Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

Real-world data from a molecular tumor board-assisted cancer care from a single center in the Czech Republic: is precision oncology an accessible option, or a privilege for a minority of patients?

Eid M, Bednaříková M…, Slabý O.
Cancer Med 2025; 14(15): e71119. doi: 10.1002/cam4.71119.

Molekulárně-onkologické indikační komise (molecular tumor boards – MTB) podporují užití a rozvoj personalizovaných léčebných strategií u pacientů s různými typy zhoubných nádorů na základě komplexního genomického sekvenování (comprehensive genomic profiling – CGP) nádorové tkáně. Navzdory bezprecedentním výsledkům prokázaným v řadě klinických studií zůstává dostupnost molekulárně cílené léčby v běžné klinické praxi po celém světě významnou výzvou.

Ve své studii – první svého druhu z reálné klinické praxe v ČR – autoři analyzují kohortu 553 onkologických pacientů s omezenými terapeutickými možnostmi, kteří ve Fakultní nemocnici Brno v období od února 2021 do dubna 2025 podstoupili CGP nádorové tkáně a následně byli prezentováni na MTB. Medián věku pacientů činil 61,1 roku a 62,2 % tvořily ženy. Nejčastěji testovanými diagnózami byly kolorektální karcinom (n = 88; 15,9 %), cholangiokarcinom (n = 66; 11,9 %) a karcinom pankreatu (n = 65; 11,8 %). Před vyšetřením CGP pacienti již absolvovali v mediánu dvě předchozí linie standardní systémové léčby.

MTB doporučil cílenou léčbu u 326 (59,0 %) z 553 vyšetřených pacientů, a to na základě 545 identifikovaných unikátních molekulárních alterací. K nejčastěji doporučeným skupinám léků patřily imunoterapie (162/545; 29,7 %), inhibitory tyrozinkináz (140/545; 25,7 %) a inhibitory poly(ADP-ribózo)polymerázy (63/545; 11,6 %). Pro 115 pacientů byla podána žádost o úhradu doporučené léčby z veřejného zdravotního pojištění, schváleno jich bylo 87 (75,7 %). Spolu s využitím dalších forem úhrady zahájilo molekulárně cílenou léčbu celkem 96 z 553 pacientů (17,4 %).

Účinnost cílené terapie doporučené MTB byla hodnocena s využitím přístupu „N-of-1“, kdy je pacient sám sobě zároveň i kontrolou, a to na základě porovnání doby přežití bez progrese (progression free survival – PFS) onemocnění dosažené při léčbě vedené podle MTB (PFS2) s dobou bez progrese zaznamenanou během poslední standardní terapie (PFS1). U 29 (41,4 %) ze 70 hodnotitelných léčených pacientů byl zaznamenán poměr PFS2/PFS1 ≥ 1,3, přičemž tato prahová hodnota je považována za klinický benefit.

Výsledky prokazují diagnostický přínos CGP srovnatelný s dříve publikovanými studiemi, dobrou dostupnost doporučených léků v ČR a klinický benefit MTB u hodnotitelných pacientů.

Tropomyosin isoforms encoded by TPM2 control the actin-bundling activity of fascin-1

Siatkowska M…, Beneš P, Moraczewska J.
Biol Res 2025; 58(1): 60. doi: 10.1186/s40659-025-00640-3.

U mnoha typů nádorů je narušena exprese proteinů vázajících aktin, mimo jiné fascinu-1 a různých izoforem tropomyozinu. Fascin-1 je protein zodpovědný za tvorbu svazků aktinových filament, které podporují motilitu nádorových buněk, zatímco tropomyoziny působí často jako supresory nádorového růstu a metastazování. Mechanizmy, jimiž jednotlivé izoformy tropomyozinů regulují interakci mezi fascinem-1 a aktinem, však dosud nejsou dostatečně objasněny. Cílem studie bylo analyzovat vzájemné působení fascinu-1 a izoforem tropomyozinu 2 (Tpm2) při jejich interakcích s aktinem a při formování aktinových svazků.

Rekombinantní fascin-1 a cytoskeletální izoformy Tpm2 (Tpm2.1, Tpm2.3 a Tpm2.4) byly exprimovány v buňkách BL21-DE3 a purifikovány. K posouzení afinity fascinu-1 a izoforem Tpm2 k aktinu byla použita vysokorychlostní centrifugace. Tvorba svazků aktinových filament byla analyzována centrifugací a fluorescenční mikroskopií. Pro studium přímých interakcí fascinu-1 s izoformami Tpm2 byl využit afinitní pull-down test. Lokalizace fascinu-1 v metastatické buněčné linii SAOS-2 LM5 s nadměrnou expresí izoforem Tpm2 byla hodnocena pomocí konfokální mikroskopie.

Mezi třemi rekombinantními acetylovanými izoformami Tpm2 vykazovala nejvyšší afinitu k F-aktinu izoforma Tpm2.4. Všechny izoformy Tpm2 významně inhibovaly tvorbu aktinových svazků zprostředkovanou fascinem-1 při jeho nízkých koncentracích; obnova tvorby svazků nastala pouze při jeho výrazně vyšších hladinách. Vzniklé aktinové svazky obsahovaly jak Tpm2, tak fascin-1, avšak počet filament v jednom svazku byl v přítomnosti kterékoli izoformy Tpm2 redukován. Přítomnost izoforem Tpm2 snižovala afinitu fascinu-1 k aktinu a zvýšená saturace aktinových filament tropomyozinem částečně vytěsňovala fascin-1. Naopak vazba fascinu-1 neovlivnila afinitu izoforem Tpm2 k aktinu. Pull-down testy prokázaly přímou interakci fascinu-1 s izoformami Tpm2, přičemž nejvyšší afinitu měla Tpm2.4. Inhibiční účinek Tpm2 na interakce fascinu-1 s aktinem byl dále potvrzen buněčnými

experimenty – nadměrná exprese cytoplazmatických izoforem Tpm2.1, Tpm2.3 nebo Tpm2.4 v buňkách SAOS-2 LM5 vedla k redukci kolokalizace fascinu s aktinem.

Cytoplazmatické izoformy Tpm2 tedy regulují schopnost fascinu-1 indukovat tvorbu aktinových svazků. Uvedený mechanizmus by mohl být využit k supresi metastatického fenotypu nádorových buněk.

In-frame germline TP53 variant impairs p53 oligomerization and predisposes to cancer

Vaníková L, Macháčková E…, Macůrek L.

Sci Rep 2025; 15(1): 30459. doi: 10.1038/s41598-025-14684-8.

Zárodečné „loss-of-function" varianty v genu TP53 způsobují Liův–Fraumeniho syndrom (LFS), který je charakterizován časným vznikem různých typů zhoubných nádorů, včetně sarkomů, adrenokortikálního karcinomu a karcinomu prsu. Nejčastěji se jedná o mutace v doméně DNA vázající protein p53, avšak k LFS rovněž vedou alterace v oligomerizační doméně, a to s variabilní penetrancí.

Ve své práci autoři popisují identifikaci nové zárodečné rámcové (in-frame) deleční varianty TP53 c.1015_1023del (p.E339_F341del) v rodině s časným výskytem karcinomu prsu a dalších malignit. Funkční testování ukázalo, že krátká delece v oligomerizační doméně u varianty p.E339_F341del závažně narušuje transkripční aktivitu p53 v lidských buňkách i v modelu na kvasinkách. Ztráta transaktivační aktivity byla v souladu s pozorovaným defektem tvorby tetramerů p53. Funkční defekt potvrdilo i zjištění, že buňky exprimující variantu p.E339_F341del byly necitlivé k inhibici MDM2 pomocí nutlinu-3.

Autoři uzavírají svou práci tím, že zárodečná in-frame varianta TP53 c.1015_1023del kóduje transkripčně neaktivní protein a podmiňuje vznik LFS s vysoce penetrantním nádorovým fenotypem.