



NÁRODNÝ
ONKOLOGICKÝ
INŠTITÚT



NÁRODNÝ
ONKOLOGICKÝ ÚSTAV
umenie liečiť

Veda a výskum v onkológii

Mária Rečková

Národný onkologický inštitút

Národný onkologický ústav

BMC

„Veda si žiada viac ...“

Bratislava, 5.11.2019

- Všeobecné informácie o nádorovom ochorení
- Epidemiológia
- Veda a výskum v onkológii

Nádorové ochorenie

- Nádorová b. vs normálna b.:
 - Ignorovanie signálov - delenia, rastu, bunkovej smrti (apoptózy), schopnosť invázie, metastazovania,
 - Ovplyvnenie mikroprostredia (indukcia angiogenézy - neovaskularizácia, porucha normálnych imunitných procesov)
 - Menej špecializované (normálne bb = špecializované na určitú funkciu)

Všeobecné informácie

- Nádor je genetické ochorenie - porucha v genetickej informácii (protoonkogény, tumor-supresorové gény, DNA opravné)
- Genetické zmeny:
 - Vrodené
 - Získané
- Známych viac ako 100 typov nádorových ochorení

Epidemiológia nádorových ochorení

Vo svete (Globocan, 2018):

- cca 18 miliónov nových prípadov (2030: 23,6 miliónov)
- cca 9,5 miliónov úmrtí
- 57% v menej rozvinutých krajinách (65% úmrtí)

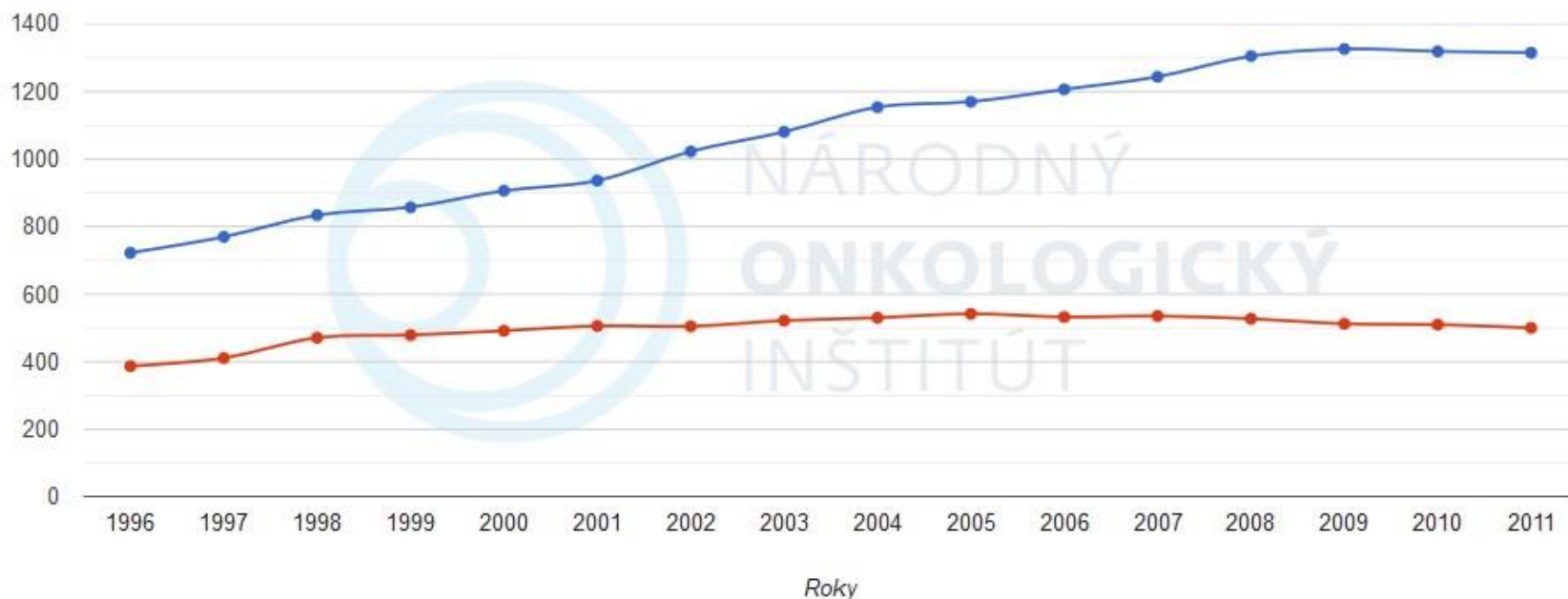
Posledné údaje Ročenka NOR SR, NCZI 2011:

- Incidencia a prevalencia vzostupný trend, incidencia: viac ako 30 tis. a prevalencia takmer 135 tis.

Svetová štandardizovaná incidencia a mortalita

Vývoj vekovo štandardizovanej incidencie a mortality v čase

● Incidencia ● Mortalita



Zdrojom dát:

<nczi> Národné centrum zdravotníckych informácií

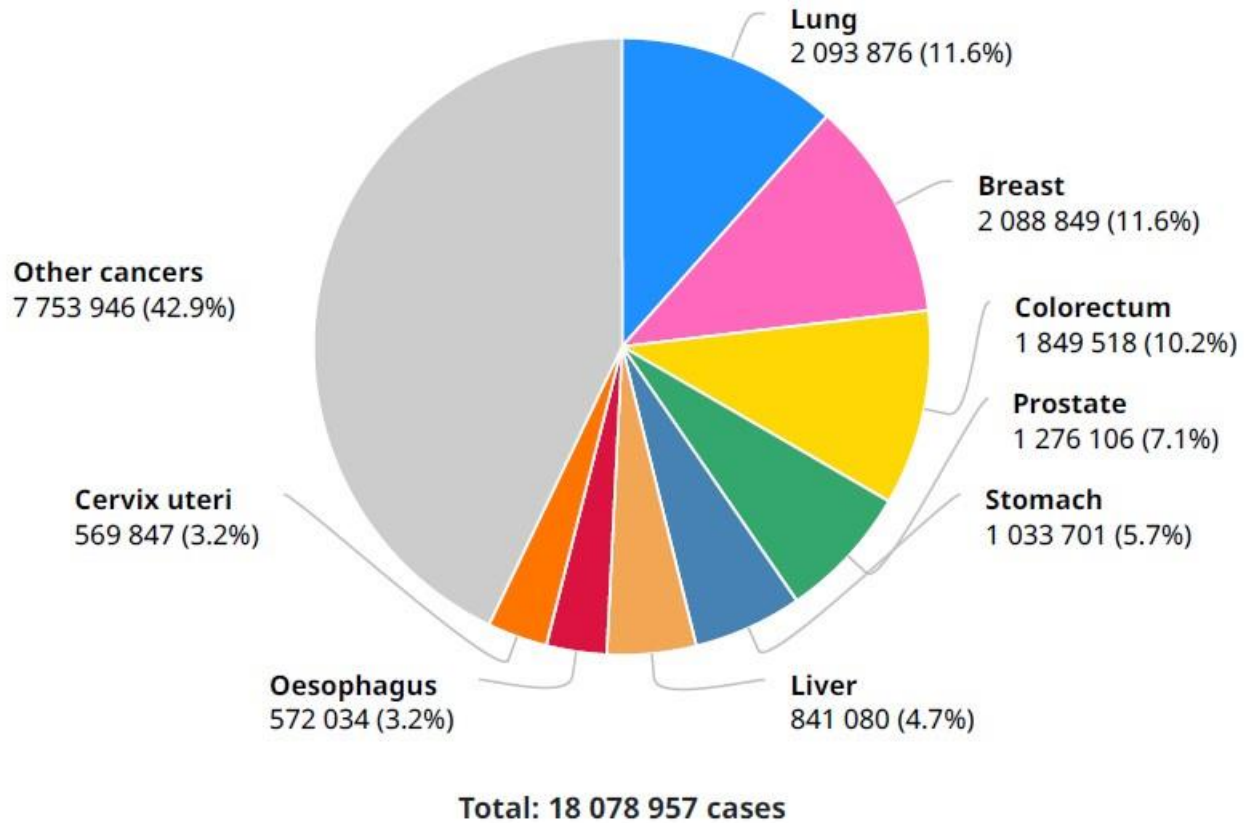
Spracované:

NÁRODNÝ ONKOLOGICKÝ INŠTITÚT

www.noisk.sk

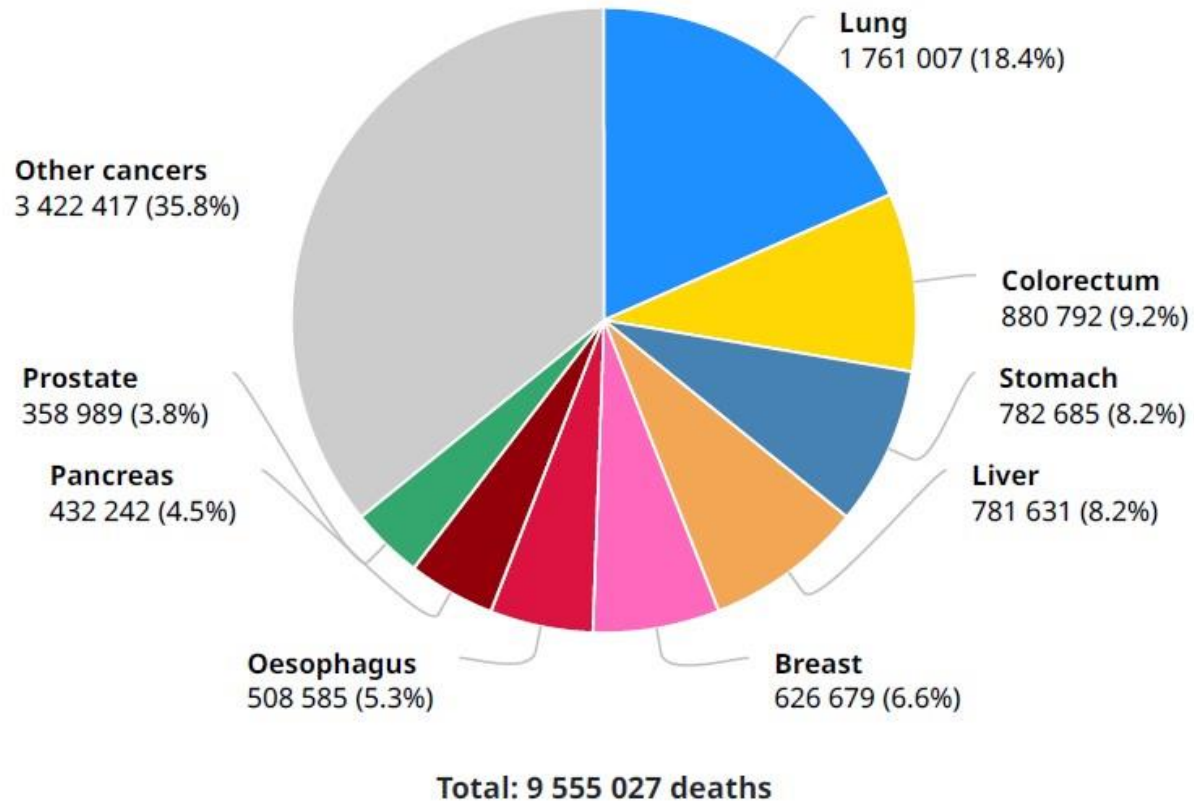
Incidencia

Number of new cases in 2018, both sexes, all ages



Mortalita

Number of deaths in 2018, both sexes, all ages



Oblasti výskumu v onkológii

- Nádorová biológia (vrátane nádorového mikroprostredia, imunológie, mikrobiómu ...)
- Genomický výskum
- Personalizovaná liečba (pre správneho pacienta v správnom čase)
- Diagnostika
- Etiológia, prevencia a skríning
- Kvalita života, biopsychosociálny model človeka
- Pediatrická, geriatrická onkológia
- Skúmanie rasových a etnických rozdielov

TCGA

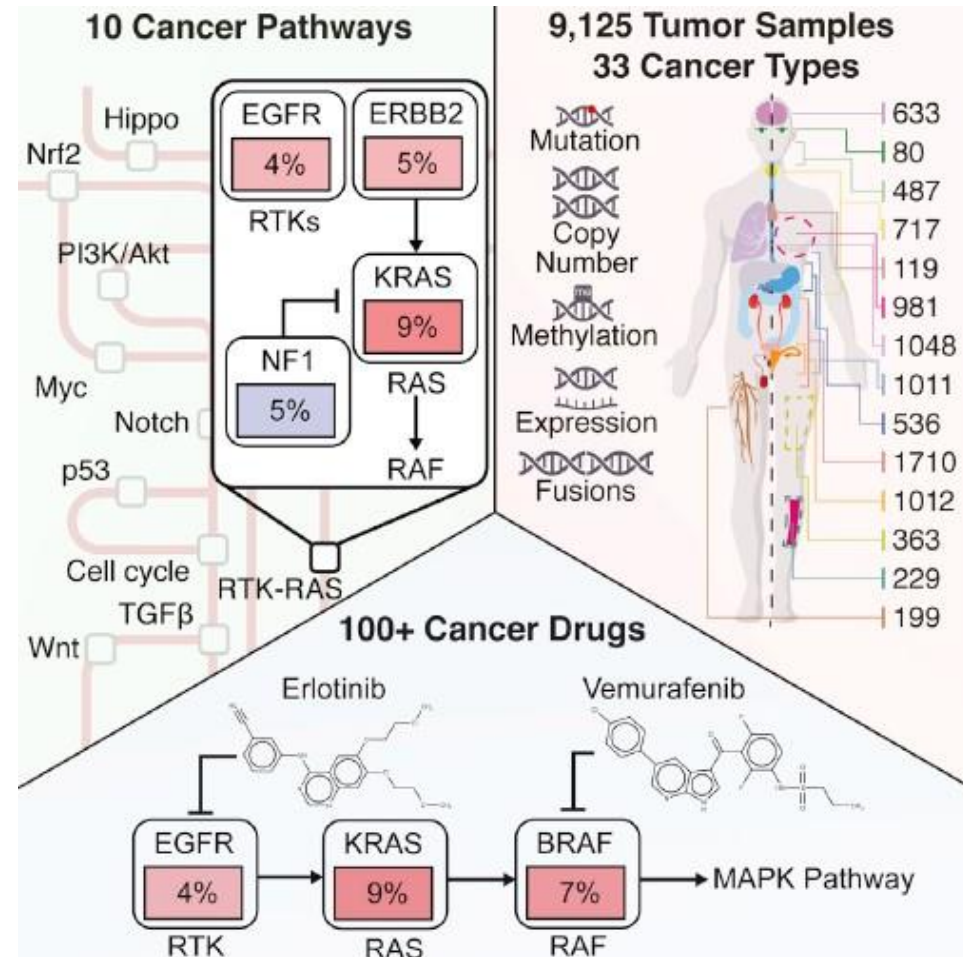


TCGA cancers selected for study
Credit: National Cancer Institute

- **Vybrané nádory pre analýzu:**
 - Zlá prognóza
 - Celospoločenský problém
 - Dostupnosť vzoriek
(súhlas pacienta, kvalita, kvantita)

- Analýza > 11 000 pacientov, 33 druhov, porovnanie s normálnymi kontrolami = Pan-Cancer Atlas
- Skúmané 3 hlavné kategórie:
 1. bunkový pôvod,
 2. onkogénne procesy,
 3. signálne cesty

- **Klinické dáta** (vrátane RDG dát)
- **Molekulové dáta:**
 - Génomové sekvenovanie
 - Metylácia
 - MSI
 - miRNA analýzy
 - mRNA expresia
 - Proteínová expresia
- **TARGET = Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments**



- Ukázal význam nádorovej genomiky
- Transformoval naše chápanie nádorového procesu a viedol k liečebným zmenám v klinickej praxi
- Vyzdvihol dôležitosť počítačovej biológie (2,5 petabytov = $2,5 \times 10^{15}$) a vedeckých technológií

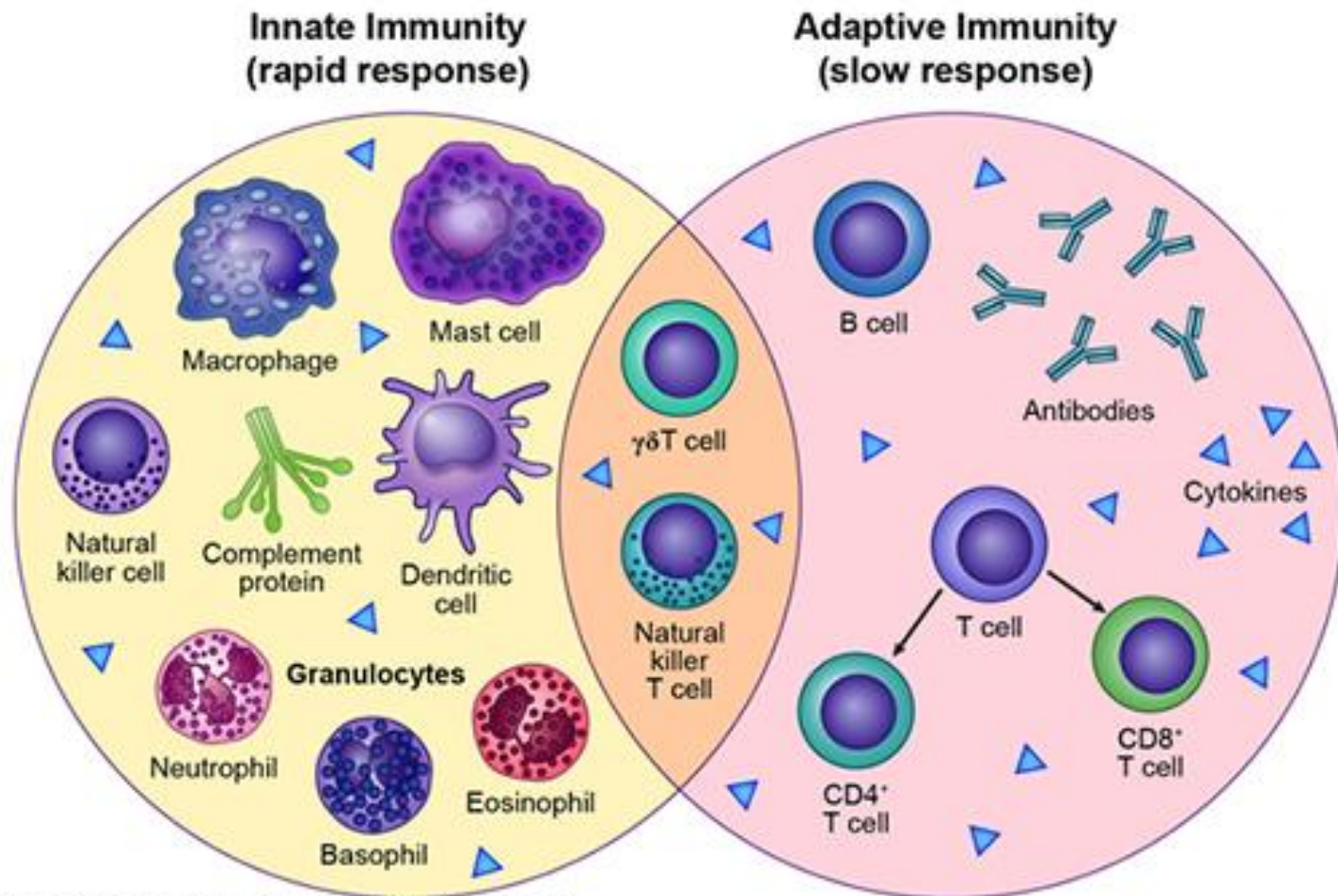
- **Prehĺbil naše chápanie nádorového procesu pomocou molekulovej charakterizácie:**
 1. Preukázal iné ako dovtedy známe typy DNA mutácií (okrem indel, fúzie, alterácie počtu kópií, iné komplexné štrukturálne varianty)
 2. Detekované boli aberácie v sekvencii DNA, génovej expresii, epigenetike (napr. miRNA, ncRNA, metylácia), proteínovej expresii a štruktúre
 3. Boli vytvorené mutačné podpisy
 4. Preukázané, že nádory pochádzajúce z rozličných tkanív môžu mať rovnaké genetické alterácie a byť tak biologicky podobné a odlišné od nádorov pochádzajúcich z rovnakých tkanív
 5. Nádory tvoria diverzné populácie buniek zložené z nádorových bunkových klonov a rôznorodých imunitných buniek

- Identifikácia cielene ovplyvniteľných genomických alterácií u skvamocelulárneho karcinómu pľúc viedla k spusteniu klinického skúšania Lung-MAP = liečba pacientov na základe špecifických genomických zmien („umbrella design“)

Imunoonkológia

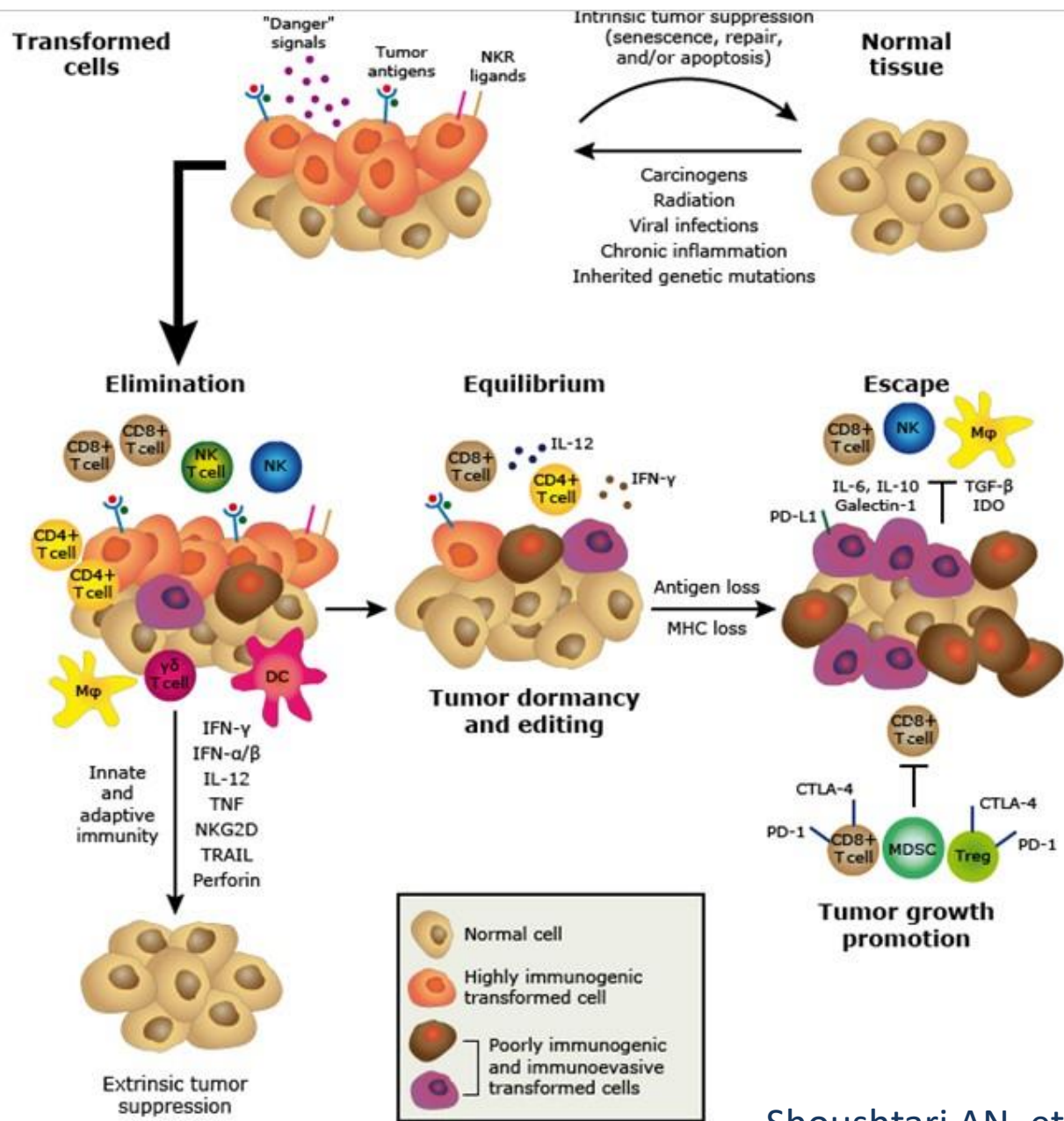
- V r. 1891 Dr. William Coley zistil zmenšenie nádoru po injekcii mŕtvych baktérií
- Odvtedy exponenciálny rozvoj imunoonkológie
- 5 hlavných druhov imunoterapií:
 1. imunomodulátory (napr. cytokíny – INFalfa, IL-2)
 2. Protilátky (napr. anti-CTLA4, anti-PD1, anti-PDL1)
 3. bunkové tx (napr. CAR T bunková terapia, TIL)
 4. onkolytické vírusy
 5. Vakcíny

Innate vs Adaptive Immune Players



Dranoff G. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:11-22.

Nádorové imunitné editovanie



T-bunkový receptor (TCR)

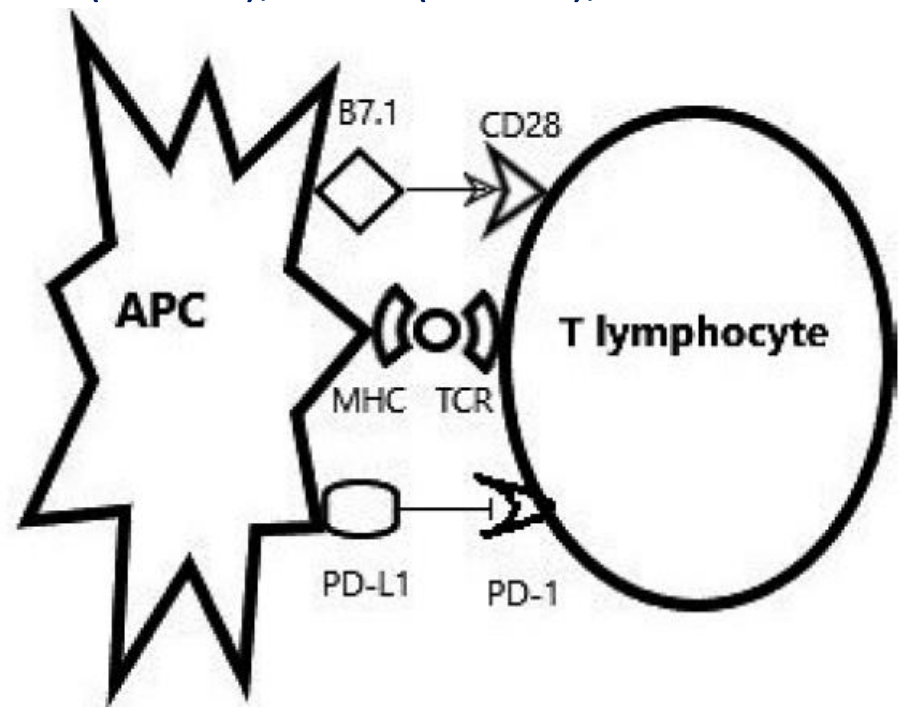
Imunitná synapsia

TCR:

- Ko-stimulačné = CD28, ICOS, CD 2-1BB (CD137), OX40 (CD134), GITR (CD357), CD40
- Ko-inhibičné = CTLA1, PD-1

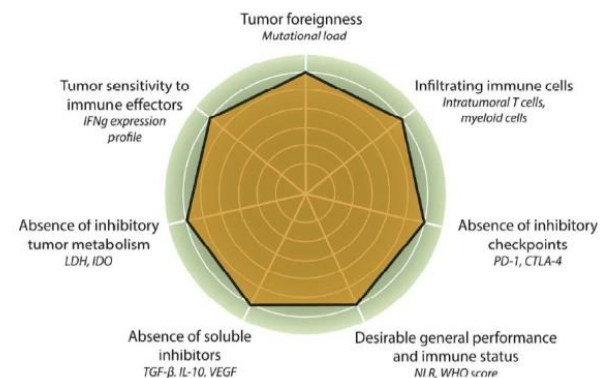
Rovnováha: imunitná odpoveď vs tolerancia k autoantigénom

Nádorová imuno-onkológia
- Immunoterapia



Inhibítory kontrolných bodov („checkpoint“ inhibítory)

- Najväčšie použitie – anti-CTLA4, anti-PD1, anti-PD-L1
- Použitie alebo klinické skúšanie prakticky u všetkých hlavných nádorových ochorení
- Prelomová liečba
- Problém: poznanie **prediktívnych markerov**,
 - Expresia proteínu PD-L1
 - Imunogenicitá nádoru (TMB)
 - Parametre zápalového mikroprostredia (napr. génový expresný profil, GEP)
 - Iné: vek, pohlavie, mikrobiota, prebiehajúca infekcia, antibiotická liečbaparametre nádorového metabolizmu ...



Kvalita života

- Človek = biopsychosociálne fungovanie
- Kvalita života
 - duševné a duchovné aspekty,
 - psychosociálne fungovanie,
 - akútna a neskorá toxicity liečby (dlhodobé následky)

V roku 1971 vyhlásil prezident Nixon „Vojnu proti nádorom“

Prevenca a skrining

Výskum v oblasti:

- Skúmania rizikových faktorov, primárnej prevencie
 - Skriningu (včasnej detekcie), sekundárnej prevencie
 - Znižovanie morbidity, terciárnej prevencie
-
- nové biomarkery,
 - zlepšovanie senzitivity testov,
 - genetické testovanie
 - znižovanie rozdielov v rozdielnych komunitách
 - vakcinácia

Závery ASCO® 2019: Priority onkologického výskumu

1. Identifikovanie stratégií s lepšou **predikciou odpovede** na imunoterapiu
2. Lepšia **selekcia pacientov** profitujúcich s pooperačnej (adjuvantnej) liečby
3. **Translačné inovácie** v celulárnej liečbe solídnych nádorov
4. Viac výskumu v oblasti personalizovanej medicíny v oblasti **detských** nádorov
5. Optimalizácia liečby u **starších** onkologických pacientov
6. Zvýšenie **rovnosti v dostupnosti** onkologických klinických skúšaní
7. Zníženie **dlhodobých následkov** onkologickej liečby
8. Zníženie vplyvu **obezity** na incidenciu a prognózu onkologických ochorení
9. Identifikovanie stratégií na detekciu a liečbu **premalígnych lézií**



Záver

Výzvy v SR

1. Veda a výskum (infraštruktúra, kooperujúca sieť, prepojenie s predklinickým výskumom - modely)
2. Dostupnosť a využitie dát
3. Výskum komunitných rozdielov (vrátane etnických)
4. Edukácia



Ďakujem za pozornosť