

Novinky pro léčbu RS ze sjezdu Americké neurologické akademie

Odborné postřehy z konference v New Orleansu prezentuje MUDr. Kovářová z MS Centra při neurologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Čtěte na str. B3

Pátá jistota v léčbě ovariálního karcinomu

Karcinom vaječníků je gynekologická malignita s nejhorší prognózou, umírá na ni u nás 700 nemocných ročně. Čtěte na str. B4



OBJEDNÁVEJTE VŠEOBECNÝ BREVÍŘ 2012

21. VYDÁNÍ

Více informací naleznete na www.tribune.cz

Mezinárodní symposium o genové regulaci v Praze

Moderní aplikovaná medicína se stále více opírá o komplexní výzkumné poznatky získané vysokokapacitními technikami molekulárního profilování a zejména o jejich integraci, jež vede k hlubšímu porozumění principům fungování lidského organismu, k porozumění vzájemným interakcím mezi jednotlivými geny a jejich regulačními produkty a k porozumění vlivu životního prostředí na zdraví a nemoci na molekulární úrovni. S cílem představit novinky ve výzkumu komplexních mechanismů genové regulace a jejich uplatnění ve studiu fyziologických a patologických buněčných procesů se ve dnech 10. a 11. května na půdě 1. LF UK v Praze konalo biomedicínské vědecké symposium Genes, Genetics & Genomics (G3), kterého se zúčastnila řada odborníků z České republiky a z předních vědeckých pracovišť v zahraničí.

Symposium poskytlo náhled do významného pokroku na poli metodologických a technologických inovací biomedicínského výzkumu dosažených v posledních letech, se zvláštním zaměřením na vysokokapacitní genomické a proteomické aplikace a jejich využití při studiu řízení aktivity genů na transkripční a epigenetické úrovni či prostřednictvím metabolických a signálních drah.

Symposium *Genes, Genetics & Genomics* bylo organizováno společně 1. lékařskou fakultou Univerzity Karlovy v Praze a pod ní spadajícím Ústavem patologické fyziologie (ÚPF). Přímou organizační záštitu nad konáním symposia převzali dr. Tomáš Stopka z uvedeného pracoviště a dr. Jiří Zavádil z New York University Langone Medical Center v USA. Úvodní přednášku, věnovanou historii a současnosti pořadatelské instituce, přednesl přednostka ÚPF, prof. Emanuel Nečas. Program symposia byl tematicky rozdělen do čtyř sekcí, z nichž první dvě proběhly ve čtvrtek 10. 5. a další dvě pak o den později. V první sekci byly představeny příspěvky věnované genové regulaci v buňkách nádorů. Peter

Laslo z Univerzity v Leedsu se věnoval patofyziologii chronické myeloidní leukémie a molekulárním mechanismům, jimiž se tato nemoc udržuje nezávisle na působení vnějších podnětů. Soustředil se na výzkum onkogenních vlastností fuzního transkriptu BCR-ABL a jeho roli v počátečních fázích onemocnění a dále ukázal jeho postradatelnost v transformaci do akutní leukémie. Marek Mráz z Masarykovy univerzity v Brně přednášel o regulační úloze nekódujících RNA označovaných jako mikroRNA v patogenezi nejčastější lidské leukémie, chronické lymfatické leukémie (CLL). Výsledky jeho práce ukazují, že regulace exprese mikroRNA pravděpodobně ovlivňuje osud pacientů s CLL. Vít Pospíšil z ÚPF navázal na tuto přednášku příspěvkem o fyziologickém významu mikroRNA v tělních tekutinách (v séru a mozkomíšním moku) a jejich možném využití jako prognostických ukazatelů průběhu onkogenních onemocnění a úspěšnosti jejich léčby.

Dokončení na str. B5

ASCO představilo důkazy pro koncept imunokonjugátů

V průběhu sjezdu ASCO zazněly prezentace mnoha klinických studií. Z nich jsme namátkou vybrali dvě, jež by mohly mít z hlediska výsledků a prognózy onemocnění zásadní význam v jejich léčbě. Jedna se věnuje kontinuální androgen-deprivační léčbě metastazujícího karcinomu prostaty, druhá porovnávala účinnost a bezpečnost imunokonjugátu trastuzumab emtansinu oproti kapecitabinu, který byl podáván spolu s lapatinibem u pacientek s metastazujícím HER-2 pozitivním karcinomem prsu.

Problematicke kontinuální androgen-deprivační léčby u metastazujícího karcinomu prostaty se věnovalo rozsáhlé mezinárodní klinické hodnocení III. fáze, prezentované dr. Mahou Hussainovou jako „intergalaktická studie“. Účastnilo se jí přes 3 000 pacientů z USA, Kanady a Evropy, trvala 17 let a byla příkladem nadprůměrně intenzivní spolupráce několika výzkumných týmů. Podmínkou účasti pacientů byla přítomnost nově diagnostikovaného, hormonálně dependentního metastazujícího karcinomu prostaty v období let 1995 až 2008, hodnota PSA (prostatický specifický antigen) ≥ 5 ng/ml a výkonost, hodnocená podle škály SWOG (Southwest Oncology Group performance status), od nuly do dvou. Účastníci byli stratifikováni podle rozsahu onemocnění, výkonosti a předchozí hormonální léčby. Vhodní pacienti byli léčeni goserelinem a bicalutamidem



Foto ASCO

po dobu sedmi měsíců. Pacienti, u nichž bylo dosaženo hodnot PSA 4 ng/ml nebo méně, byli náhodně rozděleni do dvou skupin – buď do skupiny kontinuální, nebo do skupiny intermitentní androgen-deprivační léčby. Podle výsledků studie nebyla intermitentní androgen-deprivační léčba shledána jako noninferiorní vůči léčbě kontinuální, a to na základě hodnocení celkového přežívání (5,8 roku vs. 5,1 roku, což znamenalo 9% zvýšení relativního rizika úmrtí pro pacienty léčené intermitentně). Proto kontinuální androgen-deprivační terapie zůstává u tohoto typu onemocnění prověřeným a účinným standardem.

Trastuzumab emtansin jako bezpečná a účinná alternativa

S napětím byly rovněž očekávány výsledky klinického hodnocení EMILIA – tedy studie III. fáze, porovnáující účinnost a bez-

pečnost trastuzumab emtansinu (dále T-DM1) oproti kapecitabinu, který byl podáván spolu s lapatinibem u pacientek s metastazujícím HER-2 pozitivním karcinomem prsu, jejichž onemocnění progredovalo po předchozí léčbě trastuzumabem a taxany, nebo u nichž došlo k rekurenci během šesti měsíců od adjuvantní léčby.

T-DM1 je reprezentantem tzv. personalizované protinádorové léčby. Jde o konjugát monoklonální protilátky a cytostatika. Monoklonální protilátka trastuzumab blokuje receptor HER-2 a dopraví cytostatikum (DM1) do nitra HER-2 pozitivní buňky, kde je uvolněno a aktivováno. Klinické studie EMILIA se zúčastnilo 991 pacientek, jež byly randomizovány do skupiny léčené přípravkem T-DM1 a skupiny léčené lapatinibem spolu s kapecitabinem.

Dokončení na str. B8

POZVÁNKA

Ledviny a diabetes ze všech stran

21. června 2012
Autoklub ČR
Opletalova 29/1337
Praha 1



Vážená paní doktorko,
Vážený pane doktore,

dovolte nám, abychom Vás jménem Centra výzkumu diabetu, metabolismu a výživy 3. lékařské fakulty UK společnosti Academia Medica Pragensis pozvali na symposium

Ledviny a diabetes ze všech stran

Po velkém úspěchu loňského symposia Inkretiny ze všech stran jsme se rozhodli navázat opět monotematicky. Tentokrát se nebudeme věnovat jedné lékové skupině, ale jednomu orgánu pro diabetes velmi významnému. Ledviny mají význam jak v patogenezi hyperglykémie, tak při výběru vhodného antidiabetika a renální komplikace diabetu představují závažný problém. Proto jsme připravili soubor sdělení orientovaných k tomuto tématu, přednesených předními českými odborníky z oblastí fyziologie, nefrologie, kardiologie a diabetologie. Budeme se těšit, že se setkáme opět v klasickém prvorepublikovém prostředí pražského Autoklubu, tentokrát prvního letního dne.

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a je ohodnocena 3 kredity.

Těšíme se na setkání s Vámi.

prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.
Odborný garant
Přednostka II. interní kliniky, 3. LF UK a FNKV, Praha

MUDr. Dana Raabová
Scientific Advisor
Bristol-Myers Squibb

Ing. Petr Špaček
Ředitel
Academia Medica Pragensis

ODBORNÝ PROGRAM

15:30 – 16:30 registrace

16:30 – 16:50 **prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.**
Faktory ovlivňující terapeutické rozhodování
II. interní klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

16:50 – 17:10 **doc. MUDr. Miloslav Franěk, Ph.D.**
Patofyziologie hospodaření ledvin s glukózou
Ústav normální, patologické a klinické fyziologie
3. LF UK, Praha

17:10 – 17:30 **prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc.**
Od časné (a včasné) diagnostiky k pokročilým komplikacím
II. interní klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

17:30 – 17:50 přestávka

17:50 – 18:10 **doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.**
Ledviny a kardiovaskulární riziko
Centrum preventivní kardiologie,
3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

18:10 – 18:30 **prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, CSc.**
Ledviny z pohledu diabetologa
I. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň - Lochotín

18:30 – 18:50 diskuse

18:50 – 20:30 večeře

Závazné přihlášky, prosím, posílejte do 14. 6. 2012 na níže uvedený kontakt:

Zuzana Raszka
faxem: + 420 221 180 268
e-mailem: raszka@amepra.cz
nebo poštou na adresu:
Academia Medica Pragensis,
Španělská 10, 120 00 Praha 2

Inzerce

ročně onemocní cca 1 100 až 1 200 nemocných a 700 až 750 zemře; relabující karcinom vaječníku je v na-prostě většině infaustním onemocně-ním; stále hledáme účinnou systémovou léč-bu pokročilého onemocnění, která by oddálila progresi onemocnění se vše-mi fatálními následky; **pátou a zcela novou jistotou je nalezení nového účinného schématu pro léčbu pokročilého ovariálního karcinomu v kombinaci bevacizumabu (Avastin) se standardní chemoterapií.**

Léčebné schéma karboplatina, paklitaxel + bevacizumab
Nové postavení bevacizumabu v léčbě ova-riálního karcinomu potvrdily dvě klinické studie, a to GOG-0218 a ICON 7.

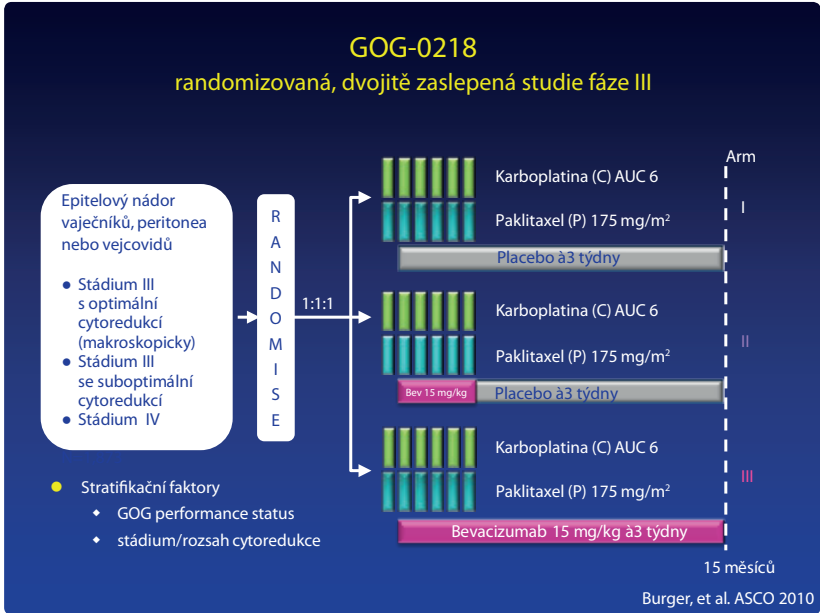
Ve studii **GOG-0218** bylo ve třech ra-menech léčeno 1 873 pacientek. Byly to nemocné s histologicky verifikovaným epitelovým nádorem vaječníků, perito-nea nebo vejcovodů, s maximální cytoreduk-cí: stadium III s optimální cytoreduk-cí (makroskopické reziduum ≤ 1 cm) nebo suboptimální cytoredukci (> 1 cm), nebo stadium IV, bez předchozí chemoterapie, 1 až 12 týdnů po úvodní operaci, výkon-nostního stavu GOG PS 0–2, bez anamné-zy významných cévních příhod, bez zná-mek střevní obstrukce, která by vyžadovala parenterální podporu.

Studie GOG-0218 byla tříramen-ná, ve všech ramenech byly nemocné lé-čeny standardní chemoterapií paklitaxel 175 mg/m² spolu s karboplatinou AUC 6 šesti cykly, v rameni prvním bez bevacizu-mabu, v rameni druhém s bevacizumabem po dobu chemoterapie v dávce 15 mg/kg a 3 týdny, v rameni třetím pak s bevacizu-mabem 15 mg/kg a 3 týdny po maximální dobu 15 měsíců, nedošlo-li v průběhu léč-by k progresi či významné toxicitě.

Hlavním cílem studie bylo porovnání času do progresi onemocnění, za pro-gresi byl považován i vzestup koncentra-cí CA 125.

Studie GOG-0218 prokázala význam-né prodloužení přežití bez progresi o 6 měsíců při pokračující léčbě bevacizuma-bem ve srovnání se samotnou chemotera-pií, a splnila rovněž primární cíl prodlou-žení přežití bez progresi (PFS) při primární

Obr. 2 Design studie GOG-0218



léčbě pokročilého karcinomu vaječníků. Přežití bez progresi bylo při léčbě karbo-platina, paklitaxel + bevacizumab → po-kračující monoterapie bevacizumabem v dávce 15 mg/kg po dobu 15 měsíců (ra-meno III) statisticky významně delší než při samotné chemoterapii karboplatina a paklitaxel (rameno I).

PFS se v rameni s 15měsíčním bevaci-zumabem prodloužil z 12 měsíců u pouhé chemoterapie na 18 měsíců u kombinace s bevacizumabem ($p = 0,0001$, HR 0,645, CI 95% 0,551 až 0,756).

Režim karboplatina, paklitaxel + beva-cizumab → pokračující monoterapie bevacizumabem v dávce 15 mg/kg po dobu 15 měsíců se stává standardem primární léčby nemocných s pokročilým karcino-mem vaječníků.

Léčba byla dobře snášena, profil bez-pečnosti bevacizumabu je podobný jako ve studiích s bevacizumabem u jiných typů nádorů, ověřený klinickou praxí.

Prodloužení přežití bez progresi bylo zaznamenáno ve všech podskupinách ne-mocných (stadium onemocnění, výkon-nostní stav, věk nemocných) léčených kombinací a následnou pokračovací tera-pií bevacizumabem do celkové maximální doby 15 měsíců.

Do druhé, konfirmační studie **ICON 7**, byly zařazeny nemocné s histologicky veri-

fikovaným epitelovým nádorem vaječníků, peritonea nebo vejcovodů, výkonnostního stavu ECOG PS 0–2, byla u nich provedena operace se snahou o maximální cytoreduk-ci a nebyla plánována další chirurgická cy-toredukce před progresí nemoci.

Pacientky ve studii měly FIGO stadium onemocnění: I až IIa s vysokým rizikem, grade 3 nádoru nebo světlouněčná histolo-gie (10 %), IIb až IV: všechny stupně a histo-logické podtypy, nemocné s inoperabilním stadiem III/IV mohly být zařazeny po pro-vedené biopsii pouze v případě, že neby-la plánována další operace. Jednalo se tedy o nemocné časného i pokročilého stadia.

Hlavním cílem dvouramenné studie bylo porovnání prodloužení času do pro-gresi onemocnění, ta byla definována jako klinická, radiologická či symptomatická progresi. Sám vzestup markeru CA 125 nebyl považován za známku progresi.

Celkem bylo ve studii léčeno v obou ra-menech 1 520 nemocných, které byly ran-domizovány 1 : 1. V prvním rameni byly nemocné léčeny 6 cykly standardní che-moterapie karboplatina AUC 5 nebo 6 a paklitaxel 175 mg/m², ve druhém rame-ni byl přidán bevacizumab od zahájení léč-by v dávce 7,5 mg/kg a 3 týdny po dobu 12 měsíců.

V regulační analýze bylo dosaženo prodloužení času do progresi z 16 měsí-

ců u pouhé chemoterapie na 18,3 měsíce u nemocných léčených kombinací s beva-cizumabem ($p = 0,001$, HR 0,79, CI 95% 0,68 až 0,91).

U nemocných s vysokým rizikem (ne-mocné stadia III po suboptimální resekci a nemocné stadia IV po cytoredukčním vý-konu) byl prodloužen v rameni s bevacizu-mabem PFI z mediánu 10,5 měsíce na 15,9 měsíce ($p < 0,001$, HR 0,68, CI 95% 0,55 až 0,85). Celkové přežití se u stejné vysoce ri-zikové skupiny prodloužilo z mediánu 28,8 měsíce u pouhé cytostatické léčby na me-dián 36,6 měsíce u kombinace s bevacizu-mabem ($p = 0,002$, HR 0,64, CI 95% 0,48 až 0,85). Jeden rok přežilo v rameni s cy-tostatiky 86 % nemocných, v rameni s bevacizumabem 92 % nemocných.

Kombinace standardní chemotera-pie paklitaxel a karboplatina s bevacizu-mabem, podávaná od zahájení terapie po dobu 15 měsíců, představuje význam-ný pokrok v boji s pokročilým ovariálním karcinomem a představuje nový standard v léčbě tohoto onemocnění. Doufejme, že tato klinická praxe nastane přiznáním úhrady co nejdříve.

V klinické praxi nového léčebného schématu nejlépe využijeme v případě, že se budeme držet známého doporučení po-dat neúčinnější léčbu co nejdříve a apliko-

vat bevacizumab dle designu studie spo-lečně s chemoterapií od prvního dne léčby. Čekat na toleranci chemoterapie a tepr-ve pak přidávat bevacizumab nemocným rozhodně neprospěje, ztratíme optimál-ní čas k podání a nejsou pro něj žádná do-stupná data.

Závěr

Bevacizumab v kombinaci s karboplati-nou a paklitaxelem je indikován k úvod-ní léčbě pokročilého (stadia IIb, IIc a IV dle FIGO) epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru po-břišnice.

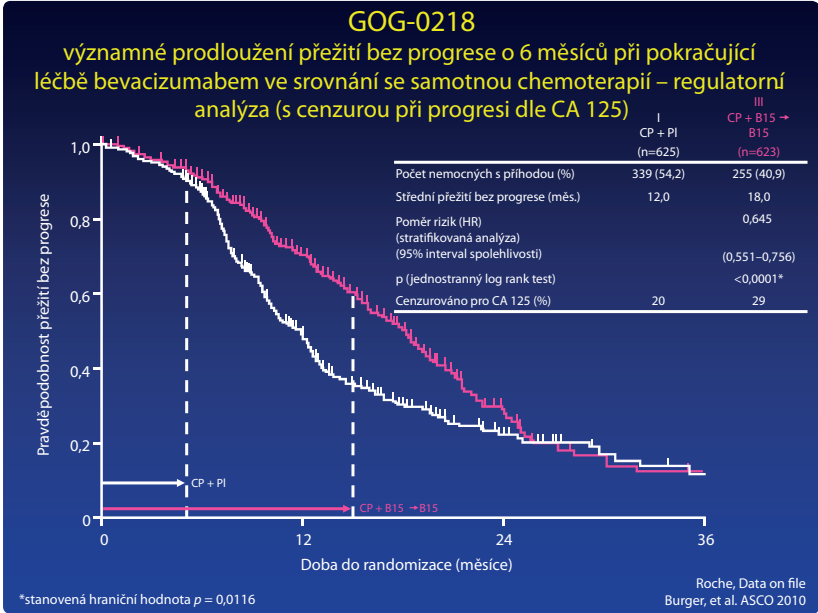
Bevacizumab se podává spolu s karbo-platinou a paklitaxelem, a to až po 6 lé-čebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě přípravkem bevacizu-mab do progresi nemoci nebo maximál-ně po dobu 15 měsíců nebo do nepřijatel-né toxicity, dle toho, co nastane nejdříve. Toto schéma se stává novým standardem péče o nemocné s pokročilým ovariálním karcinomem.

Doporučená dávka přípravku bevacizu-mab je 15 mg na kilogram tělesné hmot-nosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve for-mě intravenózní infuze.

Doc. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D.,

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN Plzeň

Obr. 3 Studie GOG-0218



Mezinárodní symposium o genové regulaci v Praze

Dokončení ze str. B1

Príspevek Tomáše Stopky zdůraznil roli diferenciálních vlastností progenito-rových a kmenových buněk ve vývoji akut-ní myeloidní leukémie (AML) a v agresivi-tě tohoto onemocnění. S využitím myších modelů prokázal vliv exprese vybraných transkripčních faktorů na agresivitu AML.

Druhá přednášková sekce zahrnovala vystoupení týkající se buněčné biologie a patofyziologie. Jan Brábek z Přírodově-decké fakulty UK informoval o významu proteinové fosforylace v buněčné migraci a invazivitě karcinomových buněk. Před-náška Jana Molínského z ÚPF analyzovala molekulární mechanismy spolupracující-ho cytotoxického účinku pro-apoptotic-ké látky TRAIL a roskovitinu, inhibitoru cyklin-dependentních kináz. Na zákla-dě studia vzorků izolovaných z pacientů s rozličnými krevními nádory, především lymfomy, ukázal potenciaci efektu ros-kovitinu a TRAIL. Metodologický příspěvek proteomika Jiřího Petrčka (ÚPF) se věno-val problematické analýze membránových proteinů založené na jejich transmembrá-nových peptidech. Fran Borovečki z Uni-verzity v Záhřebu se věnuje dlouhodobě genomice Parkinsonovy choroby. Pouká-zal na význam α-synukleinu a molekulár-ních mechanismů transkripční deregulace (mimo jiné i zapojení rozličných mikroR-

NA) pro patogenезi Parkinsonovy choro-by. Sekci zakončilo vystoupení Viktora Ko-žicha z Ústavu dědičných metabolických poruch, které se zaměřilo na roli nesprá-vného skládání proteinů při vzniku metabo-lických onemocnění a možné léčbě těch-to chorob opravou struktury postižených a nefunkčních enzymů. Tato přednáška také informovala o možném využití kan-didátních molekul, jež jsou testovány u pa-cientů s poruchami metabolické dráhy ho-mocysteinu.

Druhý den zahajovala sekce na téma Transkripce a osud buňky, v níž jako první zaznělo sdělení Hynka Wichterleho z Co-lumbia University Medical Center v New Yorku o programování a reprogramování míšních motorických neuronů. Tato před-náška ukázala, že příprava motoneuronů a pochopení mechanismů, jež se účast-ní vzniku těchto buněk z embryonálních kmenových buněk, je příslibem možné ap-likace pro pacienty s míšními defekty. Petr Svoboda z Ústavu molekulární genetiky AV ČR přednesl příspěvek věnovaný post-transkripčním regulačním mechanismům genové exprese v časné vývoji oplodně-ného vajíčka. Tato přednáška doplňova-la předchozí přednášky o roli mikroRNA s využitím myších modelů. Vladimír Kořín-ek z Ústavu molekulární genetiky AV ČR studoval patogenetické souvislosti vzniku kolorektálního karcinomu a soustředil se



Foto archiv autora

Doc. Tomáš Stopka informuje na sym-piosiu G3 v Praze o vlivu exprese různých transkripčních faktorů na agresivitu prů-běhu akutní myeloidní leukémie.

na popsání Wnt-signalizační dráhy v kme-nových střevních buňkách, jež se nacházejí v takzvaných střevních kryptách. Christian Lancôt z Ústavu buněčné biologie a pato-

logie 1. LF UK prezentoval fenomén tran-skripčního pulsování jako mechanismus regulace genové exprese a ukázal, že ne-existuje takzvaná „průměrně se chovající buňka“, ale že je nutné ve studiu regulace genové exprese simultánně sledovat buň-ku jako nezávisle se chovající entitu. Pavel Hozák z Ústavu molekulární genetiky AV ČR přednášel o roli fosfatidylinositolu-bis-fosfátu v řízení transkripce ribosomálních genů. Ukázal na význam role lipidů v ja-derných strukturách buňky.

V závěrečné části symposia přišlo na pořad téma genetika a integrita geno-mu. Stefan Bohlander z Centra lidské ge-netiky Philippsovy univerzity v německém Marburgu se zaměřil na využití celogeno-mového sekvenování k odhalení muta-cí definujících geneticky odlišitelné pod-skupiny AML. Ukázal, že rozličné mutace v AML kooperují a ovlivňují výsledný fe-notyp AML. Stanislav Kmoch z 1. lékařské fakulty UK promluvil o vzácných genetic-kých variantách v mendelovských a kom-plexních onemocněních. Ukázal, že vhod-ná kombinace globálních přístupů může napomoci odhalit mutace u vzácných cho-rob. Příspěvek Jiřího Zavadila byl věno-ván molekulárním mechanismům a muta-cím zodpovědným za karcinogenní účinek aristolochové kyseliny na buňky močového epitelu. S využitím vysokokapacitních pří-stupů dokázal přispět k pochopení pato-

geneze globálně rozšířeného onemocnění ledvin. Zdeněk Kleibl z Ústavu biochemie a experimentální onkologie ve svém vy-stoupení popsal biologický význam alter-nativně sestřížených variant mRNA genu *BRCA1*, jenž bývá mutován u dědičných for-m karcinomu prsu. Závěrečným příspěv-kem genetické sekce byla prezentace Ond-řeje Šedy z výzkumného centra Univerzity v Montrealu o roli kontextu genomické-ho pozadí v projevu mutace translokázy mastných kyselin Cd36 v metabolickém syndromu.

Konference pořádaná Ústavem patolo-gické fyziologie 1. LF UK v Praze vzbudila nemalý zájem domácích vědeckých pracovníků. O kvalitě symposia svědčila i bohatá diskuse k jednotlivým sdělením. Zájemcům o podrobnější informace o ko-naném symposiu *Genes, Genetics & Ge-nomics* lze doporučit návštěvu webových stránek konference <http://g3.lf1.cuni.cz/> nebo kontaktování spoluorganizátora sym-posia doc. MUDr. Tomáše Stopky, Ph.D., na e-mailové adrese: tstopka@lf1.cuni.cz.

Doc. MUDr. Tomáš Stopka, Ph.D.,

RNDr. Ing. Jiří Zavadil, CSc.,

Mgr. Nikola Čuřík

Organizátoři symposia děkují za poskytnutou finanční podporu z grantů UNCE204021, SVV-2012-264507, PRVOUK-P24/LF1/3 stejně jako od sponzorů konferen-ce – společností KRD, Bio-Rad, Roche, Sigma-Aldrich, Life Technologies Czech Republic a BIOHEM.