

Repression of miR-29 via MYC leads to increased CD40 signaling in transformed follicular lymphoma

Filip D, Litzmanova K, Michaelou A, ... Mraz M.

Leukemia 2026; [in print]. doi: 10.1038/s41375-026-02868-8.



Pacienti s folikulárním lymfomem (FL) jsou ohroženi transformací onemocnění do agresivního vysokostupňového lymfomu (tFL). Přestože je s transformací FL spojena řada genetických změn, role interakcí v nádorovém mikroprostředí a posttranskripční regulace zprostředkované nekódujícími RNA zůstávaly dosud nedostatečně objasněny.

Autoři provedli první párovou analýzu exprese mRNA a krátkých nekódujících RNA (miRNA) u odpovídajících vzorků pacientů s FL před transformací do tFL a po ní (n = 11 párů). Analýza odhalila diferenciální expresi 1 075 mRNA a 19 miRNA, včetně represe celé rodiny miR-29 (miR-29a/b/c) v tFL. Další analýzy ukázaly, že MYC v tFL přímo transkripčně potlačuje expresi miR-29, což vede k upregulaci jejího cílového genu TRAF4. Zvýšená exprese TRAF4 přispívá k výrazné aktivaci signalizace přes receptor CD40 v tFL a podporuje proliferaci maligních B-lymfocytů.

Pozoruhodné je, že zvýšená aktivita CD40 signální dráhy byla zjištěna u 90 % případů tFL, a to navzdory sníženému počtu T-lymfocytů v nádorovém mikroprostředí tFL. Osa MYC–miR-29–TRAF4 a zvýšená predispozice k aktivaci signalizace CD40 tak mohou představovat adaptační mechanismus buněk tFL na sníženou dostupnost CD40L-pozitivních T-lymfocytů.

Nižší hladiny všech členů rodiny miR-29 (miR-29a/b/c) byly navíc u pacientů s FL (n = 185) spojeny s kratším celkovým přežitím i kratším přežitím bez progresu, a to i v multivariační analýze. Nízká exprese miR-29c byla rovněž asociována s kratším celkovým přežitím ve validační kohortě pacientů (n = 92) ze studie 1. linie léčby režimem R-CHOP (klinické studie SWOG S0016, NCT00006721).

Long-term prognostic value of cytokeratin 20 mRNA-positive cells in blood and bone marrow of patients with localized colorectal cancer

Srovnal J, Skalicky P, Prokopova A, ... Hajduch M.

Surg Oncol 2026; 65: 102367. doi: 10.1016/j.suronc.2026.102367.



Cílem publikované studie bylo zhodnotit, zda přítomnost cirkulujících nádorových buněk (circulating tumor cells – CTCs) a diseminovaných nádorových buněk (disseminated tumor cells – DTCs) v periferní krvi, tumor-drénující krvi a kostní dřeni představuje negativní prognostický ukazatel dlouhodobého nádorově specifického přežití u pacientů s lokalizovaným kolorektálním karcinomem (colorectal carcinoma – CRC). Současně byly analyzovány souvislosti mezi detekcí CTCs/DTCs a klinickými i patologickými charakteristikami onemocnění.

Do analýzy bylo zařazeno 188 pacientů s lokalizovaným CRC, u nichž byly vzorky odebírány před operací, bezprostředně po operaci a jeden měsíc po chirurgickém výkonu. Detekce CTCs/DTCs byla provedena pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce zaměřené na mRNA cytokeratinu 20 (CK20), epiteliálního biomarkeru přítomného v cirkulujících nádorových buňkách.

Během mediánu sledování 116,5 měsíce zemřelo 81 ze 149 pacientů (54,7 %) s CRC ve stadiu I–III. Detekce CTCs/DTCs byla významně asociována s vyšším stadiem nádorového onemocnění a s přítomností mutací genu KRAS. Přítomnost CTCs v periferní krvi jeden měsíc po operaci byla spojena s významně kratším přežitím bez známek onemocnění, celkovým přežitím i nádorově specifickým přežitím (log-rank p = 0,026; 0,003; 0,012). Podobně pacienti s přítomností DTCs v kostní dřeni jeden měsíc po operaci vykazovali významně kratší přežití bez známek onemocnění a nádorově specifické přežití (log-rank p = 0,027; 0,017).

Autoři studie uzavírají, že detekce CTCs/DTCs v periferní krvi a/nebo kostní dřeni jeden měsíc po chirurgické resekci představuje nezávislý negativní prognostický faktor dlouhodobého přežití bez známek onemocnění i nádorově specifického přežití u pacientů s nemetastatickým kolorektálním karcinomem.

Single cell RNA transcriptomics of mantle cell lymphoma reveals the presence of treatment-resistant subclones at the time of diagnosis

Manakov D, Klanova M, ..., Trneny M, Klener P.

Am J Hematol 2026; [in print]. doi: 10.1002/ajh.70270.



Lymfom z pláštových buněk (mantle cell lymphoma – MCL) je B-buněčné maligní onemocnění charakterizované chronicky relabujícím průběhem a výraznou genetickou heterogenitou. Za účelem objasnění klonální dynamiky vedoucí k časnému relapsu onemocnění byla provedena single-cell RNA sekvenace párových nádorových vzorků odebraných při stanovení diagnózy

a při prvním relapsu. Analýza variant počtu kopií (copy number variants – CNV) identifikovala v obou časových bodech několik subklonálních klastřů. Ve všech případech byl již při diagnóze přítomen minoritní subklon s profilem CNV vysoce shodným s dominantním klonem při relapsu, což naznačuje, že již v době diagnózy existovaly subklony rezistentní vůči léčbě. Analýza obohacení genových sad porovnávající klony rezistentní a klony citlivé k léčbě odhalila značnou interindividuální variabilitu transkripčních programů spojených s terapeutickou rezistencí. Navzdory této heterogenitě se u všech pacientů jako společný rys ukázala konvergentní dysregulace kontrolních drah buněčného cyklu.

Autoři dále analyzovali případ SOX11-negativního indolentního MCL (iMCL) s pozdním relapsem charakterizovaným rozsáhlou extranodální diseminací včetně leukemizace periferní krve a přítomnosti střevních nádorových mas. Zatímco buňky MCL pocházející z kostní dřeně a periferní krve si zachovaly negativitu SOX11 a do značné míry stabilní transkriptomický profil, střevní buňky MCL vykazovaly blastoidní morfologii, expresi SOX11, výraznou remodelaci CNV a získání několika dalších driver mutací.

Výsledky naznačují, že časný relaps MCL vychází z minoritních subklonů rezistentních k léčbě, které jsou přítomny již v době diagnózy a následně selektovány pod terapeutickým tlakem. Progrese onemocnění u iMCL může být navíc podmíněna prostorově omezenou klonální evolucí, při níž v různých anatomických kompartmentech vznikají agresivnější molekulární charakteristiky. Studie tak přináší nové mechanistické poznatky o klonální evoluci a biologii relapsu MCL.