



**Tisková zpráva**  
**18. 1. 2021**

### **Čeští výzkumníci hledají cesty, jak porazit agresivní non-hodgkinské lymfomy**

**Zhruba čtvrtina až třetina pacientů s nejčastějším typem tzv. non-hodgkinských lymfomů, tedy s difuzním velkobuněčným B-lymfomem, nereaguje na standardní protinádorovou léčbu nebo se jim nemoc vrátí. Výzkumníci proto hledají cesty, jak odolnost lymfomových buněk vůči léčbě, zejména chemoterapii, překonat. Jeden ze slibných přístupů by mohla představovat kombinace nových léčiv, tzv. BH3 mimetik, která cílí na buněčné organely mitochondrie. Díky grantu od Agentury pro zdravotnický výzkum (AZV) ČR to prokázal výzkumný tým proděkana 1. LF UK prof. MUDr. Pavla Klenera, Ph.D., který působí na Ústavu patologické fyziologie a I. interní klinice 1. LF UK a VFN.**

*„Abychom nebyli závislí jen na výsledcích ze zahraničí a neztratili schopnost analyzovat, jak léčíme a zda to děláme dobře, musíme se věnovat biomedicínskému výzkumu, který je zaměřen na pacienty a efektivitu terapie. To je moje hluboké přesvědčení,“* říká Pavel Klener, jehož projekt byl zařazen mezi desítku nejlepších z první grantové soutěže AZV ČR, které na konci roku 2019 získaly ocenění od ministra zdravotnictví.

#### **Co je difuzní velkobuněčný B-lymfom**

Jako lymfomy jsou označována nádorová onemocnění, která pocházejí z jednoho typu bílých krvinek – lymfocytů. Zajímavé je, že byt představují nejčastější hematologické nádory, pro veřejnost je to ve srovnání s leukémií pojem spíše neznámý. Základní členění rozděluje lymfomy na hodgkinské a non-hodgkinské.

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) je nejčastějším typem tzv. non-hodgkinských lymfomů – na západní polokouli zastupuje plnou třetinu všech jejich případů. Jedná se o agresivní typ nádoru, který roste velmi rychle, v řádu týdnů, někdy i dnů, a na rozdíl od tzv. indolentních (méně agresivních, s pozvolnějším průběhem) non-hodgkinských lymfomů vyžaduje okamžitou léčbu. Postihnout může kohokoli v jakémkoli věku, zejména se ale vyskytuje u starší populace. Typicky se projevuje zvětšením mízních uzlin a může zasáhnout kterýkoli orgán.

Společným rysem všech agresivních lymfomů, nejen difuzního velkobuněčného B-lymfomu, je deregulace buněčného cyklu, jejímž důsledkem je velmi rychlé buněčné dělení (proliferace) a růst lymfomu. Další charakteristickou vlastností jsou poruchy regulace apoptózy, tedy programované buněčné smrti, které jednak pomáhají buňkám přežít extrémní proliferační aktivitu, jednak odolávat protinádorové léčbě. Deregulace apoptózy je jedním z klíčových důvodů, proč někteří pacienti s DLBCL na léčbu nereagují nebo u nich po prvotní odpovědi rychle selže.

#### **Až třetina pacientů nereaguje na standardní léčbu nebo se jim nemoc vrátí**

Celosvětovým standardem léčby nově diagnostikovaných pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem je kombinace nescificky působící chemoterapie a specificky působící monoklonální protilátky, která je zaměřena na konkrétní cílovou strukturu. V tomto případě se jedná o specifický znak CD20 na povrchu B lymfocytů (lék rituximab). Léčba probíhá ambulantně, podávána je formou infuzí jednou za tři týdny a po šesti cyklech, tj. osmnácti týdnech, lze trvale vyléčit více než polovinu nemocných. Pacienti, kteří na tuto léčbu nereagují, nedosáhnou kompletního vymizení choroby nebo u nich dojde k návratu choroby, jsou léčeni tzv. záchrannými režimy. Zpravidla se jedná opět o kombinaci rituximabu s chemoterapií. *„Díky tomu dokážeme vyléčit další třetinu až polovinu nemocných. Těm zbývajícím, kteří nereagují ani na záchrannou léčbu a mají extrémně špatnou prognózu, jsme donedávna neměli prakticky co nabídnout,“* říká prof. Klener a dodává, že v současnosti zaznamenala obrovský průlom imunoterapie, podporující protinádorovou imunitu, a to



pomocí geneticky upravených T lymfocytů. Tato léčba je velmi účinná i u silně předléčených pacientů s DLBCL, kteří nereagují na chemoterapii.

### **Mitochondrie jako nový cíl léčby**

Hledají se však i jiné cesty, které by pacientům s difuzním velkobuněčným B-lymfomem pomohly vyvolat dlouhodobou odpověď na léčbu. „Aktuálně je skutečně upřena velká pozornost na to, jak nádorové buňky lymfomu eliminovat jinak než prostřednictvím klasické chemoterapie, která se váže na buněčnou DNA a není schopna efektivně zničit lymfomové buňky, pokud je výrazně narušena regulace programované buněčné smrti. V posledních letech se na scéně objevila nová skupina léčiv, která cílí na mitochondrie. Tedy na buněčné organely, kde probíhá oxidativní fosforylace a které jsou plné toxických molekul. Takže když mitochondrii zjednodušeně řečeno rozbijeme, buňka spáchá sebevraždu – apoptózu,“ vysvětluje Pavel Klener.

### **Protinádorová spolupráce tzv. BH3 mimetik**

Jedná se o skupinu léčiv tzv. BH3 mimetik, to znamená chemických látek, které napodobují (mimikují) přirozeně se vyskytující BH3 proteiny vedoucí k buněčné smrti. „Díky grantu od Agentury pro zdravotnický výzkum ČR jsme v naší lymfomové laboratoři zjistili, že pokud podáme kombinaci dvou různých BH3 mimetik, která specificky cílí na odlišné proteiny důležité pro apoptózu, dosáhneme protinádorové spolupráce – synergismu. To znamená, že společné působení obou látek funguje výrazně lépe, než pokud bychom je podali samostatně,“ objasnil prof. Klener s tím, že se konkrétně jednalo o proteiny BCL2 a MCL1. Při experimentu byly mj. využity modely založené na transplantaci nádorových buněk pacientů do myši, tzv. patientské xenografty. Jde o nejrelevantnější modely pro preklinické testování nádorů před tím, než budou testovány v klinické praxi na pacientech.

### **Nové rozdělení difuzního B-lymfomu**

„Jako bonus jsme navíc zjistili a jako jedni z prvních na světě popsali, že difuzní velkobuněčný B-lymfom lze rozdělit do dvou podskupin – na podtyp závislý na proteinu BCL2 a podtyp závislý na proteinu MCL1 –, což mimo jiné vysvětluje efektivitu testované kombinované léčby, neboť je díky ní možné experimentálně zasáhnout téměř všechny typy tohoto velice heterogenního typu lymfomu,“ dodává P. Klener s tím, že se jedná o potvrzení principu, takže nejde o závěry, které lze bezprostředně aplikovat v klinické praxi. „Nicméně je to směr, který se zdá být efektivní a jenž poskytuje solidní preklinická data pro návrh případných časných fází klinického testování na pacientech,“ konstatuje výzkumník. Právě precizně zpracovaný experimentální výzkum je podle něj zásadní pro to, aby mohly být slibné léčebné metody otestovány na pacientech.

Výsledky výzkumného týmu prof. Klenera, za který získal na konci roku 2019 ocenění od ministra zdravotnictví a finanční odměnu ve výši sto tisíc korun, byly publikovány v prestižním časopise Clinical Cancer Research 2016. Publikace byla zařazena mezi „highlights“ daného čísla a doposud získala přes čtyřicet citací. „To je pro obor hematologie poměrně hodně, takže z toho máme přirozeně radost,“ míní prof. Klener.

„Výzkum na 1. LF UK patří k základním pilířům její činnosti. Výsledky tohoto grantu jsou cenné v několika ohledech. Mají význam pro léčbu a lepší prognózu pacientů, ale jsou také důkazem efektivního propojení výzkumu na klinikách u lůžek pacientů a teoretických ústavech. Souhra vědců, lékařů a studentů, kteří se na výzkumu společně podílí, je významná a pro vysokoškolskou medicínskou pedagogiku stěžejní. Své první vědecké krůčky totiž vedle mladých lékařů v postgraduálním studiu konají i zapálení medicí,“ dodává děkan 1. LF UK prof. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

### **Odkaz na publikaci:**

<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/22/5/1138>



### **Co jsou to maligní lymfomy?**

**Jde o nádory z lymfatické tkáně (lymfatických uzlin a mimouzlinové lymfatické tkáně).**

Hodgkinův lymfom.

Nehodgkinské maligní lymfomy (NHL).

B-lymfomy (80 %, většinou příznivější průběh).

T-lymfomy.

NK-lymfomy

### **Nejčastější lymfomy**

difúzní velkobuněčný B-lymfom (30 %),

folikulární lymfom (22 %),

MALT-lymfom (8 %),

chronická B-lymfatická leukémie/lymfocytární lymfom (7 %),

lymfom z pláštěvé zóny = mantle cell lymphoma (6 %).

### ***O 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy***

*1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy je největší z českých lékařských fakult – navštěvuje ji přes 4500 studentů. Základními studijními programy jsou všeobecné a zubní lékařství, kromě nich nabízí fakulta studium dalších zdravotnických oborů, specializační a celoživotní vzdělávání a řadu doktorských programů. Každoročně absolvuje 1. LF UK více než 300 nových lékařů.*

*Fakulta je zároveň nejproduktivnější institucí v biomedicínském a klinickém výzkumu. Vědecká práce, pregraduální a postgraduální výuka se koná na 75 teoretických ústavech a klinických pracovištích společných se Všeobecnou fakultní nemocnicí, Fakultní nemocnicí v Motole, Ústřední vojenskou nemocnicí, Thomayerovou nemocnicí, Nemocnicí Na Bulovce i v dalších mezioborových centrech.*

*1. LF UK se rovněž podílí na projektu BIOCEV – evropském vědeckém centru excelence v oborech biotechnologie a biomedicíny – a projektu Kampus Albertov, zaměřeném na rozvoj excelentních vědeckých a výukových aktivit Univerzity Karlovy v oblasti přírodních a lékařských věd.*

Kontakt:

Mgr. Lukáš Malý

Oddělení komunikace 1. LF UK

redaktor

[lukas.maly@lf1.cuni.cz](mailto:lukas.maly@lf1.cuni.cz)

tel: 224 964 406, 773 792 344