bude vyhodnocen vlastní soubor více 200, u kterých proběhl MR staging).

3) MR navigovaná biopsie – dovedena do stadia, kdy 24.11.2010 provedeny 2 první výkony na pacientce – zavedení MR kompatibilního lokalizačního klipu do tumoru prsu pod MR kontrolou.

4) Magnetická rezonance prsu je metoda s nejvyšší sensitivitou pro detekci (zobrazení) invazivního karcinomu prsu a high grade DCIS.

Optimální využití je v indikacích, které využijí (a požadují) vysokou sensitivitu metody. Méně vhodné jsou indikace, které očekávají vysokou specificitu (představa, že MR nahradí biopsii) - je-li nejasná léze v MG nebo UZ obraze, není metodou volby MR, ale punkční biopsie.

Publikace / prezentace 2010:

(1) Magnetic Resonance Imaging in Surveillance of Women at High Risk of Breast Cancer. Schneiderová M, Belanová R, Lidáková J, Opletal P, Procházková M, Rybníčková S. European Congress of Radiology 2010, Vídeň, březen 2010. Poster.

(2) Dispenzarizace žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. Schneiderová M. Celostátní seminář radiologických asistentů, Brno, březen 2010.

(3) MR prsu v diagnostice a screeningu. Schneiderová M. 37. Český Radiologický Kongres, Plzeň, říjen 2010. (Vyzvané sdělení.)

B) Dr. P. Opletal : CT kolonografie:

Popis aktivit:

V roce 2010 provedeno 10 vyšetření, všechna na novém 64 řadém CT přístroji Toshiba Aquilion, celkem 70 vyšetření

Výsledky:

Malé množství vyšetření s širokou indikací (většinou nedokončená konvenční kolonoskopie, dále skrínig, známý stenožující Tu, diverticulitis a.j.), jejichž výsledek převážně není spolehlivě verifikován jinou metodou neumožňuje bohužel splnit původní cíle 2. a 3. - vyhodnocení senzitivity a specificity CT kolonografie a to ani v porovnání s literaturou.

C) Dr. M. Standara: Hodnocení léčebné odpovědi renálního karcinomu pomocí funkční MR

Popis aktivit:

Ve spolupráci s pracovišti VUT Brno a AV ČR v Brně a Praze je realizován projekt s cílem hodnocení protinádorové odpovědi antiangiogenních léčiv pomocí dynamických postkontrastních zobrazovacích metod. V projektu se využívá vysoce komplexní matematické zpracování farmakokinetických modelů, zčásti jde o unikátní, ve světové literatuře zatím nepublikované postupy, čímž se daří překonávat známé limitace používaných metodik, zejména problematické měření křivky AIF ve velké tepně. Metoda je zpracovávána ve formě hodnotícího software, jehož prvotní verze bude od počátku r. 2011 zkušebně nasazena v MOÚ. Za tímto účelem bylo z grantových prostředků nakoupeno a upgradované potřebné HW vybavení, jak pracovní stanice s OS Windows a MacOS, tak stanice s funkcí PACS serveru.

Výsledky :

Technické odladění akvizičních protokolů na MR a USG. Provedena pilotní studie, která prokázala předpokládané změny v zobrazitelných fyziologických parametrech tkáně po zahájení terapie, tyto změny odpovídají známým fyziologickým procesům v nádorové tkáni, např. nekrotizace centrální porce tumoru. Naplánovány další klinické zkoušky s využitím metod DCE-MRI a DCE-US.

Publikace 2010:

Jiřík, Radovan - Bartoš, Michal - Standara, Michal - Taxt, Torfinn. Blind Multichannel Estimation of Arterial Input Function in Dynamic Contrast -Enhanced MRI. In Proceedings of Biosignal 2010: Analysis of Biomedical Signals and Images. vol. 20. Brno : Brno University of Technology, 2010. od s. 373-377. ISBN 978-80-214-4106-4,

Tomášek, Jiří - Standara, Michal. Diagnostika nádorů ledvin. Farmakoterapie, Praha: Farmakon Press, spol. s r.o., roč. 6, duben, od s. 20-21, 2 s. ISSN 1801-1209. 2010.

Závěr: výzkumné záměry dr. Schneiderové i dr. Standary se jeví jako velmi smysluplné a prozatímní výsledky směřují k možnosti standardizace zvolených úkolů pro ostatní stejná pracoviště, tj. MR pracoviště s vyšetřováním prsu v ČR (dr. Schneiderová) nebo alespoň velmi nadějně (dr. Standara). Jako problematický vidím výzkumný záměr CT – kolonografie, kde na začátku stála docela pozitivní zkušenost s několika prvními vyšetřeními, nicméně během doby musíme konstatovat, že v našem spektru pacientů není možné dosáhnout většího počtu indikovaných vyšetření tak, aby z projektu bylo možno dosáhnout nejen nových informací, které dosud nebyly v odborné literatuře příliš diskutovány nebo mají nejednoznačný závěr (např. záměr CT- kolonografie jako screeningového vyšetření tračníku a dr. Opletalem zmíněná senzitivita , specificita) ale ani validního závěru. Domnívám se však, že pracovní hypotéza může být výzkumným projektem jak jednoznačně potvrzena či vyvrácena, tak i zjištěno, že nelze jednoznačně rozhodnout tak či onak.

II) PET RADIOFARMAKA - Výzkum a vývoj PET radiofarmak

Ing. et Ing Jan Adam, Ph.D. a Mgr. Jan Kadeřávek

PET Centrum MOÚ Brno a LBT Řež

1. PROJEKT 11C-METHIONIN

v roce 2010 byla zavedena výroba přípravku 11C-Methionin inj. Byla tak splněna preklinická fáze vývoje radiofarmaka a v současnosti se dokončuje validace metod kontroly kvality přípravku. V plánu je zahájení klinické studie a postupná příprava materiálu pro registraci přípravku.

2. VÝVOJ DALŠÍCH RADIOFARMAK

- byla vytipována další radiofarmaka vhodná k diagnostickému účelu u specifických skupin onkologických pacientů. V současnosti je na ÚJV ve stadiu preklinického testování ¹⁸F-NaF a MOÚ se zřejmě zapojí do testování této látky u pacientu s podezřením na metastatické postižení skeletu. V rámci bilaterální spolupráce s UJV bude připraven projekt výroby a testování ¹⁸F-Fluorocholinu, který se jeví jako velmi nadějný radionuklid k vizualizaci nádorů prostaty.

Přednášky:

přednáška (Pracovní dny radiofarmacie 2010, Zlín
2x poster (FLT) – BOD 2010 a Prac. Dny RF 2010

Využití mikroRNA - NS 57623

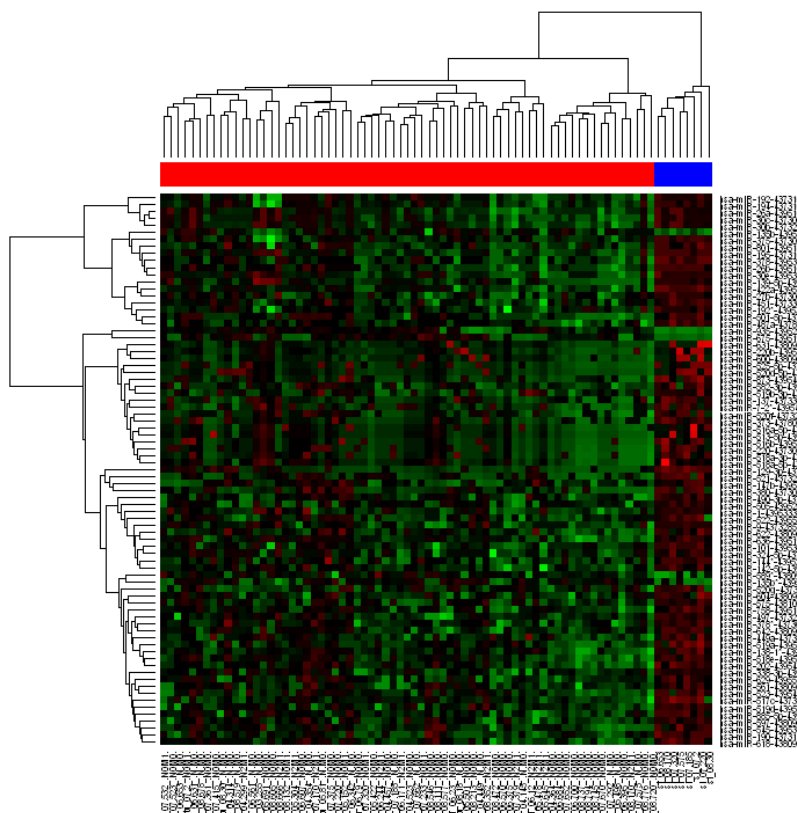
řešitel RNDr. O. Slabý, Ph.D.

A) MikroRNA ve výzkumu kolorektálního karcinomu

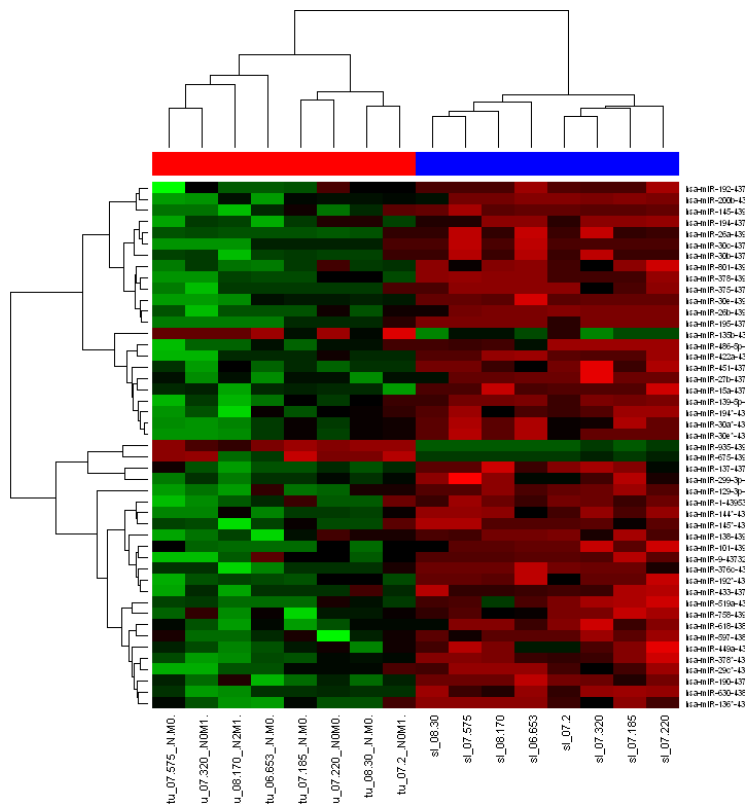
MikroRNA (miRNA) tvoří velkou skupinu krátkých nekódujících RNA post-transkripčně regulujících genovou expresi. Na základě schopnosti miRNA regulovat translaci onkogenů a nádorových supresorů lze předpokládat jejich funkční zapojení do procesů kancerogeneze.

Ve výzkumu nádorů tlustého střeva a konečníku (CRC) již byly zveřejněny práce definující profily exprese miRNA odlišující nádorovou tkáň od zdravé střevní sliznice či schopnost vybraných miRNA vykazovat funkci nádorového supresoru nebo onkogenu. Naše předchozí práce prokázala význam miR-21 v progresi CRC. V naší současné studii jsme se zaměřili na identifikaci miRNA zodpovědných za metastazování CRC do lymfatických uzlin. Do studie jsme zařadili 160 pacientů (80 v klinickém stádiu II – bez postižení regionálních lymfatických uzlin (RLU), 80 v klinickém stádiu III – s postižením RLU). Z nádorové tkáni jsme u tohoto souboru pacientů vyzolovali celkovou RNA bohatou na frakci krátkých RNA (miRNA) a úspěšně provedli kontrolu kvality. Pilotní soubor 20 pacientů jsme v roce 2010

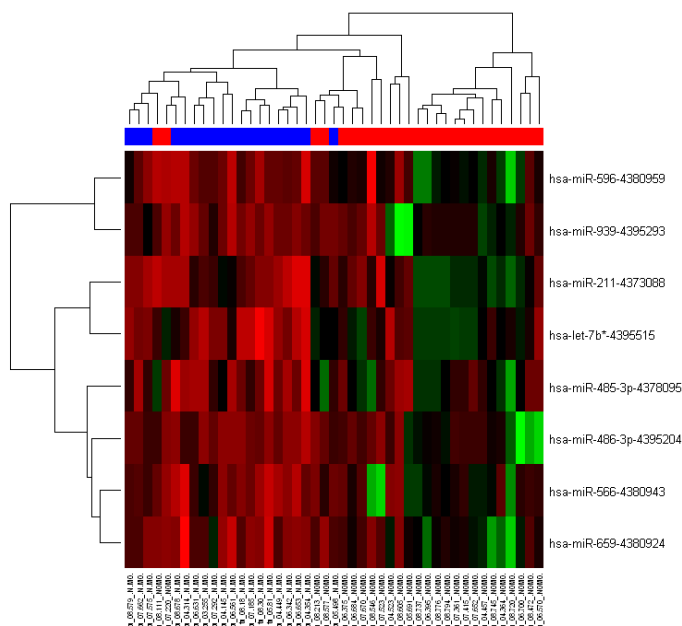
rozšířili na 70 nádorových vzorků a deset paralelních nenádorových sliznic, u kterých jsme provedli profilování exprese miRNA (miRNA TaqMan expression assays – Real-Time PCR detekce – 667 miRNA) za účelem detekce miRNA zodpovědných za metastazování do RLU. Srovnáním expresních profilů miRNA v nádorové tkáni kolorektálního karcinomu a nenádorovém střevním epitelu jsme pozorovali globální pokles exprese mikroRNA v nádorové tkáni (obr 1,2). Zvýšená exprese byla významná v případě miR-135b, miR-935 a miR-675. Kromě potvrzení některých dříve identifikovaných miRNA (miR-135b, miR-145, miR-101, miR-451), a tím i potvrzení správnosti metody, jsme identifikovali některé nové miRNA. Dále se nám podařilo pomocí klasifikační metody LOOCV identifikovat 8 miRNA (viz obr 3) umožňujících z primární nádoru správně zařadit pacienty do skupin vzhledem k postižení RLU. Identifikované miRNA by v budoucnosti mohly sloužit ke zpřesnění stagingu pacientů s CRC. Naše pozorování jsou v současné době funkčně validována in vitro a publikační výstupy jsou proto plánovány na příští rok.



Obr. 1: Nepárové srovnání globálních profilů miRNA v nádorové tkáni a nenádorové tkáni CRC. 79 miRNA nám umožnilo jednoznačně odlišit nádorovou tkáň ($p < 0.001$, metoda LIMMA).



Obr. 2: Párové srovnání globálních profilů miRNA v nádorové tkáni a nenádorové tkáni CRC. 47 miRNA nám umožnilo jednoznačně odlišit nádorovou tkáň ($p < 0.001$, metoda LIMMA).



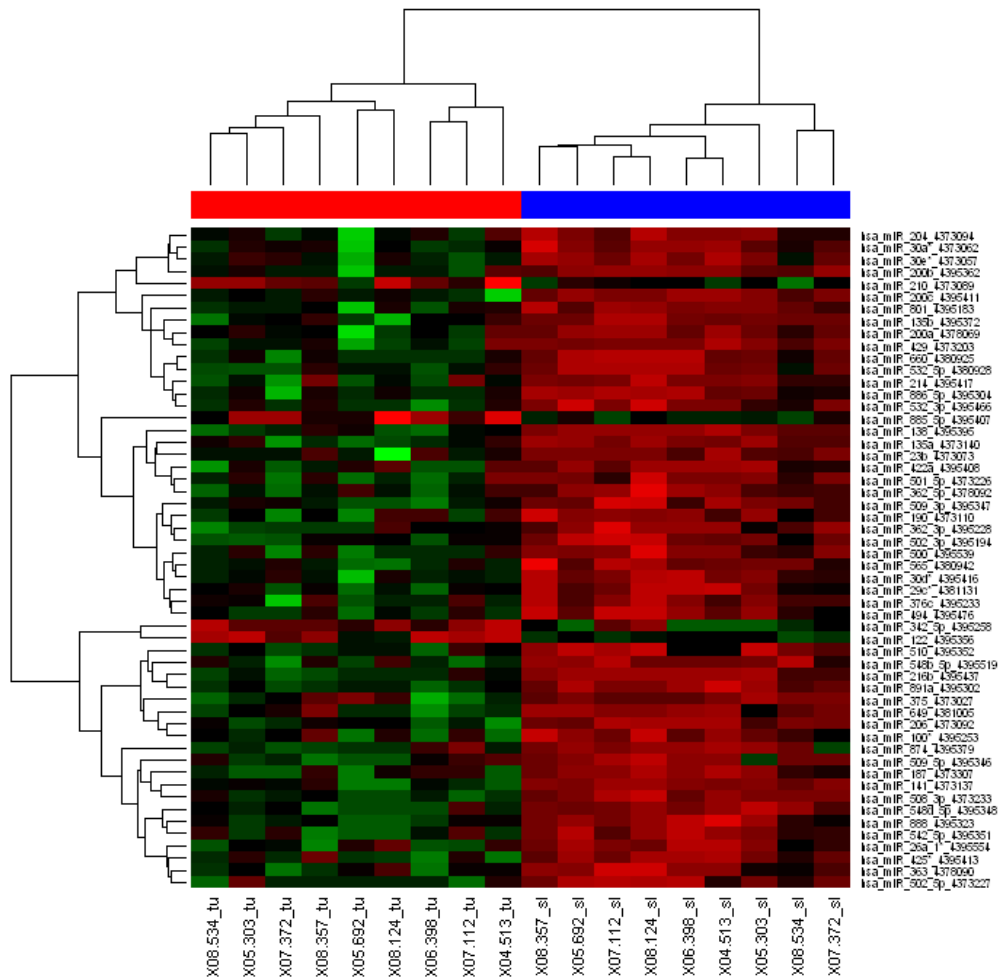
Obr. 3: Diagnostika metastatického postižení regionálních lymfatických uzlin

z primárního tumoru u pacientů s CRC na základě exprese miRNA (metoda LOOCV, senzitivita 79%, specifita 81%).

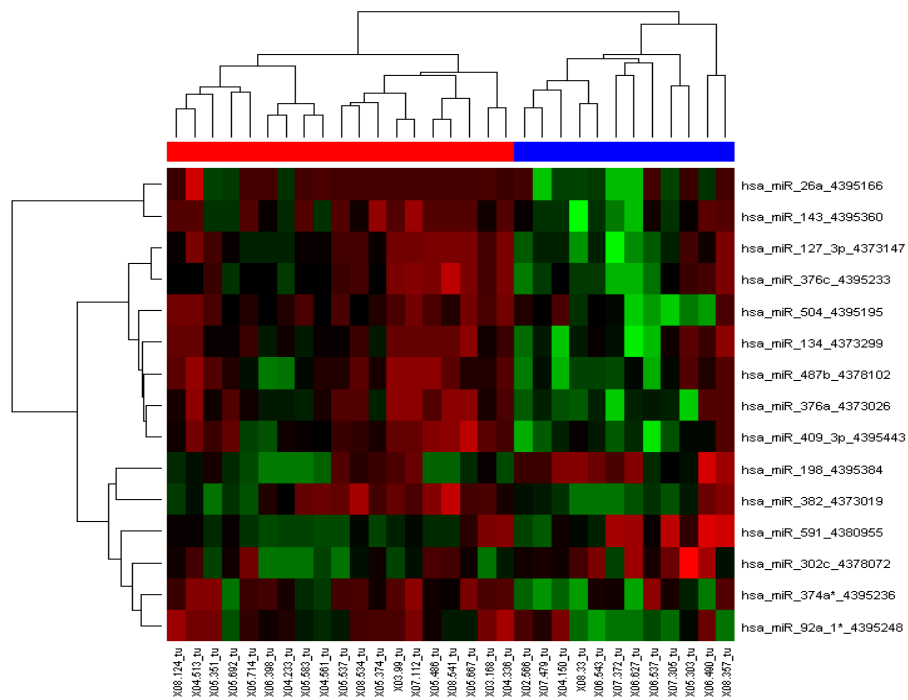
B) Význam mikroRNA u renálního karcinomu

Renální karcinom tvoří přibližně 3% zhoubných nádorů dospělé populace a z urologických malignit dosahuje nejvyšší letality. Výzkum v oblastech vzniku a vývoje renálního karcinomu vedl k identifikaci klíčových signálních drah a následně i cílené protinádorové léčby prodlužující čas do progresu onemocnění případně i celkové přežití léčených pacientů. Jedním z nejmodernějších přístupů k molekulární charakterizaci solidních nádorů, včetně renálního karcinomu, je analýza mikroRNA. MikroRNA jsou krátké nekódující RNA tvořící mladou a velice progresivní oblast molekulárně-biologického výzkumu. MikroRNA mají schopnost post-transkripčně regulovat genovou expresi a podle odhadu bioinformatiků jsou schopny regulovat až jednu třetinu lidských genů. Dnes již víme, že některé z těchto genů jsou také významné onkogeny či nádorové supresory. Geny regulované pomocí mikroRNA jsou nejen součástí procesu onkogeneze, podílejí se také na nádorové invazivitě, diseminaci nebo lékové rezistenci. Cílem naší práce je pomocí přístupu založeného na analýze expresních profilů 667 mikroRNA metodou kvantitativní Real-Time PCR arrays na souboru 38 světlobuněčných renálních karcinomů důkladně klinicky charakterizovaných pacientů identifikovat mikroRNA umožňující predikovat čas do progresu po nefrektomii. Srovnání expresních profilů miRNA v nádorové tkáni renálního karcinomu a nenádorovém ledvinovém parenchymu jsme pozorovali globální pokles exprese mikroRNA v nádorové tkáni (obr. 4). Zvýšená exprese byla významná v případě miR-210, miR-885-5p, miR-342-5p, miR-122. Kromě potvrzení některých dříve identifikovaných miRNA (miR-210, miR-141, miR-200c, miR-200b), a tím i potvrzení správnosti metody, jsme identifikovali některé nové miRNA. Úspěšně jsme naplnili i hlavní cíl práce a to je predikce časného metastazování po nefrektomii, 15 tkáňových mikroRNA umožňuje identifikaci pacientů s vysokým rizikem časného metastazování (do 12 měsíců) viz obr. 5. Naše pozorování jsou v současnosti funkčně validována in vitro, publikační výstupy proto plánujeme na příští rok. Předpokládáme, že ať již vlastní mikroRNA nebo proteiny, jejichž proteosyntézu ve svém důsledku mikroRNA ovlivňují, by mohly doplnit současný skórovací systém užívaný ke stanovení prognózy, být jedním z určujících faktorů pro indikaci cílené

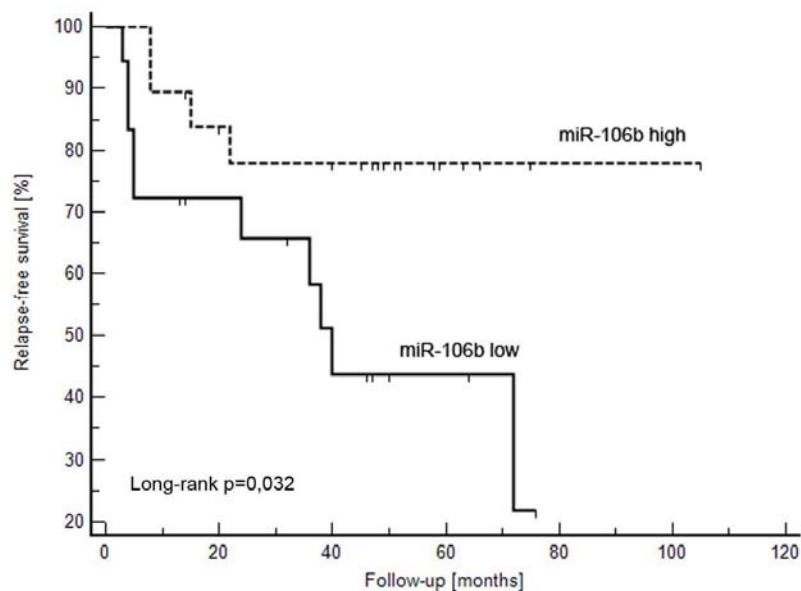
léčby (bevacizumab, sunitinib, sorafenib, temsirolimus) a imunoterapií, a stát se tak dalším krokem směrem k individualizaci terapie a dosažení lepších léčebných výsledků u pacientů se světlobuněčným renálním karcinomem. Byli jsme ovšem úspěšní v rámci naší pilotní studie, identifikovali jsme signifikantní prognostický potenciál miR-106b viz obr 6. V recenzním řízení je přehledová práce zaměřená na význam mikroRNA v patogenezi renálního karcinomu.



Obr. 4: Párové srovnání globálních profilů miRNA v nádorové tkáni a nenádorové tkáni RCC. 54 miRNA nám umožnilo jednoznačně odlišit nádorovou tkáň ($p < 0.001$, metoda LIMMA).



Obr. 5: Patnáct mikroRNA umožňujících identifikovat pacienty ve vysokém riziku časného metastazování po nefrektomii (LIMMA, $p < 0.01$).



Obr 6: Prognostický význam miR-106b u pacientů s renálním karcinomem.

Publikace:

Slaby O, Jancovicova J, Lakomy R, Svoboda M, Poprach A, Fabian P, Kren L, Michalek J, Vyzula R. Expression of miRNA-106b in conventional renal cell

carcinoma is a potential marker for prediction of early metastasis after nephrectomy. J Exp Clin Cancer Res. 2010 Jul 7;29:90 (IF=1,27)

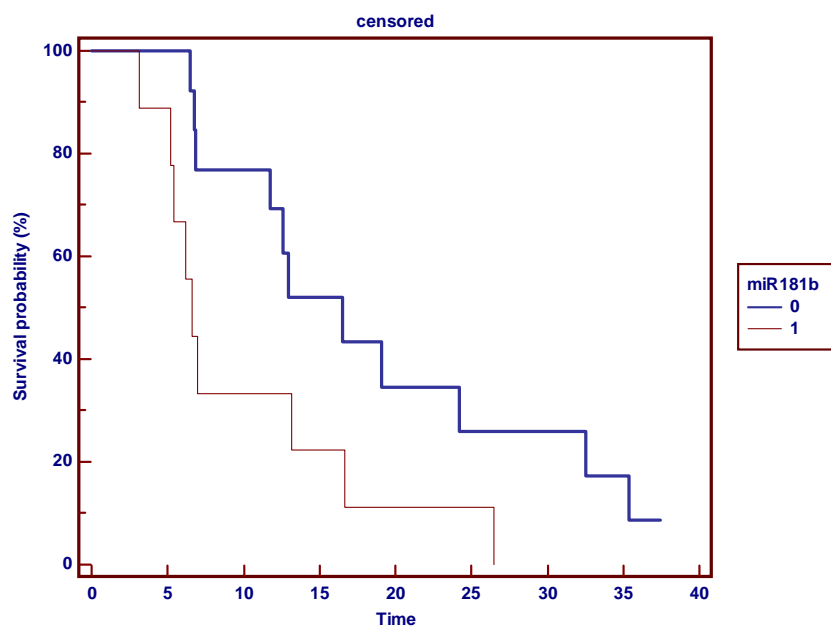
Redova M, Svoboda M, Slaby O. MicroRNAs and their target gene networks in renal cell carcinoma. Biochemical and Biophysical Research Communications (IF=2,7), submitted, under review

C) Prediktivní význam vybraných mikroRNA u pacientů s multiforním glioblastomem

Dřívější studie ukázaly změny na úrovni exprese mikroRNA u glioblastoma multiforme. V naší studii jsme stanovili hladiny exprese 8 miRNA u souboru 35 pacientů s glioblastomem (tj. oproti minulému roku jsme rozšířili soubor o 13 pacientů) a 6 vzorků kontrol dospělé mozkové tkáně metodou Real-Time PCR. Jako referenci, jsme stanovili metylační status promotoru genu pro MGMT pomocí metylačně specifické PCR, který byla dříve prokázán jako účinný prediktivní faktor odpovědi na léčbu temozolomidem. Na našem souboru jsme nepozorovali vztah metylačního stavu MGMT s chemoradioterapií s temozolomidem (RT/TMZ). Hladiny miR-221 ($p=0,016$), miR-222 ($p=0,038$), miR-181b ($p=0,036$), miR-181c ($p=0,043$) a miR-128a ($p=0,001$) byla signifikantně sníženy v glioblastomové tkáni ve srovnání s mozkovou tkání. Nejvýznamnější změna byla pozorována v případě miR-21, jejíž hladiny v tkáni glioblastomu zvýšené ($p<0,001$). miR-181b a miR-181c byly statisticky významně sníženy u pacientů, kteří odpověděli na léčbu RT/TMZ ($p=0,016$; $p=0,047$) ve srovnání s pacienty s progresivním onemocněním (viz obr. 7). V naší práci, jsme jako první popsali asociaci hladin exprese miR-181b a miR-181c a jejich potenciální využití jako prediktivních markerů RT/TMZ terapie u pacientů s GBM. Naše práce je přijata k tisku v časopise s impct factorem.

Publikace:

Slaby O, Lakomy R, Fadrus P, Hrstka R, Kren L, Lzicarova E, Smrcka M, Svoboda M, Dolezalova H, Novakova J, Valik D, Vyzula R, Michalek J. MicroRNA-181 family predicts response to concomitant chemoradiotherapy with temozolomide in glioblastoma patients. Neoplasma. 2010;57(3):264-9 (IF=1,208)

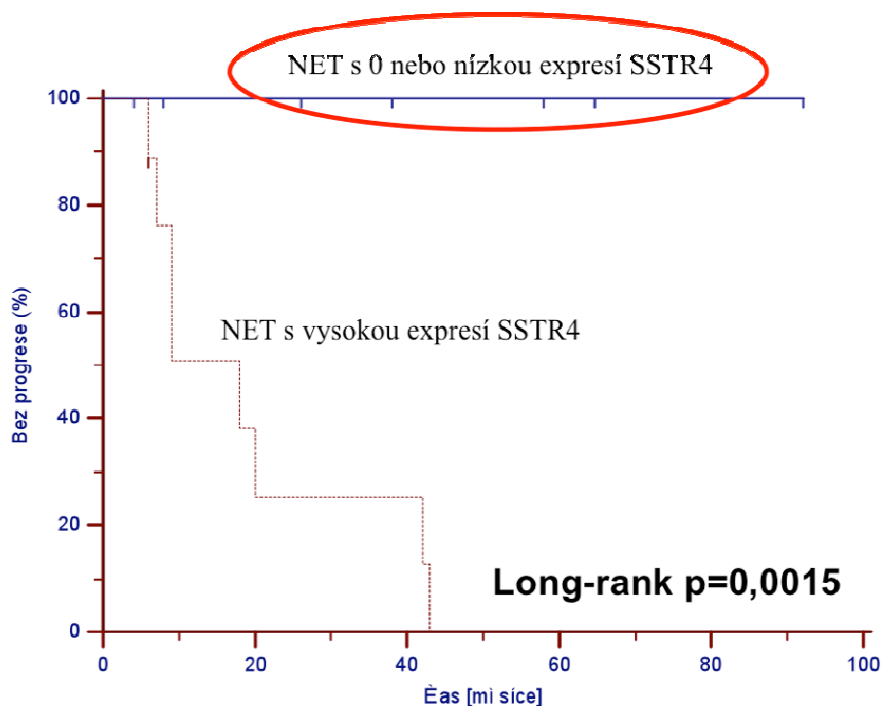


Obr. 7: Prognostický význam miR-181b u pacientů s multiformním glioblastomem ($p=0,041$).

D) Souvislost somatostatinových receptorů SSTR1-SSTR5 a odpovědi pacientů s karcinoidy na léčbu somatostatinovými analogy

Somatostatin je polypeptidový hormon účinkující jako inhibitor hypofyzární, pankreatické a gastrointestinální sekrece. Somatostatinových analog je proto s úspěchem využíváno v klinické praxi k léčbě pacientů s hormonální hypersekrecí spojenou s rozvojem neuroendokrinních tumorů (NET). Účinek somatostatinu a současně i jeho analog (SA) je ovlivněn především typem receptoru, přes který je uskutečňován. Pro somatostatin bylo doposud identifikováno pět typů specifických membránových receptorů SSTR1 až SSTR5. V naší studii jsme se rozhodli stanovit hladiny mRNA pro všech pět typů somatostatinových receptorů metodou Real-Time PCR na souboru 25 pacientů s NET s vyjádřenou hormonální hyperserkrecí, léčených ($n=19$ – octreotid; $n=6$ – lanreotid) a dispenzarizovaných na Masarykově onkologickém ústavu v Brně. Odpověď byla vyhodnocována po šesti měsících léčby a to jak na úrovni biochemické (pokles nebo stabilizace chromograninu A v séru a 5-HIOK v moči u 80% případů), symptomatické (efekt na vyjádřené symptomy pozorován u 83% případů), tak radiologické – efekt na měřitelné léze (v 48% pozorována objektivní odpověď – SD, PR, CR). Medián terapie analogy činí ke

dnešnímu datu 14 měsíců. Výsledky naší studie se zaměřením na vliv rozložení exprese jednotlivých typů somatostatinových receptorů na radiologickou odpověď a parametry přežití pacientů s NET léčených SA budou prezentovány v dalších publikacích. Pomocí metodiky Real-Time PCR jsme u pacientů stanovili expresi 5 podtypů somatostatinových receptorů (SSTR1-SSTR5). Veškerá měření byla provedena v trojím opakování. Nepozorovali jsme očekávaný význam exprese receptorů SSTR2, SSTR3 a SSTR5 pro predikci objektivní odpovědi na léčbu SA. Poprvé jsme identifikovali silný prediktivní potenciál (TTP, radiologická odpověď) hladin mRNA pro SSTR4, přičemž nízká nebo nulová exprese SSTR4 byla spojena s lepší objektivní odpovědí po 6 měsících léčby ($p=0,05$) a významně delším časem do progresu onemocnění ($p=0,0015$). Rozšiřujeme soubor a plánujeme validaci našich pozorování na proteinové úrovni pomocí IHC. Pomocí bioinformatických analýz se snažíme identifikovat skupinu mikroRNA s nejsilnějším potenciálem regulovat SSTR1-SSTR5, jako další potenciální prediktivní markery v léčbě SA. Dříve prezentovaná data byla letos přijata k tisku v časopise s impact factorem.



Obr. 8: Čas do progresu u pacientů s NET léčených somatostatinovými analogy v závislosti na hladinách genové exprese SSTR4.

Publikace:

Slaby O, Sachlova M, Bednarikova M, et al. Gene expression of somatostatin receptor 4 predicts clinical outcome of patients with metastatic neuroendocrine tumors treated with somatostatin analogs. *Cancer Biother Radiopharm.* 2010, 25(2):237-43. (IF=1,725)

Funkční adaptovaná radioterapie - NS 057625

Řešitel: prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

A) konformní 3D brachyterapie u karcinomu čípku s využitím funkční diagnostiky**Cíl projektu:**

Přechod od 2D k 3D plánování brachyterapie karcinomu děložního hrdla s využitím MR plánovacího vyšetření a stanovení optimálního počtu a časování MR a CT vyšetření v průběhu BRT

Stav řešení projektu (listopad 2010):

V průběhu roku 2010 bylo pokračováno v provádění MR plánování uterovaginální aplikace brachyterapie – celkem u 9 pacientek. Byla ověřena výhoda 3D plánování s MR obrazem především ve stanovení individuální dávky záření. Dalším krokem je snaha o identifikaci aplikátoru v MR obraze.

Publikace:

Články ve sbornících

Tichá, H., Princ, D., Šlampa, P., Odložilíková, A., Fuchsová, J. 3D plánování brachyterapie u karcinomu hrdla děložního: vyhodnocení DVH parametrů cílových objemů. 6. konference SROBF, Hradec Králové 2010, Sborník příspěvků Radiační onkologie 2010, s. 121-122

Tichá, H., Princ, D., Šlampa, P., Garčicová, J., Odložilíková, A., Fuchsová, J. 3D plánování brachyterapie u karcinomu hrdla děložního: zhodnocení sledovaných

parametrů. XXXIV. Brněnské onkologické dny, Brno, Edukační sborník, 2010, s. 133-134

Šlampa, P., Princ, D., Tichá, H., Garčicová, J. Radioterapie a brachyterapie u zhoubných nádorů děložního těla. XVII. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov, 2010, Sborník příspěvků, s. 39-42

B) Algoritmus výpočtu dávkové distribuce konformní radioterapie v objemu s nehomogenní strukturou

Cíl projektu:

Přizpůsobit ozařovaný objem nepravidelnému tvaru nádorového ložiska a jeho velikosti. Dalším cílem projektu je zavedení pokročilého výpočetního algoritmu s přihlédnutím k nehomogenitám v těle pacienta a dosáhnout optimalizaci dávky.

Výsledkem je dosažení lepší lokální kontroly onemocnění a nižší akutní a pozdní toxicita léčby.

Stav řešení projektu (listopad 2010):

Probíhá další vyhodnocování získaných dat při plánování konformní radioterapie a při ověřování technik simulací ozařovacích podmínek.

Publikace – článek ve sbornících

Lovas, P., Lovasová, Z., Garčicová, J. Role radioterapie v léčbě sarkomů měkkých tkání. (v tisku)

2.2. Program informační podpory /PIP/

Organizace klinických hodnocení - NS 57631

Řešitelka: MUDr. Regina Demlová

V rámci PIP byly řešeny následující dílčí podprojekty :

- **A) Organizace klinických hodnocení**
- **B) fúze obrazů NM s CT-MR-PT**
- **C) fúze PT s CT-MR pro RT**
- **D) měření kvality PET systému**
- **E) SUV v PET – intranetová aplikace**

A1) Projekt CZECRIN v rámci budování české části výzkumné infrastruktury pan-evropského významu v rámci Evropského konsorcia pro výzkumnou infrastrukturu (ECRIN-ERIC) :

Stěžejním cílem konsorcia ECRIN je dosažení optimálního způsobu vzájemného propojení evropských pracovišť zabývajících se akademickým klinickým výzkumem. Konsorcium ECRIN je možno charakterizovat jako evropskou infrastrukturu poskytující koordinační a servisní podporu akademickému klinickému výzkumu v rámci spolupracujících zemí Evropské unie. Za stěžejní cíl ECRIN se považuje koordinační a servisní podpora pracovištím zabývajícím se klinickým výzkumem tak, aby byla zajištěna účast pacientů v projektech klinického výzkumu v zúčastněných zemích Evropské unie a podpora zkoušejících i zadavatelů v rámci nadnárodních projektů klinického výzkumu. Ambicí projektu CZECRIN je plnění cílů evropské infrastruktury ECRIN v podmínkách České republiky. Základním cílem projektu CZECRIN je vytvoření národní infrastruktury koordinačních center klinického výzkumu s centrálním koordinačním místem („národním koordinátorem“), které splňuje národní i evropské metodologické standardy při provádění klinických studií.

Dosažené výsledky :

- Podpis Memoranda o CZECRIN, které je signováno rektory nejvýznamnějších českých univerzit – Karlovy univerzity v Praze, Masarykovy univerzity,

Univerzity Palackého v Olomouci, Veterinární a farmaceutické univerzity v Brně a dále ředitelem Masarykova onkologického ústavu v Brně.

- Text o CZECRIN v Roadmap ESFRI, která je t.č. předložena cestou MŠMT k projednání na vládní úrovni.
- Přípravné práce na prvním projektu ve spolupráci s ECRIN (Prof. Demotes, Dr. Kubiak)
- Spoluúčast při aplikaci v zastoupení ČR v projektu FP7-Infrastructures-2011 – ECRIN Integrating activities

A2) Klinická hodnocení a farmakologie pro 3. tisíciletí - multimodální edukační platforma PharmAround

Jedná se o podaný projekt v rámci OP VK.

Cílem navrhovaného projektu PharmAround je vytvoření interaktivní platformy směřující k posílení spolupráce a vzájemného systému zvyšování odbornosti mezi subjekty podílejícími se zásadní měrou na vývoji léčiv se zaměřením na oblast životního cyklu léčiva včetně klinických hodnocení léčiv.

Vývoj léčiva od počátku jeho výzkumu až k jeho použití a sledování v klinické praxi je dlouhodobý proces, kterého se napříč odbornostmi účastní řada subjektů. Celého procesu se účastní jak vědci z akademické i soukromé sféry, tak i organizace zajišťující koordinaci výzkumných aktivit a orgány státní správy v podobě regulačních orgánů. Jednotliví účastníci mezi sebou komunikují projektovým způsobem ve vymezených specializovaných oblastech, nicméně významně zde absentuje platforma vzájemné spolupráce, vzdělávání a vzájemného předávání zkušeností. Navrhovaná edukační platforma PharmAround propojí partnery na úrovni institucí terciárního vzdělávání, výzkumných a zdravotnických zařízení, soukromého sektoru a smluvních výzkumných organizací zajišťujících celý životní cyklus léčiva včetně klinických hodnocení. Výstupem projektu pak bude ucelený systém stáží, workshopů, odborných kurzů a modulů pro cílové skupiny.

Dosažené výsledky:

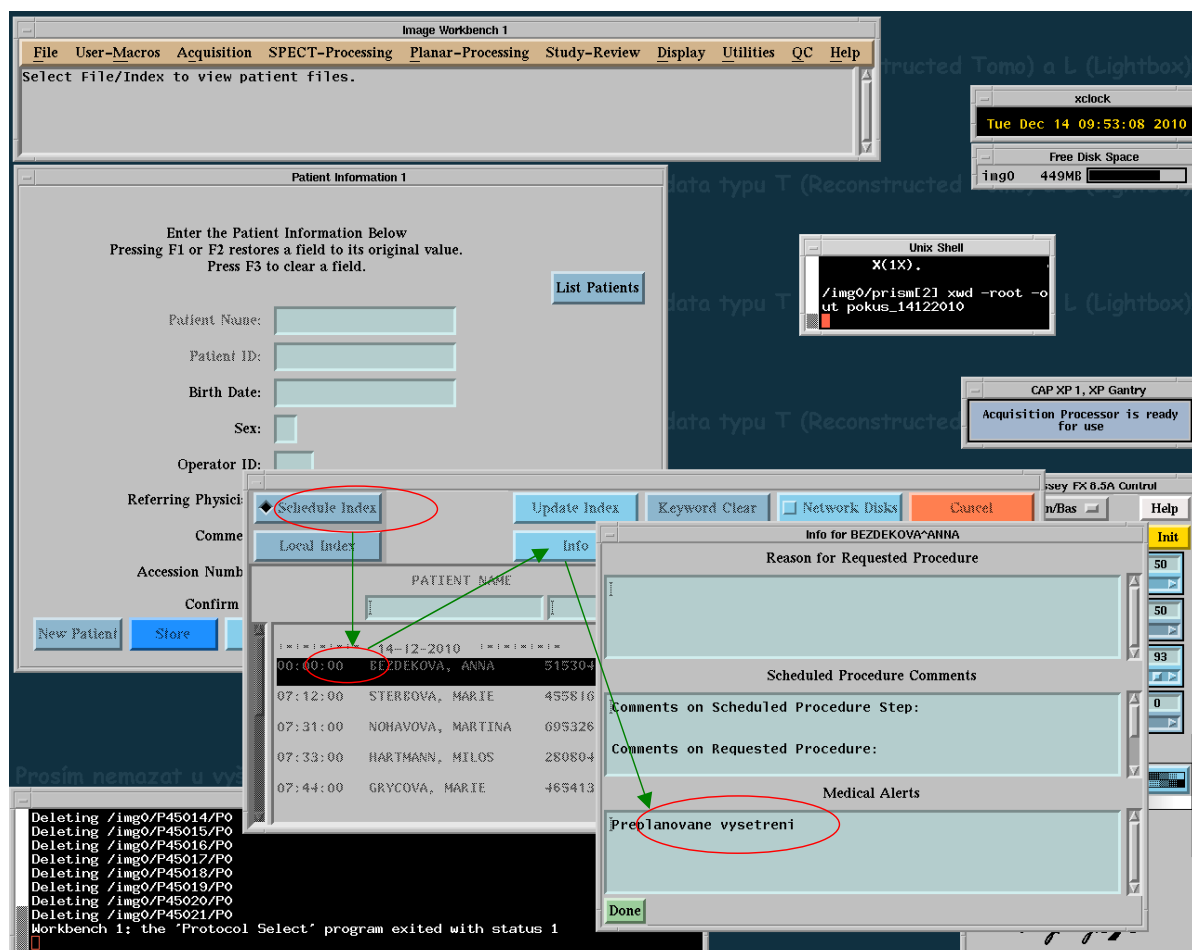
- projekt byl vypracován a předán dne 31.7.2010 k vyhodnocení
- projekt prošel formálním hodnocením MŠMT, finální výsledky by měly být známy do konce roku 2010

Publikační aktivita a aktivity platformy plánovány až v příštím roce dle výsledku evaluace, i v případě neúspěšné aplikace bude část projektu realizována.

B) Fúze obrazů NM s CT-MR-PT

Vyřešené úkoly: Skript k automatickému zobrazení patientských dat v DMWL akviziční stanice Picker (Obr. 1) pro nedokončená vyšetření za poslední 1-2 dny (zamezení ztráty plánovaného pacienta z DMWL serveru u vyšetření s radioizotopy 111-In a 67-Ga).

Řešené úkoly: Oprava chybně generovaných patientských dat z DMWL serveru u již provedeného vyšetření.



Obr. 1: Přeplánovaný pacient v DMWL u vyšetření s 111-In a 67-Ga

Publikace:– **Přednáška**

Ztráta pacienta z DMWL u obrazové modality NM, J. Bartl. VI. Mezinárodní kongres informačních technologií ve zdravotnictví TELEmedicína BRNO2010, Brno 22. - 23.3. 2010

Seminář sekce pro fyziku, elektroniku a výpočetní techniku ČSNM ČLS JEP, Havlíčkův Brod 28. - 30.4. 2010

– **Poster:**

How to Solve Loss of Scheduled Patient & Study Identification on Imaging Modality, J. Bartl, K. Bolčák. World Journal of Nuclear Medicine, Volume 9, Supplement 1, September 2010, S-159

C) Fúze PT s CT-MR pro RT**Vyřešené úkoly:**

SW úprava archivačního skriptu – odmítnutí archivace nesprávně fúzovaných dat (CT nebo MR z externí studie změni identifikaci studie u fúzovaných obrazových dat) nebo zdrojových dat (CT nebo MR z externí studie) a zobrazení chybové zprávy na vyhodnocovací WS (Obr. 2) a současně její odeslání administrátorovi TMP PACS.

Řešené úkoly:

Povolení archivace obrazového formátu DICOM RT a automatická oprava jeho chybného tagu (brání importu fúzovaného ROI do plánovací konzoly Eclipse Varian) archivačním skriptem. Ztráta identifikace doplňkové studie (nelze vyhledat z NIS) u hybridní kamery Siemens Biograph64 True-Point PET-CT.

Publikace:– **Poster:**

Jak na ztrátu identifikace studie u fúze obrazů ze zobrazovacích modalit, J. Bartl. Edukační sborník XXXIV. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky 22. - 24. dubna 2010, S-268

How to Solve Loss of Scheduled Patient & Study Identification on Imaging Modality, J. Bartl, K. Bolčák. World Journal of Nuclear Medicine, Volume 9, Supplement 1, September 2010, S-159

D) Měření kvality PET systému

Řešené úkoly:

SW úprava archivačního skriptu k automatické opravě údaje o výšce pacienta, zkomolené WS Esoft při exportu do formátu DICOM (např. 1,83 -> 1,8300000429153). Převody postupů pro zpracování dalších výsledků měření kvality PET systému k rychlejšímu vyhodnocení a zobrazení v intranetové aplikaci.

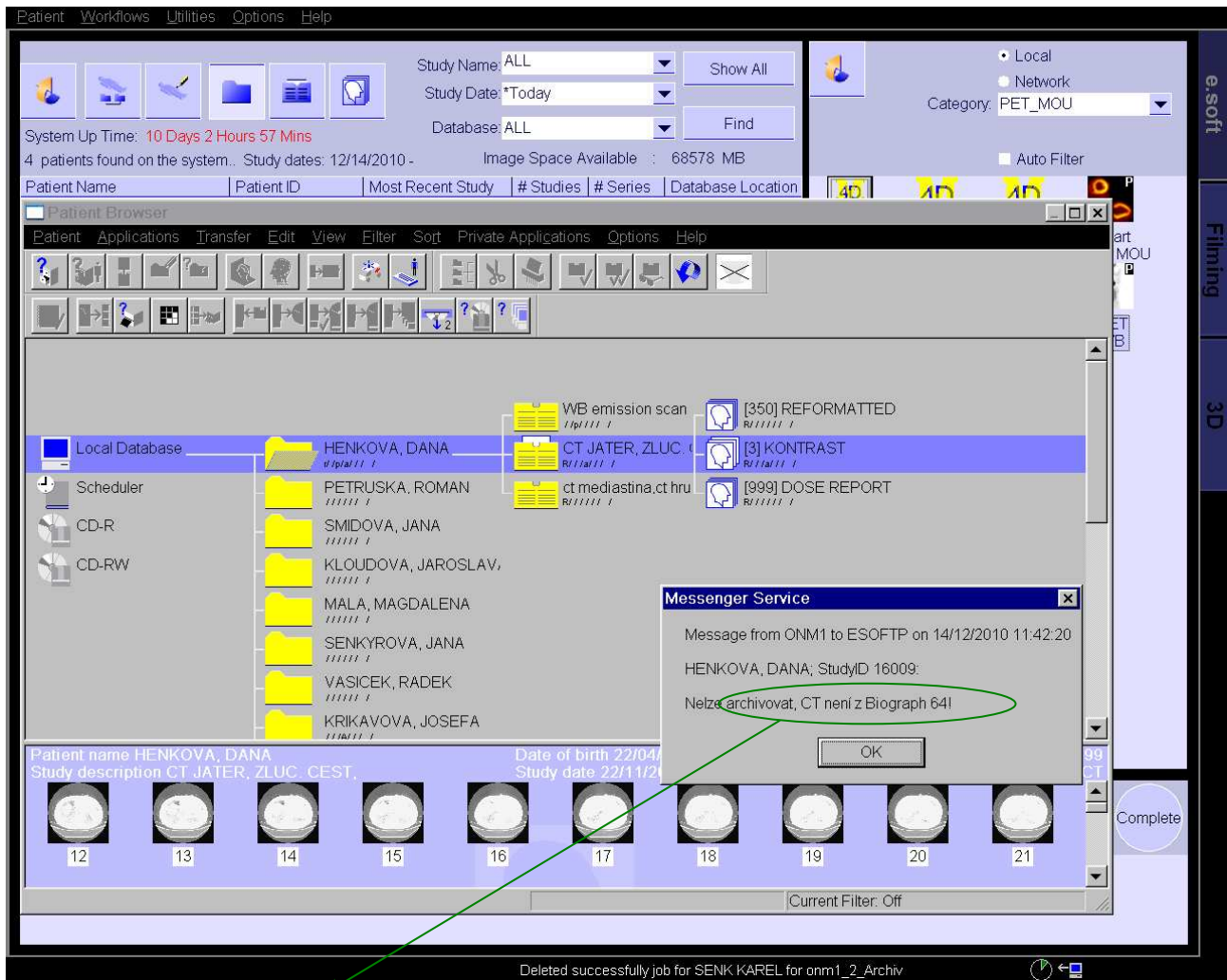
Publikace:

- **Poster:** Network Image Printing for a Planar Gamma Camera with Amiga System, J. Bartl. Abstrakta – XLVII. Dny nukleární medicíny, Kongres s mezinárodní účastí, Havlíčkův Brod 8. - 10. září 2010, S-63

E) SUV v PET – intranetová aplikace

Řešené úkoly:

On/Off-line import hodnot SUV z NIS/MIS k vyhodnocení Dual-Time vyšetření v intranetové aplikaci. Pro jednoduchý export hodnot SUV je vhodná parametrická dokumentace výsledků vyšetření v NIS.



Obr. č. 2: Odmítnutí archivace zdrojových dat (CT z externí studie) a zobrazení chybové zprávy na vyhodnocovací WS

2.2. Program aplikovaných studií /PAS/

DIKOS /Digestivní kooperativní skupina/ NS 57652

MUDr. Zdeněk Eber, Ph.D.

1. Korelace PET/CT s peroperačním a histologickým nálezem pro Dg C 18-20, C25

Soubor z let 2005 - 2007 je dokončen a vyhodnocen, výsledky jsou zpracovány ve spolupráci s institutem biostatiky a analýz MU Brno. V rámci vyhodnocení souboru byly zpracovány údaje od celkem 617 pacientů. Daným kritériím vyhovovalo a tedy celkem vyhodnoceno bylo 130 pacientů v rozložení pro jednotlivé vyhodnocované diagnózy – C 18 – 34 pac., C 19 – 13 pac., C 20 – 54 pac., C 25 – 12 pac., C 48 – 15 pac., C 49 – 14 pac. Nadále probíhá průběžný sběr dat dle stanovených kritérií s plánovaným dalším vyhodnocením po uzavření roku 2010.

Publikačním výstupem je obhájená doktorandská práce MUDr. Ondráka na LF MU.

Dále je v přípravě článek hodnotící korelaci PET a CT s peroperačním a histologickým vyšetřením u kolorektálního karcinomu u nás odoperovaného v letech 2005 - 2010. Snahou bude článek publikovat v impaktovaném zahraničním časopise v průběhu roku 2011

2. Chromogranin A u karcinoidu

Program je zaveden do rutinní praxe – hrazeno ZP

Publikace

1.Šachlová M. Neuroendokrinní tumory trávicího traktu a možnosti jejich léčby, odeslané do Remedia, dosud nevyšlo

2.Šachlová, M, Slabý O. Expres somatostatinových receptorů u neuroendokrinních tumorů, Somatuline bulletin , 3, 2010

3. Slaby O1, Sachlova M,1 Bednarikova M.,1 Fabian P,2 Marek Svoboda et al. Gene Expression of Somatostatin Receptor 4 Predicts Clinical Outcome of Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors Treated with Somatostatin Analogs. Cancer Biotherapy and radiopharmaceuticals, Volume 25, Number 2, 2010

Přednášky

1. Šachlová M. NET- vzácná nebo opomíjená diagnóza? Gastroenterologický kongres Karlovy Vary 25.-27.11.2010
2. Šachlová M. Dráždivý tračník nebo NET? Seminář, Boskovice, 1.12. 2010

GYKOS /Gynekologická kooperativní skupina/ NS 57653

Řešitel: MUDr. Josef Chovanec, CSc.

SEZNAM AKTIVIT

MUDr. Lucie Mouková

1. Komplexní zhodnocení prognostických faktorů u karcinomu děl. hrdla na základě histopatologie, proteomiky a genomiky, prim. MUDr. Nenutil, CSc.

Cíl: komplexní zhodnocení prognost. faktorů u Ca děložního hrdla za účelem predikce rizika šíření onemocnění mimo primární lokalizaci a pravděpodobnosti rekurence onemocnění. Hodnocení histopatologických parametrů, anamnézy, operačního rozsahu, plánováno došetření proteomiky (zvýšená exprese p21, cdk4, p53, p16 a pokles exprese p27 předop. špatnou prognózu) **soubor:** 40 pacientek, prospektivní, od 2005 (pozn. 6 pacientek vyloučeno pro jinou závěrečnou dg.) **Výsledky:** 72% spinocel. Ca, 22% adenoCa, 6% neuroendokrinní Ca děl. čípku. Tumory nad 4cm měly pozitivní LVSI v 60% spinoCa, v 75% adenoCa, ve 100% neuroendokrin. Ca.

2. Prediktivní a prognostický význam amplifikace genu hTERT při vývoji Ca děložního čípku ve spolupráci s laboratoří molekulární genetiky FN Brno, doc.Dr.KuglíkCSc., Mgr. Žezulková, Bc. Kantorková

Cíl: detekce amplifikace genu hTERT (3q) pomocí interfázní fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) prováděné na nátěrech buněk získaných ze stěru z děložního hrdla nebo z děložního čípku.

- použity DNA sondy hybridizující k oblasti genu hTERT (3q26) a dále k oblasti 3q11, což je kontrolní oblast pro určení počtu kopií chromozomu 3

v souboru: celkem 58, pacientky dle diagnózy děleny na abnormální nálezy, prekancerózy, karcinomy děl. hrdla, prospektivní studie od 2008.

předběžné výsledky: výskyt amplifikace genu hTERT u 50% pacientek s karcinomem děložního hrdla, u dysplazií bude detekce pomocí specifické HPV DNA sondy.

3. Detekce chromozomových abnormalit u karcinomu děložního čípku pomocí komparativní genomové hybridizace (CGH) ve spolupráci s laboratoří molekulární genetiky FN Brno, doc.Dr.KuglíkCSc., Mgr. Žezulková, Bc.Kantorková

Cíl: zaměření na celogenomový screening chromozomových abnormalit u karcinomu děložního čípku pomocí technik chromozomové CGH a array-CGH prováděné na oligonukleotidových DNA čípech, snaha optimalizovat metodiku vyšetření a získat informace o změnách v počtu kopií jednotlivých genů souvisejících s vývojem toho onemocnění.

(např. u Ca děl. čípku prokázány oblasti specifických amplifikací, např. (3q) a delecí (2q33-q37) genů

- DNA izolovaná z nádorové tkáně odebírané do tekutého dusíku při vyšetření či operaci **souboru:** 12 pacientek, prospektivní studie od 2008, cca 65% prokázána amplifikace

MUDr. Richard Feranec

1. Mapování lymfatik a biopsie sentinelové uzliny u pacientek s karcinomem endometria

Cíl: Snaha o využití konceptu sentinelové uzliny

Metodika: Kombinovaná metoda značení – Patent Blau + ^{99m}Tc , aplikace subendometriálně jehlou pod kontrolou hysteroskopu, předoperační lymfoscintigrafie
Peroperační detekce SLN ruční gamma sondou

Výsledky: 21 pacientek, 17 pacientek (81 %) – úspěšná detekce alespoň 1 SNB lymfoscintigraficky + peroperačně ruční gamma sondou. Průměrný počet detekovaných SNB – 2 (rozmezí 1 – 5). 8 pacientek (47 %) - SNB izolovaně v paraaortální oblasti, 44 % SNB v paraaortální oblasti nad odstupem a. mesenterica inferior, 1 pacientka (6 %) - současný výskyt SNB v pánevní a paraaortální oblasti. 1 případ pozitivní SLN (3 mikrometastázy)

100 % senzitivita 100 % negativní prediktivní hodnota

Závěr: Slibná metoda, potenciál snižování radikality operačního výkonu

MUDr. Julie Bienertová-Vášků, PhD., doc. MUDr. Valík Dalibor, PhD., MUDr. Zuzana Dostálová, PhD., MUDr. Josef Chovanec, PhD.

1. Stanovení plazmatických hladin adipsinu u pacientek s aktivním ovariálním karcinomem

Cíl: Srovnávání plazmatických hladin adipsinu u pacientek s aktivním ovariálním karcinomem s plazmatickými hladinami u zdravých žen či s hladinami u pacientek v remisi (hodnocení prognostického potenciálu adipsinu u této skupiny chorob)

Metodika: stanovení adipsinu v plazmě

Počet pacientek: 40 pacientek s karcinomem ovaria a 40 zdravých žen jako kontrolní skupina

2. Genetické variability v genu pro resistin a plazmatické hladiny resistinu u pacientek s aktivní chorobou –ca endometrii- /u pacientek v remisi a srovnání oproti skupině zdravých žen stejného věku, parity.

Cíl: Srovnávání genetické variability v genu pro resistin s plazmatickými hladinami resistinu u pacientek s aktivní chorobou/u pacientek v remisi a srovnání oproti skupině zdravých žen stejného věku, parity.

Metodika: stanovení resistinu v séru

Počet pacientek: 60 pacientek s karcinomem endometria a 100 zdravých žen stejného věku jako kontrolní skupina

SEZNAM PUBLIKACÍ S DEDIKACÍ VVZ FUNDIN MZ0MOU2005 – rok 2010

publikace „in extenso“

1) Léčba recidiv karcinomu děložního hrdla.

Chovanec, J., Dostálová, Z., Novák, P., Kolářová, H.
Onkologie, 2010, 4, (3), s.: 83 – 86.

2) Detekce sentinelové uzliny u pacientek s karcinomem endometria s využitím hysteroskopie.

Feranec R., Mouková L., Staníček J., Štefániková L., Chovanec J.
Klinická onkologie, 2010, 2, s.: 92 – 98.

sborníky, abstrakta

1) První zkušenosti s detekcí amplifikace genu hTERT (3q26) u karcinomu děložního hrdla

Mouková L., Slámová I., Vránová V., Žezulková D., Štrossová N., Kuglík P.
Sborník přednášek XVII. Jihočeské onkologické dny Český Krumlov 2010, s.: 96.

2) Salvage chemotherapy in recurrent cervical cancer with topotecan and cisplatin.

Chovanec, J., Dostálová, Z., Bienertová-Vášková, J.
CME Journal of Gynecologic Oncology, ISSN 1219 9087, 15, 2010, 1, p.:10.

3) The Gene Amplification of Human Telomerase (hTERT) in Carcinoma of the Uterine Cervix.

Moukova L., Vranova V., Slamova I., Zezulkovala D., Strossova N., Kuglik P.
13th Biennial Meeting International Gynecologic Cancer Society – IGCS Czech republic, Prague , 2010- sbornik

4) Naše zkušenosti s vyšetřením sentinelové uzliny u karcinomu těla dělohy

Feranec R., Mouková L., Staniček J.

Edukační sborník, XXXIV. Brněnské onkologické dny, 2010, s.91.

**Práce odeslané k recenznímu řízení
publikace „in extenso“**

1) under review v CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINE (IF 0,214)

Melanocortin system in cancer-related cachexia

Julie Bienertová-Vašků*, Petr Bienert*, Dalibor Valík**, Josef Chovanec***, Anna Vašků*

*Department of Pathological Physiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Kamenice 5 A18, 625 00 Brno, Czech Republic

**Department of Laboratory Medicine, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

**Department of Oncological Gynecology Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

2) under review v CANCER AND NUTRITION (IF 1,97)

Circulating levels of agouti-related peptide in endometrial cancer survivors

Julie Bienertová-Vašků*†, Josef Tomandl**, Petr Bienert*, Josef Chovanec†, Zuzana Dostálová†, Anna Vašků*, Dalibor Valík†

*Department of Pathological Physiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Kamenice 5 A18, Brno, Czech Republic

**Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Masaryk University, Kamenice 5 A16, Brno, Czech Republic

†Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, 602 00, Czech Republic

3) odesláno do INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES (IF 1,387)

Circulating levels of adipsin – complement factor D as a possible prognostic marker in ovarian cancer

Julie Bienertová-Vašků*†, Josef Tomandl**, Petr Bienert*, Josef Chovanec†, Anna Vašků*, Dalibor Valík††

*Department of Pathological Physiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Kamenice 5 A18, Brno, Czech Republic

**Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Masaryk University, Kamenice 5 A16, Brno, Czech Republic

†Department of Oncological Gynecology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

††Department of Oncological Gynecology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

SEZNAM PŘIPRAVOVANÝCH AKTIVIT

1. Normalizace hodnot CA 125, HE4 během primární chemoterapie - prognostický faktor pro DFI a OS u pacientek s ovariálním karcinomem.

Cíl: zjistit zda doba normalizace hodnot CA 125, HE4 hraje roli v predikci DFI a OS

Metodika: sledování hladin CA 125, HE4 před zahájením chemoterapie a sledování doby do normalizace hladin. Následné statistické vyhodnocení získaných výsledků

2. Elevace low-density lipoproteinů v predikci OS a DFI u ovariálních karcinomů.

Cíl: zjistit význam elevace hladin lipidů v predikci OS a DFI u pacientek s ovariálním karcinomem za základě předpokládaného účinku lipidů na růst tumorů

Metodika: odběr krve se stanovením hladin HDL, IDL, TC u pacientek s ovariálním karcinomem po prodělané terapii (operace, chemoterapie).

Řešitelský tým: doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D., MUDr. Ivo Čapák, MUDr. Daniel Macík, MUDr. David Miklánek, MUDr. Michal Staník, MUDr. Martin. Šustr

1. Roboticky asistovaná laparoskopická (RALP) a retropubická (RRP) radikální prostatektomie v léčbě klinicky lokalizovaného karcinomu prostaty.: pooperační komplikace, onkologické a funkční výsledky, ekonomika.

Cílem je vyhodnocení a porovnání pooperačních komplikací, onkologických a funkčních výsledků, subjektivního hodnocení a případně i ekonomiky těchto metod. Projekt je řešen ve spolupráci s robotickým centrem Vysočina nemocnice sv. Zdislavy Mostiště a.s (NsZ). Od 1/2006 do 11/2010 bylo v MOÚ provedeno 211 RRP, v NsZ od 5/2007 do 11/2010 bylo provedeno 529 RALP pomocí systému da Vinci. Celkem tedy bylo v obou centrech operováno 740 pacientů. Tento klinický soubor se řadí k největším v ČR. Robotické centrum Vysočina v minulém roce patřilo mezi 6 nejvytíženějších center v Evropě, především díky urologické operativě. Soubor je průběžně vyhodnocován. Operovaným pacientům byly rozeslány standardizované dotazníky. Výsledky budou statisticky zpracovány, vyhodnoceny a publikovány.

2. Dynamická biopsie sentinelové uzliny u urologických malignit (karcinom prostaty, močového měchýře, penisu).

Cílem je zlepšení diagnostiky uzlinových metastáz výše uvedených, klinicky lokalizovaných (cN0), urologických malignit. U adenokarcinomu prostaty se lymfadenektomií prokáže uzlinové postižení ve 3-26%, u uroteliálního karcinomu měchýře přibližně ve 25%, u spinocelulárního karcinomu penisu asi ve 20%. Radikální lymfadenektomie má u pN+ pacientů s karcinomy penisu a měchýře a zřejmě i prostaty terapeutický význam. Dynamická biopsie sentinelové uzliny vychází z techniky vyvinuté u karcinomu prsu a melanomu, která přihlíží k anatomické variabilitě lymfatického řečiště u každého pacienta. Tato metoda identifikuje primární spádovou (strážní) uzlinu či uzliny. Předpokládá, že šíření metastatických buněk je postupné: pokud je tedy primární sentinelová uzlina bez

nálezu metastázy, pak není nutno vyšetřovat další uzliny a není tedy nutno provádět radikální (templátovou) lymfadenektomii, zatíženou významným rizikem pooperačních komplikací. Vzhledem k výše uvedené rizikovosti uzlinového postižení těchto typů nádorů se vyšetřování sentinelových uzlin tedy jeví potenciálně velmi přínosným u významné části operovaných pacientů. Při vyšetření se využívá komplementárně lymfoscintigrafického zobrazení a detekce uzlin pomocí modrého barviva. Vyšetřování je probíhá ve spolupráci s oddělením nukleární medicíny MOÚ a v rámci projektu doktorandského studia MUDr. Michala Staníka na LF MU.

3. Radiační trauma orgánů pánve, dutiny břišní a retroperitonea onkologických pacientů: diagnostika, indikace konzervativní a chirurgické léčby. Výsledky rekonstrukčních výkonů na horních a dolních cestách močových.

Hlavním cílem projektu je stanovení optimálních typů rekonstrukčních výkonů na horních a dolních cestách močových devastovaných provedenou radioterapií u pacientek a pacientů s dlouhodobě (2-3 roky) navozenou remisí základního onkologického onemocnění či příznivou prognózou na vyléčení radikálním ablativním operačním výkonem současně provedeným či předcházejícím vlastní výkon rekonstrukční. Jedná se především o řešení rozsáhlých stenotizací ureterů, ureterovaginálních, či ureterointestinálních fistul, svráštělého močového měchýře, vezikovaginálních, vezikointestinálních/rektálních píštělí, sekundárních malignit retroperitonea, močového měchýře či rekta po (chemo)radioterapii gynekologických, kolorektálních, urologických a hematoonkologických malignit. Aktuálně je sledováno 57 nemocných: je srovnávána efektivita užitých operačních technik ve specifických indikacích (cystektomie, derivace, augmentace, omentoplastika, interpozice m. gracilis aj.). Projekt je součástí doktorandského studia MUDr. Daniela Macíka na LF MU. Probíhá nábor nových pacientů, sběr a analýza dat.

4. Vliv dlouhodobé paliativní močové derivace onkologických pacientů na renální funkce a kvalitu života.

Právě paliativní močová derivace (endoureterální splinting – stenty, nefrostomie) umožňuje zachování renálních funkcí onkologických pacientů s maligní či

postterapeutickou obstrukcí ureterů. Je indikována zejména při špatném performance statutu, krátké či nejisté prognóze quod vitam a prioritě kurativní onkologické léčby před chirurgickou rekonstrukcí. Projekt je součástí doktorandské práce, soubor zahrnuje aktuálně 223 pacientů, jsou hodnoceny renální funkce, výskyt symptomatických uroinfektů, tolerance v závislosti na typu a délce zavedení toho kterého druhu paliativní derivace. Probíhá sběr a zpracování dat.

5. Metalické stenty v řešení subrenální obstrukce močových cest onkologických, funkční a ekonomické aspekty.

Metalické stenty jsou alternativou polymerových protetických pomůcek. Výhodou je delší životnost a předpoklad lepší tolerance nemocným. Mezi největší nevýhody patří ekonomická náročnost a absence úhrady ze strany ZP. S velmi dobrými výsledky bylo doposud implantováno 8 stentů (4x termoexpandibilní Memocath, 4x metalický JJ). Zavedení je indikováno u pacientů s nízkou tolerancí a životností klasických polyurethanových JJ stentů při ureterální obstrukci. Metalické stenty lze užít i k řešení subvezikální obstrukce způsobené např. hypertrofií prostaty či strikturou urethry.

5. Uroonkologická dispensarizace a léčba pacientů s neurogenními poruchami dolních cest močových.

Neurogenní dysfunkce dolních cest močových (např. po traumatických transverzálních lézích míšních, CMP, při SM...), respektive jejich dlouhodobá léčba pravděpodobně zvyšují riziko karcinomu močového měchýře. Korektní konzervativní či operační léčba může zřejmě riziko vzniku sekundárních malignit potlačit. Onkourologické oddělení MOÚ je jedním z mála pracovišť v ČR, které se zaměřuje i na tuto skupinu pacientů, jejichž prevalence se díky moderním léčebným postupům a prodlužování průměrného věku v populaci stále zvyšuje.

6. Publikační činnost.

V roce 2010 z našeho oddělení nevzešla publikace explicitně dedikovaná projektu VVZ.

MAKOS /Mamární kooperativní skupina/ - NS 57651

Řešitel: prof. MUDr. Rostislav Vyzula, Ph.D.

1) Kardiotoxicita antracyklinů - řešitel MUDr. Umlauf, MUDr. Palácová, MUDr. Nekulová

V projektu jsou sledovány skupiny pacientů léčených pro karcinom prsu potenciálně kardiotoxickými protinádorovými léčivy: 1. pacientky léčené cílenou terapií Herceptinem, 2. pacientky starší 65 let léčené antracykliny. Obě skupiny čítají v současnosti více než 100 pacientek. Hodnocení kardiotoxicity – subjektivní, dále fyzikální nález a objektivizace ejekční frakce levé srdeční komory echokardiografickým vyšetřením nebo radionuklidovou ventrikulografií. Z molekulárních prediktorů jsou sledovány: NTpro-BNP a kardioenzymy. V předchozích letech byly pro NT pro-BNP stanoveny parametry validity a referenční hodnoty. Nejvyšší výskyt kardiotoxicity je v souboru pacientek starších 65 let a dosahuje 6,9%.

2) Molekulární klasifikace karcinomu prsu a její klinické konsekvence řešitel MUDr. Svoboda, MUDr. Navrátil, MUDr. Palácová, prim. MUDr. Petráková, RNDr. Macháčková, Mgr. Hrstka, MUDr. Hlobilková, MUDr. Navrátilová, RNDr. Slabý, prim. MUDr. Fabian, MUDr. Nenutil, prof. Vyzula

- v rámci projektu jsou postupně doplňovány klinicko-patologické charakteristiky vzorků karcinomů prsu uložených v Bance biologického materiálu MOÚ. V roce 2010 byly zkompletizovány základní molekulární a histologické parametry u 1334 vzorků uložených v BBM v letech 2005 až 2009.

- byly vytvořeny „fenotypové“ sestavy vzorků karcinomu prsu určené pro rychlé validace molekulárních markerů. Jedná se o 100 vzorků zahrnující karcinomy typu LUMINAL A, LUMINAL B, HER-2+ a TRIPLE NEGATIVNÍ, které jsou dostupné v podobě složených tkáňových bloků (tissue array) a mají uložený materiál v podobě nativní nádorové tkáně a séra v BBM MOÚ

MEKOS /Melanomová kooperativní skupina/ - NS 57655

Doc. MUDr. Vuk Fait, Ph.D.

Sentinelová biopsie u maligního melanomu (SNB)

Jedná se o průběžnou analýzu souboru pacientů se sentinelovou biopsií od roku 1994.

-soubor nyní čítá 1709 pacientů

-celková úspěšnost 97%

-úspěšnost za posledních 5 let 99,7% (v letošním roce mírný pokles – 5 neúspěšných případů, 4 v oblasti krku)

-SU pozitivní v 378 případech - 22,8%

Uzlinová metastáza při negativní SNB se prozatím objevila v 33 případech - celková falešná negativita tedy odpovídá 7,8%, přičemž v průběhu času postupně dochází k zlepšování výsledků. Na postupném zlepšení ze podílí jak technické zlepšování operační techniky, tak i zlepšení patologické diagnostiky. Naší snahou je udržet falešnou negativitu pod 10%, teoreticky snad i pod 5%.

V letošním roce bylo operováno 143 nových pacientů. 67 mužů a 76 žen, uzlina nalezena v 138 případech – úspěšnost 96,4%. SU byla pozitivní u 42 pacientů, tedy v 30,4%. Dlouhodobě dochází k zlepšování úspěšnosti, letošní výkyv s větším počtem neúspěchů považujeme za spíše shodu nežádoucích okolností, včetně nezvykle vysokého počtu pacientů s melanomem v oblasti hlavy a krku.

V letošním roce bez publikačních výstupů, soubor z doby 1994-2009 je statisticky zpracován, publikace je rozpracována, zatím nedokončena. Autoři týmu MEKOS se podíleli na vzniku kapitoly ve skriptech: *Fait, V. Maligní melanom. in: Speciální onkologie, Příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob. ed_ Adam Z., Krejčí, M., Vorlíček, J. Galén, Praha, 2010, s.109-115*

5. PŘÍLOHA

PUBLIKACE MASARYKOVA ONKOLOGICKÉHO ÚSTAVU ZA ROK 2010 PODPOROVANÉ VÝZKUMNÝM ZÁMĚREM (S DEDIKACÍ VZ MZ0MOU2005)

Všechny publikace *in extenso*, které v roce 2010 vyšly, tvoří samostatnou přílohu této zprávy.