

## **Abstrakt**

### **Precizace predikce léčebné odpovědi protinádorové imunoterapie**

**Autor:** Mgr. Jana Novotná

**Konzultant rigorózní práce:** doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

**Úvod a cíl:** Protinádorová imunoterapie se v průběhu několika posledních let stala důležitou součástí léčby onkologicky nemocných pacientů.

Cílem této práce bylo zhodnotit klinické parametry léčených pacientů a nalézt biologické markery, které by mohly mít prediktivní význam pro účinnost nebo naopak neúčinnost při léčbě pembrolizumabem nebo nivolumabem.

**Metodika:** Výzkum byl založen na analýze dat pacientů léčených nivolumabem nebo pembrolizumabem v letech 2015–2020 na Onkologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Pacienti byli rozděleni dle předem stanovených kritérií na respondéry a non-respondéry na základě jejich léčebné odpovědi. Posléze se zmapovaly jejich klinické parametry, včetně nežádoucích účinků na léčbu. U pacientů, jenž měli dostatek detekovatelného vzorku tkáně, byla provedena analýza prostřednictvím panelového sekvenování. Tímto byly získány nádorové genetické informace na úrovni DNA i RNA. Poté se hledala vzájemná korelace mezi nalezenými patogeními i jinými genomovými variantami a léčebnou odpovědí. Data byla popsána deskriptivní statistikou.

**Výsledky:** Z celkového počtu 70 pacientů tvořili většinu (60 %) muži, nejmladšímu pacientovi bylo 42 let a nejstaršímu 86 let. Nejčastější profil pacienta byl muž ve věkovém rozmezí 70–79 let s diagnózou nemalobuněčného karcinomu plic. Vedle léčeného onkologického onemocnění trpělo 74 % pacientů ještě dalšími dvěma či více diagnózami, nejčastěji (51 %) arteriální hypertenzí. U 14 % pacientů se projevíly imunitně podmíněné nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou imunoterapií. 44 % pacientů odpovídalo definici respondéra. Detekovatelný vzorek pro panelové sekvenování mělo 17 % pacientů. Více patogenních variant bylo nalezeno u respondérů, každý měl minimálně 2 a medián činil 4. U non-respondérů byl tento medián 2,5. Bylo nalezeno 13 variant, které se objevovaly pouze u non-respondérů, konkrétně se jednalo o varianty těchto genů: APC, ARID2, BRAF, CDH2, CDK12, DPYD, ERBB4, H3F3A, KEAP1, KRAS, MTOR, NTRK3, PMS2. Výlučně u respondérů byly nalezeny 4 varianty, konkrétně genů GRM3, GHF, MLL2 a NOTCH2.

**Závěr:** Klinické parametry pacientů neukázaly výrazné abnormality a u obou skupin bylo nalezeno několik potenciálně prediktivních markerů pro léčbu checkpoint inhibitory, avšak pro ověření statistické významnosti je zapotřebí širšího výzkumu s větším množstvím pacientů.