

## Karcinom pankreatu: molekulární biologie, diagnostika, léčba

Doc. MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D.

Klinika hepatogastroenterologie, IKEM a IV. interní klinika, 1. LF UK

Karcinom pankreatu je onemocnění s narůstajícím výskytem a stále velmi nepříznivou prognózou. Pochopení molekulární podstaty onemocnění má za cíl zlepšení terapie včetně možnosti personalizované a cílené léčby. Zdokonalení diagnostiky může přispět k časnější a účinnější léčbě. Pozdní záchyt neumožňující chirurgickou léčbu a rezistence k současným chemoterapeutikům jsou důvodem pro hledání nových paliativních postupů. Miniinvasivní lokální ablační techniky mohou prodloužit přežití a zvýšit kvalitu života pacientů.

Genetická predispozice je přítomná u asi 10 % karcinomů pankreatu. Homozygotní mutace v *HFE* genu jsou hlavním rizikovým faktorem hereditární hemochromatózy, při které dochází k poškození orgánů včetně pankreatu železem. *SPINK1* mutace predisponují nosiče k chronické pankreatitidě. V genetických studiích jsme neprokázali asociaci hlavních mutací v *HFE* genu s karcinomem pankreatu ani asociaci *SPINK1* mutací s časným výskytem karcinom pankreatu.

Vedle genetické predispozice jsme studovali také regulaci buněčné exprese. Protein mesothelin je zvýšeně exprimován u většiny karcinomů pankreatu. S cílem nalézt aktivovanou signální dráhu jako příčinu této zvýšené exprese jsme identifikovali specifický enhancer nesoucí MCAT motif zodpovědný za tuto zvýšenou expresi.

Fanconiho anémie (FA) je vzácná autosomálně recesivní choroba způsobená mutacemi v jenom z genů její signální dráhy, jejichž společnou funkcí je oprava poškozené DNA. Vroené a somatické mutace v genech signální dráhy FA jsou přítomné až u 10 % karcinomů pankreatu a u řady jiných nádorů. Předmětem našeho studia byly geny *FANCF*, *FANCG* a *BRCA2*. Prokázali jsme, že nádorové buňky nesoucí jejich defekt mají obdobný fenotyp jako buňky pacientů s FA, například zvýšenou citlivost k látkám způsobujícím meziřetězcové můstky či k PARP (poly-adenozindifostát-ribózo-polymeráza) inhibitorům. Vytvořené lidské izogenní buněčné linie jsme použili k velkoobjemovému lékovému screeningu, ve kterém jsme identifikovali několik nových kandidátních látek se selektivní toxicitou k deficitním buňkám.

Vytvořený první lidský buněčný *BRCA2* knock-out jsme použili ke studiu některých částí *BRCA2* genu, jejichž funkce nebyla doposud známá a také ke studiu významu některých missence mutací. Tento experimentální model jsme využili také klinicky a s jeho pomocí otestovali význam všech variant v exonu 18 nalezených v České republice v nádorových rodinách.

Podmínkou podání chemoterapie u karcinomu pankreatu je histologická diagnóza. Ta je obvykle stanovena pomocí endosonograficky navigované biopsie. Dlouhodobým problémem je však její nedostatečná senzitivita. V randomizované kontrolované studii jsme testovali nový revoluční typ jehly charakterizovaný bočním otvorem. Výsledky prokázaly její významnou výhodu spočívající v rychlejší získání materiálu při potřebě nižšího množství zasunutí jehly ve srovnání se standardními jehlami.

Chronická pankreatitida je známý rizikový faktor vzniku karcinomu pankreatu u častých forem pankreatitidy. Na vlastním souboru pacientů a v systematickém review hodnotícím doposud publikované pacienty jsme na tento vztah upozornili také u pacientů se vzácnou formou autoimunitní pankreatitidy.

Karcinom pankreatu je rezistentní k současně používaným chemoterapeutikům a pacienti tak navzdory léčbě umírají časně. Radiofrekvenční ablace je metoda využívající vysokofrekvenčního proudu k indukci koagulační nekrózy. V současné době se rutinně používá k lokální destrukci tkáně v okolí elektrody v několika indikacích jako například při léčbě hepatocelulárního karcinomu či dysplasie u Barrettova jícnu. Vytvoření katetrů umožňujících aplikaci radiofrekvenčního proudu v lumen žlučovodu představilo možnost ovlivnění maligních nádorů žlučových cest a pankreatu. V současné době je naše pracoviště hlavním řešitelem multicentrické randomizované studie hodnotící vliv endoskopické endoluminální radiofrekvenční ablace u pacientů s karcinomem pankreatu a žlučových cest. Doposud bylo ve studii ošetřeno na 130 pacientů. Nábor pacientů pokračuje a výsledky nejsou zatím známy, jedná se však o největší dosud známý soubor takto léčených pacientů. Prokázali jsme také efekt radiofrekvenční ablace na některé parametry protinádorové imunity.

Vybrané publikace k tématu:

**HUCL, T., BRODY, JR., GALLMEIER, E., IACOBUZIO-DONAHUE, CA., FARRANCE, IK., KERN, SE.** High cancer-specific expression of mesothelin (MSLN) is attributable to an upstream enhancer containing a transcription enhancer factor dependent MCAT motif. *Cancer Research*. 2007, 67(19), 9055-9065. IF 7,672

**HUCL, T., RAGO, C., GALLMEIER, E., BRODY, JR., GOROSPE, M., KERN, SE.** A syngeneic variance library for functional annotation of human variation: application to BRCA2. *Cancer Research*. 2008, 68(13), 5023-5030. ISSN 0008-5472, eISSN 1538-7445. IF 7,514

**HUCL, T., WEE, E., ANURADHA, S., GUPTA, R., RAMCHANDANI, M., RAKESH, K., SHRESTHA, R., REDDY, D., LAKHTAKIA, S.** Feasibility and efficiency of a new 22G core needle: a prospective comparison study. *Endoscopy*. 2013, 45(10), 792-798. ISSN 0013-726X. IF 5,196