

## **Cílená inhibice BCL2 proteinů v experimentální terapii difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL)**

NV15-27757A

*Řešitel: doc. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.*

*Příjemce: Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta*

*Spolupracovníci: MUDr. Magdalena Klánová, Ph.D.; MUDr. Bokang Calvin Lenyeletse Maswabi, Ph.D.*

Projekt řešil problematiku výzkumu role anti-apoptických proteinů v přežití lymfomových buněk a nových léčebných postupů zaměřených na cílenou blokádu proteinů odpovědných za selhání léčby u DLBCL, konkrétně blokádu anti-apoptických proteinů BCL2 a MCL1.

Nehodgkinské lymfomy představují nejčastější typ hematologických malignit. Každý rok se v ČR nově diagnostikuje cca 1 800 nových případů. Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) je nejčastější typ lymfomu, který umíme za použití současných léčebných postupů v nadpoloviční většině případů trvale vyléčit. Prognóza nemoci u pacientů, kterým se lymfom vrátí (tzv. relaps) je špatná. U lymfomů bývá apoptóza (programová buněčná smrt) výrazně deregulovaná v tom smyslu, že dochází ke zvýšení exprese proteinů blokujících apoptózu, což umožňuje přežití lymfomových buněk a vede k selhání léčby.

V první části projektu řešitelský tým jako první na světě ukázal, že DLBCL lze rozdělit na podskupinu lymfomů závislou na anti-apoptickém proteinu BCL2 a podskupinu závislou na anti-apoptickém proteinu MCL1. Na preklinických modelech řešitelé ukázali, že tyto podtypy lze úspěšně léčit pomocí specifických nízkomolekulárních inhibitorů proteinu BCL2 a MCL1. Dále bylo zjištěno, že kombinovaná léčba pomocí inhibitorů vykazuje výrazný protinádorový synergismus. Práce tak poskytla preklinické zdůvodnění pro event. časnou fázi klinických studií na pacientech s relabovanými či chemorefrakterními formami DLBCL. Výsledky práce byly prezentovány v prestižním časopise *Clinical Cancer Research* s impakt faktorem 9.619. Práce byla mimo jiné vybrána jako nejlepší práce v oboru hematologie za rok 2016 v ČR.

V druhé části projektu řešitelský tým jako jeden z prvních na světě odvodil a detailně charakterizoval myší modely založené na xenotransplantaci primárních lymfomových buněk (tj. buněk získaných od pacienta) do imunodeficientních myší. Přihojení lidského lymfomu v imunodeficientních myších vede k vytvoření tzv. patient-derived xenografts (PDX). Mutační analýzou PDX buněk a původních patientských lymfomových buněk pomocí sekvenování nové generace bylo prokázáno, že PDX buňky nesou stejný typ a frekvenci somatických mutací jako patientské buňky a představují tudíž v současné době nejvíce relevantní modely pro preklinický výzkum. Odvozené PDX modely byly následně využity pro in vivo validaci experimentálních léčebných postupů ve společných publikacích s laboratoří prof. Georga Lenze z Univerzity v Münsteru. Výsledkem jsou dvě publikace v nejprestižnějším hematologickém časopise *Blood* s impakt faktorem 15.132. K dalším klíčovými výstupům s dedikací projektu patří dvě prvoautorské publikace řešitelského týmu v časopise *Haematologica* s impakt faktorem 9.09 a *International Journal of Cancer* s impakt faktorem

6.513. Celkový počet publikací s dedikací projektu dosáhl sedm a souhrnný impakt faktor 63.5.

*Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2019*