



Slovenská
národná
galéria

Integratívna onkológia VI

ZBORNÍK

ABSTRAKTOV POZVANÝCH PREDNÁŠOK

Z KONFERENCIE



Nadácia Výskum Rakoviny

24. september 2026



Názov: Integratívna onkológia VI

Vydavateľ: Nadácia Výskum Rakoviny

Karloveská 6C

841 04 Bratislava

www.nvr.sk

Zostavil: Ján Sedlák

ISBN 978-80-971621-7-7

Zoznam prednášajúcich:

Doc. Ing. Katarína Dubayová, PhD., *Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach, Košice*

Ing. Veronika Solovicová, PhD., *Chemický ústav SAV, v. v. i., Bratislava*

Ing. Martina Poturnajová, PhD., *Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, v.v.i., Bratislava*

doc. Mgr. Mária Ždímalová, PhD., *Stavebná fakulta STU v Bratislave, Bratislava*

doc. Mgr. Michal Kováč, MSc., PhD., *Fakulta informatiky a informačných technológií STU v Bratislave, Bratislava*

prof. RNDr. Viktor Bielik, PhD., *Fakulta telesnej výchovy a športu UK v Bratislave, Bratislava*

RNDr. Denisa Imrichová, PhD., *Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV, Centrum biovied SAV, v. v. i., Bratislava*

doc. RNDr. Rastislav Jendželovský, PhD., *Prírodovedecká fakulta UPJŠ v Košiciach, Košice*

doc. RNDr. PhDr. Branislav Šprocha, PhD., *Prognostický ústav, Centrum spoločenských a psychologických vied SAV, v. v. i., Bratislava*

RNDr. Romana Záhumenská, PhD., *Biobanka pre nádorové a zriedkavé ochorenia, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Martin*

Mag. Mária Pourová, *Národný onkologický ústav, Bratislava*

doc. RNDr. Soňa Čierniková, PhD., MPH, *Národný onkologický inštitút, Biomedicínske centrum SAV, v. v. i., Bratislava*

MUDr. Veronika Roškovičová, PhD., *Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach, Košice*

Mgr. Lucia Kučerová, DrSc., *Lekárska fakulta UK v Bratislave, Bratislava*

doc. MUDr. Michal Chovanec, DrSc., *Národný onkologický ústav v Bratislave, Bratislava*

doc. Mgr. Jana Jurečeková, PhD., *Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Martin*

RNDr. Regina Lohajová Behulová, PhD., *Onkologický ústav svätej Alžbety v Bratislave, Bratislava*

Mgr. Andrea Čumová, PhD., *Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, v. v. i., Bratislava*

Mgr. Matúš Adamkovič, PhD., *Spoločenskovedný ústav, Centrum spoločenských a psychologických vied SAV, v. v. i., Košice*

Mgr. Filip Blaško, PhD., *Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, v. v. i., Lekárska fakulta UK v Bratislave, Bratislava*

prof. MUDr. Boris Mravec, DrSc., *Lekárska fakulta UK v Bratislave, Bratislava*

RNDr. Ľuba Hunáková, CSc., *Lekárska fakulta UK v Bratislave, Bratislava*

RNDr. Terézia Šimková, PhD., *Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach, Košice*

OBSAH

[Katarína Dubayová a kol.](#) MULTIFLUORESCENČNÁ ANALÝZA BIOLOGICKÉHO MATERIÁLU AKO PERSPEKTÍVNY NÁSTROJ VČASNEJ A NEINVAZÍVNEJ DIAGNOSTIKY RAKOVINY.

[Veronika Solovicová.](#) EXTRACELULÁRNE VEZIKULY: KOMUNIKÁCIA AKO KĹÚČ K PERSONALIZOVANEJ MEDICÍNE?

[Martina Poturnajová a kol.](#) ÚLOHA ALDEHYDDEHYDROGENÁZY 1A1 V KOLOREKTÁLNO M KARCINÓME: FUNKČNÁ A MOLEKULÁRNA CHARAKTERIZÁCIA POMOCOU CRISPR-CAS9 V NOVEJ BUNKOVEJ LÍNII

[Mária Ždímalová a kol.](#) 3D SEGMENTÁCIA NÁDOROV POMOCOU ALGORITMU GRAPHCUT 10

[Michal Kováč.](#) AI AKO NOVÝ PILIER MODERNEJ ONKOLOGICKEJ STAROSTLIVOSTI

[Viktor Bielik.](#) NEFARMAKOLOGICKÉ INTERVENCIE V PODPORNEJ LIEČBE ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV: POHYBOVÁ AKTIVITA, PROBIOTIKÁ A ČREVNÝ MIKROBIÓM

[Denisa Imrichová a kol.](#) VPLYV HALOGÉNOVEJ SUBSTITÚCIE NA CYTOTOXICKÚ AKTIVITU PEITC V MODELOCH AML

[Rastislav Jendželovský a kol.](#) PRÍRODNÉ LÁTKY V ONKOLÓGII: ČO NÁM UKAZUJE VÝSKUM

[Branislav Šprocha.](#) VYBRANÉ ONKOLOGICKÉ OCHORENIA A ÚMRTNOSŤ NA ODVRÁTITEĽNÉ PRÍČINY SMRTI NA SLOVENSKU A V JEHO REGIÓNOCH. VÝVOJOVÉ TRENDY, PRIESTOROVÉ DIFERENCIE A ICH VÝZNAM PRE ZAOSTÁVANIE SLOVENSKA V RÁMCI EÚ 27

[Romana Záhumenská a kol.](#) BIOBANKOVANIE NA SLOVENSKU: BUDOVANIE INFRAŠTRUKTÚRY NA NÁRODNEJ A MEDZINÁRODNEJ ÚROVNI

[Mária Pourová.](#) KOMPLEXNÉ ONKOLOGICKÉ CENTRUM: PREPOJENIE STAROSTLIVOSTI, VEDY A INOVÁCIÍ V PROSPECH PACIENTA

[Soňa Čierniková.](#) NÁRODNÝ HUB PRE MISIU RAKOVINA: PREPÁJANIE VEDY, INOVÁCIÍ, ZDRAVOTNEJ STAROSTLIVOSTI, PACIENTOV A SPOLOČNOSTI

[Veronika Roškovičová.](#) SÉROVÝ TIMP-1 AKO POTENCIÁLNY BIOMARKER METASTATICKÉHO KARCINÓMU PANKREASU

[Lucia Kučerová a kol.](#) INOVATÍVNA TERAPIA NÁDOROV VYUŽITÍM NANOLIEČIV CIELENÝCH NA FOLÁTOVÝ RECEPTOR FR α

[Michal Chovanec.](#) NESKORÁ TOXICITA LIEČBY GERMINATÍVNYCH NÁDOROV: OD KLINICKÝCH PROBLÉMOV K MOLEKULÁRNÝM MECHANIZMOM

[Jana Jurečeková.](#) ESTROGÉNY A ESTROGÉNOVÉ RECEPTORY AKO RIZIKOVÉ FAKTORY KARCINÓMU PROSTATY

[Regína Lohajová Behulová a Katarína Závodná.](#) GENETIKA MENÍ ONKOLÓGIU: NOVÉ MOŽNOSTI V DIAGNOSTIKE, PREVENCII A LIEČBE

[Andrea Čumová a kol.](#) IN VIVO MODEL METASTATICKÉHO KARCINÓMU PRSNÍKA ODVODENÝ OD PACIENTA: VÝVOJ A APLIKÁCIA VO VÝSKUME

[Matúš Adamkovič.](#) SUBJEKTÍVNE VNÍMANÉ ZMENY V KOGNITÍVNYCH FUNKCIÁCH U ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV

[Filip Blaško a kol.](#) PRIAMY VPLYV MOZGU NA NÁDOROVÉ MIKROPROSTREDIE PROSTREDNÍCTVOM PERIFÉRNÝCH NERVOV

[Boris Mravec.](#) MOZOG, STRESS A RAKOVINA: OD NEUROBIOLOGICKÉHO VÝSKUMU KU KOMPLEXNEJ STAROSTLIVOSTI O PACIENTA

[Ľuba Hunáková a kol.](#) AUTONÓMNE A PSYCHONEUROIMUNOLOGICKÉ DRÁHY SPÁJAJÚCE STRES, ZÁPÁL A PREŽÍVANIE BEZ OCHORENIA PRI KARCINÓME MOČOVÉHO MECHÚRA

[Terézia Šimková.](#) ROVNOSŤ V BOJI PROTI RAKOVINE: PREČO NESMIEME PREHLIADAŤ ĽUDÍ S MENTÁLNYM ZNEVÝHODNENÍM

Multifluorescenčná analýza biologického materiálu ako perspektívny nástroj včasnej a neinvazívnej diagnostiky rakoviny.

Katarína Dubayová, Monika Švecová, Anna Birková, Katarína Fiedlerová, Mária Mareková

Ústav lekárskej a klinickej biochémie, Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach, Košice

katarina.dubayova@upjs.sk

Včasná diagnostika onkologického ochorenia je základom úspešnej liečby a ďalšej perspektívy pacienta. Mnohé diagnostické postupy sú invazívne a pre pacienta nepríjemné, čo výrazne obmedzuje ochotu podstúpiť preventívne vyšetrenia. Výzvou pre vedu a výskum je neinvazívna, finančne dostupná a efektívna diagnostika cielená na identifikáciu špecifických markerov ochorenia.

Telesné tekutiny sú jedinečným zdrojom informácií o stave organizmu. Kľúčom k diagnóze je analýza metabolómu. Jeho detailná analýza je analyticky, finančne aj interpretačne veľmi náročná. Mnohé metabolity (aromatické aminokyseliny, koenzýmy, vitamíny, pteríny, porfyríny a mnohé ďalšie) sa vyznačujú prirodzenou fluorescenciou a ich zloženie definuje fluorescenčný metabolóm daného biologického materiálu. Trojrozmerná (3D) fluorescenčná analýza je vhodným nástrojom na štúdium zmien zloženia metabolómu vplyvom kancerogenézy.

Snímanie a matematické spracovanie fluorescenčného signálu poskytuje množstvo informácií o analyzovanom systéme. Grafické spracovanie signálu (fluorescenčný fingerprinting) umožňuje vizuálne porovnanie s definovaným štandardom a odhalenie zmien spôsobených patologickým procesom, ale pre objektívnu charakterizáciu metabolómu je nepostačujúce. 3D fluorescenčná analýza produkuje aj množstvo cenných dát, ktoré sú voľným okom neodhaliteľné, a z ktorých je možné cielene a efektívne „vydolovať“ potrebné informácie.

Aplikácia 3D fluorescenčnej analýzy na telesné tekutiny v tandeme s pokročilými modelmi strojového učenia priniesla optimizmus do včasnej diagnostiky nielen karcinómu endometria ale aj iných nádorových ochorení. Nezanedbateľný je aj ekonomický a ekologický benefit analýzy. Autofluorescencia je spontánna fluorescencia systému a nevyžaduje žiadne reagenty.

Kombinácia 3D fluorescenčnej analýzy, sofistikovaných modelov strojového učenia a vedeckého potenciálu, talentu aj aplikačnej fantázie výskumného tímu, má šancu uspieť vo včasnej a neinvazívnej diagnostike zákeřného ochorenia.

Štúdia bola financovaná zo zdrojov EÚ NextGenerationEU prostredníctvom Plánu obnovy a odolnosti SR v rámci projektu č. 09I05-03-V02-00078“.

Extracelulárne vezikuly: komunikácia ako kľúč k personalizovanej medicíne?

Veronika Solovicová

Oddelenie glykobiotechnológií, Chemický ústav SAV, v. v. i., Bratislava

chemvevr@savba.sk

Extracelulárne vezikuly (EV) sú membránové častice prirodzene uvoľňované prakticky všetkými typmi buniek a v súčasnosti sa považujú za významných sprostredkovateľov medzibunkovej komunikácie. Prenosom proteínov, lipidov, nukleových kyselín a ďalších biologicky aktívnych molekúl, ako aj prostredníctvom komplexných molekulových štruktúr prítomných na svojom povrchu, môžu ovplyvňovať správanie recipientných buniek. V nádorovom prostredí sa EV podieľajú na komunikácii medzi nádorovými bunkami a ich mikroprostredím, zároveň však predstavujú potenciálny zdroj molekulových informácií využiteľných v diagnostike a personalizovanej medicíne.

Molekulová identita EV však nemusí po ich uvoľnení z materskej bunky zostať nezmenená. V biologickom prostredí EV interagujú s okolitými proteínmi a ďalšími biomolekulami, čím na ich povrchu vzniká dynamická biomolekulová korona. Táto získaná povrchová vrstva môže meniť dostupnosť pôvodných komponentov EV, a tým ovplyvňovať ich rozpoznávanie bunkami aj analytickými systémami. Naše experimentálne výsledky ukazujú, že redukcia proteínovej korony môže zvýšiť dostupnosť vybraných povrchových markerov EV, čo poukazuje na význam biologického kontextu pri interpretácii ich analytickej detekcie.

Tento pohľad otvára nové možnosti v diagnostike aj terapii. EV môžu niesť informáciu o bunke svojho pôvodu, zatiaľ čo ich získaná biomolekulová korona môže zároveň odrážať extracelulárne prostredie, ktorým prešli. Kombinácia týchto dvoch vrstiev informácie môže rozšíriť možnosti využitia EV v tekutej biopsii a molekulovej charakterizácii nádorových ochorení. Zároveň lepšie pochopenie a cielené ovplyvňovanie povrchových interakcií EV vytvárajú možnosti pre ich využitie pri cielenej distribúcii liečiv a modulácii imunitnej odpovede. Pochopenie toho, akú informáciu EV nesú, ako sa táto informácia počas ich biologickej cesty mení a čo z nej dokážeme čítať, môže byť jedným z krokov k ich efektívnemu využitiu v personalizovanej medicíne.

Práca bola podporená Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmlúv č. APVV-24-0065, APVV-24-0529, APVV-22-0345 a APVV-22-0496.

Úloha aldehyddehydrogenázy 1A1 v kolorektálnom karcinóme: funkčná a molekulárna charakterizácia pomocou CRISPR-Cas9 v novej bunkovej línii

Martina Poturnajová¹, Zuzana Kozovská¹, Ondrej Pös^{2,3}, Kristína Pavlov¹, Peter Makovický¹, Monika Buríková¹, Eva Sedláčková¹, Silvia Tyčiaková¹, Vojtech Bystrý⁴, Nicolas Blavet⁴, Boris Tichý⁴, Matej Hrnčiar^{2,3,5}, Miroslav Tomáš^{1,6}, Peter Dubovan^{1,6}, Georgína Kolníková^{7,8}, Veronika Repaská¹, Michal Mego^{1,9,10}, Tomáš Szemes^{2,3}, Miroslava Matúšková¹

¹Ústav experimentálnej onkológie BMC SAV, v. v. i., Bratislava, ²Vedecký park Univerzity Komenského, Bratislava, ³Geneton, s.r.o., Bratislava, ⁴CEITEC, Masarykova univerzita, Brno, ⁵Fakulta informatiky a informačných technológií STU, Bratislava, ⁶Klinika chirurgickej onkológie SZU a NOÚ, Národný onkologický ústav, Bratislava, ⁷Oddelenie patologickej anatómie, Národný onkologický ústav, Bratislava, ⁸Ústav histológie a embryológie, Lekárska fakulta UK, Bratislava, ⁹II. onkologická klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava, ¹⁰Lekárska fakulta UK, Bratislava

martina.poturnajova@savba.sk

Kolorektálny karcinóm (CRC) je jedným z najčastejších nádorových ochorení na svete. Pre pochopenie nádorovej biológie potrebujeme laboratórne modely, ktoré čo najvernejšie napodobňujú skutočné nádory u pacientov. Odvodili sme bunkovú líniu z tkaniva rektálneho adenokarcinómu vyznačujúcu sa vysokou expresiou aldehyddehydrogenázy 1A1 (ALDH1A1), markerom nádorových kmeňových buniek. Nadexpresia ALDH1A1 býva spojená s tumorigenicitou, s agresívnejším fenotypom a horšou prognózou u CRC pacientov.

Pacientskú líniu sme charakterizovali širokým spektrom in vitro a in vivo analýz, genomických a cytogenetických metód. Pomocou genetickej editácie CRISPR-Cas9 sme v týchto bunkách atenuovali ALDH1A1 a skúmali zmeny na bunkovej a molekulárnej úrovni. Genetické utlmenie ALDH1A1 sa vyznačovalo zvýšeným migračným potenciálom, zníženým rastom subkutánných xenograftov a výraznou metastatickou schopnosťou, sprevádzanou zmenami v expresii génov spojenými s inhibíciou proliferácie a podporou invázie a metastáz. Zníženú klonogenicitu a tumorigenicitu a zvýšený metastatický potenciál po atenuovaní ALDH1A1 sme nezávisle potvrdili aj u HT-29 línie.

Naše výsledky naznačujú, že ALDH1A1 má pleiotropný účinok na vlastnosti kolorektálneho karcinómu, keďže jej genetické utlmenie súčasne ovplyvňuje proliferáciu, migráciu, invazivitu a metastatický potenciál buniek. Táto práca ukazuje, že utlmenie markera nádorových kmeňových buniek môže mať za následok nečakane agresívnejší fenotyp ochorenia.

Grantová podpora: APVV-21-0296; VEGA 2/0171/26 a 2/0154/25.

3D segmentácia nádorov pomocou algoritmu Graphcut

Mária Ždímalová¹, Kristína Boratková¹, Viliam Sitár², Ľudovít Sebö³, Viera Lehotská³, Michal Trnka⁴

¹Katedra matematiky a deskriptívnej geometrie, Stavebná fakulta STU v Bratislave, Bratislava, ²Fakulta elektrotechniky a informatiky STU v Bratislave, Bratislava, ³2. rádiologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava, ⁴Ústav lekárskej fyziky a biofyziky, Lekárska fakulta UK v Bratislave, Bratislava

maria.zdimalova@stuba.sk

Segmentácia trojrozmerných rádiologických obrazov predstavuje základnú úlohu v spracovaní medicínskych obrazov pri izolácii nádorov z komplexných dátových súborov získaných pomocou počítačovej tomografie (CT) alebo magnetickej rezonancie (MRI). Umožňuje presnú vizualizáciu, volumetrické meranie a monitorovanie liečby, ktoré sú kľúčové pre onkologickú diagnostiku a plánovanie terapie. Volumetrická analýza prekonáva štandardné hodnotiace kritériá tým, že umožňuje zachytiť aj jemné zmeny veľkosti nádoru, čím podporuje adaptívnu liečbu. Cieľom tejto štúdie bolo vyvinúť zdokonalený interaktívny algoritmus Graphcut na 3D segmentáciu DICOM dát, špeciálne navrhnutý na zlepšenie presnosti hraníc a 3D modelovania nádorov prsníka a mozgu v dátových súboroch s heterogénnymi intenzitami tkanív.

Štandardný algoritmus Graphcut bol rozšírený o zhlukovací mechanizmus využívajúci $k = 2-5$ klastrov, ktorého cieľom bolo spresniť detekciu hraníc v tkanivách s rôznymi intenzitami. DICOM dátové súbory boli spracované do podoby 3D objemov s využitím metadát o rozstupe pixelov a hrúbke jednotlivých rezov. Na inicializáciu oblasti nádoru a pozadia boli použité používateľom definované počiatočné body (seeds), pričom segmentácia bola obmedzená pomocou ohraničujúcich boxov (bounding boxes). Metóda bola implementovaná v prostredí Python 3.13 s použitím knižnice PyMaxflow na grafovú optimalizáciu a knižnice pydicom na transformáciu dát.

Navrhnutá segmentačná metóda prekonala štandardné metódy založené na prahovaní a raste oblastí (region growing), pričom preukázala nižšiu citlivosť na šum a presnejšie vymedzenie hraníc. Priemerný Diceov koeficient podobnosti (DSC) dosiahol hodnotu $0,92 \pm 0,07$ pri nádoroch mozgu a $0,90 \pm 0,05$ pri nádoroch prsníka. Tieto výsledky boli porovnateľné so súčasnými referenčnými metódami založenými na hlbokom učení, pri ktorých sa hodnoty DSC typicky pohybujú približne v rozmedzí 0,84–0,95, pričom navrhnutý prístup nevyžadoval rozsiahle predchádzajúce tréningové modely. Integráciou klastrovania sa priemerná chyba na hraniciach znížila o 7,5 %. Zmeny vyvolané terapiou bolo možné presne kvantifikovať, napríklad zníženie objemu nádoru z $22\,106\text{ mm}^3$ na $14\,270\text{ mm}^3$ po liečbe, pričom priemerný čas spracovania jedného zásobníka rezov bol 12–15 sekúnd.

Bola predstavená efektívna a presná metóda 3D segmentácie nádorov vhodná na diagnostické účely a plánovanie liečby. Navrhnutý prístup predstavuje robustnú a dátovo nenáročnú alternatívu k metódam hlbokého učenia a je obzvlášť výhodný v klinických podmienkach, kde nie sú k dispozícii rozsiahle anotované dátové súbory potrebné na tréningové neurónových sietí.

Výskum bol podporený Vedeckou grantovou agentúrou MŠVVaŠ SR a SAV (VEGA), projekt č. 1/0706/23 projekt č. VEGA grant č. 1/0036/23.

AI ako nový pilier modernej onkologickej starostlivosti

Michal Kováč

Fakulta informatiky a informačných technológií STU v Bratislave, Bratislava

michal_kovac@stuba.sk

Umelá inteligencia je vo všeobecnosti je považovaná ako užitočný nástroj v onkologických vedách od hľadania terapeutických cieľov až po porozumenie biológii nádoru. Tieto systémy sú totiž navrhnuté tak, aby uspokojili očakávania používateľov, ale nie na to aby garantovali faktickú presnosť. Tam, kde je dôveryhodnosť kľúčová, systémy zvyčajne zlyhávajú: pretože optimalizujú „príjemné“ výstupy, často bez opory v dôkazoch, a v prípade potreby si fakty dotvárajú. Umelá inteligencia nie je stavaná na objavovanie nových poznatkov ale jej sila sa ukazuje v preosievaní veľkých dát a v rozpoznávaní vzorcov naučených počas tréningu. Tieto výhody aj limity sú podstatné pri návrhu moderných odporúčacích systémov pre onkologickú prax až po budovanie digitálnych dvojčiat nádorov.

Nefarmakologické intervencie v podpornej liečbe onkologických pacientov: pohybová aktivita, probiotiká a črevný mikrobióm

Viktor Bielik

Fakulta telesnej výchovy a športu UK v Bratislave, Bratislava

viktor.bielik@uniba.sk

Onkologické ochorenie a jeho liečba sú spojené s dlhodobými zmenami telesnej zdatnosti, metabolického a črevného zdravia. Výsledky našich štúdií poukazujú na pretrvávajúce zmeny črevného mikrobiómu u pediatrických aj dospelých onkologických pacientov. U detí po liečbe akútnej lymfoblastovej leukémie sme pozorovali zmeny v zložení a diverzite črevného mikrobiómu aj niekoľko rokov po ukončení liečby. Pohybová intervencia u týchto pacientov priaznivo ovplyvnila ukazovatele telesnej zdatnosti, zatiaľ čo probiotická intervencia ovplyvnila zloženie črevného mikrobiómu vrátane zastúpenia baktérií produkujúcich mastné kyseliny s krátkym reťazcom. U pacientok po liečbe karcinómu prsníka s obezitou viedla kombinovaná pohybová a nutričná intervencia k zlepšeniu telesného zloženia, telesnej zdatnosti a kvality života a bola sprevádzaná zmenami v zložení črevného mikrobiómu. Výsledky našich štúdií podporujú význam pohybovej aktivity v podpornej liečbe onkologických pacientov a poukazujú na potenciál intervencií zameraných na črevný mikrobióm ako súčasti komplexnej starostlivosti o onkologických pacientov.

Výskumné úlohy boli podporené grantovými schémami APVV-22-0047, APVV booster 09I03-03-V06-00062 a VEGA 1/0313/25.

Vplyv halogénovej substitúcie na cytotoxickú aktivitu PEITC v modeloch AML

Denisa Imrichová^{1,2}, Anna Bertová¹, Szilvia Kontár¹, Martina Kšiňanová¹, Alberto Yoldi Vergara¹, Zdena Sulová¹, Albert Breier^{1,2}

¹Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky, Centrum biovied, Slovenská akadémia vied, v. v. i., Bratislava,

²Ústav biochémie a mikrobiológie, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita, Bratislava

denisa.imrichova@savba.sk

Prírodné látky získavané z rastlín predstavujú významný zdroj biologicky aktívnych molekúl s potenciálnym využitím v terapii nádorových ochorení. Jednou z významných prekážok úspešnosti protinádorovej liečby je vznik liekovej rezistencie, najmä fenotypu „multidrug resistance“ (MDR), ktorý môže viesť k zníženej účinnosti viacerých chemoterapeutík. Z tohto dôvodu je dôležité hľadať nové zlúčeniny, ktoré budú schopné účinne pôsobiť aj na rezistentné nádorové bunky. Izotiotiokyanáty (ITC), prirodzene sa vyskytujúce sekundárne metabolity rastlín čeľade Brassicaceae, patria medzi perspektívne bioaktívne látky s pleiotrofnými protinádorovými účinkami. Ich biologická aktivita súvisí najmä s ovplyvnením bunkového redoxného stavu, apoptotických mechanizmov a ďalších signálnych dráh regulujúcich proliferáciu a prežívanie nádorových buniek. Fenetylizotiotiokyanát (PEITC) je prirodzený ITC, ktorého protinádorový potenciál bol opísaný v rôznych modeloch nádorových ochorení. Úprava jeho chemickej štruktúry prostredníctvom halogénovej substitúcie predstavuje jednu z možností, ako modifikovať a potenciálne zvýšiť jeho biologickú aktivitu. Cieľom experimentálnej štúdie bolo porovnať účinky PEITC a jeho chlórovaného derivátu Cl-PEITC v modeloch ľudskej leukémie a zároveň posúdiť ich účinnosť v bunkách s MDR fenotypom asociovaným s nadmernou expresiou P-glykoproteínu (P-gp). Experimenty boli realizované na bunkových líniiach SKM-1 a MOLM-13 a na ich vinkristín-rezistentných variantoch SKM/VCR a MOLM/VCR. Hodnotené boli antiproliferatívna a cytotoxická aktivita zlúčenín, indukcia apoptózy, produkcia reaktívnych foriem kyslíka (ROS), fragmentácia DNA, autofágia a zmeny v signalizačných dráhach NRF2/KEAP1 a NF-κB.

Cl-PEITC preukázal vo všetkých sledovaných bunkových modeloch výraznejší antiproliferatívny a cytotoxický účinok ako PEITC a zachoval si vysokú účinnosť aj voči bunkám s P-gp-pozitívnym MDR fenotypom. Naopak, rezistentné sublinie vykazovali zníženú citlivosť na PEITC, najmä v prípade MOLM/VCR. Účinok Cl-PEITC bol sprevádzaný zvýšenou tvorbou ROS a výraznejšou indukciou apoptózy ako aj intenzívnejšou fragmentáciou DNA a moduláciou autofágie. Obe zlúčeniny zároveň ovplyvňovali viaceré mechanizmy spojené s bunkovým prežívaním a cytoprotekciou. Výsledky poukazujú na význam chemickej modifikácie PEITC prostredníctvom chlórovej substitúcie, ktorá viedla k zvýšeniu jeho cytotoxickej aktivity voči leukemickým bunkám. Zachovanie účinnosti Cl-PEITC v P-gp-pozitívnych rezistentných bunkách zároveň naznačuje jeho potenciál ako perspektívnej zlúčeniny na ďalšie skúmanie v kontexte liekovej rezistencie pri leukémii.

Práca vznikla s finančnou podporou grantov APVV-22-0383, VEGA 2/0030/23 a VEGA 2/0150/26.

Prírodné látky v onkológii: čo nám ukazuje výskum

Lucia Juhásová, Martin Majerník, Viktória Dečmanová, Tamara Kováčsová, Michaela Tothová, Jana Vargová, Ivana Barčáková, Zuzana Jendželovská, Gabriela Kostrej, Peter Fedoročko, Rastislav Jendželovský

Katedra bunkovej biológie, Ústav biologických a ekologických vied, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Košice

rastislav.jendzelovsky@upjs.sk

Označenie „prírodný“ hovorí o pôvode látky, nie o jej účinnosti či bezpečnosti. Prírodné zlúčeniny môžu zasahovať do procesov, ktoré rozhodujú o raste, metabolizme a prežívaní nádorových buniek. Práve preto predstavujú zaujímavý zdroj potenciálnych protinádorových liečiv, no zároveň môžu ovplyvňovať účinok konvenčnej liečby alebo mať za určitých podmienok nežiaduce účinky.

Medzi takéto látky patria aj viaceré metabolity ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum* L.), konkrétne hyperforín, hypericín a skyrín, ktorých účinky boli skúmané in vitro, prevažne

na modeloch buniek adenokarcinómu hrubého čreva a karcinómu pľúc. Hyperforín vykazoval koncentračne a modelovo závislé pôsobenie. Pri nízkych koncentráciách ovplyvňoval expresiu angiogénnych faktorov vrátane VEGF-A a za hypoxických podmienok zvyšoval expresiu monokarboxylátového transportéra MCT4 v bunkách kolorektálneho karcinómu. Hypericín zasahoval do mechanizmov odpovede na hypoxiu a epitelovo-mezenchýmovej tranzície. Inhiboval migráciu buniek odvodených z celých nádorových bunkových populácií pľúcneho karcinómu, na druhej strane však v subpopulácii obohatenej o nádorové kmeňové bunky krátkodobá expozícia zvýšila migračnú schopnosť prežívajúcich buniek. Skyrín znižoval intracelulárnu hladinu reaktívnych foriem kyslíka a modifikoval účinok vybraných chemoterapeutík. Charakter interakcie závisel od bunkovej línie, expresie p53 aj použitého liečiva.

Náš výskum prírodných látok teda poukazuje na komplexnosť odpovede nádorových buniek

a zdôrazňuje, že ich biologický účinok nie je vhodné posudzovať izolovane ani zjednodušene označovať za prospešný či škodlivý. Napriek tomu, že poznatky získané z výskumu in vitro nemožno priamo prenášať do klinickej praxe, predstavujú dôležité východisko pre pochopenie mechanizmov účinku a ďalší predklinický výskum.

Táto práca bola podporovaná Vedeckou grantovou agentúrou MŠVVaŠ SR a SAV č. VEGA 1/0003/23.

Vybrané onkologické ochorenia a úmrtnosť na odvrátiteľné príčiny smrti na Slovensku a v jeho regiónoch. Vývojové trendy, priestorové diferencie a ich význam pre zaostávanie Slovenska v rámci EÚ 27.

Branislav Šprocha

Prognostický ústav, Centrum spoločenských a psychologických vied SAV, v. v. i., Bratislava

branislav.sprocha@gmail.com

Slovensko aj napriek v podstate kontinuálnemu zlepšovaniu úmrtnostných pomerov od začiatku 90. rokov patrí stále v európskom priestore ku krajinám s kratšou strednou dĺžkou života pri narodení. Navyše sa dlhodobo vyznačuje aj existenciou pomerne výrazných priestorových rozdielov v intenzite úmrtnosti. Ukazuje sa, že dôležitý faktor zaostávania, ako aj pretrvávania regionálnych diferenciácií spočíva v odlišnej dynamike zmien a tým aj samotnej úrovni úmrtnosti na skupinu príčin smrti označovanú ako odvrátiteľné úmrtia. V rámci nej významnú úlohu zohrávajú niektoré onkologické ochorenia. Cieľom príspevku je podrobná analýza vývoja intenzity úmrtnosti na vybrané onkologické ochorenia klasifikované ako odvrátiteľné príčiny smrti, identifikáciu priestorových rozdielov, ako aj empirické určenie ich vplyvu na zaostávanie Slovenska z pohľadu celkovej úmrtnosti v rámci EÚ27.

Podakovanie: Príspevok je čiastkovým výstupom projektu APVV-25-0809 Populačné starnutie v prostredí rastúcej neistoty budúceho vývoja jeho hlavných komponent, implikácie pre formovanie rizika chudoby starostlivosti a návrh riešení vo vybraných regiónoch na Slovensku

Biobankovanie na Slovensku: budovanie infraštruktúry na národnej a medzinárodnej úrovni

Romana Záhumenská, Ľubica Kotorová-Slušná, Zuzana Danková

Biobanka pre nádorové a zriedkavé ochorenia, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin

romana.zahumenska@uniba.sk

Moderné biobanky predstavujú strategický pilier biomedicínskeho výskumu a rozvoja personalizovanej medicíny. Ich hlavným poslaním je dlhodobé uchovávanie biologického materiálu a súvisiacich údajov pri dodržaní prísne štandardizovaných postupov odberu, spracovania, skladovania a kontroly kvality. Elimináciou preanalytických vplyvov biobanky zabezpečujú vysokú kvalitu biologického materiálu, podporujú reprodukovateľnosť výsledkov a vytvárajú spoľahlivý základ pre pokročilé molekulárne analýzy. Biobanky sprístupňovaním vysokokvalitných vzoriek a súvisiacich údajov pre výskum urýchľujú transláciu vedeckých poznatkov do klinickej praxe.

Slovensko na rastúci význam biobankovania v biomedicínskom výskume reaguje systematickým budovaním modernej výskumnej infraštruktúry. Lídrom v tejto oblasti sa stala Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzity Komenského v Bratislave (JLF UK), ktorá prostredníctvom národných projektov podporených z európskych štrukturálnych a investičných fondov vybudovala kľúčovú vedecko-výskumnú infraštruktúru Národnej biobanky JLF UK. Tieto aktivity zároveň významne prispeli k integrácii Slovenskej republiky do európskeho výskumného priestoru prostredníctvom členstva v BBMRI-ERIC, najväčšej európskej výskumnej infraštruktúre pre biobankovanie. JLF UK súčasne zabezpečuje činnosť Kancelárie národnej platformy BBMRI.sk.

Národná platforma BBMRI.sk prepája popredné slovenské klinické, akademické a výskumné pracoviská do integrovanej a interoperabilnej siete biobánk. Podporuje harmonizáciu postupov, implementáciu medzinárodných štandardov kvality a efektívny manažment biologických vzoriek a dát na národnej úrovni. Členstvo Slovenska v BBMRI-ERIC umožňuje sprístupnenie metadát o slovenských biologických vzorkách prostredníctvom katalógu BBMRI-ERIC Directory, čím sa výrazne zvyšuje medzinárodná viditeľnosť slovenského výskumu, jeho konkurencieschopnosť a potenciál pre zapájanie sa do medzinárodných výskumných projektov a vedeckých spoluprác.

Podporené výskumnou infraštruktúrou BBMRI.sk, financovanou Ministerstvom školstva, výskumu, vývoja a mládeže Slovenskej republiky.

Komplexné onkologické centrum: prepojenie starostlivosti, vedy a inovácií v prospech pacienta

Mag. Mária Pourová

Národný onkologický ústav, Bratislava, projektový líder CCC

maria.pourova@nou.sk

Budovanie komplexného onkologického centra (Comprehensive Cancer Centre, CCC) predstavuje viac než certifikačné procesy a kvalitu. Ide o systémovú zmenu, ktorej cieľom je prepájať klinickú starostlivosť, výskum, vzdelávanie, inovácie a prevenciu do integrovaného systému orientovaného na potreby pacienta.

CCC Bratislava je spoločná iniciatíva siedmich partnerov – Národného onkologického ústavu, Onkologického ústavu sv. Alžbety, Národného ústavu detských chorôb, Univerzitnej nemocnice Bratislava, Biomedicínskeho centra SAV, Lekárskej fakulty UK a Slovenskej zdravotníckej univerzity. Toto partnerstvo nám zabezpečuje tri základné piliere CCC: excelentnú klinickú starostlivosť, výskum a vzdelávanie.

Prednáška predstaví CCC ako model, ktorý môže meniť spôsob organizácie a poskytovania onkologickej starostlivosti. Integrácia multidisciplinárnej spolupráce, štandardizovaných postupov a klinických ciest, systematického riadenia kvality, dátovej infraštruktúry a spolupráce medzi zdravotníckymi a výskumnými inštitúciami vytvára predpoklady nielen pre kvalitnejšiu a koordinovanejšiu starostlivosť, ale aj pre rozvoj výskumu a inovácií.

CCC je nástroj, ktorý zlepšuje kooperáciu a zdieľanie znalostí, nielen v rámci CCC ale v rámci celého Slovenska, tak aby bola excelentná liečba založená na najnovších poznatkoch dostupná každému pacientovi na Slovensku.

Národný Hub pre Misiu Rakovina: Prepájanie vedy, inovácií, zdravotnej starostlivosti, pacientov a spoločnosti

Soňa Čierniková

Národný onkologický inštitút, Bratislava; Biomedicínske centrum SAV, v. v. i., Bratislava; Nadácia Výskum Rakoviny, Bratislava

sona.ciernikova@noisk.sk

Moderná onkológia sa nezaobíde bez úzkeho prepojenia vedeckého výskumu, klinickej starostlivosti, tvorby zdravotníckych politík a potrieb samotných pacientov a spoločnosti. Projekt ECHoS (Establishing Cancer Mission Hubs: Networks and Synergies) položil základy pre vytvorenie Národných Hubov pre Misiu Rakovina (National Cancer Mission Hub, NCMH) ako dôležitého mechanizmu na podporu implementácie Európskeho plánu boja proti rakovine a EÚ Misie Rakovina na národnej úrovni. Do medzinárodného konzorcia 58 partnerov z 28 krajín sa aktívne zapojilo aj Slovensko prostredníctvom Národného onkologického ústavu/Národného onkologického inštitútu a Nadácie Výskum Rakoviny.

Pre Slovensko predstavuje vybudovanie Národného Hubu pre Misiu Rakovina strategickú príležitosť na vytvorenie národnej platformy, ktorá účinne prepojí výskumné a zdravotnícke inštitúcie, odborníkov, štátnu správu, príslušné ministerstvá, patientske organizácie, ako aj verejný a priemyselný sektor. Prínosom národného hubu by bola systematická koordinácia onkologických aktivít a medzisektorová spolupráca, rýchlejší transfer výskumných poznatkov do klinickej praxe a intenzívnejšia integrácia Slovenska v európskom výskumnom priestore.

Aktívna účasť v projekte ECHoS, vrátane podujatia Knowledge Exchange Programme, podporila zdieľanie národných skúseností, výziev a príkladov dobrej praxe a prispela k príprave stratégií na implementáciu EÚ Misie Rakovina. Na dosiahnuté výsledky nadväzuje projekt ECHoS 2, ktorého cieľom je vytvoriť celoeurópsku sieť (European Network of National Cancer Mission Hubs), ktorá prepojí národné huby naprieč Európou. Táto sieť má za cieľ posilniť cezhraničnú spoluprácu, podporiť spoločné výskumné aktivity, uľahčiť dialóg o politikách a umožniť systematickú výmenu poznatkov medzi zapojenými krajinami. Prepojenie národných hubov umožní vzájomné zdieľanie skúseností a odborných poznatkov, rozvoj nových myšlienok a partnerstiev a posilní spoločný prínos jednotlivých krajín k EÚ Misii Rakovina. Pre Slovensko to predstavuje príležitosť stať sa aktívnou súčasťou vznikajúcej európskej komunity a preniesť slovenské priority, odborné kapacity a potreby pacientov na európsku úroveň.

Zriadenie slovenského Národného hubu pre Misiu Rakovina by tak umožnilo, že hlas a priority slovenskej onkológie, výskumu a klinickej praxe budú zreteľne počuteľné na medzinárodnej úrovni. Výsledkom bude nielen prístup k novým partnerstvám a výskumným grantom, ale predovšetkým koordinovanejšia diagnostika, liečba a vyššia kvalita života onkologických pacientov.

Táto práca bola podporená projektom EchoS, financovaným z EU Horizon Mission Cancer

Sérový TIMP-1 ako potenciálny biomarker metastatického karcinómu pankreasu

Veronika Roškovičová

Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach, Košice

veronika.roskovicova@upjs.sk

Duktálny adenokarcinóm pankreasu (PDAC) patrí medzi najagresívnejšie malignity, charakterizované skorým metastatickým šírením a nepriaznivou prognózou. Spoľahlivé neinvazívne biomarkery odrážajúce metastatický potenciál ochorenia sú stále limitované. Tkanivový inhibítor metaloproteináz-1 (TIMP-1) sa podieľa na remodelácii extracelulárnej matrix a je spájaný s invazivitou a metastázovaním nádorov. Cieľom štúdie bolo zhodnotiť diagnostický a prognostický potenciál sérového a tkanivového TIMP-1 u pacientov s nádormi pankreasu so zvláštnym dôrazom na metastatické ochorenie.

Koncentrácie TIMP-1 boli stanovené metódou ELISA v sére a tkanive pankreasu u 154 pacientov, z toho 108 pacientov s malígnymi nádormi a 46 pacientov s benígnymi léziami pankreasu. Súvislosť koncentrácií TIMP-1 s malignitou, klinickým štádiom a prítomnosťou vzdialených metastáz bola hodnotená pomocou neparametrických štatistických testov a analýzy ROC kriviek.

Koncentrácie TIMP-1 boli signifikantne vyššie pri malígnych v porovnaní s benígnymi léziami pankreasu, a to v tkanive (24,28 vs. 21,62 ng/mL; $p=0,0318$) aj v sére (28,03 vs. 25,52 ng/mL; $p=0,0106$). Sérový TIMP-1 dosiahol vyššiu diskriminačnú schopnosť ako tkanivový TIMP-1 (AUC 0,7955 vs. 0,7447). U pacientov so vzdialenými metastázami boli sérové koncentrácie TIMP-1 signifikantne vyššie ako u pacientov bez metastáz (28,33 vs. 26,53 ng/mL; $p=0,0046$). ROC analýza pre prítomnosť metastáz preukázala AUC 0,7848. Optimálna cut-off hodnota 27,77 ng/mL dosiahla senzitivitu 81,8 % a špecifitu 70,0 %.

Zvýšené sérové koncentrácie TIMP-1 sú signifikantne asociované s malignitou pankreasu a predovšetkým s prítomnosťou vzdialených metastáz. Stanovenie TIMP-1 v sére môže predstavovať jednoduchý neinvazívny nástroj využiteľný pri stratifikácii rizika a identifikácii pacientov s agresívnym alebo metastatickým ochorením. Jeho využitie ako samostatného biomarkera pre včasnú diagnostiku je limitované, perspektívne sa však javí jeho zaradenie do multimarkerových panelov a využitie pri prognostickom hodnotení a individualizácii terapeutického rozhodovania.

Inovatívna terapia nádorov využitím nanoliečiv cielených na folátový receptor FR α

Lucia Kučerová^{1,2}, Natália Udovorková², Adriana Fekiačová², Boris Lukáč¹, Michal Mego¹

¹Jednotka translačného výskumu, II. onkologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného onkologického ústavu, Bratislava; ²Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, v. v. i., Bratislava

lucia.kuceroval@fmed.uniba.sk

Jednotka translačného výskumu (JTV) je špecializované pracovisko II. Onkologickej kliniky Lekárskej fakulty a Národného onkologického ústavu, ktorej poslaním je realizácia translačného výskumu v oblasti onkológie. Jednou z hlavných oblastí výskumného zamerania JTV je hľadanie nových liečebných možností pre pacientov s recidivujúcim, refraktérnym nádorom semenníkov (z angl. recurrent refractory testicular germ cell tumor, rrTGCT).

Súčasná liečba tohto ochorenia je založená na chemoterapii cisplatinou, avšak rrTGCT naďalej predstavuje ochorenie, pre ktoré nie je dostupná účinná cielená liečba napr. konjugátmi protilátky a cytotoxického lieku (z angl. antibody-drug conjugate, ADC). V modelových bunkových líniiach TGCT, vrátane JEG3, JAR, BeWo (choriokarcinóm, ChC) a TCam2 (seminóm, SE), sme identifikovali vysokú expresiu FR α a Trop2, cieľových molekúl pre ADC schválené FDA. V súlade s tým vykazovali tieto línie aj najvyššiu citlivosť na liečbu konjugátom ADC cieleným na FR α (mirvetuximab soravtansine) alebo na Trop2 (sacituzumab govitecan). V našej práci sme taktiež preukázali účinnosť týchto ADC štvrtej generácie v predklinických modeloch rrTGCT a v dvoch kazuistikách. Okrem toho sme predklinicky hodnotili účinnosť špecificky navrhnutého konjugátu protilátky, polyméru a liečiva (z angl. antibody-polymer-drug-conjugate, APDC), ktorý pozostáva z anti-FR α monoklonálnej protilátky (mAb) mirvetuximab (schválenej na liečbu rakoviny vaječníkov) a biokompatibilných kopolymérov konjugovaných s cytotoxickou látkou monometylauristatín E (MMAE) prostredníctvom štiepateľného linkera. Tento inovatívny dizajn APDC umožňuje dosiahnuť výrazne vyšší pomer liečiva k protilátke (tzv. drug-to-antibody ratio, DAR ~23) pri zachovaní úrovne konjugácie porovnateľnej so štandardnými ADC. Zvýšená cytotoxická účinnosť nových nanoliečiv typu APDC u choriokarcinómu – v porovnaní s účinkom štandardného ADC mirvetuximab soravtansine – bola potvrdená aj na xenogénnom modeli pľúcnych metastáz odvodených z buniek JAR u myší. Tieto nanoliečivá typu APDC predstavujú sľubný prístup personalizovanej cielenej chemoterapie pre nádory s nízkou alebo heterogénnou expresiou cieľových molekúl.

Ďakujeme za vynikajúcu technickú pomoc Bc. Lucii Rojíkovej, Ing. Veronike Repaskej a Patrícii Fuleovej. Radi by sme poďakovali všetkým našim kolegom za ich neustále úsilie a zanieťenie pre translačný výskum zameraný na pomoc onkologickým pacientom. Vysoko si ceníme ich odborné konzultácie, spätnú väzbu a kritické pripomienky. Sme vďační všetkým pacientom a ich rodinám za ochotu zapojiť sa do výskumu.

Predkladaná práca bola podporená Agentúrou na podporu výskumu a vývoja (projekty č. APVV-24-0168 a APVV-21-0197), Vedeckou grantovou agentúrou Ministerstva školstva, výskumu, vývoja a mládeže Slovenskej republiky (projekty č. VEGA 1/0071/24, 2/0059/25 a 1/0013/25), Nadáciou na výskum rakoviny a Ligou proti rakovine.

Neskorá toxicita liečby germinatívnych nádorov: od klinických problémov k molekulárnym mechanizmom

Michal Chovanec

II. onkologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného onkologického ústavu, Bratislava

michal.chovanec1@gmail.com

Germinatívne nádory semenníkov sú najlepšie vyliečiteľné malignity mladých mužov. Významný a rastúci počet dlhodobo prežívajúcich pacientov však prináša potrebu systematicky hodnotiť neskorú toxicitu protinádorovej liečby. Chemoterapia na báze cisplatiny a rádioterapia sú spojené so zvýšeným rizikom kardiometabolickej morbidity, ototoxicity, chemoterapiou indukovanej periférnej neuropatie, hypogonadizmu, sexuálnej dysfunkcie, sekundárnych malignít, zhoršenej kvality života a porúch kognitívnych funkcií. Klinický význam jednotlivých komplikácií určuje ich kumulatívna záťaž, vzájomné prekrytie a potenciál zhoršovať zdravotný stav počas desiatok rokov po ukončení kuratívnej liečby.

V našej kohorte dlhodobo prežívajúcich pacientov pretrvávala kognitívna dysfunkcia počas päťročného longitudinálneho sledovania. Kombinácia chemoterapie na báze cisplatiny a rádioterapie bola asociovaná so signifikantne vyššou záťažou kognitívnych porúch v porovnaní s aktívnym sledovaním; vyššia kumulatívna dávka cisplatiny súvisela s nepriaznivejším kognitívnym profilom. Vyššie koncentrácie sCD14, markera monocytovej aktivácie sprostredkovanej lipopolysacharidom, boli asociované s horšou kognitívnou funkciou aj so závažnosťou chemoterapiou indukovanej periférnej neuropatie. Tieto výsledky poukazujú na možný príspevok mikrobiálnej translokácie, systémovej imunitnej aktivácie a neuroinflamácie k neskorej toxicite. Imunofenotypová analýza u 202 preživších ďalej preukázala signifikantné dlhodobé zmeny vybraných populácií periférnych imunitných buniek podľa liečebnej modality a kumulatívnej dávky cisplatiny. Integrácia klinických fenotypov s perzistenciou platiny, imunitnými zmenami a biomarkermi mikrobiálnej translokácie môže podporiť presnejšiu stratifikáciu rizika, individualizované sledovanie a vývoj mechanisticky orientovaných preventívnych intervencií v starostlivosti o dlhodobo prežívajúcich pacientov.

Napriek konzistentným asociáciám tieto výsledky vyžadujú externú validáciu v nezávislých a väčších kohortách s harmonizovaným fenotypovaním neskorej toxicity. Prospektívne štúdie by mali overiť časovú postupnosť medzi liečebnou expozíciou, biologickými markermi a klinickými následkami a identifikovať pacientov s najvyšším rizikom. Až následne bude možné posúdiť klinickú využiteľnosť biomarkerov pri individualizovanom sledovaní a testovať ciele preventívne alebo terapeutické intervencie.

Estrogény a estrogénové receptory ako rizikové faktory karcinómu prostaty

Jana Jurečková

Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Ústav lekárskej biochémie, Martin

jana.jurecekova@uniba.sk

Karcinóm prostaty patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce onkologické ochorenia u mužov na Slovensku. Okrem jednoznačne potvrdenej úlohy androgénov sa čoraz väčšia pozornosť začína venovať aj estrogénom. Presná úloha estrogénov pri vzniku a progresii karcinómu prostaty je komplexná a multifaktoriálna, keďže môže byť sprostredkovaná nielen ich interakciou s estrogénovými receptormi, ale aj priamou genotoxicitou ich metabolitov, epigenetickými zmenami, prípadne indukciou chronického zápalu.

Pri analýze ESR1 génu, ktorý kóduje estrogénový receptor- α (ER- α), bola zistená významná asociácia CC genotypu a C alely rs2234693 polymorfizmu; AG, GG genotypov a G alely rs9340799 polymorfizmu a CC genotypu a C alely rs2077647 polymorfizmu so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu prostaty. Kombinácia rs3798577 polymorfizmu, ktorý nebol individuálne asociovaný s rizikom karcinómu prostaty, s ktorýmkoľvek s ďalších troch analyzovaných polymorfizmov bola spojená s viac ako 3-násobne zvýšeným rizikom vzniku agresívnejších karcinómov s Gleasonovým skóre ≥ 7 . Metyláciu promótorovej oblasti ESR1 génu malo v nádorovom tkanive takmer 56% pacientov. V kontrolnej skupine BHP pacientov bola metylácia zistená len u 5,7% tkanív. Zistili sme tiež významnú asociáciu GG genotypu a G alely rs3020449 polymorfizmu v géne ESR2, ktorý kóduje estrogénový receptor- β (ER- β), s rizikom karcinómu prostaty. Pacienti s GG genotypom mali tiež 2,7-násobne vyššie riziko vzniku agresívnejších karcinómov s Gleasonovým skóre > 7 , ako aj rozvoja nádorov s vyšším patologickým skóre (pT3/pT4). V tkanivách benígnej hyperplázie prostaty sme zaznamenali až 5,47-násobne vyššiu expresiu ESR2 génu ako v malígnych tkanivách. Pozorovali sme tiež významnú asociáciu medzi AA genotypom rs2414096 polymorfizmu CYP19A1 génu kódujúceho aromatázu, kľúčový enzým syntézy estrogénov, so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu prostaty.

Naše výsledky prispievajú k detailnejšiemu pochopeniu komplexných mechanizmov, ktorými môžu estrogény prispievať k vzniku a progresii karcinómu prostaty, ako aj k identifikácii potenciálnych markerov rizika, prognózy, respektíve klinického priebehu karcinómu prostaty.

Táto práca bola podporená projektom VEGA 1/0065/25.

Genetika mení onkológiu: nové možnosti v diagnostike, prevencii a liečbe

Regína Lohajová Behulová, Katarína Závodná

Onkologický ústav svätej Alžbety v Bratislave

regina.behulova@ousa.sk

Genetické testovanie sa stalo neoddeliteľnou súčasťou modernej onkológie. Identifikácia zárodočných a somatických variantov umožňuje presnejšiu stratifikáciu rizika a podporuje výber optimálnej therapeutickej stratégie. Začlenenie genetiky do onkologickej praxe prináša zásadnú zmenu v starostlivosti o pacienta a umožňuje prispôsobiť prevenciu, diagnostiku aj liečbu jeho individuálnym potrebám.

Prezentácia poskytuje systematický prehľad kľúčových oblastí klinickej onkogenetiky. Venuje sa jednotlivým typom genetického testovania a ich klinickým indikáciám, ako aj technológiám sekvenovania novej generácie (NGS) a multigénovým panelom, ktoré zásadne rozšírili diagnostické možnosti. Podrobnejšie približuje najčastejšie dedičné nádorové syndrómy.

Osobitná pozornosť je venovaná prediktívnym biomarkerom, sprievodnej diagnostike a tumor-agnostickému prístupu v cielej liečbe, ktorý presahuje tradičnú histologickú klasifikáciu nádorov. Súčasťou prezentácie sú aj výsledky európskej publikácie Priority European strategies for sustainable access to high-quality genetic counselling in cancer, na ktorej sme sa spoluautorsky podieľali. Delphi konsenzus 77 európskych expertov identifikoval päť prioritných stratégií na zabezpečenie udržateľného a spravodlivého prístupu ku kvalitnému genetickému poradenstvu v onkológii.

Genetické poznatky dnes pomáhajú presnejšie odhadnúť riziko vzniku nádorového ochorenia, spresniť diagnózu a vybrať liečbu podľa individuálnych charakteristík pacienta a jeho nádoru. Ich skutočný prínos však závisí od dostupnosti kvalitného genetického testovania, odborného poradenstva a správnej interpretácie výsledkov. Cieľom je, aby sa tieto možnosti stali prirodzenou a dostupnou súčasťou každodennej onkologickej starostlivosti.

In vivo model metastatického karcinómu prsníka odvodený od pacienta: vývoj a aplikácia vo výskume

Andrea Čumová¹, Lenka Trnková¹, Minh Tuong Tran², Martin Boháč^{2,3,4}, Monika Buríková¹

¹Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, v. v. i., Bratislava; ²2. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava; ³Klinika chirurgickej onkológie NOÚ, Bratislava; ⁴Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

andrea.cumova@savba.sk

Vznik metastáz predstavuje hlavnú príčinu úmrtia pacientiek s karcinómom prsníka a zásadne zhoršuje prognózu ich ochorenia. Lepšie pochopenie mechanizmov metastázovania je kľúčové pre štúdium komplexných procesov nádorovej progresie a vyžaduje si použitie experimentálnych modelov, ktoré čo najvernejšie zachovávajú biologické vlastnosti nádorového tkaniva. Od pacientov odvodené xenograftové (PDX) modely predstavujú významný nástroj na štúdium rastu, metastatického potenciálu a odpovede nádoru na liečbu v podmienkach in vivo.

Cieľom tejto práce bolo vytvorenie a charakterizácia PDX modelov metastatického karcinómu prsníka s potenciálom na štúdium spontánneho metastázovania a využitie pri vývoji nových terapeutických stratégií.

PDX modely boli vytvorené z nádorového tkaniva pacientiek s invazívnym duktálnym karcinómom prsníka (IDC). Fragmenty nádorového tkaniva boli ortotopicky implantované imunodeficientným myšiam kmeňa NOD SCID gamma (NSG). Po dosiahnutí objemu približne 1 000 mm³ bol primárny nádor chirurgicky resekovaný s cieľom simulovať odstránenie primárneho nádoru a následne sledovať spontánny vznik metastáz.

Podarilo sa vytvoriť tri stabilné a transplantovateľné PDX modely, pričom v jednom z nich sa po chirurgickej resekcii primárneho nádoru spontánne vyvinuli pľúcne metastázy. Tento metastatický fenotyp stabilne pretrvával aj počas ďalších in vivo pasáží. Napriek úspešnému engraftmentu boli medzi pôvodným nádorom pacientky a následnými pasážami príslušného PDX modelu pozorované rozdiely v imunohistochemickom profile, poukazujúce na možné zmeny fenotypu počas adaptácie nádoru na myšie hostiteľské mikroprostredie.

Výsledky poukazujú na potenciál PDX modelov pri štúdiu metastatických procesov, zároveň však zdôrazňujú potrebu ich dôkladnej validácie a kritického hodnotenia zachovania molekulárnych a fenotypových charakteristík pôvodného nádoru počas jednotlivých pasáží.

Táto práca bola podporená grantom VEGA 2/0067/22, finančnou podporou č. 650092025 od Nadácie SPP a podporou z Operačného programu Integrovaná infraštruktúra v rámci projektu „Integratívna stratégia vývoja personalizovanej medicíny vybraných malígnych nádorov a jej vplyv na kvalitu života“ (IMTS: 313011V446), spolufinancovaného z Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Subjektívne vnímané zmeny v kognitívnych funkciách u onkologických pacientov

Matúš Adamkovič

Spoločenskovedný ústav, Centrum spoločenských a psychologických vied SAV, v. v. i., Košice

matho.adamkovic@gmail.com

Zmeny v kogníciách sú častou, no nie vždy dostatočne reflektovanou súčasťou skúsenosti onkologických pacientov a pacientiek. Ako sú však tieto zmeny vnímané a ako navzájom súvisia? Vzorka N = 566 osôb s rôznymi onkologickými diagnózami bola administrovaná dotazníková batéria zameraná na ich subjektívne prežívanie zmien vo vnímaní, pozornosti, pamäti, priestorovej orientácii, rozhodovaní a verbálnom prejave. Prostredníctvom sieťovej analýzy sme modelovali vzájomné prepojenia týchto zmien. Najcentrálnejšie postavenie v sieti mali ťažkosti v priestorovom vnímaní, zameraní pozornosti a riešení problémov. Štruktúra kognitívnych ťažkostí zároveň súvisela s chemoterapiou, relapsom ochorenia, prežívanou bolesťou a smútkom. Výpovede pacientov a pacientiek poukazujú aj na praktické dôsledky kognitívnych zmien a bariéry pri vyhľadávaní odbornej pomoci. Tieto výsledky zdôrazňujú potrebu vnímať kognitívne fungovanie ako komplexnú súčasť podpornej onkologickej starostlivosti.

Priamy vplyv mozgu na nádorové mikroprostredie prostredníctvom periférnych nervov

Filip Blaško^{1,2}, Ľubica Horváthová², Ľuba Hunáková³, Lucia Krivošíková⁴, Monika Buríková⁵, Božena Smolková⁵, Sára Durdiaková⁶, Benjamin Špánik⁶, Michal Mego⁶, Pavel Babál⁴, Boris Mravec^{1,2}

¹Fyziologický ústav, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave; ²Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, v.v.i.; ³Imunologický ústav, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave; ⁴Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave; ⁵Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, v.v.i.; ⁶II. onkologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Národného onkologického ústavu, Bratislava
filip.blasko@fmed.uniba.sk

Mikroprostredie nádorov lokalizovaných mimo nervového systému, je inervované v závislosti od lokalizácie sympatikovými, parasympatikovými a senzitívnymi periférnymi nervovými vláknami, ktoré zabezpečujú priame prepojenie medzi mozgom a tkanivom nádoru. Takéto prepojenie umožňuje nervovému systému (t.j. rozličným psychosociálnym faktorom), priamo ovplyvňovať procesy spojené so vznikom, progresiou a metastatickým šírením rôznych typov nádorov. Intratumorálne nervové vlákna, prostredníctvom uvoľňovania neurotransmiterov a neuromodulátorov alebo tvorby pseudo-synaptických kontaktov s nádorovými bunkami, modulujú proliferáciu, migráciu a apoptózu nádorových buniek, neoangiogézu a funkcie imunitných buniek. Kým v prípade sympatikových nervových vlákien, spojených s aktiváciou mechanizmov neuroendokrinnej stresovej reakcie v organizme, bol preukázaný takmer univerzálne ich stimulačný vplyv na progresiu nádorov, tak údaje o vplyve parasympatikových a senzitívnych vlákien nie sú úplne jednoznačné a vykazujú väčšiu mieru variability naprieč nádorovými diagnózami. Významným je fakt, že komunikácia medzi nervovým systémom a nádorovým mikroprostredím je obojsmerná, pričom nádorové bunky produkciou a uvoľňovaním neurotrofných faktorov, molekúl navigujúcich axóny a exozómov stimulujú vrastanie okolitých nervových vlákien do tkaniva nádoru (neoaxonogézu), čím sa ešte viac zosilňuje vplyv nervového systému na nádory. Z tohto dôvodu je v súčasnosti nádorová inervácia považovaná za významnú modulačnú charakteristiku nádorového mikroprostredia, ktorej zvýšená denzita je spojená prevažne so stimuláciou viacerých charakteristík nádorových chorôb. Posúdenie inervácie nádorov sa preto javí ako nový klinicko-patologický marker prognózy nádorovej choroby. Tieto výsledky navyše podporujú aj zistenia, že využívanie prístupov obmedzujúcich vplyv nervových vlákien na nádory (napr. denervácia, podávanie antagonistov receptorov pre neurotransmitery, lokálnych anestetík, protilátok proti neurotrofným faktorom, psychoterapia, biofeedback variability srdcovej frekvencie) môžu inhibovať progresiu nádoru, zvýšiť efektivitu podávanej terapie, a tiež zvýšiť kvalitu života onkologických pacientov. Napriek veľkému terapeutickému potenciálu, viaceré limitácie spojené s využívaním týchto prístupov (napr. narušenie fyziologických funkcií zdravého tkaniva a nervového systému, problematická priama aplikácia do tkaniva nádoru, účinky závislé od dávky, typu nádoru, štádia nádoru, trvania liečby a začiatku liečby) výrazne obmedzujú možnosť ich širšej aplikácie v klinickej praxi. Preto bude potrebný ďalší výskum, ktorý prinesie vhodné spôsoby aplikácie a zhodnotenie účinnosti daného prístupu u konkrétneho pacienta.

Mozog, stress a rakovina: od neurobiologického výskumu ku komplexnej starostlivosti o pacienta

Boris Mravec

Fyziologický ústav, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave; Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, v. v

boris.mravec@fmed.uniba.sk

Prepojenie neurovedného a onkologického výskumu prinieslo nové poznatky o mechanizmoch, prostredníctvom ktorých môže mozog ovplyvňovať vznik a progresiu nádorových chorôb. Neurobiologický výskum nádorových chorôb tak postupne objasňuje biologické dráhy, ktoré prepájajú psychiku, stresovú reakciu organizmu a nádorový proces. Na základe týchto poznatkov bol vytvorený protokol Synergy, ktorého cieľom je komplexne podporiť liečbu nádorovej choroby prostredníctvom znižovania nepriaznivého vplyvu chronického stresu a stresovej reakcie organizmu na nádorový proces. Protokol kombinuje viacero metód, ktoré sa navzájom dopĺňajú a ktorých účinky sa môžu vzájomne podporovať. V rámci prednášky budú predstavené vedecké východiská protokolu, jednotlivé zložky jeho aktuálnej verzie, ako aj prvé skúsenosti s jeho využitím.

Autonómne a psychoneuroimunologické dráhy spájajúce stres, zápal a prežívanie bez ochorenia pri karcinóme močového mechúra

Ľuba Hunáková¹, Iveta Mikolášková¹, Milan Zvarík², Vladimíra Ďurmanová¹, Magda Suchánková¹, Boris Kollárik³, Patrik Palacka⁴, Yori Gidron⁵

¹Inštitút imunológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, ²Katedra jadrovej fyziky a biofyziky, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Univerzita Komenského, Bratislava, ³Klinika urológie, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda a Urologická klinika; Nemocnica Bory, Bratislava, ⁴II. onkologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Národný onkologický ústav, Bratislava, ⁵Katedra ošetrovateľstva, Fakulta sociálneho zabezpečenia a zdravotníckych vied, Univerzita v Haife, Izrael

luba.hunakova@fmed.uniba.sk

Chronický stres a s ním spojená autonómna dysregulácia preukázateľne podporujú progresiu onkologických ochorení, no ich vplyv na priebeh karcinómu močového mechúra (KMM) zostáva málo preskúmaný.

Táto prospektívna štúdia (N = 161; 73 pacientov s KMM, 88 zdravých kontrol) prináša neurobiologické poznatky o fungovaní osi stres-imunita-rakovina v klinickej praxi. Fyziologické merania odhalili u pacientov s KMM oslabenie parasimpatikovej modulácie (, nízke SDNN, PNS index) a zvýšený sympatikový tonus (vyššia elektrodermálna aktivita a stresový index). Tento stav bol sprevádzaný prozápalovým a imunosupresívnym profilom (zvýšené IL-6, TGF- β , NLR, pomer TREM-1/TREM-2). Zaujímavým zistením bolo, že vysoká variabilita srdcovej frekvencie (SDNN $\geq$ 20 ms) moderovala (tlmila) prozápalové účinky kortizolu a vnímaného stresu. Dlhšie prežívanie bez ochorenia (DFS) bolo spojené s vyššou sociálnou oporou a zníženou hladinou sHLA-G v sére. V exploratívnych analýzach dĺžky prežívania u podskupiny pacientov s dokumentovanou recidívou (n = 26) bola pozorovaná aj pozitívna asociácia s parametrom autonómnej adaptability (TINN), avšak tento nález je nefinálny a vyžaduje potvrdenie na celej kohorte.

Výsledky poskytujú biologické argumenty pre integratívny prístup v onkológii. Ukazujú, že nefarmakologické intervencie zamerané na posilnenie vagového tonusu a sociálnej opory (napr. HRV-biofeedback, dychové cvičenia, psychologická podpora) by mohli potláčať systémový zápal a potenciálne prispieť ku zlepšeniu kvality života a klinického priebehu choroby.

Táto práca bola podporená Agentúrou na podporu výskumu a vývoja (APVV) v rámci projektu APVV-22-0231.

Rovnosť v boji proti rakovine: Prečo nesmieme prehliadať ľudí s mentálnym znevýhodnením

Terézia Šimková

Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach

terezia.simkova@upjs.sk

Aj napriek výraznému predĺženiu očakávanej dĺžky života ľudí s mentálnym a vývojovým znevýhodnením pretrvávajú významné systémové nedostatky v oblasti onkologickej prevencie, skríningu, diagnostiky a liečby. Jedná sa často o závažné a prehliadané nerovnosti v onkologickej starostlivosti. Výsledky európskej iniciatívy CUPID poukazujú na nedostatočné zohľadnenie potrieb ľudí s mentálnym a vývojovým postihnutím v národných onkologických stratégiách a skrínigových politikách vo väčšine zo 47 sledovaných európskych krajín. Táto absencia sa premieta do výrazne nižšej účasti na skríningu rakoviny prsníka, krčka maternice a kolorektálneho karcinómu, pričom významnú úlohu zohrávajú nedostatočne prispôsobené služby a bariéry v prístupe k zdravotnej starostlivosti. Špecifický profil onkologických ochorení v tejto populácii, vrátane vyššieho výskytu nádorov močovopohlavného systému a nádorov neznámeho pôvodu, spolu s častejšou diagnostikou v pokročilých štádiách, ďalej zvyšuje riziko nepriaznivých výsledkov. Dôkazy zároveň poukazujú na obmedzenejší prístup k štandardným liečebným postupom a celkovo nižšiu úroveň poskytovanej onkologickej starostlivosti. Výsledkom sú horšie klinické výsledky, vyššia úmrtnosť a predčasné úmrtia, ktorým by bolo možné v mnohých prípadoch predísť. Príspevok preto zdôrazňuje potrebu explicitného začlenenia tejto populácie do onkologických politík, systematického odstraňovania bariér a zavedenia primeraných úprav v klinickej praxi s cieľom zabezpečiť rovný prístup k prevencii, skríningu, diagnostike a liečbe onkologických ochorení ako základného práva na zdravotnú starostlivosť.

Príspevok vznikol vďaka spolupráci pri riešení CUPID COST Action (CA21123). Príspevok vznikol vďaka podpore VEGA /1/0648/25), KEGA (016UPJŠ-4/202) a APVV (APVV-23-0354).