

PRVOUK-27:

Onkologický komplexní program

Koordinátor: Prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc.

1. LF UK

PRVOUK na 1.LF UK

- Kontext v rámci „Vědeckých škol“ 1.LF UK
- interní hodnocení vědeckého výkonu
- Motivační distribuce financování
- Vztah k infrastrukturám a servisu fakulty
(Biomodely, Statistika, CAPI atd....)
- Vztah k DSP

Onkologický komplexní program

pokrývá oblast **základního i aplikovaného výzkumu** a spojuje teoretická, preklinická a klinická pracoviště **LF1 a LF3 UK**. Konsorcium navrhovatelů pracovišť, navazující na tým vzniklý v rámci **výzkumného záměru** (ve spolupráci LF1, LF3 a PŘF UK) "Onkologie", zahrnuje **nejširší onkochirurgickou základnou v republice**, navazuje na evropský konsorciální projekt **Biobanking** a **EATRIS** a infrastrukturní evropský projekt **BIOCEV** - zcela unikátní zázemí pro řešení programu.

V programu byly studovány mechanismy regulací základních buněčně biologických programů souvisejících s **onkogenezí** (apoptosa, proliferace a diferenciace, adheze, migrace, invaze, epiteliálně-mesenchymová transice) a fenomény důležité pro **diagnostiku, prognostiku a léčbu** nádorových onemocnění.

Validita dosažených výsledků základního a orientovaného výzkumu byla ověřována na **klinickém materiálu** a některé výsledky se staly součástí **doporučených postupů** (založení NOS COS)

Rada projektu:

Prof. MUDr. **Aleksi Šedo, DrSc.**: koordinátor

Prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc.: zástupce koordinátora za 1. LF UK

Prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.: zástupce koordinátora za 3. LF UK

Prof. RNDr. Ivan Raška, DrSc. (1. LF UK)

Prof. MUDr. Jan Plzák, DrSc. (1. LF UK)

Doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc. (1. LF UK)

Prof. MUDr. Zdeněk Krška, CSc. (1. LF UK)

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, DrSc. (1. LF UK)

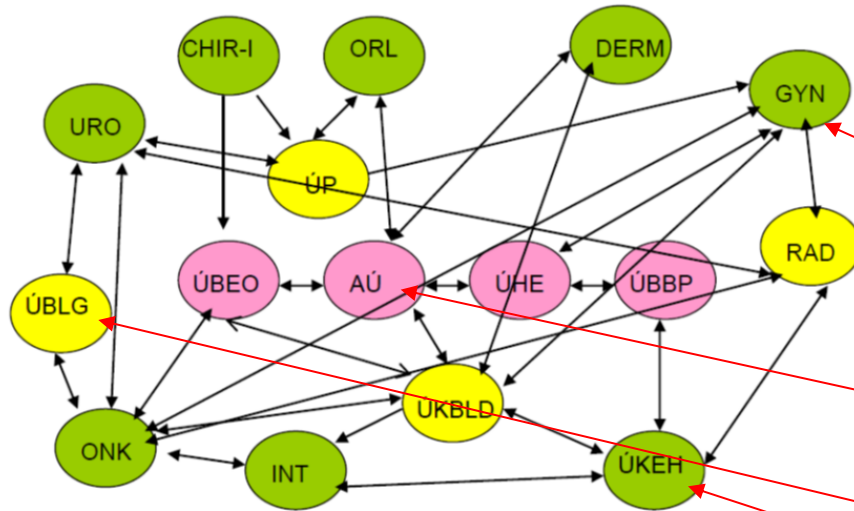
Prof. MUDr. Marek Trněný, CSc. (1. LF UK)

Prof. RNDr, Jan Kovář, DrSc. (3. LF UK)

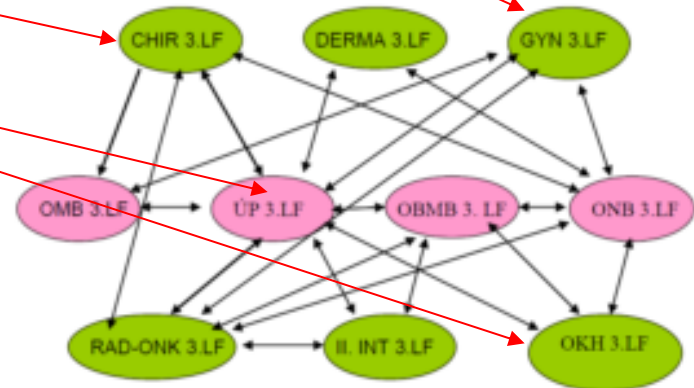
Prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc. (3. LF UK)

Doc. MUDr. Tomáš Kozák, PhD. (3. LF UK)

1. LF UK



3. LF UK



Personální obsazení:

Více než 100 pracovníků UK hrazeno z P27 (většinou zlomkové úvazky)
Dalších cca 300 včetně **studentů doktorských studijních programů**
spolupracuje, zahrnuti byli rovněž pregraduální studenti

Společné studijní programy teoretických a klinických pracovišť - s
projekcí do struktur **SVV a UNCE**

Disertace obhájilo min 10 studentů doktorských studijních programů
(nejvíce OR Biologie a patologie buňky, Experimentální chirurgie,
Biochemie a patobiochemie)

Národní spolupráce

- ÚMG AVČR vvi, Praha
- ÚŽFG AVČR vvi, Liběchov
- ÚMCH AVČR vvi, Praha
- ÚVN, Praha
- ČVUT, Praha
- Nemocnice Na Homolce, Praha
- CEITEC, Brno
- Atd.....

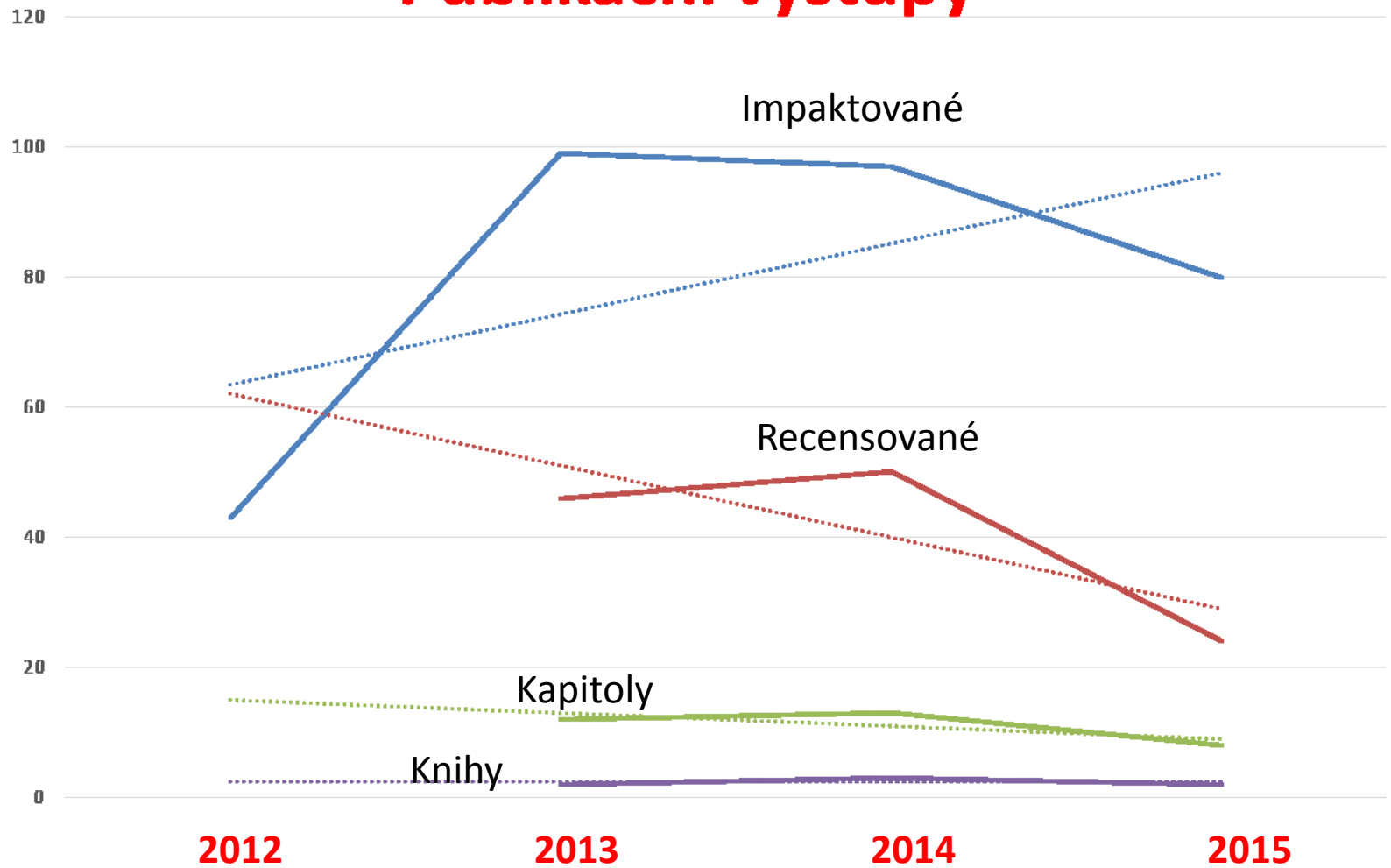
Mezinárodní spolupráce

- Ludwig-Maximilian Univ., Mnichov
- Harvard Univ., Dana Farber Cancer Institute
- Univ. Antwerpen
- Institute of Chemical Biology and Drug Discovery, State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, New York
- NIH, Bethesda
- Strasbourg Univ., Štrasburk
- A*STAR, Singapur
- Institut Català d'Oncologia, Barcelona
- Deutsche Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Ústav lekárskej biológie, Jesseniova Lekárska Fakulta UK, Martin
- Výzkumný ústav srdcových Chorob a.s., Košice
- Atd.....

Součást RP-7: MCRTN- GLYCOPHARM

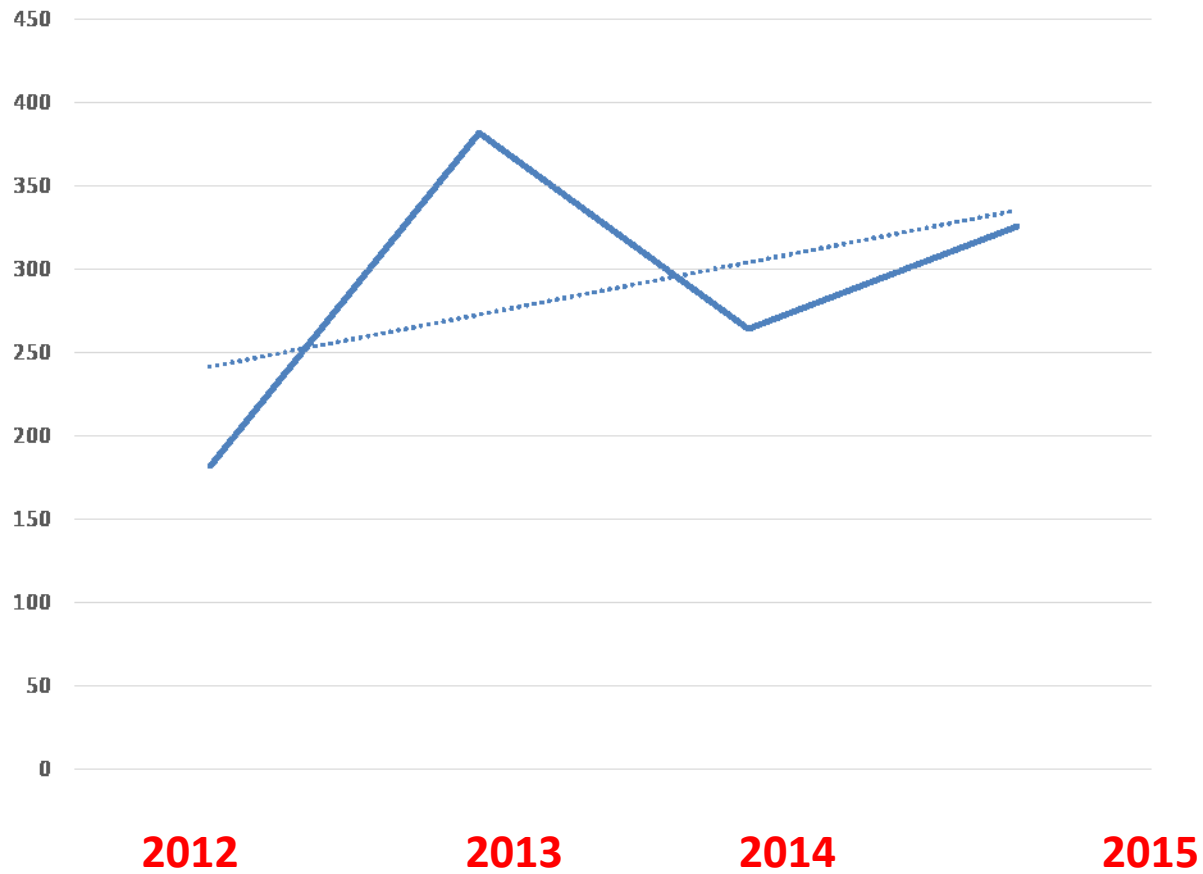
Hostující profesoři

Publikační výstupy



+ 3 patenty

Celkový impaktní faktor



Příklady výsledků PRVOUK-27

Review

Cancer Microenvironment: What Can We Learn from the Stem Cell Niche

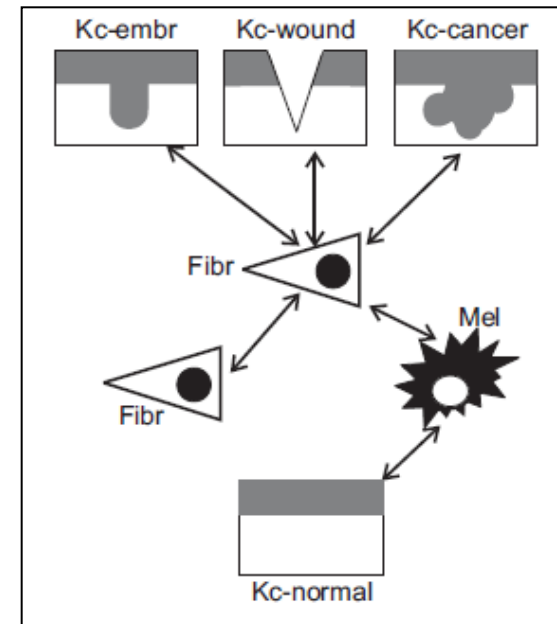
Lukas Lacina ^{1,2}, Jan Plzak ³, Ondrej Kodet ^{1,2}, Pavol Szabo ¹, Martin Chovanec ³,
Barbora Dvorankova ¹ and Karel Smetana, Jr. ^{1,*}

Fibroblasts as Drivers of Healing and Cancer Progression: From *In vitro* Experiments to Clinics

Eliška Krejčí,^{1,a} Barbora Dvořánková,^{1,b} Pavol Szabo,^{1,c} Ondřej Naňka,^{1,d}
Hynek Strnad,^{2,e} Ondřej Kodet,^{3,f} Lukáš Lacina,^{3,g} Michal Kolář^{2,h} and
Karel Smetana, jr.^{1,i}

Fibroblasty jako součást mikroprostředí ovlivňují prenatální vývoj, hojení i biologické vlastnosti nádorů

Nádor je složitým buněčným ekosystémem



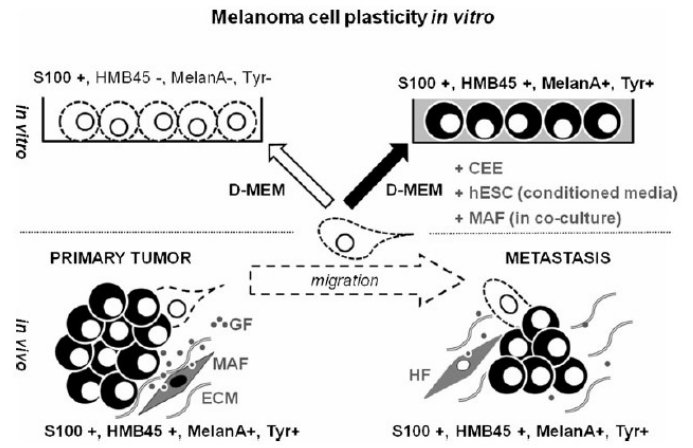
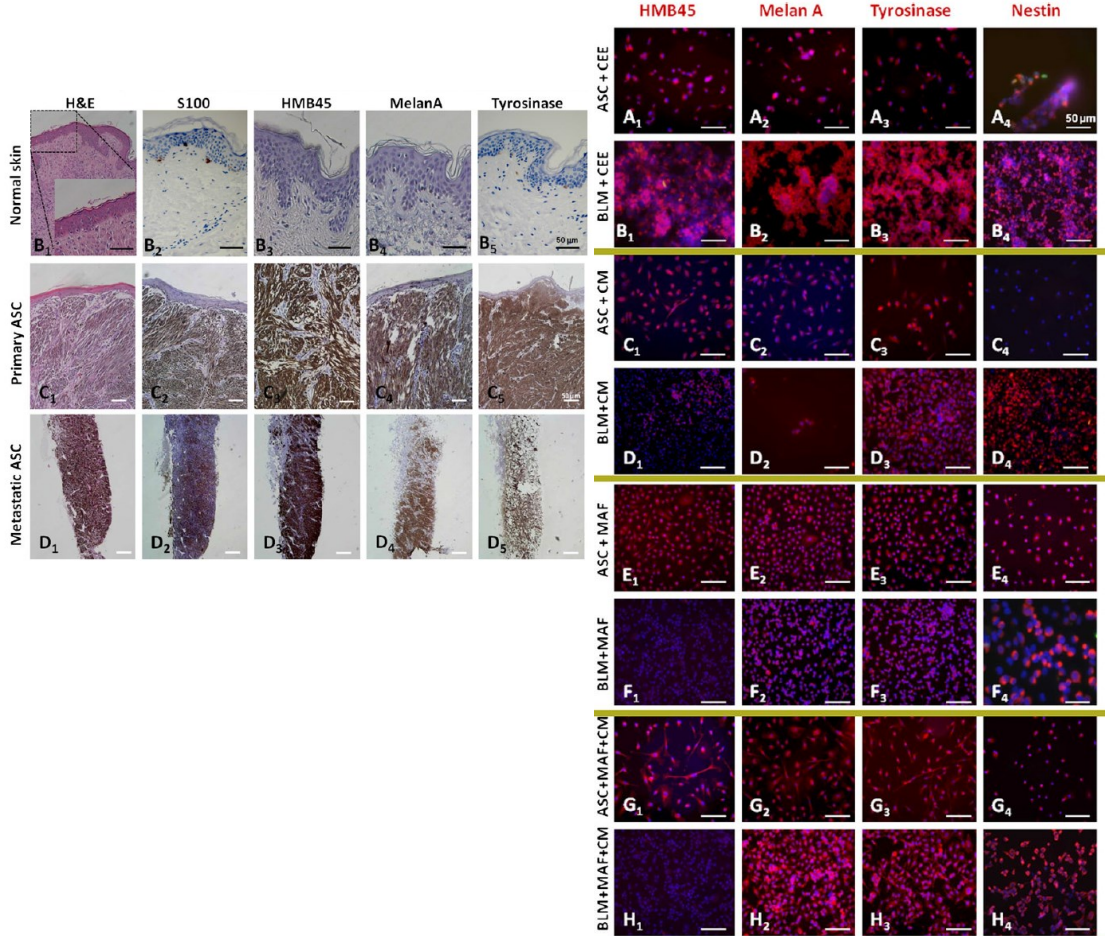
Nádor je složitým buněčným ekosystémem

Tumor Biol. (2013) 34:3345–3355
 DOI 10.1007/s13277-013-0905-x

RESEARCH ARTICLE

Cultivation-dependent plasticity of melanoma phenotype

Ondřej Kodet • Barbora Dvořánková • Eliška Krejčí •
 Pavol Szabo • Petr Dvořák • Jiří Štork • Ivana Krajsová •
 Pavel Dundr • Karel Smetana Jr. • Lukáš Lacina



Nádorově asociované
 fibroblasty významně
 ovlivňují fenotyp
 melanomových buněk

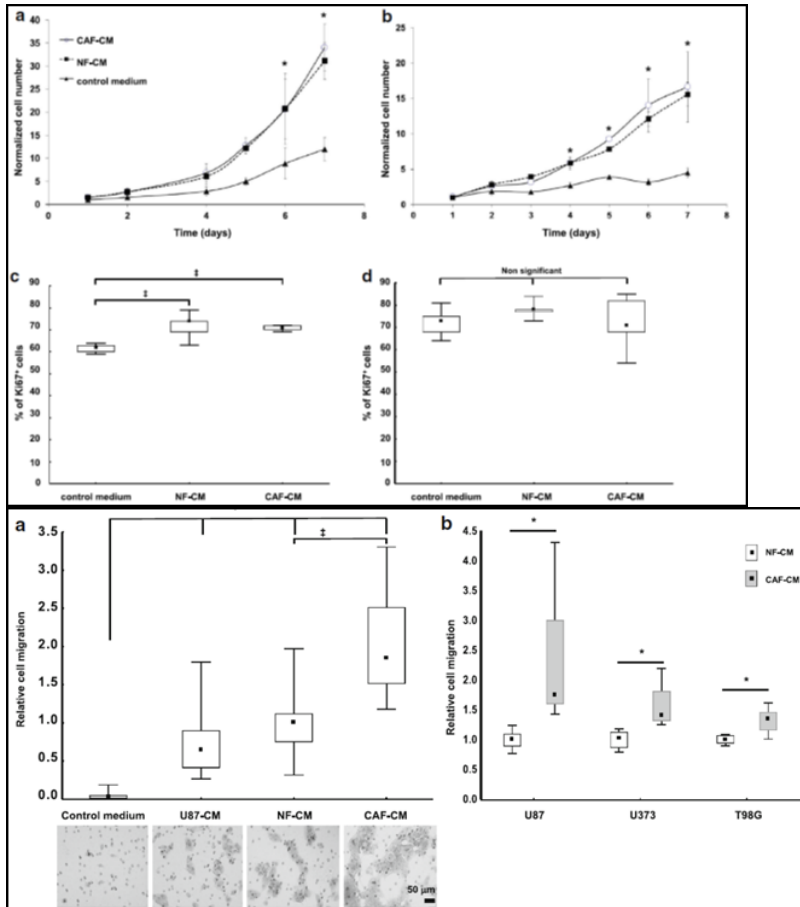
Nádor je složitým buněčným ekosystémem

Tumor Biol. (2015) 36:5873–5879
DOI 10.1007/s13277-015-3259-8

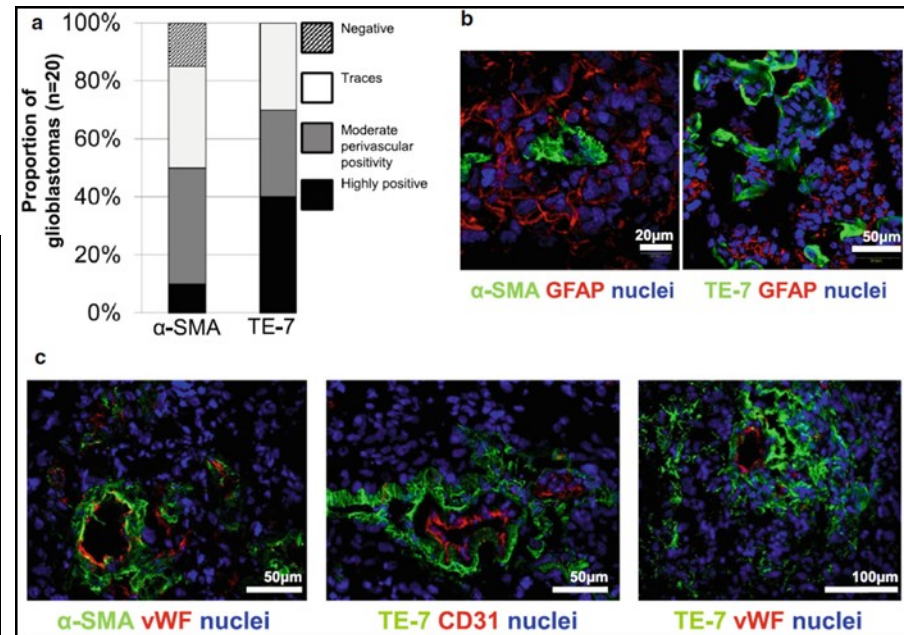
RESEARCH ARTICLE

Effect of cancer-associated fibroblasts on the migration of glioma cells in vitro

Jana Trylcova • Petr Busek • Karel Smetana Jr. • Eva Balaziova •
Barbora Dvorankova • Alzbeta Mifkova • Aleksi Sedo



Nádorově asociované fibroblasty významně ovlivňují migraci buněk glioblastomu. Buňky podobné těmto fibroblastům byly objeveny v mozku pacientů.



Nádor je složitým buněčným ekosystémem

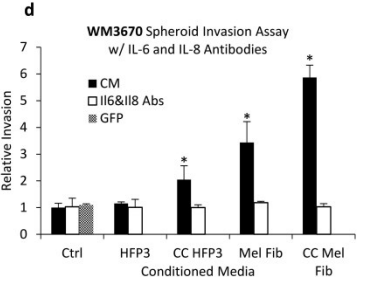
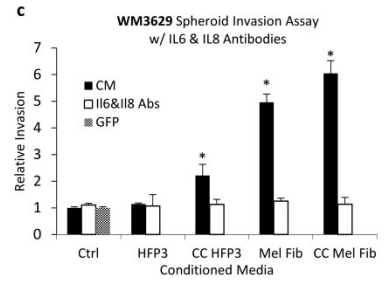
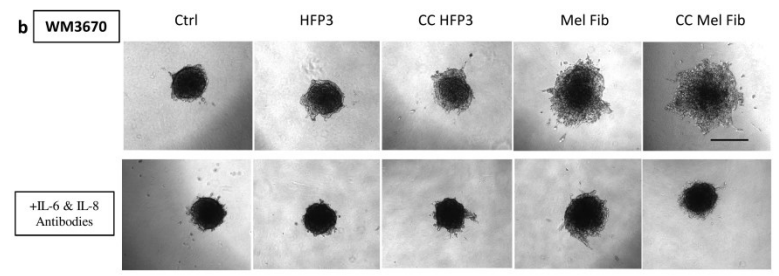
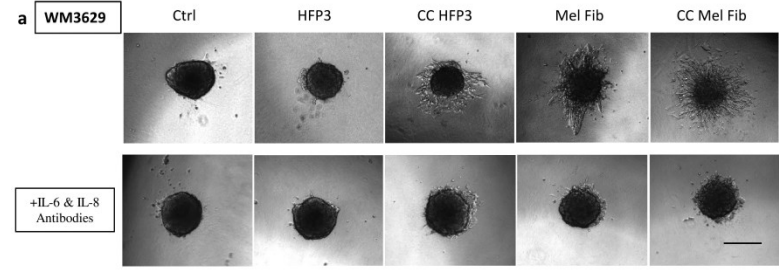
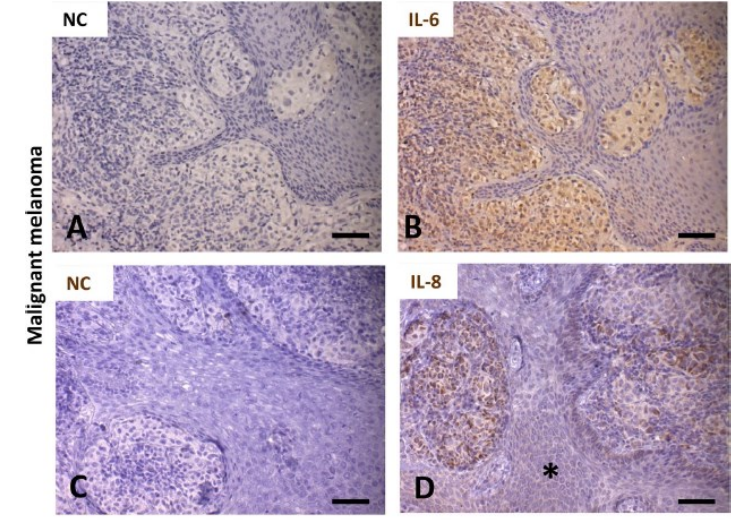
Histochem Cell Biol
DOI 10.1007/s00418-016-1433-8

ORIGINAL PAPER

Blokace IL6 a IL8
produkovaných nádorově
asociovanými fibroblasty a
buňkami melanomu inhibuje
migraci buněk melanomu-
možnost terapie?

Simultaneous blocking of IL-6 and IL-8 is sufficient to fully inhibit CAF-induced human melanoma cell invasiveness

Njainday Pulo Jobe^{1,3} · Daniel Rösel^{1,3} · Barbora Dvořánková^{2,3} · Ondřej Kodet^{2,3,4} · Lukáš Lacina^{2,3} · Rosana Mateu² · Karel Smetana² · Jan Brábek^{1,3}



Nádor je složitým buněčným ekosystémem

Buňky melanomu ovlivňují fenotyp normálních keratinocytů

Kodet et al. *Molecular Cancer* 2015, 14:1
<http://www.molecular-cancer.com/content/14/1/1>

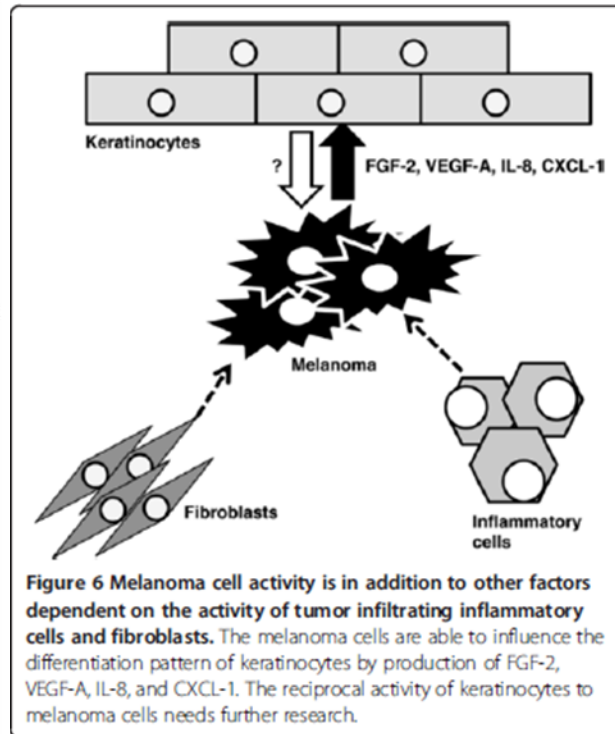
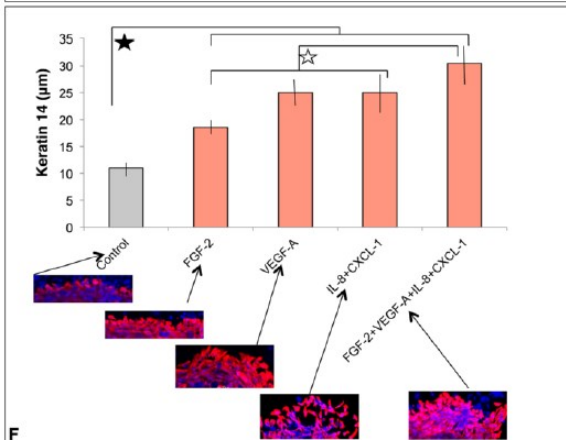
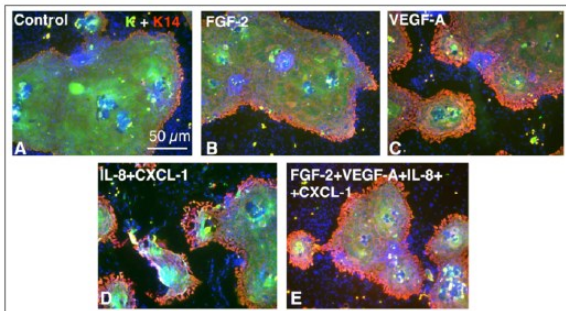


RESEARCH

Open Access

Melanoma cells influence the differentiation pattern of human epidermal keratinocytes

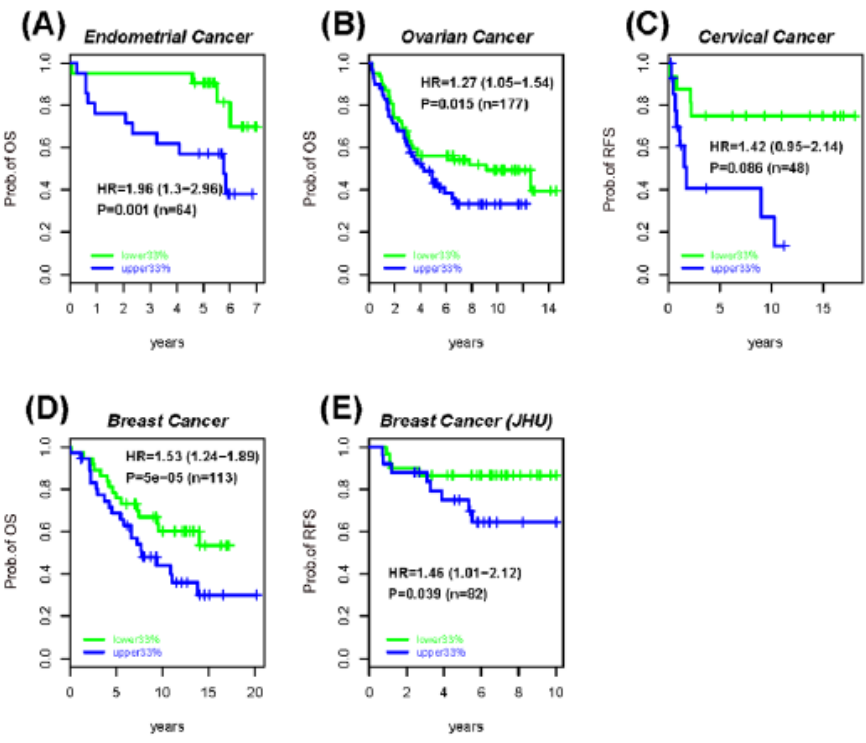
Ondřej Kodet^{1,2}, Lukáš Lacina^{1,2,3}, Eliška Krejčí¹, Barbora Dvořánková¹, Miloš Grim¹, Jiří Štokr², Daniela Kodetová⁴, Čestmír Vlček⁵, Jana Šáchová⁵, Michal Kolář⁵, Hynek Strnad^{5*} and Karel Smetana^{1*}



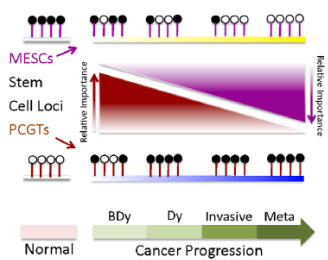
Metylace má zásadní význam pro další vývoj nádoru

The Dynamics and Prognostic Potential of DNA Methylation Changes at Stem Cell Gene Loci in Women's Cancer

Joanna Zhuang^{1,2}, Allison Jones¹, Shih-Han Lee¹, Esther Ng², Heidi Fiegl³, Michal Zikan⁴, David Cibula⁵, Alexandra Sargent⁵, Helga B. Salvesen^{6,7}, Ian J. Jacobs^{1,5}, Henry C. Kitchener⁵, Andrew E. Teschendorff^{2*}, Martin Widschwendter^{1*}



Dynamics of PCGT & MESC methylation in cancer



Metylace genových lokusů typických pro kmenové buňky významně ovlivňuje další vývoj u gynekologických malignit

Zmražené řezy nestačí pro intraoperční vyšetření



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno



High false negative rate of frozen section examination of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer

J. Slama ^{a,*}, P. Dunder ^b, L. Dusek ^c, D. Cibula ^a

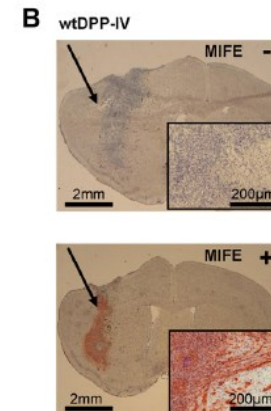
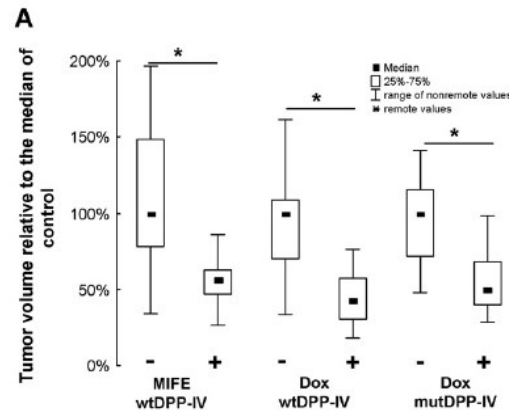
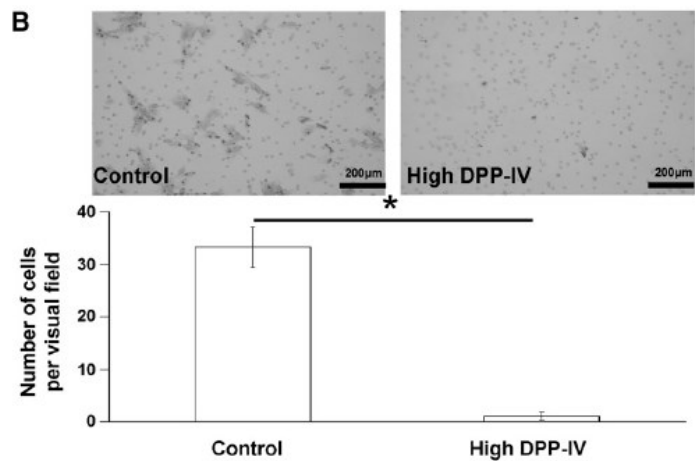
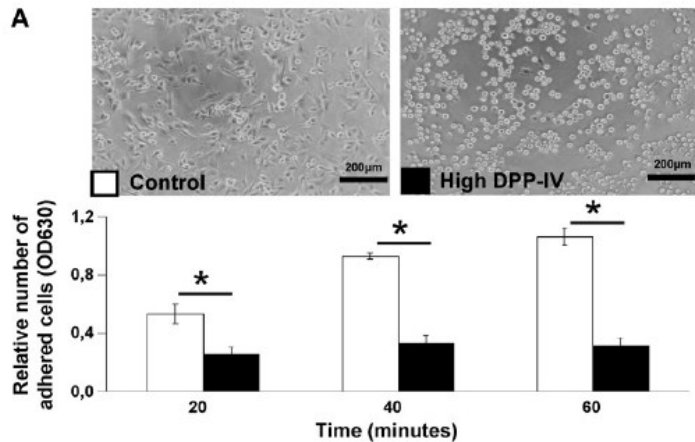
In conclusion, the intra-operative FS examination of the SN, if using the “ordinary” protocol of pathologic processing, is highly unreliable, missing almost all cases with micrometastases but also a non-negligible proportion of small macrometastases. A higher false negative rate is observed in patients with bigger tumours of $>20 \text{ cm}^3$ and in cases with the presence of LVSI. Our paper in agreement with other studies on smaller cohorts underlines the fact that in order to benefit from the results of intra-operative FS examination adopting a more detailed intra-operative pathologic processing is essential. The alternative would be to wait for final pathology results and use two-step surgical management.

Vyšetření
zmražených
sentinelových uzlin
u nádoru cervix je
nedostatečné

Exprese proteáz je klíčová u gliomu

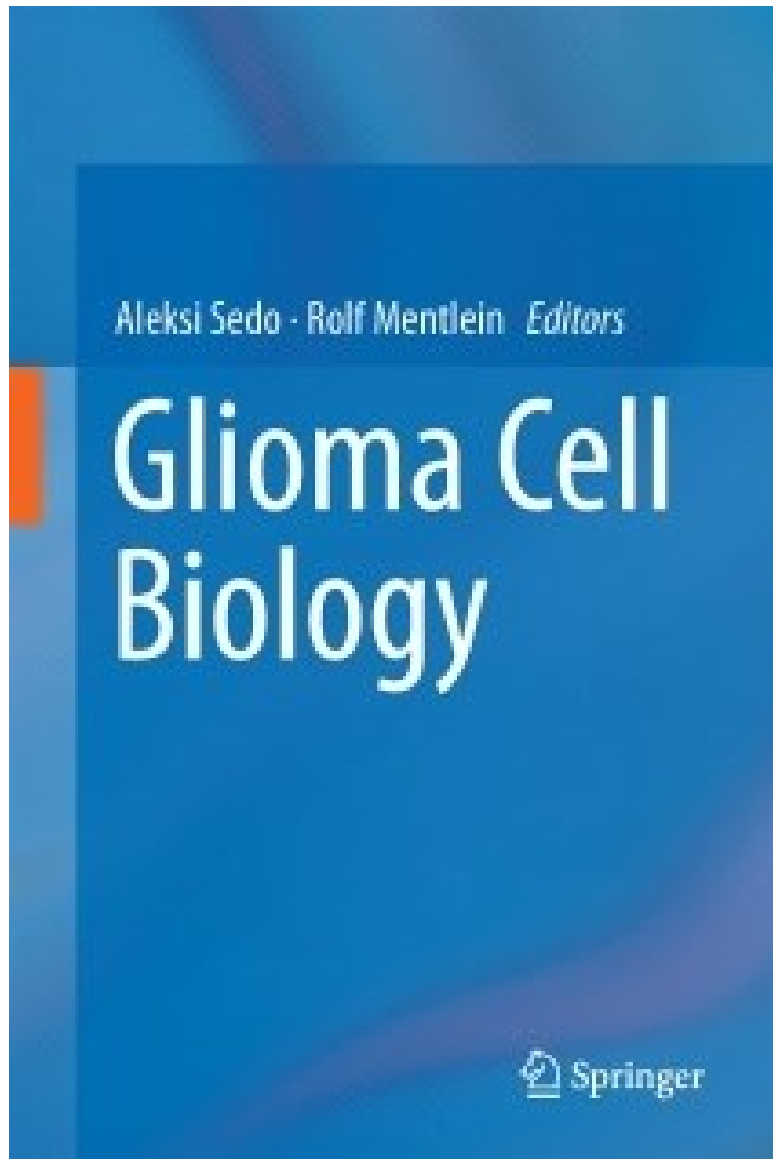
Dipeptidyl peptidase-IV inhibits glioma cell growth independent of its enzymatic activity

Petr Busek^a, Jarmila Stremenova^a, Lucie Sromova^a, Marek Hilser^a, Eva Balaziova^a, Dalibor Kosek^a, Jana Trylcova^a, Hynek Strnad^b, Evzen Krepela^a, Aleksi Sedo^{a,*}



Vysoká exprese DPP-IV nezávislá na jeho enzymatické aktivitě u buněk glioblastomu snižuje jeho růstový a invazivní potenciál

Exprese proteáz je klíčová u gliomu

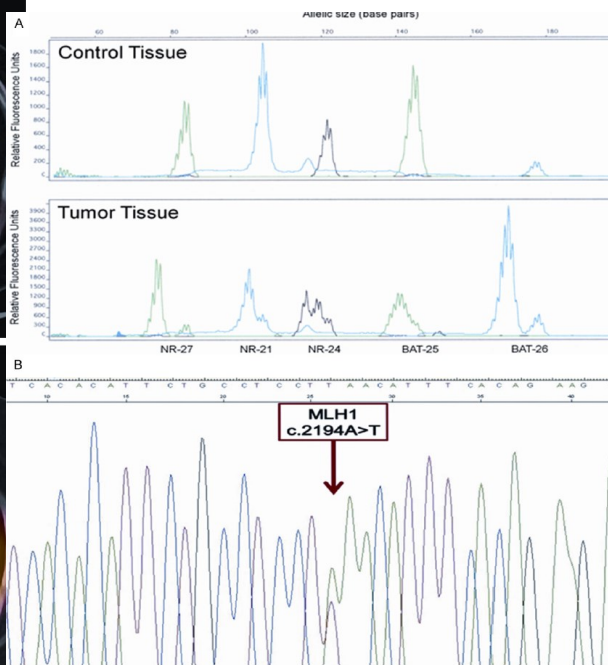
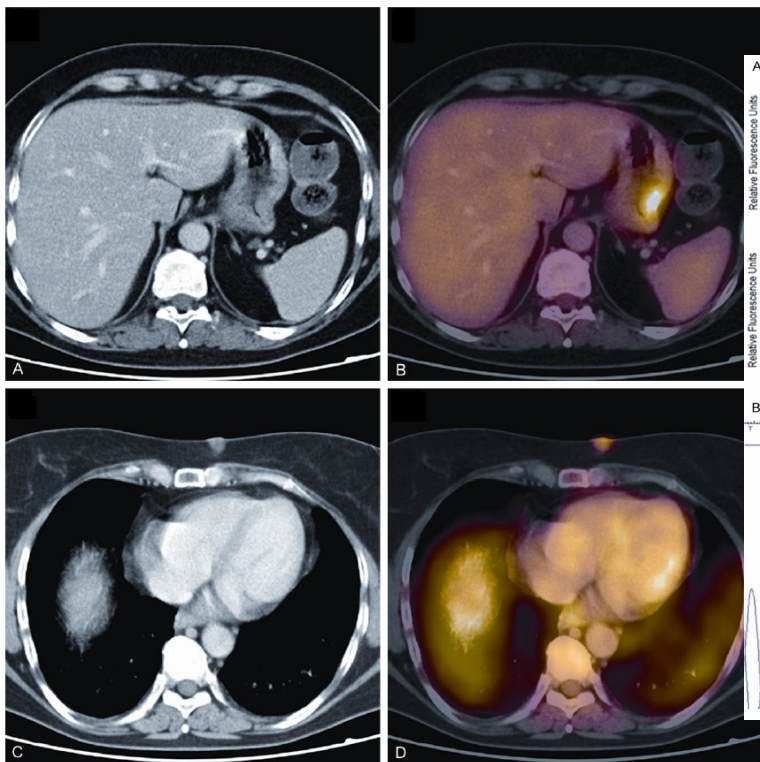


Glioblastom je jedním z nejmalignějších nádorů s omezenou možností terapie. Exprese proteáz je významným faktorem invazivních vlastností buněk glioblastomu

Case Report

Synchronous gastric and sebaceous cancers, a rare manifestation of MLH1-related Muir-Torre syndrome

Jiří Švec^{1,4}, Lucie Schwarzová², Bohumila Janošíková², Jitka Štekrová², Václav Mandys³, Milan Kment¹, Pavel Vodička⁴



Popis nové
onkologické
manifestace
vzácného
syndromu-
spolupráce 1. a 3.
LFUK

Nádory tlustého střeva a rekta

Bylo objeveno několik molekulárně biologických biomarkerů rizika vzniku a prognózy kolorektálního nádoru

Nádory chromafinních tkání (feochromocytomy, paragangliomy)

Studována asociace mutací v genu BRAF a možností terapie inhibitory BRAF; zjištěna incidence hereditárních forem v České republice kolem 10% (testovány geny: VHL, RET, SDHB, SDHD); zvýšený záchyt mutací v genu VHL v české populaci ve srovnání s publikovanými studiemi; vytvoření celorepublikové databáze pacientů a spolupracujících pracovišť

Nádory ovaria a endometria

Byly nalezeny kandidátní diagnostické mikroRNA v moči u karcinomu ovaria a endometria (např. miR-92a, miR-106b) pro další validace a potvrzení jako budoucích diagnostických biomarkerů pro tato onemocnění v rámci rozsáhlejších studií.

význam mutací v genu *PALB2* u hereditárních forem karcinomu prsu a pankreatu je v naší populaci přibližně stejný, jako význam druhého nejdůležitějšího genetického faktoru *BRCA2*. Tyto poznatky byly zohledněny v aktualizovaných klinických doporučeních pro diagnostiku a cílenou prevenci nosičů mutací. Charakterizace biologického významu alterací popsala úlohu trunkačních variant *PPM1D* a sestřihových variant *BRCA1* mRNA v patogenezi karcinomu prsu

Pilotně jsme popsali patogenní varianty *RAD51C* a *RAD51D* u ca ovaria v ČR a identifikovali jsme varianty *CHEK2*, které se podílejí na zvýšení rizika vzniku ne-Hodgkinova lymfomu

Identifikace nových kandidátních predispozičních genů charakterizovala podíl trunkačních variant *PPM1D* u karcinomu prsu a kolorekta a určila možné další rizikové genetické faktory vzniku hereditární formy karcinomu prsu pomocí cíleného NGS

Farmakogenomická analýza popsala vliv genetických alterací *UPB1* na vzniku závažné toxicity po podání fluoropyrimidinů

Prokázání vysoké přesnosti ultrazvuku v diagnostice a stagingu endometriálního karcinomu

Prokázání vysoké přesnosti ultrazvuku ve stagingu pánevního rozsahu u karcinomu ovaria a evaluace využití této metody v plánování léčby

Dosud největší publikovaný soubor popisující prevalenci a management lymfocyst po onkogynekologických operacích

Prokázání prognostického významu mikrometastáz v sentinelové uzlině u pacientek s karcinomem děložního hrdla

Popis prevalence HPV infekce rodidel a anu a úloha v rozvoji pekanceróz

Charakteristika epigenetických markerů pro časnou detekci karcinomu ovaríí a prsu a popis možností využití těchto markerů v diagnostice

vyhodnocení prognostického významu exprese 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy v epitelových nádorech tlustého střeva

popis spektra gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů ve 161 bioptických vyšetřeních ze 17 pracovišť patologie v ČR

kvantifikace exprese vybraných mikroRNA u pankreatického karcinomu, určení, že U91 lze doporučit jako novou vnitřní kontrolu pro kvantifikaci miRNA.

detekce lidských papilomavirů v dlaždicobuněčných karcinomech orofaciální, urogenitální a anální oblasti – evropský projekt

Závěry

Positiva

- PRVOUK-27 vytvořil základnu pro široce koncipovaný onkologický výzkum na 1. a 3. LFUK, FNKV a VFN. Stal se tak největší základnou tohoto typu v ČR s mezinárodní konkurenceschopností.
- PRVOUK-27 umožnil propojení včetně personálního mezi pracovišti základního výzkumu a klinikami a umožnil racionální koncentraci intelektuálních zdrojů a přístrojové techniky
- PRVOUK-27 významným způsobem zvýšil publikační výstup obou fakult.
- PRVOUK-27 umožnil kvalitní mezioborovou vědeckou přípravu v oblasti onkologie ve spolupráci s dalšími grantovými instrumenty UK jako je UNCE, SVV a GAUK.

Negativa

- Další rozvoj by potřeboval finanční navýšení, což je částečně kompenzováno vysokou úspěšností členů konsorcia v GAČR a AZV. Obtížně to však dovoluje další strategické plánování.

V rámci OP VVV je připravován projekt Nádorové ekologie, který je zaměřen na mikroprostředí nádoru.