

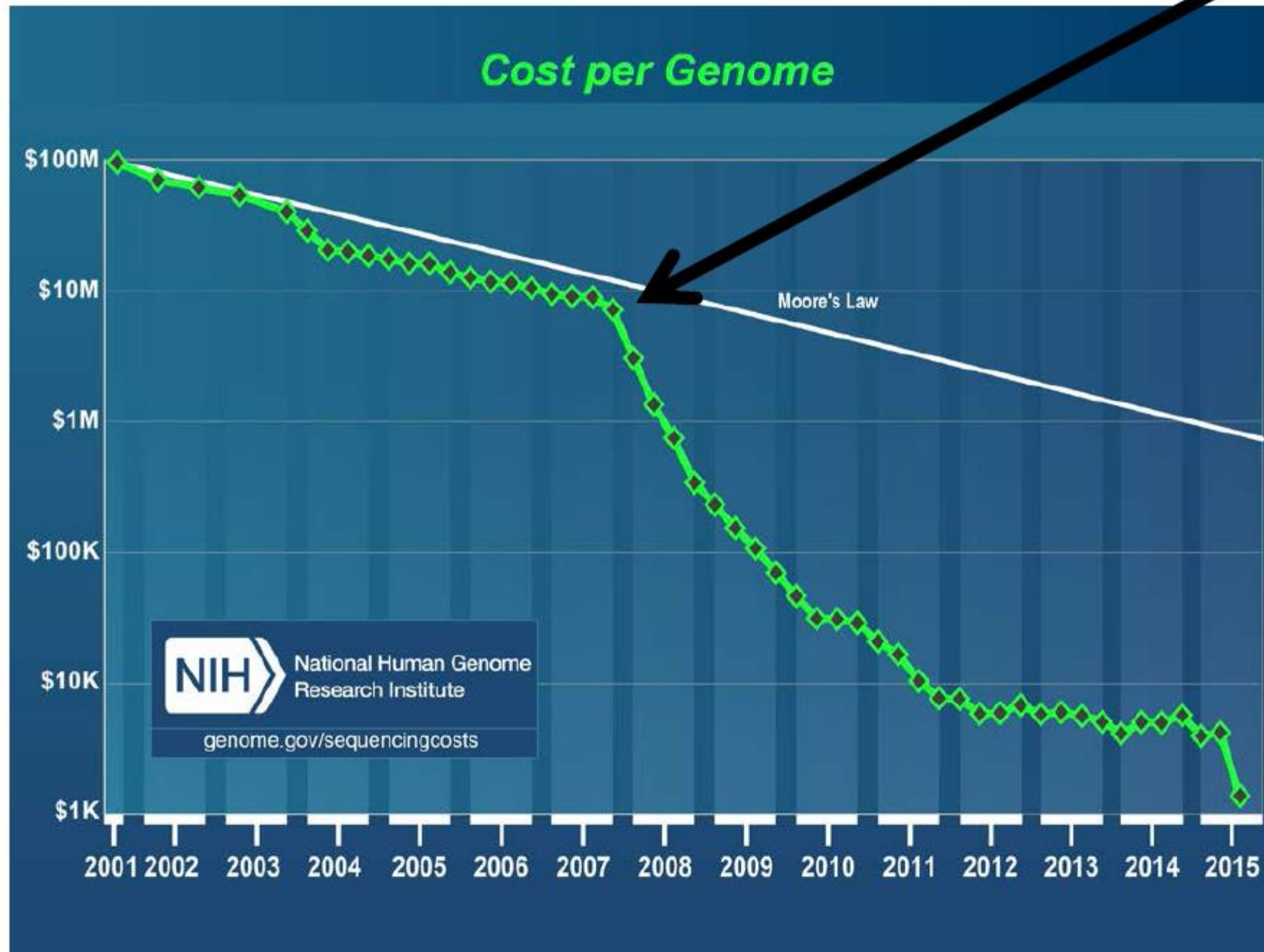
„Next generation sequencing“ v onkologii

Doc. MUDr. Mgr. Marek Mraz, PhD

IHOK FN Brno and CEITEC MU

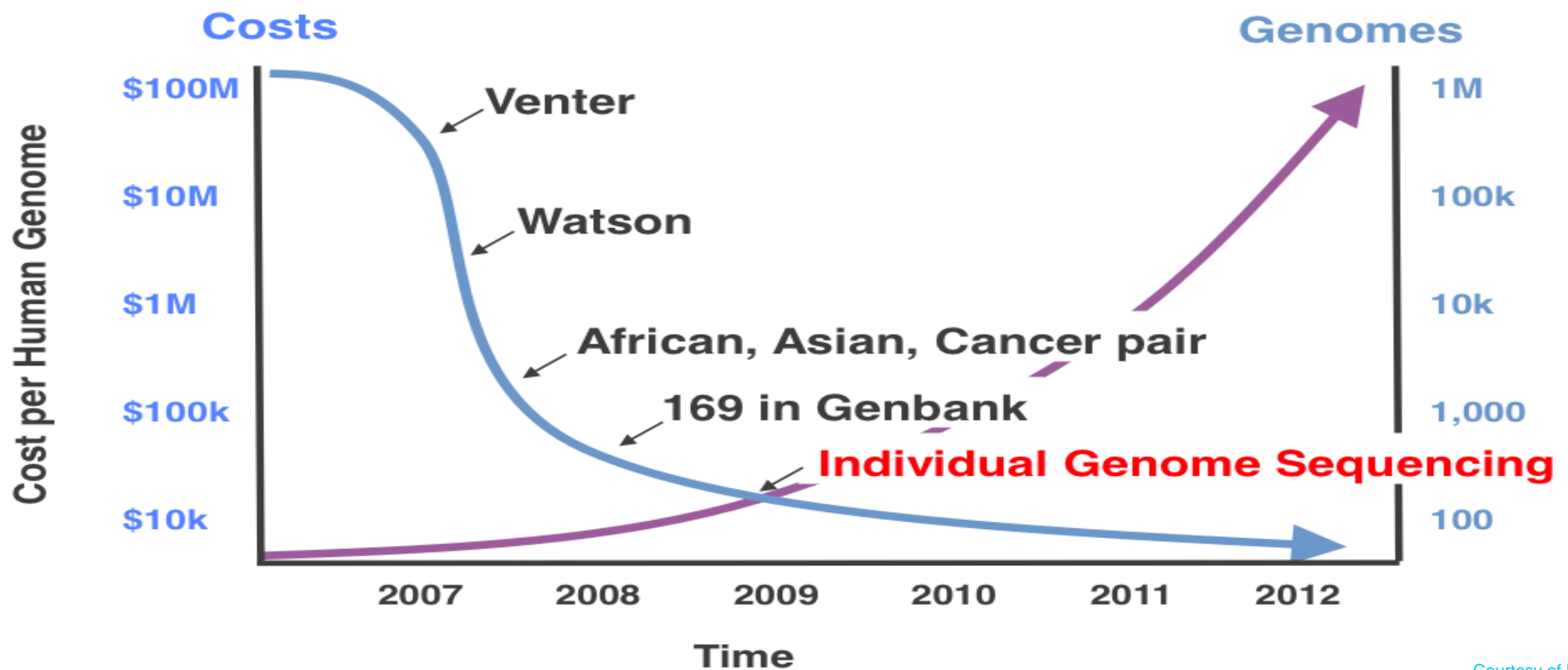
Next Generation Sequencing (NGS)

zavedení NGS



QUICKER, SMALLER, CHEAPER

Genome sequenced (publication year)	HGP (2003)	Venter (2007)	Watson (2008)	Current (2015)
Time taken (start to finish)	13 years	4 years	4.5 months	~1 days
Number of scientists listed as authors	> 2,800	31	27	
Cost of sequencing (start to finish)	\$2.7 billion	\$100 million	< \$1.5 million	~\$1000
Coverage	8-10 ×	7.5 ×	7.4 ×	30-50X
Number of institutes involved	16	5	2	
Number of countries involved	6	3	1	



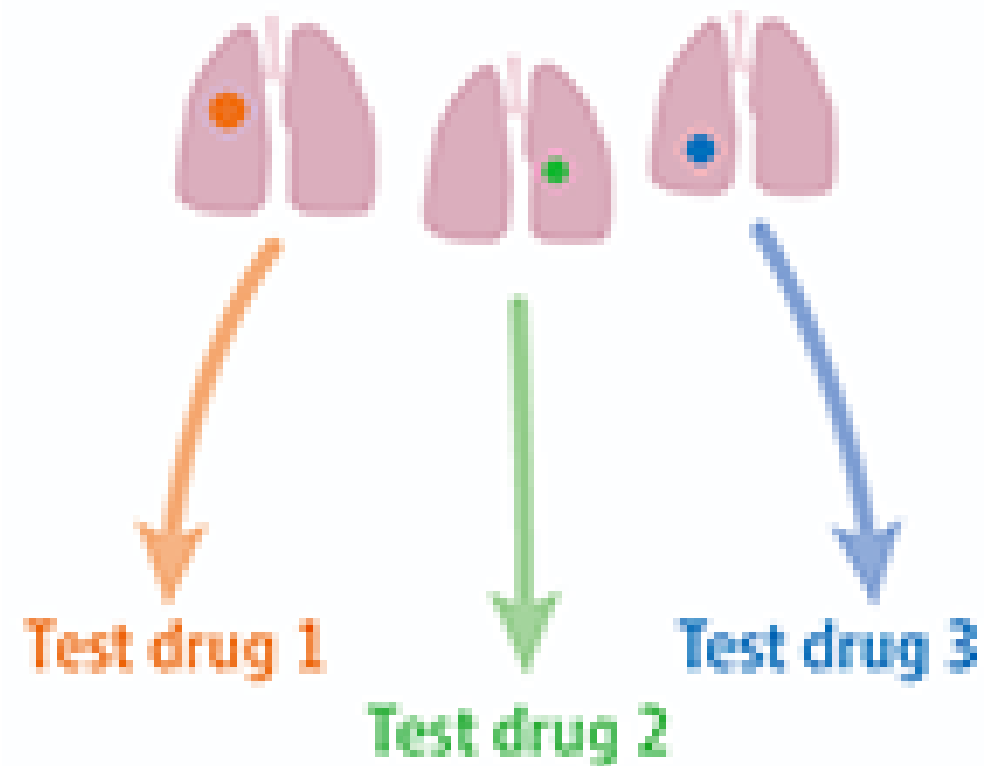
DŮLEŽITÉ!!!

Novel precision medicine trial designs

Umbrella trial

1 type of cancer

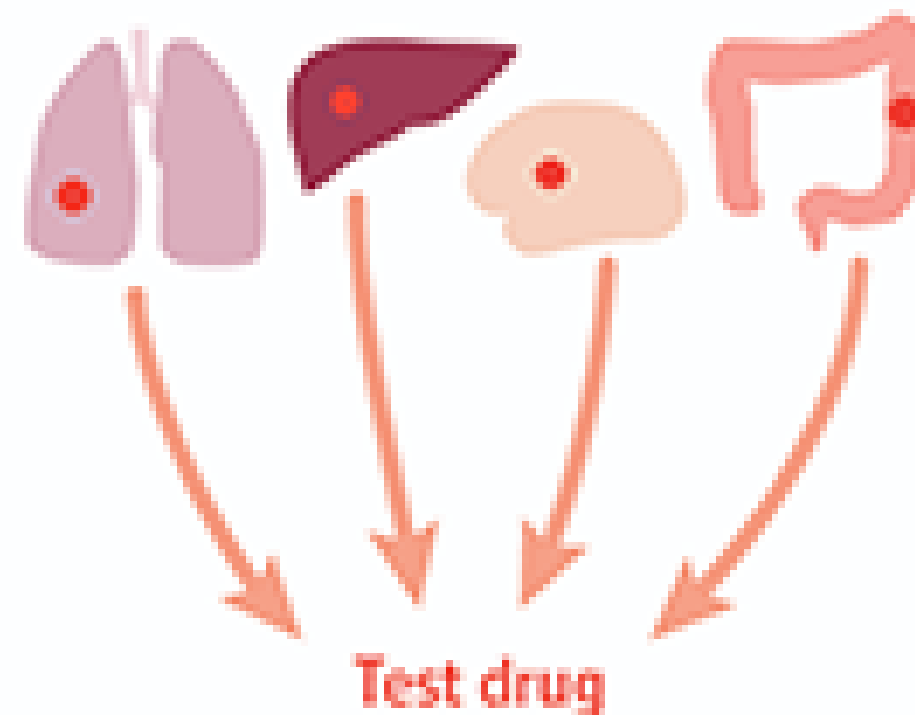
Different genetic mutations (●●●)



Basket trial

Multiple types of cancer

1 common genetic mutation (●)



JAMA Oncology: doi:10.1001/jamaoncol.2016.5299

Meta Analýza 32,149 pacientů Z Fáze II klin. studií

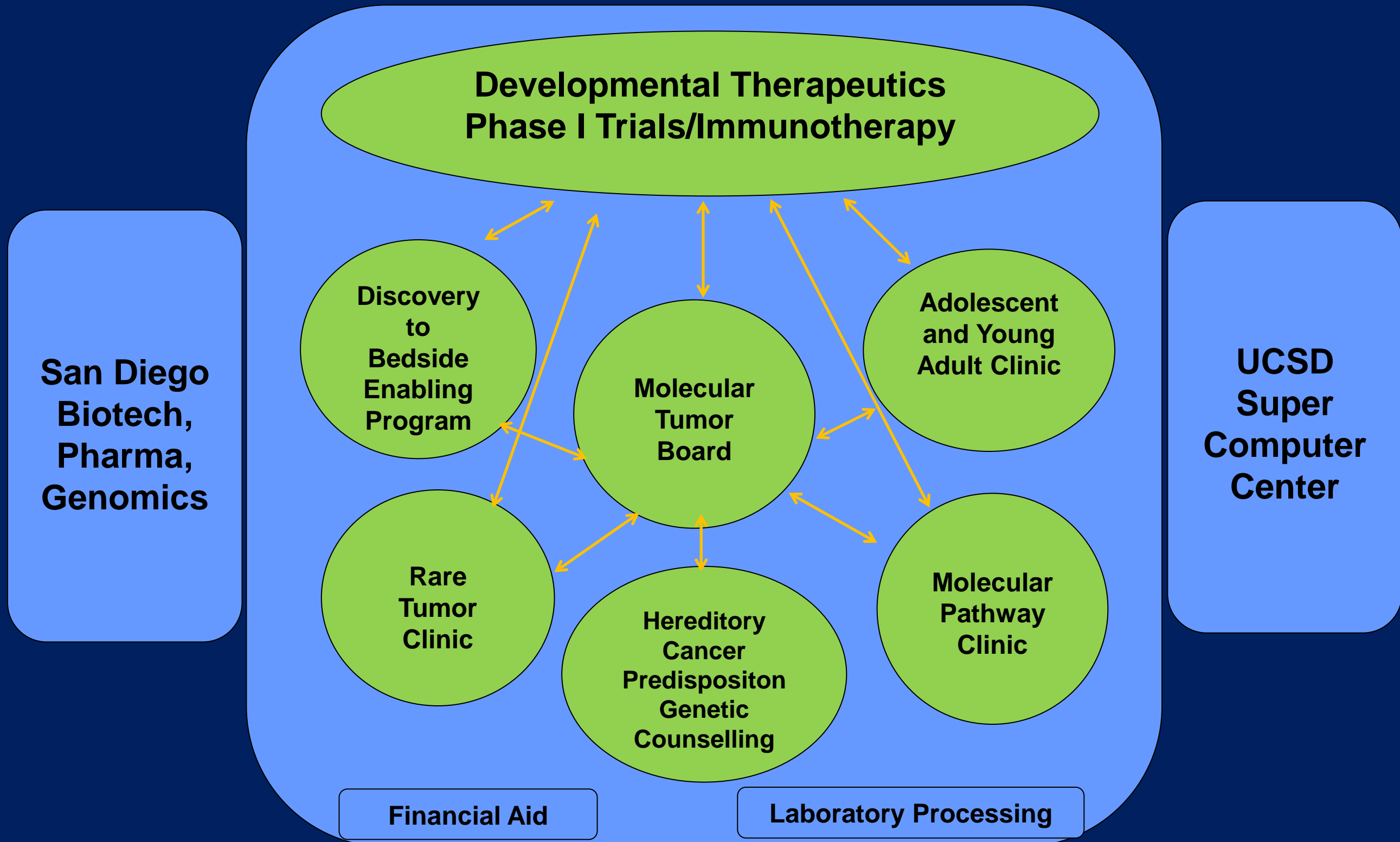
ARMS type	POOLED Analysis			Meta-analysis		
	R Rate (%)	PFS (Mos)	OS (Mos)	RR (%)	PFS (Mos)	OS (Mos)
Non-personalized targeted	4	2.6	8.7	7.5	2.5	8.3
Cytotoxic	12	3.3	9.4	16.1	3.3	9.3
Personalized targeted	30	6.9	15.9	31.3	6.1	13.7

Horší odpověď



Lepší odpověď

Center for Personalized Cancer Therapy at Moores Cancer Center



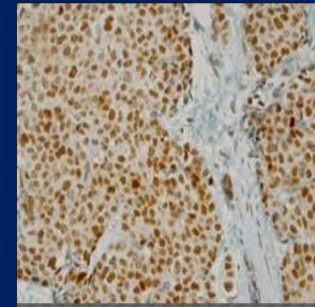
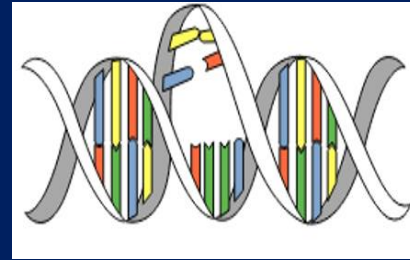
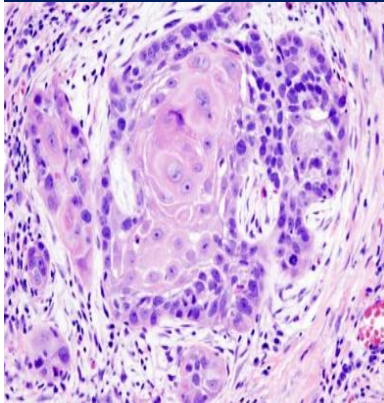
UCSD, Salk, Scripps, Sanford-Burnham

Molecular Tumor Board

- Multidisciplinární diskuze
- Molekulární profilování (clinical-grade) (N ~ 8000)
- Cílená léčba



komprehensivní profilování



PREDICT/ IPREDICT Clinical Trial

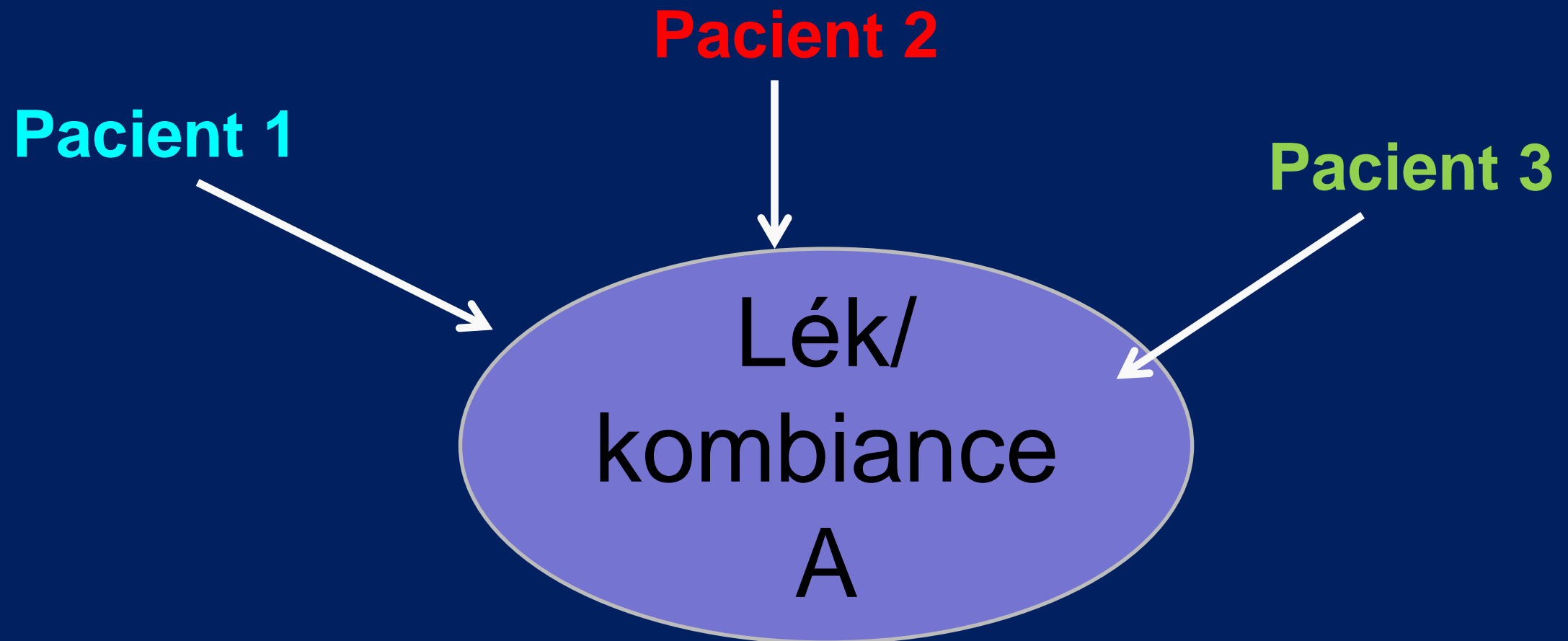
Tumor

Comprehensive molecular profiling:

- Next-Generation DNA Sequencing
- Protein analysis
- Immune signature analysis
- Liquid biopsy (cancer DNA detection from blood)

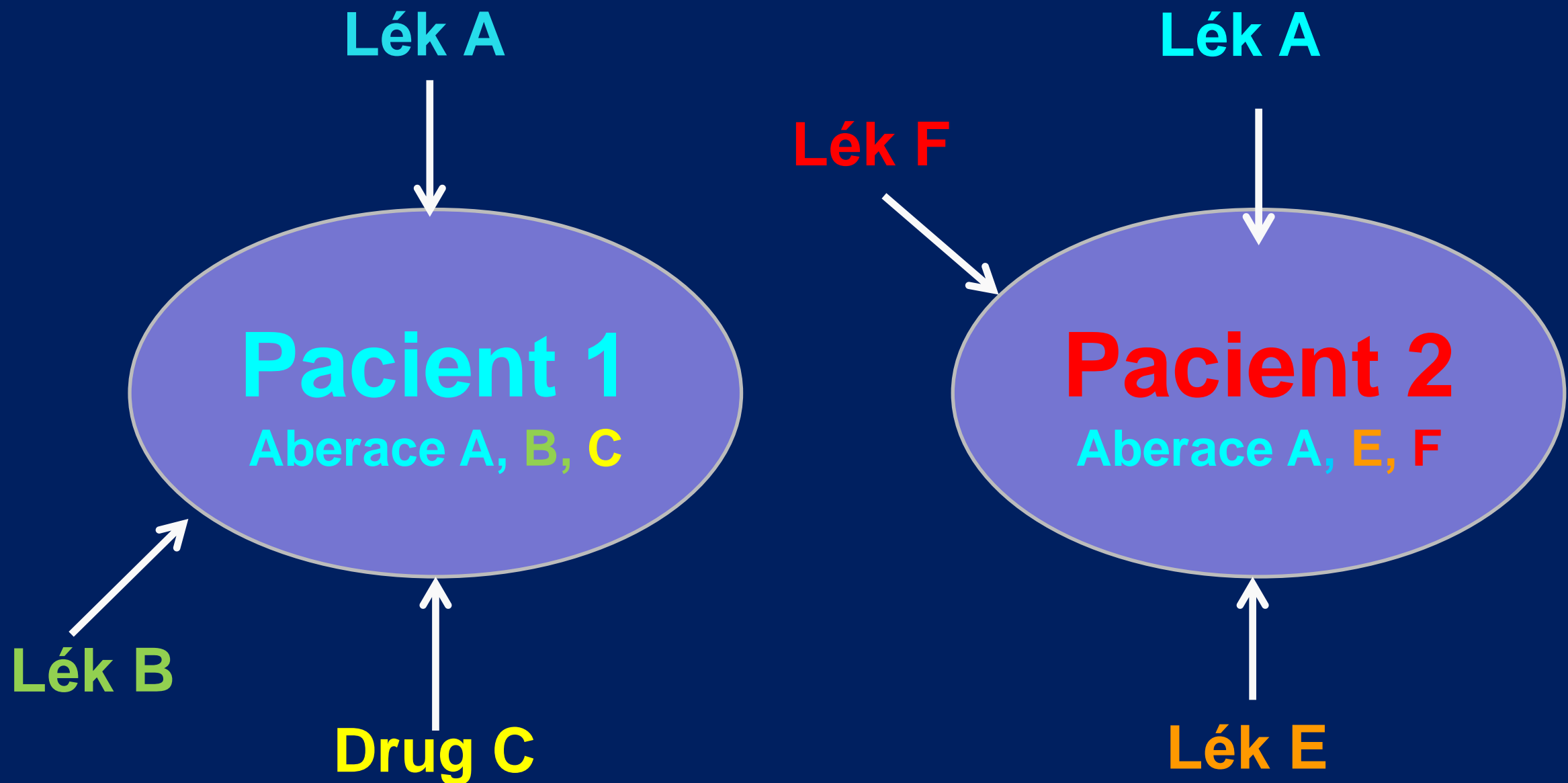
**“MATCH” the therapy based on the profiling.
Personalized/Precision Medicine approach.**

Lék-Centrická studie (Tradiční)



Strategie: Najít sdílenou vlastnost mezi pacienty (např. druh nádoru nebo mol. aberaci) a všem dát stejnou léčbu

Pacient-Centrické studie (N=jeden)

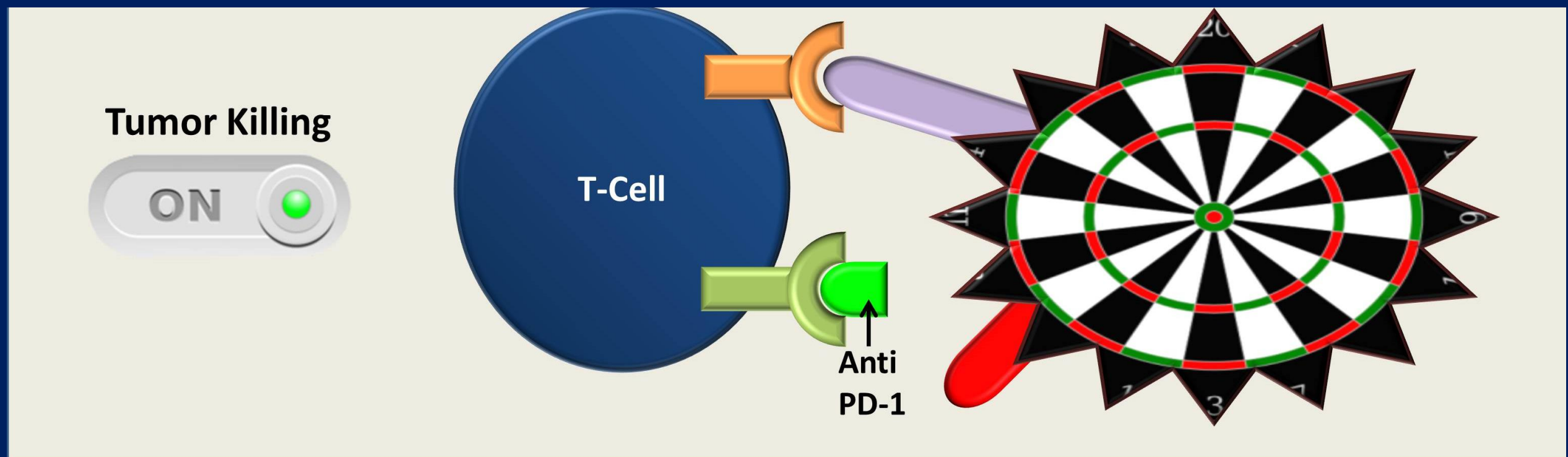
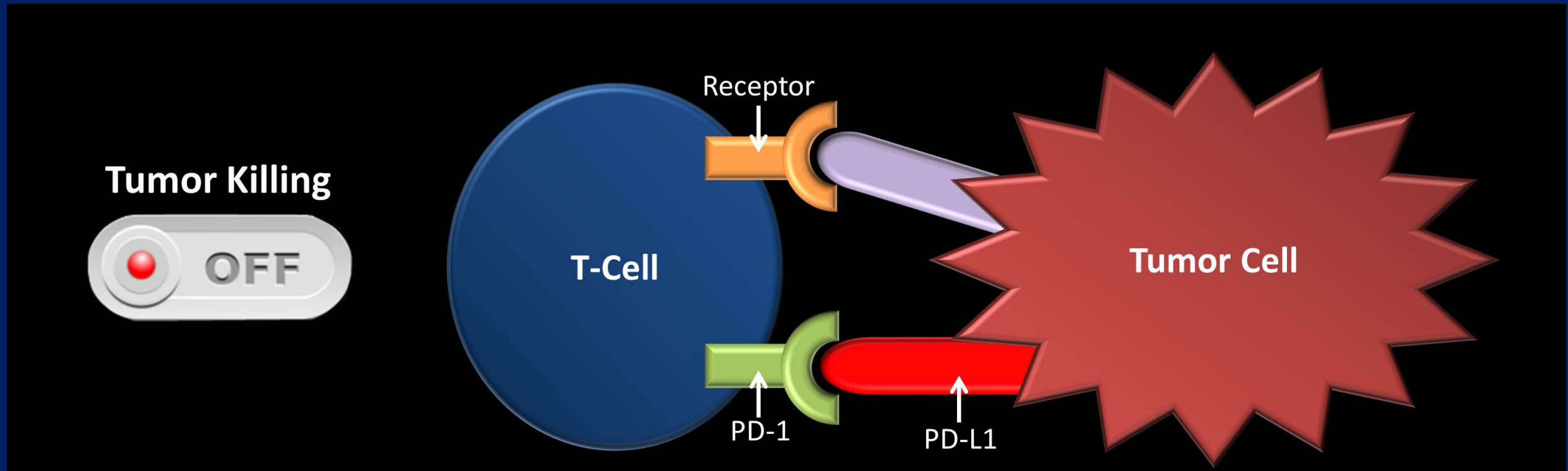


Strategie: Molekulární párování každého pacienta s kombinací léčiv

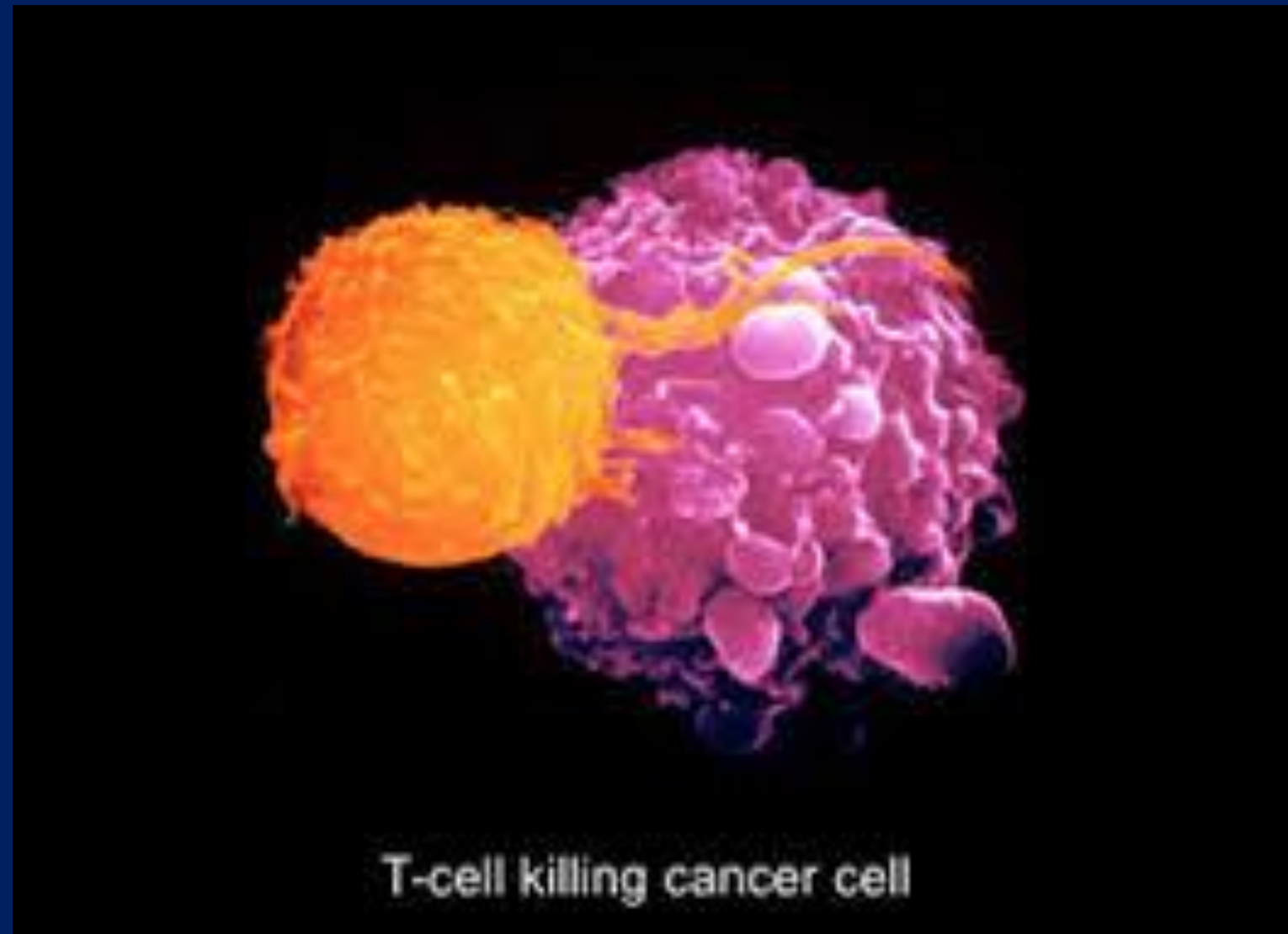
Liquid biopsie

- Časná detekce rezistence
- Časná detekce odpovědi
- Predikce odpovědi na immunoterapii

Checkpoint inhibitory



„Boj“ rovného s rovným



Spojení mezi genomikou a immuno terapií

Mutanomem-cílená Immunotherapie

Čím více mutovaný nádor tím lepší odpověď na immunoterapii

- 4% odpovědí u nádorů s málo mutacemi
- 26% odpovědí u nádorů se středně mutacemi
- 45% odpovědí u nádorů s hodně mutacemi
- 67% odpovědí u nádorů s opravdu hodně mutacemi

THANK YOU
for your attention

Marek Mraz
CEITEC MU and FN Brno
Marek.mraz@email.cz