

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

Reliable detection of CNS lymphoma-derived circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid using multi-biomarker NGS profiling: insights from a real-world study

Navrkalova V, Mareckova A, Hricko S et al.

[online]. Available from: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-025-00777-z>.



Diagnostika primárních nebo sekundárních lymfomů centrálního nervového systému (central nervous system lymphoma – CNSL) představuje výzvu pro klinickou praxi. Standardní zobrazovací metody a biopsie mají navzdory zavedeným doporučením své limity z hlediska přesnosti, invazivity i proveditelnosti. Proto je pro správnou diagnostiku a léčbu těchto agresivních lymfomů potřeba nalézt vhodné biomarkery a vyvinout analytické metody pro rutinní použití. Cílem této prospektivní studie bylo zhodnotit využití detekce cirkulující nádorové DNA (ctDNA) jako minimálně invazivního přístupu pro diagnostiku CNSL v podmínkách reálné klinické praxe.

Od 56 pacientů s CNSL bylo odebráno celkem 164 vzorků plazmy, mozkomíšního moku (cerebrospinal fluid – CSF) a nádorové tkáně za účelem analýzy nádorové DNA pomocí diagnostického panelu LYNX, který umožňuje pomocí sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) cílenou detekci genových mutací, chromozomálních aberací a přestaveb antigenních receptorů.

Rozsáhlá genetická heterogenita CNSL byla zpřesněna s pomocí získaných integrovaných molekulárních dat. Jako nejčastější byly potvrzeny mutace v genech *MYD88*, *PIM1* a *KMT2D* a zároveň byla prokázána přítomnost širokého spektra chromozomálních aberací, což odráží vysokou genomickou komplexitu těchto nádorů. Analýza ctDNA založená na současném testování více cílů dosáhla podstatně vyšší míry detekce infiltrace CNS (90 %) než sledování pouze jediné varianty v genu *MYD88* (46 %). Využitelnost CSF jako analytického materiálu výrazně předčila plazmu při použití běžně používaného (nikoli ultrasenzitivního) NGS panelu. Navíc byla senzitivita průkazu CNS infiltrace z CSF významně vyšší oproti standardní průtokové cytometrii (91 vs. 21 %; $p < 0,001$). Pravděpodobnost detekce primárního nebo sekundárního postižení CNS lymfomem se zvyšuje při použití paralelní analýzy volné DNA (cfDNA) a buněčné DNA z CSF.

Tato prospektivní studie prokázala, že sekvenování ctDNA z likvoru pomocí rutinně používané a cenově dostupné NGS metody je proveditelné a diagnosticky přínosné i bez nutnosti analyzovat nádorovou tkáň. Nabízí vyšší citlivost detekce CNS postižení lymfomem než standardní laboratorní techniky analyzující buňky. Pro zvýšení diagnostického zachytu CNSL je vhodné současné testování více cílů a také nastavení odběrů likvoru v adekvátním množství. Analýza tzv. tekuté biopsie představuje méně invazivní a vysoce informativně hodnotné doplnění konvenčních metod diagnostiky CNSL, zvláště v případech nedostupnosti nádorové tkáně. Tento přístup může sehrát klíčovou roli v diagnostice, sledování a péči o pacienty s CNS lymfomy.

Balinatunfib: a clinical oral small molecule TNFα inhibitor

Dömling A, Holak TA.

ChemMedChem 2025; 20(14): e202500258. doi: 10.1002/cmdc.202500258.



Zánětlivá reakce je průvodním znakem většiny onemocnění, vč. nádorových. Její účinná farmakologická kontrola je proto velmi žádoucí. Klíčovým cytokinem podílejícím se na zánětlivých a autoimunitních onemocněních, jako jsou revmatoidní artritida či idiopatické střevní záněty, je tumor nekrotizující faktor alfa (TNFα). Ačkoli biologické léky na bázi monoklonálních protilátek proti TNFα přinesly revoluci v léčbě zánětlivých onemocnění, mají současně i některé nevýhody, mezi které patří jejich nedostatečná penetrace hematoencefalickou bariérou, nutnost parenterálního podávání a imunogenicita.

Recentní studie poukazují na potenciál využití malých syntetických molekul cílících na TNFα prostřednictvím stabilizace asymetrické, pro receptory inkompetentní trimerní konformace.

Balinatunfib (označovaný také jako SAR441566) je perorálně dostupná malá molekula navržená tak, aby s využitím uvedeného mechanismu zabránila vazbě TNFα na jeho receptory. V preklinických modelech balinatunfib snižuje zánět srovnatelně s biologickými léky, ale vyhýbá se problémům spojeným s terapií na bázi velkých proteinů. Tato alosterická strategie spočívá ve stabilizaci vzácně se vyskytující, konformačně pozměněné formy TNFα, čímž dochází k bloádě shlukování receptorů a následné prozánětlivé signalizace.

Perorální podání má praktické výhody z hlediska compliance pacientů k léčbě a může usnadnit distribuci léčiva do míst, která jsou velkým molekulám monoklonálních protilátek méně přístupná, např. do centrálního nervového systému.

Balinatunfib a příbuzné sloučeniny prokázaly, že malé molekuly mohou dosáhnout vysoké afinity a inhibice signalizace TNF α , založené na konformační změně. Tím se otevírají možnosti pro novou třídu perorálně podávaných léků v oblasti léčby zánětlivých stavů a onemocnění zprostředkovaných TNF α .

Integrative miRNOME profiling reveals the miR-195-5p-CHEK1 axis and its impact on luminal breast cancer outcomes

Boušková V, Ehrlichová M, Spálenková A et al.

Mol Oncol 2025; [in press]. doi: 10.1002/1878-0261.70077.



Luminální typ charakterizovaný pozitivní expresí estrogenního receptoru (ER⁺), představuje nejčastější a zároveň nejvíce heterogenní formu karcinomu prsu (breast cancer – BC) u žen.

Autoři v rámci studie stanovili hladiny exprese všech mikroRNA (miRNom) ve 101 vzorcích ER⁺ BC a identifikovali 25 miRNA asociovaných s proliferativními markery. Pomocí komplexních analýz *in silico* jako kandidátní geny ovlivňující proliferaci ER⁺ BC prioritizovali *CHEK1*, *CDC25A* a *CCNE1*, přičemž jako jejich potenciální regulátory byly identifikovány dvě miRNA z klastru miR-497–195.

V kohortě 217 pacientek byla potvrzen významná souvislost mezi vysokou expresí *CHEK1* a kratší dobou přežití bez relapsu (relaps free survival – RFS) u pacientek s luminálním karcinomem prsu, zejména podtypu A, léčených adjuvantní chemoterapií. U pacientek léčených neoadjuvantní terapií byla ve vztahu k RFS pozorována opačná role hsa-miR-195-5p. Následně autoři potvrdili *in vitro* účinek hsa-miR-195-5p v inhibici exprese *CHEK1*. Specifický inhibitor Chk1 rabusertib (LY2603618) navíc významně zvýšil účinnost doxorubicinu v buněčných liniích ER⁺ i ER⁻.

Zjištění podtrhují význam exprese *CHEK1* jako prognostického biomarkeru a zároveň potvrzují potenciál jeho inhibice jako součásti cílené terapie u vybraných pacientek s ER⁺ karcinomem prsu.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 24. 6. 2025 v MOÚ naleznete na www.linkos.cz.