

TISKOVÁ ZPRÁVA

I. Popsali jsme význam některých členů naší definované skupiny „Dipeptidylpeptidase-IV aktivitou a/nebo strukturou homologních“ molekul v glioblastomagenesi. Analýzou divokých a mutovaných forem těchto molekul jsme přiblížili význam neenzymových mechanismů zprostředkovávající biologické funkce těchto molekul. Námi prokázaná koregulace dipeptidylpeptidasy-IV (DPP-IV) a fibroblastového aktivačního proteinu nasvědčuje jejich společnému zapojení do některých buněčných programů. Celogenomová expresní studie umožnila identifikovat řadu kandidátních funkčních partnerů DPP-IV. S využitím biotického materiálu, z něj odvozených primokultur a nádorových multipotentních buněk jsme ověřili význam studovaných molekul pro biologické chování reálných nádorů, včetně jejich vztahu k přežití. Studie zaměřené na funkční cíle využitelné pro léčebné cílení maligního melanomu prokázaly zvýšený antioxidační stav melanomových buněk, založený zejména na vysoké aktivitě katalasy. Volně radikálová situace melanomu je tudíž specifická, což by mohlo být novým směrem v terapii. Další oblastí řešení VZ byl výzkum biotransformačních drah protinádorových léčiv a karcinogenů ve vztahu k jejich účinku, ověřování protinádorových a karcinogenních účinků léčiv a karcinogenů *in vitro* a *in vivo* s využitím experimentálních modelů a vývoj nových protinádorových léčiv a identifikace cílových buněk, molekul a receptorů protinádorových léčiv a karcinogenů, které jsou zodpovědné za jejich aktivitu. Při studiu využití enzymové aktivity léčiv na farmakologicky účinnějších deriváty v průběhu jejich metabolismu v nádorové buňce, byl odhalen nový mechanismus působení protinádorového léčiva elliptycinu. Aktivační metabolity elliptycinu atakují DNA za tvorby kovalentních aduktů s DNA a determinují tak zvýšenou farmakologickou účinnost *in vitro*, selektivně v buňkách nádorů. Originálním výsledkem je vysvětlení mechanismu účinku cytochromu b₅ v modulaci oxidace substrátů cytochromů P450 a potenciace účinku elliptycinu a doxorubicinu na bázi jak genotoxické tak i epigenetické. Unikátním výsledkem je poznání že glykosylace řetězce glykoproteinů zabraňuje destrukci proteinových složek radikály elliptycinu. Byly připraveny proteiny receptorů NK buněk a strukturně charakterizovány. Byly připraveny substituované kalixareny stimulující protinádorovou imunitní odpověď. Ve studiích zaměřených na analýzu vztahů nádorové buňky a mezibuněčné hmoty byl sledován vývoj uroteliálního karcinomu močového měchýře ve vztahu k přítomnosti adhezivní molekuly CD44. Podařilo se charakterizovat změny exprese CD44 molekuly ve vztahu k diferenciaci a pokročilosti tohoto karcinomu. K významným výstupům patří ustavení našeho pracoviště jako superkonziliárního centra pro diagnostiku NEN v České republice. V rámci diskusí na půdě ENETS jsme přispěli k formulaci nové WHO klasifikace. Ve spolupráci s Department of Medical Oncology, Charing Cross Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK jsme se podíleli na charakterizaci významu estrogenních receptorů a dalších vybraných markerů karcinomu prsu v progresi nádorů pro volbu různých modifikací terapeutických postupů. V rámci široké spolupráce v rámci České republiky jsme založili neuroonkologickou sekci COS JEP.

II. Předmětem řešení výzkumného záměru v oblasti hematologických nádorů bylo studium mechanismu jejich vzniku, progresu, identifikace rizikových skupin a práce na nových léčebných přístupech jak experimentálně tak jejich zavádění do praxe. Podařilo se popsat některé nové mechanismy, které hrají roli při vzniku CLL - chronické lymfatické leukémie (miRNA 155) a některé nové molekulárně biologické nálezy u myelodysplastického syndromu (MDS), akutní leukémie a lymfomů (genové polymorfismy např. CHEK2). Rozsáhlou analýzu vzorků u nemocných s lymfomy, CLL, myelomu byly definovány rizikové skupiny z pohledu progresu těchto onemocnění. Byl definován význam nových zobrazovacích metod (pozitronová emisní tomografie – PET) u nemocných s Hodgkinovým lymfomem. V oblasti zavádění nových léčebných metod byl hlavní důraz kladen na pochopení mechanismu jejich působení, na objasnění mechanismu vzniku rezistence na léčbu a hledání cest k jejímu překonání. V rámci buněčné terapie byla patentována metoda ke kultivaci mezenchymových buněk, a testovány mechanismy protinádorové imunity. Řešení výzkumného záměru v celé oblasti umožnilo širší spolupráci klinických a laboratorních pracovišť nejen na půdě I.LF UK, ale i v Praze, České republice i navázání a prohloubení zahraniční spolupráce. Byla vytvořena síť spolupracujících pracovišť jak laboratorních tak klinických a byly připraveny diagnostické a léčebné postupy pro péči o nemocné s lymfomy, z nichž nyní vychází prakticky všechna česká pracoviště.

III. Skupina zaměřená především na studium karcinomu (ca) prsu se zabývala identifikací vrozených poruch DNA, které způsobují vysokou pravděpodobnost onemocnění ca prsu, který je nejčastěji se vyskytujícím zhoubným nádorem v populaci žen v ČR. V rozsáhlém analyzovaném souboru nemocných se podařilo identifikovat populačně-specifické poruchy genů *BRCA1* a *BRCA2*, které jsou zodpovědné za vysoké riziko vzniku ca prsu (a některých dalších nádorů) a jeho vývoj, ke kterému často dochází v mladém věku. Charakterizace těchto alterací v rodinách u příbuzných bez známek nádorového onemocnění je důležitým předpokladem časně diagnostiky onemocnění (s vysokou pravděpodobností úspěšné léčby), cílené biologické

léčby a nádorové prevence. Dále jsme charakterizovali i další genetické a environmentální faktory ovlivňující riziko vzniku ca prsu a dalších nádorů v české populaci. Zabývali jsme se i faktory ovlivňujícími účinnost a bezpečnost protinádorové léčby, kde jsme ukázali, že protinádorové chemoterapeutika modifikují produkci steroidních hormonů u pacientek s ca prsu, což může mít negativní dopad na účinek často používané hormonální léčby a rovněž jsme identifikovali genetické faktory ovlivňující rozvoj závažné toxicity, která je častým důvodem selhání léčby pomocí fluoropyrimidinů, jedněch z nečastěji používaných léků v systémové terapii solidních tumorů. V části projektu zaměřené na experimentální léčebné postupy jsme experimentálně prokázali, že použití cílených ultrazvukových rázových vln může vést k neinvazivní destrukci nádorového ložiska.

IV. Předmětem řešení výzkumného záměru byla vybraná nádorová onemocnění, konkrétně dědičné a sporadické formy nádorů tlustého střeva a rekta, nádory nadledvin (feochromocytomy) a paragangliomy, nádory vaječnicků, plic a močového měchýře. Cílem výzkumu bylo objasnění genetických příčin těchto nádorových onemocnění, molekulárně genetická analýza genů, jejichž mutace způsobují nádorové onemocnění a jejich využití pro molekulárně genetickou diagnostiku, presymptomatickou diagnostiku, prognózu, optimální sledování pacienta a včasné preventivní a léčebné zásahy. Výsledky řešení problematiky karcinomů tlustého střeva a rekta, nádorů nadledvin (feochromocytomů) a paragangliomů je již možné používat v praxi. V oblastech nádorů vaječniku, plic a močového měchýře se výzkum orientoval na hledání vhodných predispozičních genetických markerů, které by umožnily časnou diagnostiku onemocnění. Předmětem zájmu bylo i získání a vyšetření volné DNA v plasmě, nebo v jiných tělních tekutinách, které patří mezi neinvazivní metody vyšetření.