

# Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

## Early changes of peripheral circulating immune subsets induced by PD-1 inhibitors in patients with advanced malignant melanoma and non-small cell lung cancer

Borilova S, Grell P, Selingerova I et al.

*BMC Cancer* 2024 Dec; 24(1): 1590. doi: 10.1186/s12885-024-13351-x.



Inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi (ICI), včetně těch cílených na PD-1, se v současné době používají u širokého spektra nádorů, ale pouze 20–40 % pacientů z nich má klinický prospěch. Cílem studie bylo najít na základě analýzy periferní krve prediktivní biomarkery úspěšnosti léčby ICI.

U 41 pacientů s pokročilým maligním melanomem (MM) a nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) léčených inhibitory PD-1 byly pomocí průtokové cytometrie analyzovány podskupiny imunitních buněk z periferní krve před zahájením léčby a před podáním její druhé dávky. Hodnoceny byly diferenciální rozpočet leukocytů, celkový počet T-lymfocytů a jejich subpopulací, B-lymfocyty a myeloidní supresorové buňky (myeloid derived suppressor cells – MDSC). Podrobně byly analyzovány CD4<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> T-lymfocyty podle funkčních subtypů, jako jsou centrální paměťové T-lymfocyty (TCM), efektorové paměťové T-lymfocyty (TEM) a naivní T-lymfocyty (TN). Byl hodnocen také prediktivní význam koexprese CD28 a ICOS (inducible co-stimulator) / CD278 na T-lymfocytech.

Pacienti, kteří při léčbě ICI dosáhli kontroly onemocnění, měli významně nižší výchozí podíl CD4<sup>+</sup> TEM ( $p = 0,013$ ) a měli tendenci k vyššímu výchozímu zastoupení CD4<sup>+</sup> TCM ( $p = 0,059$ ). S kontrolou onemocnění bylo spojeno zvýšení počtu regulačních T-lymfocytů Treg ( $p = 0,012$ ) a zvýšení proporce CD4<sup>+</sup> TN ( $p = 0,008$ ) a CD28<sup>+</sup> ICOS<sup>–</sup> T-lymfocytů ( $p = 0,012$ ) vyvolané léčbou ICI. Významně delší přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS) vykazovali pacienti s vysokým výchozím podílem CD4<sup>+</sup> TCM a s nízkým výchozím podílem CD4<sup>+</sup> TEM ( $p = 0,011$ ; poměr rizik (HR) 2,6 a  $p < 0,001$ ; HR 0,23). Uvedení pacienti dosáhli i delší doby celkového přežití (overall survival – OS) ( $p = 0,002$ ; HR 3,75 a  $p < 0,001$ ; HR 0,15).

Po zahájení léčby ICI byl vysoký podíl CD28<sup>+</sup> ICOS<sup>–</sup> T-lymfocytů před podáním druhé dávky významně spojen s delším PFS ( $p = 0,017$ ; HR 2,51) a OS ( $p = 0,030$ ; HR 2,69). Také vysoký počet Treg po dvou týdnech léčby ICI byl spojen s významným prodloužením PFS ( $p = 0,016$ ; HR 2,33).

Uvedená zjištění naznačují, že výchozí hodnoty CD4<sup>+</sup> TEM a CD4<sup>+</sup> TCM a paradoxně také časně zvýšení počtu Treg vyvolané inhibitory PD-1 a podílu CD28<sup>+</sup> ICOS<sup>–</sup> T-lymfocytů mohou být užitečnými prediktory léčebné odpovědi u pacientů s některými typy maligních onemocnění.

## Search for germline gene variants in colorectal cancer families presenting with multiple primary colorectal cancers

Försti A, Ambrozkiwicz F, Marciniak M et al.

*Int J Cancer* 2024. [in press]. doi: 10.1002/ijc.35283.



Duplicitní výskyt primárního kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) signalizuje vysoké riziko výskytu CRC v rodině. S cílem identifikace nových genů stojících za náchylností k CRC autoři provedli DNA sekvenování zárodečných mutací u devíti osob s duplicitním primárním CRC a rodinnou anamnézou CRC. Nalezené genetické varianty byly bioinformaticky zpracovány včetně filtrování s prioritizací, síťové analýzy z databáze protein-proteinových interakcí STRING a signálních drah. Kritéria filtrování splnilo celkem 150 missense variant, 19 stop-gain variant, 22 frameshift variant a 13 kanonických splice site variant genů. Analýza STRING vedle genů *CDK18*, *ENDOV*, *ZW10* a známých opravných genů identifikovala hlavní cluster 20 proteinů pro opravu DNA/regulaci buněčného cyklu souvisejících s geny *CHEK2*, *EXO1*, *FAAP24*, *FANCI*, *MCPH1*, *POLL*, *PRC1*, *RECQL*, *RECQL5*, *RRM2*, *SHCBP1*, *SMC2* a *XRCC1*. Další síťová analýza STRING odhalila geny extracelulární matrix a geny signalizace TGFβ.

Z devíti pacientů s provedenou celoexomovou sekvenací byly u osmi zastoupeny alespoň dvě kandidátní varianty genů pro opravu DNA/regulaci buněčného cyklu/signalizaci TGFβ. I když počet vyšetřených rodin byl příliš malý na to, aby poskytl důkazy o jednotlivých variantách, přítomnost více škodlivých variant v těchto rodinách vzhledem ke známé roli genů pro opravu DNA/regulaci buněčného cyklu naznačuje pravděpodobně jejich společné přispění k familiárnímu výskytu CRC.

## Clusterin deficiency promotes cellular senescence in human astrocytes

Sultana P, Honc O, Hodny Z et al.

*Mol Neurobiol* 2024. [in press]. doi: 10.1007/s12035-024-04650-2.



Glykoprotein klusterin (CLU) se podílí na proliferaci buněk a opravě poškození DNA a je vysoce exprimován v nádorových buňkách. Autoři se zaměřili na zkoumání účinků dysregulace CLU na dvě buněčné linie lidských astrocytů – astrocytomových buněk CCF-STTG1 a imortalizovaných normálních lidských astrocytů SV-40. Bylo pozorováno, že potlačení exprese CLU pomocí RNA interference inhibuje proliferaci buněk, spouští reakci na poškození DNA a vede u obou testovaných typů buněk k buněčné senescenci.

Pro hlubší poznání základního mechanismu těchto změn autoři měřili reaktivní formy kyslíku, hodnotili mitochondriální funkci a stanovovali vybrané markery sekrečního fenotypu spojeného se senescencí. Výsledky naznačují, že nedostatek CLU vyvolává buněčnou senescenci zprostředkovanou oxidačním stresem, která je spojena s výraznými změnami mitochondriálního membránového potenciálu, mitochondriální hmoty a úrovně exprese OXPHOS komplexu I, II, III a IV, což svědčí o mitochondriální dysfunkci. To poukazuje na důležitou roli CLU v udržování buněčného cyklu v astrocytech a na základě těchto zjištění lze dovést, že zacílení na CLU by mohlo být potenciálním terapeutickým přístupem v léčbě gliomů.