

CD molecules nomenclature 2025: antibody validation and expression profiling of immune system G protein-coupled receptors

Fernández-Calles J, Kužílková D, ... Kalina T, Engel P.

Eur J Immunol 2025; 55(12): e70099. doi: 10.1002/eji.70099.



Monoklonální protilátky namířené proti molekulám exprimovaným na buněčném povrchu představují základní nástroj současného biomedicínského výzkumu, laboratorní diagnostiky i moderní cílené terapie. Již více než čtyři desetiletí je jejich pojmenování dáno nomenklaturou CD (cluster of differentiation) garantovanou Mezinárodní unií imunologických společností (International Union of Immunological Societies – IUIS).

Povrchové molekuly leukocytů hrají klíčovou roli v regulaci vrozené i adaptivní imunitní odpovědi. Umožňují migraci buněk, jejich vzájemnou komunikaci, rozpoznávání patogenů, udržování imunitní homeostázy i prevenci autoimunitních reakcí. Molekuly CD tedy slouží nejen jako zásadní markery fenotypů při průtokové cytometrii, ale zároveň i jako cíle terapeutických monoklonálních protilátek využívaných v onkologii, léčbě autoimunitních onemocnění i infekčních nemocí.

Navzdory tomu, že bylo dosud popsáno více než 400 molekul CD, představují pouze část z celého spektra proteinů exprimovaných na povrchu leukocytů, jejichž počet se odhaduje na více než tisíc. Největší rodinu receptorů kódovaných lidským genomem, která má více než 800 členů, tvoří receptory spřažené s G-proteiny (G protein-coupled receptors – GPCR). Vážou široké spektrum endogenních ligandů, včetně chemokinů, lipidových mediátorů, hormonů či produktů mikroorganismů, a regulují zásadní fyziologické procesy. V imunitním systému sehrávají GPCR klíčovou úlohu zejména při řízení migrace leukocytů, imunitního dohledu a zánětlivé odpovědi.

GPCR mají společnou strukturu sedmi transmembránových α -helikálních segmentů spojených třemi intracelulárními a třemi extracelulárními smyčkami, extracelulárním N-koncem a intracelulárním C-koncem. Přes tuto relativně konzervovanou architekturu vykazují značnou diverzitu v extracelulárních doménách a výrazné rozdílné expresní profily na jednotlivých imunitních buněčných populacích. Právě nízká hladina exprese na krevních buňkách dlouhodobě komplikovala vývoj vysoce specifických a validovaných monoklonálních protilátek rozpoznávajících nativní GPCR, což se odrazilo v jejich omezeném zastoupení v systému CD.

Zásadní posun v této oblasti přinesl 11. Human Leukocyte Differentiation Antigens Workshops (HLDA11), během něž byla nově přiřazena nomenklatura CD třinácti GPCR exprimovaných na povrchu imunitních buněk. Jedná se o molekuly CD198 (CCR8), CD199 (CCR9), CD372 (CCR10), CD373 (CX3CR1), CD374 (XCR1), CD375 (GPR15), CDw376 (GPR26), CD377 (SSTR3), CD378 (C3AR1), CDw379 (FPR2), CD380 (LTB4R), CDw381 (GPR183) a CDw382 (F2RL1).

Detailní znalost expresních profilů GPCR na imunitních buňkách popsaná v článku otevírá nové možnosti cílené modulace imunitní odpovědi, identifikace biomarkerů a vývoje nových terapeutických strategií. To je zvláště relevantní v onkologii, kde je precizní regulace imunitního mikroprostředí nádoru klíčovým faktorem úspěšnosti imunoterapie.

Genomic complexity and evolution of high-grade serous ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy: advancing precision oncology beyond BRCA1/BRCA2

Pokorná P, ... Slabý O, Bednaříková M.

J Ovarian Res 2025; 19(1): 3. doi: 10.1186/s13048-025-01911-z.



High-grade serózní karcinom vaječníků (high-grade serous ovarian cancer – HGSOC) patří k nejagresivnějším gynekologickým malignitám a zůstává spojen s vysokou mortalitou, zejména v důsledku pozdní diagnostiky, výrazné biologické heterogenity a rozvoje rezistence k systémové léčbě. Chemoterapie na bázi platiny nadále představuje základní terapeutický pilíř, avšak genomická heterogenita HGSOC komplikuje predikci léčebné odpovědi a identifikaci pacientek, které by mohly profitovat z cílených terapeutických přístupů.

Autoři provedli komplexní genomické profilování 523 nádorově asociovaných genů pomocí panelu TruSight Oncology 500 HT v retrospektivní kohortě 42 pacientek s HGSOC, zahrnující 22 případů senzitivních na deriváty platiny (Pt-S) a 20 případů primárně rezistentních vůči derivátům platiny (Pt-R). U čtrnácti pacientek byly analyzovány párové vzorky nádorové tkáně odebrané před zahájením léčby a po neoadjuvantní terapii nebo recidivě onemocnění, s cílem posoudit změny v klinicky relevantních a cílitelných (actionable) genových alteracích.

Genomické profilování prokázalo výraznou heterogenitu v molekulárních alteracích mezi nádory Pt-S a Pt-R, přičemž amplifikace genu *CCNE1* byla častější u případů rezistentních vůči derivátům platiny, což je v souladu s jeho známou asociací s nepříznivou prognózou. Actionable alterace klasifikované podle ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) v úrovních I–III byly identifikovány u více než poloviny pacientek v obou skupinách (54,5 % pro Pt-S; 55 % pro Pt-R). Hypotetické cíle ESCAT úrovně III byly přítomny přibližně u pětiny analyzovaných případů (18 % pro Pt-S; 20 % pro Pt-R), což poukazuje na možnosti budoucího rozšíření cílených terapeutických strategií u HGSOC.

Analýza párových vzorků dále odhalila dynamické genomové změny nádorů v průběhu léčby. U 60 % pacientek s nádory Pt-S a 44 % pacientek s nádory Pt-R přitom byly prokázány změny, které by mohly ovlivnit terapeutickou využitelnost.

Autoři uzavírají, že studie zdůrazňuje přínos komplexního genomického profilování v managementu HGSOc nad rámec rutinního vyšetření alterací genů *BRCA1/2*. Zatímco chemoterapie na bázi platiny zůstává nedílnou součástí léčby nově diagnostikovaných i recidivujících onemocnění, molekulární složitost HGSOc zdůrazňuje potřebu personalizovanějších strategií. Zavedené markery, jako jsou změny *BRCA1/2*, mají rozhodující význam pro vedení cílené léčby pomocí inhibitorů PARP, nicméně další genomické změny představují příležitost k rozšíření terapeutických možností. Vzhledem ke genomické evoluci HGSOc pak může být pro optimální management léčby nezbytné opakované hodnocení nádorového genomu, např. prostřednictvím opakovaných biopsií nebo alternativních přístupů monitorujících změny v průběhu onemocnění.

Data-independent acquisition mass spectrometry in tumor classification and cancer biomarker research

Šimoník J, Lapčík P, Bouchalová P, Bouchal P.

Mass Spectrom Rev 2025. [In print]. doi: 10.1002/mas.70014.



Současná léčba nádorových onemocnění zůstává v mnoha případech suboptimální mj. proto, že používané klasifikační systémy nedostatečně odrážejí komplexní molekulární stav nádoru a jeho fenotyp. Přestože genomické a transkriptomické přístupy poskytují rozsáhlá molekulární data, skutečnými funkčními efekty v nádorových buňkách jsou proteiny, které často představují klíčové diagnostické, prognostické a prediktivní biomarkery i cíle terapie. Autoři přehledové práce proto shrnují význam hmotnostní spektrometrie založené na principu tzv. data-independent acquisition (DIA-MS), tedy datově nezávislého sběru dat, jako nástroje umožňujícího detailní a reprodukovatelnou charakterizaci nádorového proteomu.

Metoda DIA-MS v posledních letech překonala tradiční přístup, tzv. data-dependent acquisition (DDA-MS), tedy datově závislý sběr dat, neboť umožňuje systematickou fragmentaci všech prekurzorových iontů v předem definovaných hmotnostních oknech nezávisle na jejich intenzitě. Tento přístup vede k vyšší reprodukovatelnosti měření, nižšímu výskytu chybějících hodnot a lepší kvantitativní robustnosti, což je zásadní zejména při analýze rozsáhlých souborů klinických vzorků. Studie využívající DIA-MS již rekapitulovaly molekulární klasifikaci kolorektálního karcinomu a karcinomu prsu, přispěly ke zpřesnění molekulární klasifikace karcinomu prostaty a dalších nádorů a vedly k identifikaci a validaci diagnostických, prognostických a prediktivních biomarkerů i potenciálních terapeutických cílů u běžných solidních nádorů.

Autoři zdůrazňují význam tkáňově specifických spektrálních knihoven, které jsou nezbytné pro hlubokou charakterizaci tkáňových proteomů a správnou biologickou interpretaci dat. Široce používaný původní přístup SWATH-MS je v současnosti postupně doplňován nebo nahrazován pokročilejšími akvizičními strategiemi, jako jsou DIA-PASEF, Pulse DIA či Scanning SWATH, jež ve spojení s moderním softwarem a přístrojovým vybavením umožňují kvantifikaci více než 10 000 proteinů v nádorové tkáni, a tím výrazně komplexnější pokrytí proteomu. Autoři zároveň upozorňují, že vysoký počet nízkce exprimovaných proteinů může zvyšovat variabilitu kvantifikace, což klade zvýšené nároky na návrh studií, velikost analyzovaných kohort a interpretaci výsledků.

Další perspektivy onkoproteomiky podle autorů spočívají v rozvoji tzv. proteomiky jedné buňky (single cell proteomics) a dále prostorové proteomiky (spatial proteomics) a v jejich integraci s klinickými daty. Pro získání klinicky relevantních biomarkerů a terapeutických cílů s translačním potenciálem zůstává nezbytný pečlivý výběr dostatečně velkých kohort, důkladná validace nálezů v nezávislých datových souborech a jejich funkční ověření.

V klinickém kontextu má DIA-MS potenciál nabídnout detailní molekulární charakterizaci nádorové tkáně a sloužit jako východisko pro vývoj cílených hmotnostně-spektrometrických testů vhodných pro rutinní diagnostiku. Jejich zavedení do praxe však bude podmíněno důslednou standardizací pracovních postupů, přísnou kontrolou kvality a harmonizací analytických i bioinformatických kroků napříč pracovišti.