

Lékařská fakulta Ostravské univerzity



## **MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE A KREVŇÍ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ**

## OBSAH

---

Anotace	01
MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE A KREVNÍ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ	02
Blood Cancer Research Group (BCRG)	04
Dá se předejít tomu, aby rakovina vznikla?	06
Oblasti výzkumu	08
Studium spektra mutací aberantních buněk u monoklonálních gamapatií	08
Identifikace terapeutických cílů pro léčbu krevních nádorů pomocí moderních metod molekulární biologie a genového inženýrství	10
Výzkum potenciálu v oblasti léčebných postupů s využitím buněčné terapie při léčbě hematologických malignit	12
Významné publikace	14
Kontaktní osoby	16

## MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE A KREVNÍ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

---

Název jednoho z hlavních vědeckých směrů skrývá pro neodborného čtenáře hned několik neznámých výrazů. Monoklonální gamapatie je stav, který odráží poruchu imunitních buněk v případě, že se v nich nastartují rakovinotvorné procesy. Výzkum na Lékařské fakultě přispívá ke zlepšení diagnostiky a zvýšení účinnosti léčby nádorů, a to především krevních. Mimo to ale řada vyzkoumaných poznatků platí i obecně. Je tedy nadmíru jasné, že pro praxi a pacienty je oblast tohoto výzkumu velice důležitým a užitečným odvětvím.

[#osu](#) [#research](#) [#science](#) [#bcrg](#)  
[#gammopathie](#) [#bloodcancer](#) [#healing](#)  
[#laboratory](#) [#tumor](#) [#hematooncology](#)

# MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE A KREVNÍ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

## Funkční genomika a bioinformatika s vývojem nástrojů pro personalizovanou medicínu

Abychom pochopili, o čem je řeč, bude zapotřebí i trocha teorie a faktů. Tým Lékařské fakulty, Blood Cancer Research Group ([www.bcrp.cz](http://www.bcrp.cz)), zabývající se monoklonálními gamapatiemi se snaží identifikovat a pochopit genetické změny u nádorových onemocnění krvinek a následně převést tyto poznatky do praxe. Klinická část je úzce provázána s Fakultní nemocnicí Ostrava. Mimo to je laboratoř také v úzkém kontaktu s dalšími univerzitami a výzkumnými centry v Česku i zahraničí.

Výzkum má několik úrovní. Základní preklinický výzkum pracuje s hypotézami, které se testují na úrovni buněčných kultur. Další část výzkumu zahrnuje ověřování nových poznatků na nádorových buňkách pacientů. Archivaci a sdílení vzorků zajišťuje Biobanka, která sbírá vzorky od pacientů a dobrovolníků. *„Na reálných vzorcích pacientů testujeme, co nám při ověřování hypotéz na buněčných kulturách vzešlo. Potřebujeme i zvířecí experimentální modely a za tímto účelem bude na LF OU dokončena v příštím roce výstavba zvířetníku, jehož vybavení bude pořízeno především z našich projektů. Zatím používáme zvířetník spřáteleného pracoviště v Gliwicích. Následně musí ověřování poznatků probíhat v klinických studiích, což ale není naším úkolem. Výzkum má tři prioritní pilíře, které jsou popsány níže. Tým se zaměřuje na preklinickou část, která maximálně využívá tkáně pacientů“*,

upřesňuje prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., garant směru monoklonální gamapatie. Pokud vše dobře dopadne, může na konci procesu vzejít úspěšná léčebná metoda.

Za velkou pozornost stojí větev buněčné imunoterapie. *„Buněčná terapie je nyní supermoderním odvětvím, kterým se zabývají dvě nebo tři pracoviště v České republice, ne více“*, objasňuje prof. Hájek. *„V další dekádě se stane buněčná terapie významnou součástí léčby nádorů. Je naší ambicí vybudovat ve spolupráci s komerčním sektorem a Moravskoslezským krajem biomedicínský klastr, který by byl atraktivní pracovní příležitostí pro vědce nejen z Evropy“*.

Výzkumná aktivita tak pomáhá vytvořit platformu pro personalizovanou léčbu, která maximalizuje efekt u konkrétního pacienta. Právě v tomto bodě může pacient žijící v Ostravě přijít do styku s reálnými výsledky výzkumu. *„V našem týmu využíváme poznatky základního výzkumu a vyvíjíme metody, které bude možné v relativně dohledné době využít v klinické praxi“*, přibližuje RNDr. Michal Šimíček, PhD., který je na Ostravské univerzitě vedoucím translačního výzkumu v oblasti krevních nádorů a zároveň držitelem ceny Neuron v oboru medicíny v kategorii pro mladé nadějně vědce právě za zkoumání procesů způsobující zhoubná onemocnění a jejich lékovou rezistenci. Cenu obdržel v listopadu 2019 a stal se tak druhým vědcem z Ostravské univerzity, který prestižní ocenění udělované nejlepším českým vědcům a vědkyním získal.

Monoklonální gamapatie je na Ostravské univerzitě směrem stále ještě novým a tým je složen převážně z mladých vědců. I ve velmi zralých týmech dochází k pozitivním výsledkům třeba jen jednou za dva nebo tři roky, není tedy vůbec snadné vyzkoumat něco úplně nového. Za vším stojí spousta práce a ověřování. K urychlení vývoje léčiv také vzniká unikátní mezioborové vědecko-výzkumné a vývojové centrum Cell CooLab Ostrava pro buněčnou terapii v hematologii a onkologii. Výzkumní pracovníci univerzity tam mohou rozvíjet své dovednosti o prakticky orientované zkušenosti zaměstnanců firem z oblasti biotechnologií a medicínské diagnostiky.

## BLOOD CANCER RESEARCH GROUP (BCRG)

---

Blood Cancer Research Group je sdílená aktivita Lékařské fakulty Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava. Vědecké pracoviště sídlí na tamní klinice hematonekologie, při které jej profesor Hájek založil. Vedoucím týmu je RNDr. Michal Šimíček, PhD., který se z prestižního pracoviště v Cambridge vrátil do rodného kraje s vidinou velkého potenciálu na vybudování úspěšného vědeckého týmu. Mezinárodní tým spolu komunikuje anglicky a je složený z mladých, ale přesto velmi zkušených lidí, převážně doktorandů, ze Španělska, Itálie, Ruska, Indie, z balkánských států a dalších zemí. Výběr nových členů probíhá pomocí online vyhledávačů a specializovaných webových serverů. V Česku je totiž doktorských studentů, a tudíž potenciálních zaměstnanců, velmi málo. To je důvod, proč většina členů BCRG týmu přichází ze zahraničí, což je ale z hlediska rozmanitosti znalostí a zkušeností mezinárodního týmu ve výsledku dobře.

Sledujte aktivity a pokroky Blood Cancer Research Group na facebooku @BCRG. Ostrava ([www.facebook.com/BCRG.Ostrava/?ref=page\\_internal](https://www.facebook.com/BCRG.Ostrava/?ref=page_internal)).

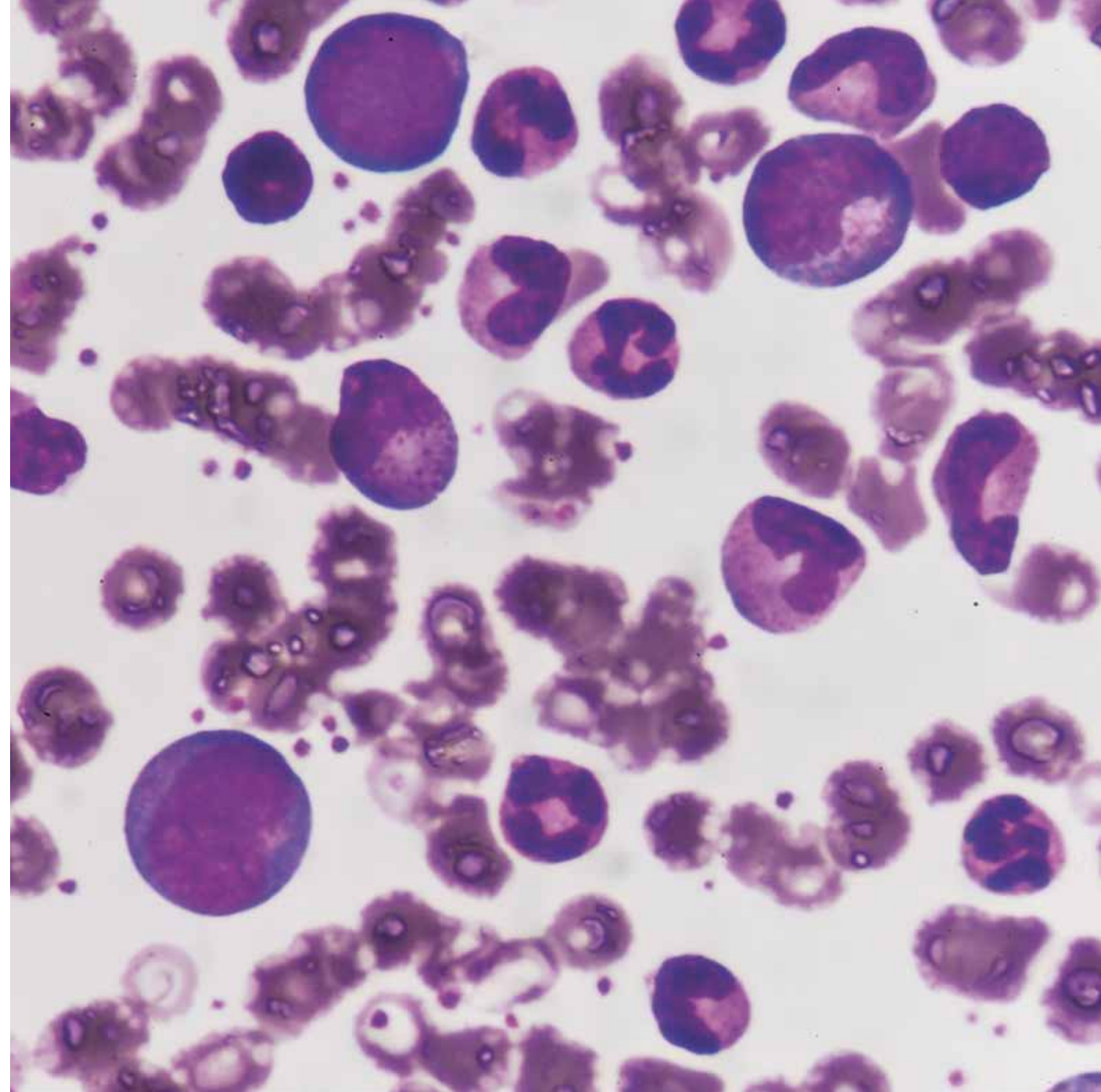




## DÁ SE PŘEDEJÍT TOMU, ABY RAKOVINA VZNIKLA?

---

To by byli všichni vědci nejen z Blood Cancer Research Group rádi, ale zatím kladná odpověď na tuto otázku neexistuje. Vznik mutací je z velké části náhoda. Tím, jak rosteme a vyvíjíme se, i naše buňky neustále rostou, počet genů se vždy zdvojnásobuje a buňka se rozdělí. A právě tento proces zdvojení DNA vede ke generaci chyb, při nichž vznikají mutace. Naštěstí naše buňky mají mechanismy, které jsou schopny mutace opravit. Každý den v našem těle vznikají miliony mutací, které tělo opravit zvládne. Pokud by toho schopné nebylo, byla by rakovina na denním pořádku, což naštěstí není. Ale jelikož není systém dokonalý, stane se, že v některé buňce se mutace vyskytne, zachová se a rozvine. Mutace a poruchy v DNA a následný rozvoj rakoviny jsou ovlivněny také prostředím a životním stylem: aktivní a zdravý životní styl spolu s čistým životním prostředím jsou určitě nejlepší prevencí. Cílem výzkumného týmu nicméně není rakovinu předejít, ale mít schopnost identifikovat skupiny pacientů pro vhodnou konkrétní léčbu, která bude vysoce účinná s minimálními či ideálně žádnými vedlejšími efekty.



## OBLASTI VÝZKUMU

### STUDIUM SPEKTRA MUTACÍ ABERANTNÍCH BUNĚK U MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ

---

Do škatulky základního výzkumu by se dalo zařadit studium rozmanitosti mutací rakovinných buněk. Jde o genetický výzkum, během kterého se vědci snaží pochopit důvody, proč nemoc vzniká. V dnešní době u velké řady nádorových onemocnění jsou známé symptomy, lékaři jsou schopni nemoc diagnostikovat, ale nejsou schopni identifikovat příčinu. A právě proto se vědci snaží přijít na to, co vede k vývoji konkrétního onemocnění. Rakovina je totiž ve svém principu genetické onemocnění vznikající na základě poruch v genetickém materiálu.

Jak takový výzkum reálně probíhá? Z nádorových buněk pacientů s rakovinou krve izolují genetický materiál DNA či RNA a čtou pořadí jednotlivých nukleotidových bází. Ty je následně možné porovnat se zdravými dárci a zjistit přítomnost změn, mutací či poruch, které je mohou zapříčinit nebo mohou souviset s rozvojem onemocnění, případně s odolností na použitou léčbu. Následně se hledá souvislost mezi mutací v genu a léčivem. Na základě toho lze pacienty rozřadit do skupin podle genetického kódu a následně je léčit přípravky, které jim budou opravdu pomáhat. Říká se tomu personalizovaná medicína, která je konkrétnímu pacientovi šitá na míru.





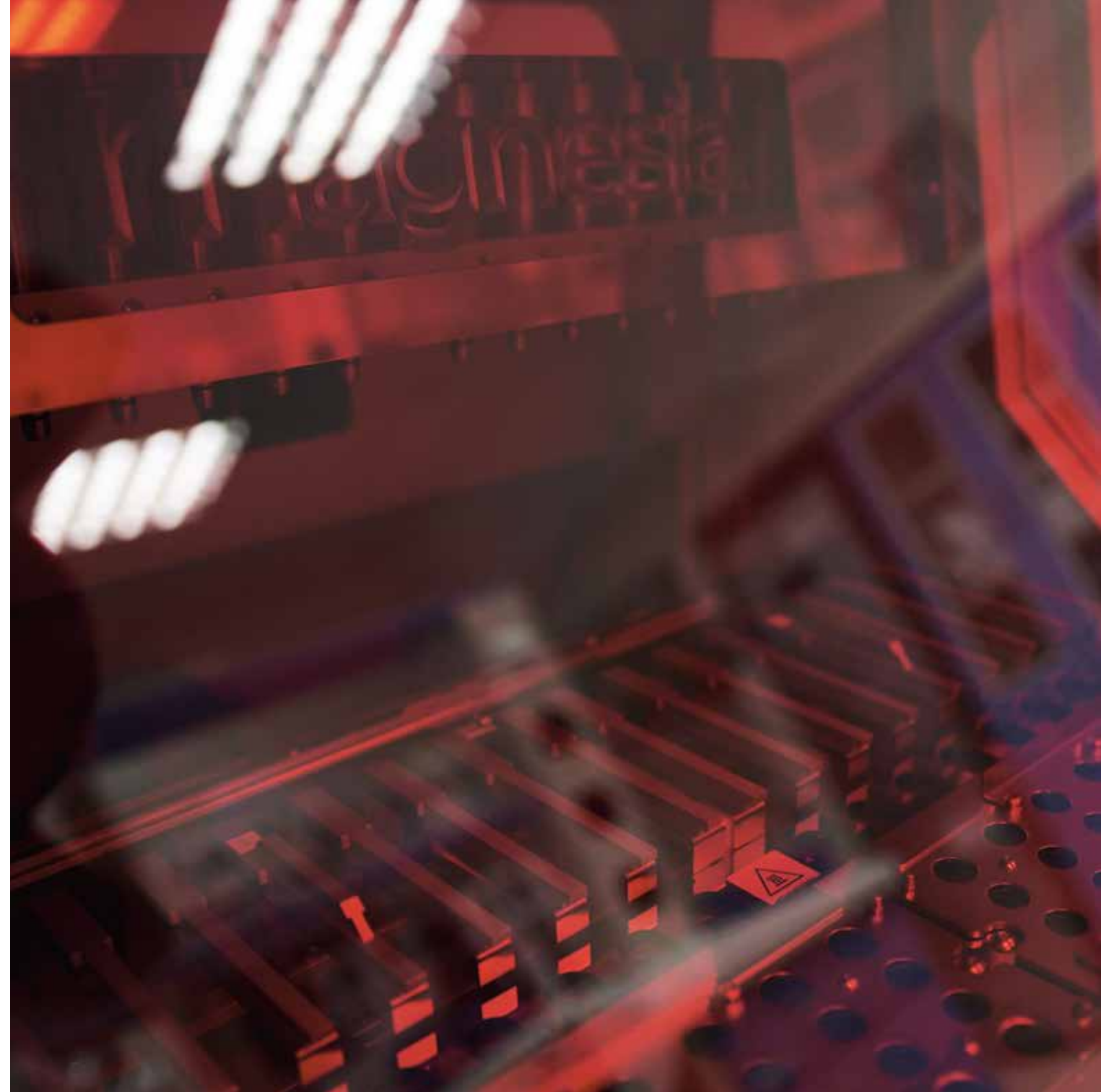
## IDENTIFIKACE TERAPEUTICKÝCH CÍLŮ PRO LÉČBU KREVNÍCH NÁDORŮ POMOCÍ MODERNÍCH METOD MOLEKULÁRNÍ BILOGIE A GENOVÉHO INŽENÝRSTVÍ

---

Druhá oblast výzkumu přímo vychází z oblasti první. Genetickou informaci DNA si můžeme představit jako návod, jak by buňka měla fungovat. V návodu je informace, kolik má být vyrobeno bílkovin a jak mají vypadat v dané buňce. Tato fáze výzkumu se snaží pochopit, jak konkrétní bílkoviny spolu v buňce působí a jak vedou k tomu, že buňka získá charakteristiku nádorové buňky, migruje a osidluje jinou tkáň.

Mutace samy o sobě nemusí vést k rakovině, některé jsou tiché a nikdy se neprojeví. Fatální je ale vznik sekundárních ložisek – metastáz. Aby rakovina mohla metastazovat, musí buňky získat schopnost z původního ložiska vycestovat. To se stane tak, že některé proteiny jsou přítomny v jiném množství, než by měly být, a získají jiné charakteristiky, než jaké mají ve zdravých buňkách. Pokud výzkumný tým pochopí konkrétní proces interakce proteinů, může na něj přesněji zacílit léčbu. Ve spolupráci s dalšími pracovišti pak mohou třeba vytvořit látku, která znemožní vazbu proteinů na sebe či znemožní další reakci, takže buňka ztratí onu schopnost migrace.

Identifikace konkrétních procesů proteinů trvá i několik let, přičemž následné popsání a ověřování probíhá bohužel další roky, mnohdy i patnáct až dvacet let. Nejdlejší částí je vývoj léčiva a jeho testování. Pouze jedno z několika tisíc léčiv se nakonec dostane k pacientovi. Na začátku velmi časově náročného procesu ale stojí právě základní výzkum, který popíše ono neznámé, co se v buňce děje.



## VÝZKUM POTENCIÁLU V OBLASTI LÉČEBNÝCH POSTUPŮ S VYUŽITÍM BUNĚČNÉ TERAPIE PŘI LÉČBĚ HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT

První dvě oblasti by se daly zařadit do odvětví základního výzkumu. Oblast buněčné terapie má oproti tomu více aplikovatelný potenciál, který bude možné využít v klinické praxi. Buněčné terapie spočívají v tom, že jsou vědci schopni modulovat buňky pacienta tak, aby jeho vlastní imunitní systém byl schopen zlikvidovat nádor. Skvělé, že? Pacientovi se odeberou bílé krvinky a následně je v laboratoři pomocí metod genového inženýrství pozmění tak, aby je zacílili na nádor. Nádor má na svém povrchu molekuly, které zdravé buňky nemají. Základní výzkum je identifikuje a tým v laboratoři je pak schopný vložit imunitním buňkám informaci, která jim umožní nádorové buňky rozeznat, najít je a následně zničit.

Jde o velmi perspektivní směr, který v posledních letech začíná být více a více využíván, ovšem je extrémně drahý. Pracuje se s lidskými buňkami, vše se odehrává v extrémních podmínkách a technologie i materiál jsou nákladné. Léčba jednoho pacienta vyjde tímto způsobem na řádově desítky milionů korun, což je v praxi nereálné. Nejbližší snahou týmu je proto v řádu několika let přijít s produktem či metodou, která povede k dramatickému snížení nákladů. Pokud se podaří vyvinout vlastní metodu bez nutnosti využití služeb komerčních firem, mohli by se v Ostravě dočkat rutinní léčby tímto způsobem.





## VÝZNAMNÉ PUBLIKACE

---

- Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* (2016).

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosinol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C, Rimashevskaya E, Pika T, Gaidano G, Weisel K, Goranova-Marinova V, Schwarzer HH, Minuk L, Masszi T, Karamanesht I, Offidani M, Hungria V, Spencer A, Orlowski RZ, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Chng WJ.

Publikace porovnává kombinace léčebných přípravků pro pacienty s opětovnými mnohočetnými nádory vznikajícími z buněk kostní dřeně nebo nádory, které nereagují na běžnou léčbu. Otevírají se tak nové možnosti pro terapii pacientů s tímto nevléčitelným nádorovým onemocněním. Práce je výsledkem mezinárodní spolupráce excelentních pracovníků a výsledky mají významný klinický dopad pro léčbu mnohočetného myelomu.

- Transcriptional profiling of circulating tumor cells in multiple myeloma: a new model to understand disease dissemination. *Leukemia Journal* (2019).

Garcés, J.J., Simicek M., Vicari M., Brozova L., Burgos L., Bezdekova R., Alignani D., Calasanz M.J., Growkova K., Goicoechea I., Agirre X., Pour L., Prosper F., Rios R., Martinez-Lopez J., Millacoy P., Palomera L., Del Orbe R., Perez-Montaña A., Garate S., Blanco L., Lasa M., Maiso P., Flores-Montero J., Sanoja-Flores L., Chyra Z., Vdovin A., Sevcikova T., Jelinek T., Botta C., El Omri H., Keats J., Orfao A., Hajek R., San-Miguel J.F., Paiva B.

Publikace se zabývá popisem změn v buňkách nádorů kostní dřeně, které jsou schopné vycestovat do krevního řečiště a osidlovat další místa v těle. Spojením výzkumu týmu BCRG a kolegů ve Španělsku vznikla komplexní studie, která pomohla odhalit hlavní genetické faktory v nádoru a v jeho bezprostředním okolí, které nádorovým buňkám umožňují opustit prostředí kostní dřeně a cirkulovat krevním řečištěm.

- Publikace v *Molecular Cell*
- Publikace v *EMBO Journal*

## KONTAKTNÍ OSOBY

---

Garant výzkumného směru

**prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.**

prorektor pro strategii a rozvoj

e-mail: roman.hajek@osu.cz

Vedoucí výzkumné skupiny BCRG

**RNDr. Michal Šimíček, Ph.D.**

Translační výzkum v oblasti krevních nádorů

Vedoucí výzkumných týmů

**MUDr. Zdeněk Kořístek, Ph.D.**

Buněčná terapie nádorových onemocnění

**Juli Rodriguez Bago, Ph.D.**

Buněčná terapie nádorových onemocnění

**Mgr. Tereza Ševčíková, Ph.D.**

Genomika u monoklonálních gamapatií

**RNDr. Matouš Hrdinka, Ph.D.**

Translační výzkum v oblasti krevních nádorů a imunoterapie

---

Monoklonální gamapatie a krevní nádorová onemocnění

Vydala: Ostravská univerzita

Centrum marketingu a komunikace

Editor: Ing. Petra Čubíková

Grafický návrh a sazba: Mgr. Štěpánka Zámečnicková

1. vydání, Ostrava 2019





OSTRAVSKÁ UNIVERZITA  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

lf.osu.cz



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

  
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Bulletin je financován z projektu HR Excellence in Research na Ostravské univerzitě,  
registrační číslo projektu: CZ.02.2.69/0.0/0.0/16\_028/0006225.

Bulletin, jehož autorem je Ostravská univerzita, podléhá licenci Creative Commons Uveďte původ-Zachovejte licenci 4.0  
Mezinárodní.

