

Jméno a příjmení: RNDr. Marek Minárik, Ph.D

Pracoviště: Interní klinika ÚVN a 1.LF UK, Katedra analytické chemie PřF UK, Genomac výzkumný ústav, s.r.o.

Název přednášky: Detekce mutací cirkulující nádorové DNA pro sledování léčby a časný záchyt progresu onemocnění u pacientů s kolorektálním karcinomem

Maligní transformace buněk solidních nádorů je iniciována a provázena řadou specifických genových poruch. U kolorektálního karcinomu dochází ke vzniku těchto tzv. somatických mutací DNA v důsledku působení chemických karcinogenů obsažených v potravě. Hlavními karcinogeny jsou konzervanty červeného masa, produkty uvolňované při uzení či přípravě masa za vysokých teplot (grilování, smažení). Jejich působením dochází k chemické modifikaci DNA buněk epitelu trávicí trubice (deaminace, alkylace, oxidace). Pokud nejsou buněčné mechanismy schopny takovou modifikaci opravit tak to při následném dělení vede k permanentní změně DNA kódu nově vzniklých buněk.

Naše laboratoř již delší dobu vyvíjí a aplikuje vlastní metodiku pro citlivou detekci DNA mutací jako nádorových biomarkerů využitelných v diagnostice a léčbě. V jednom z nedávných článků jsme představili její využití pro komplexní molekulární profilování kolorektálních tumorů (adenomů a karcinomů) z endoskopických vzorků (1).

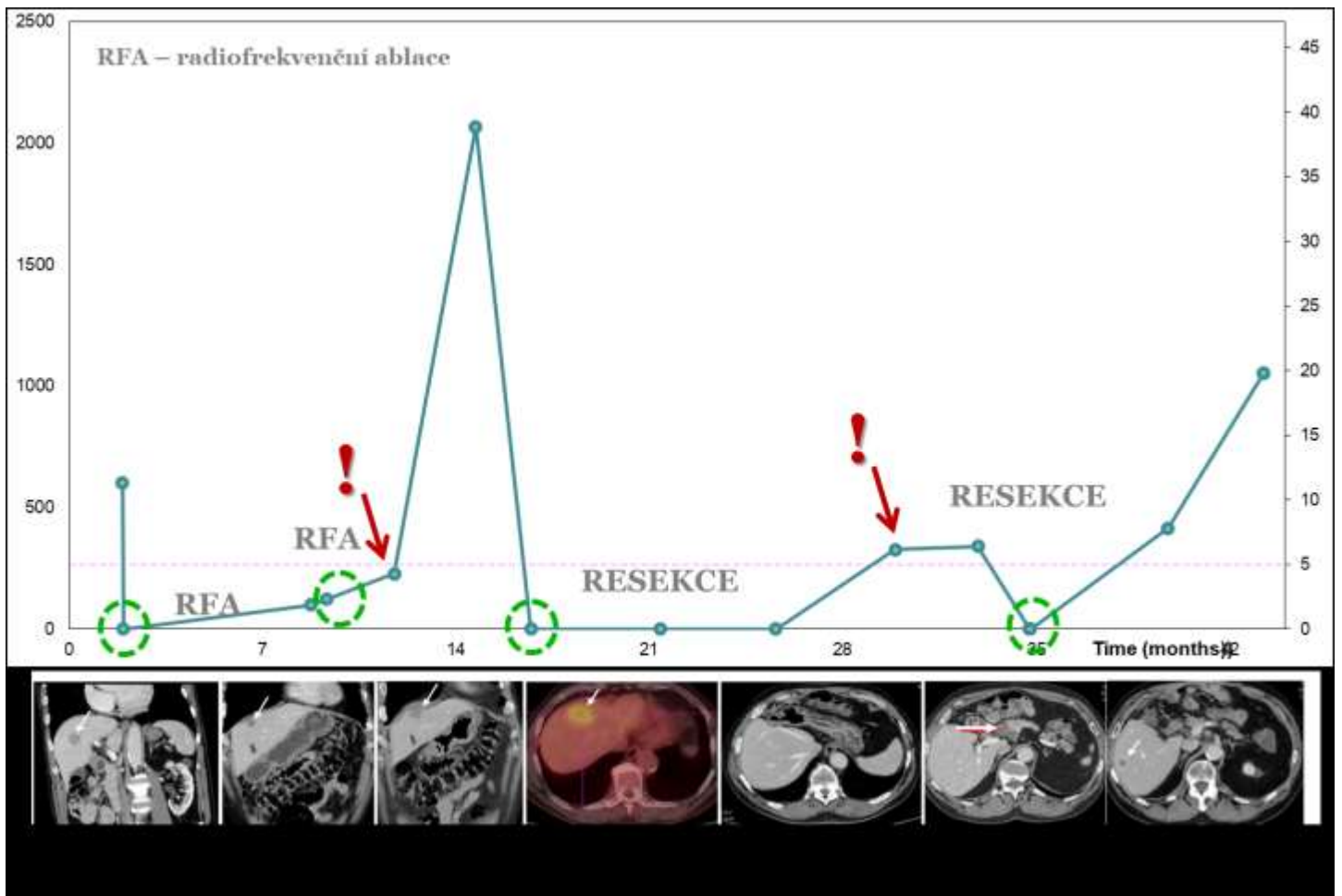
Zcela nové možnosti se nám otevřely, když se mezi lety 2006 a 2009 začaly objevovat práce popisující detekci nádorově-specifických mutací v krátkých fragmentech DNA, které se uvolňují z nádoru do krevního oběhu. Vyšetřování této cirkulující nádorové DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) z plazmy pacientů, které se později začlenilo pod termín „tekutá biopsie“, se stalo celosvětově jedním z hlavních témat nově vzniklého oboru klinické nádorové genomiky.

Základní determinantou úspěšnosti tekuté biopsie je schopnost záchytu několika málo molekul ctDNA v mnohonásobném nadbytku nenádorové DNA. Na to má vliv řada faktorů jako typ nádoru, klinické stádium, anatomická lokalizace, ale také způsob odběru a zpracování vzorku a analytická citlivost zvolené metodiky, od které se odvíjí i její finanční náročnost. Již v roce 2012 jsme demonstrovali adaptaci naší nízkonákladové metody pro klinicky smysluplné využití detekce ctDNA v pooperačním monitorování pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (2). Tento přístup, dnes označovaný jako „tumor burden monitoring“, je založený na opakovaných odběrech a kvantifikaci hladin ctDNA umožňující časný záchyt nové progresu onemocnění (viz Graf 1). Významné bylo též potvrzení shody mutačních profilů získaných ze tkání pacientova primárního nádoru, lokální uzliny, vzdálené metastázy a plazmy (ctDNA) u pacienta s generalizovaným metastatickým karcinomem, které jsme publikovali v roce 2013 (3).

Tato témata v současnosti dále rozvíjíme o nové požadavky klinické praxe, jako např. využití ctDNA pro odhalení léčebné rezistence a nádorové heterogenity, pro studium nádorového mikroprostředí, predikci odpovědi imunoterapeutické léčby apod.

Nejvýznamnější publikace:

- 1) Minarikova P, Benesova L, Halkova T, Belsanova B, Suchanek S, Cyrany J, Tuckova I, Bures J, Zavoral M, **Minarik M.** World J Gastroenterol., 2016, 22, 4936-4945.
- 2) Levy M, Benesova L, Lipska L, Belsanova B, Minarikova P, Veprekova G, Zavoral M, **Minarik M.** Anticancer Res. 2012, 32, 1621-1626.
- 3) Benesova L, Belsanova B, Minarikova P, Suchanek S, Kopeckova M, Levy M, Lipska L, Visokai V, Zavoral M, **Minarik M.** Anal Biochem 2013, 433:227-34.



Graf 1: Opakovaná vyšetření ctDNA („tumor burden monitoring“) za účelem dlouhodobého sledování nemoci u pacienta s metastatickým kolorektálním karcinomem. V průběhu sledování došlo dvakrát k záchytu nové progresse. V obou případech byla progresse potvrzena standardními zobrazovacími metodami a chirurgicky řešena.