

Aktuality z národního ústavu pro výzkum rakoviny

Circulating tumour cell-derived xenograft as a preclinical platform for metastatic breast cancer

Kahounová Z, Hrušková M, Drápela S, ... Bouchal J & Souček K.

Br J Cancer 2026. [In print]. doi: 10.1038/s41416-026-03468-0.



Cirkulující nádorové buňky (circulating tumor cells – CTC) se uvolňují z primárního nádoru i metastáz do krevního řečiště a hrají klíčovou roli v nádorové diseminaci. Zároveň však představují obtížně dostupný materiál pro experimentální výzkum, protože se v periferní krvi vyskytují ve velmi nízkém počtu.

Autoři publikované studie izolovali frakci obohacenou o CTC z krve pacientky s progresivním metastatickým invazivním duktálním karcinomem prsu a podařilo se jim z ní vytvořit xenograft odvozený z cirkulujících nádorových buněk (CTC-derived xenograft – CDX). Model vznikl během 6 měsíců, byl opakovaně přenositelný *in vivo* a vykazoval metastatický potenciál. Z xenograftu byly následně izolovány lidské nádorové buňky, které bylo možné dále kultivovat *in vitro* jako 2D monovrstvu i ve formě 3D buněčných shluků. Tyto buňky si zachovaly tumorigenicitu a obsahovaly významnou populaci nádorových kmenových buněk karcinomu prsu s fenotypem CD44⁺/CD24⁻.

Transkriptomická analýza metodou sekvenování RNA ukázala výrazné rozdíly mezi vytvořeným CDX modelem a primárním nádorem téže pacientky, získaným o > 8 let dříve. Změny se týkaly zejména genů spojených s buněčným růstem, metabolismem a extracelulární signalizací, což dokládá biologickou plasticitu pokročilého onemocnění. V malé preklinické studii autoři ověřili využitelnost modelu pro testování léčiv. CDX i odvozená buněčná kultura byly citlivé na karboplatinu, částečná odpověď byla pozorována také u vandetanibu vybraného na základě analýzy transkriptomických dat *in silico*.

Publikovaná práce představuje unikátní experimentální model pokročilého karcinomu prsu odvozený z CTC, který lze aplikovat *in vivo* i *in vitro* a který potvrzuje jak tumorigenitu, tak metastatický potenciál originálních CTC. Tento model by mohl být využitelný pro budoucí studie zaměřené na diseminaci karcinomu prsu a plasticitu cirkulujících nádorových buněk a také pro testování účinku nových protinádorových léčiv.

Parallel liquid biopsy analysis of miR-371a-3p and cell-free DNA in an unselected cohort of patients with testicular germ cell tumors

Matoušková L, Králová R, Parobková E, ... Boublíková L.

Andrology 2026. [In print]. doi: 10.1111/andr.70283.



MikroRNA miR-371a-3p představuje nadějný neinvazivní biomarker pro diagnostiku a sledování testikulárních germinálních nádorů (testicular germ cell tumors – TGCT), její vyšetřování však nebylo dosud zavedeno do rutinní klinické praxe. Volná cirkulující DNA (cell-free DNA – cfDNA) je dalším perspektivním biomarkerem, který může poskytovat doplňující molekulární informace. Autoři studie hodnotili expresi miR-371a-3p u neselektovaného souboru pacientů s TGCT a výsledky porovnali se souběžně stanovenou koncentrací cfDNA i s klinickými a laboratorními údaji s cílem posoudit význam obou biomarkerů v terapii TGCT.

Do studie bylo zařazeno 77 pacientů, u nichž bylo analyzováno celkem 119 prospektivně odebraných vzorků plazmy. Expres miR-371a-3p byla stanovena pomocí komerčního kitu a normalizována vůči miR-30b-5p jako vnitřní kontrola. Koncentrace cfDNA byla kvantifikována metodou qPCR (quantitative polymerase chain reaction) pro gen albuminu.

miR-371a-3p byla detekována v 19 ze 112 (17 %) hodnotitelných vzorků, přičemž nebyla zjištěna významná korelace s koncentrací cfDNA ($p > 0,05$). Senzitivita a specifita detekce aktivního onemocnění byly 38 %, resp. 95 % (plocha pod křivkou) 0,6619; $p = 0,0217$). miR-371a-3p byla významně častěji detekována ve vzorcích odebraných v době aktivního maligního onemocnění ($p = 0,0014$) nebo u pacientů s pozitivními sérovými nádorovými markery ($p = 0,012$) než ve vzorcích odebraných v remisi. Naproti tomu celková koncentrace cfDNA byla nejvyšší ve vzorcích odebraných v průběhu chemoterapie ($p < 0,0001$).

Výsledky ukazují, že miR-371a-3p a cfDNA poskytují u pacientů s TGCT nezávislé informace. Zatímco miR-371a-3p souvisí s přítomností aktivního onemocnění, zvýšená koncentrace celkové cfDNA je přítomna během probíhající léčby, což svědčí o odlišné biologii a dynamice obou cirkulujících biomarkerů. Tyto poznatky mají význam pro budoucí studie zaměřené na

sledování onemocnění u TGCT. Sensitivita detekce miR-371a-3p byla v tomto neselektovaném souboru pacientů nižší než v předchozích studiích, což naznačuje potřebu standardizace metodiky i dalších klinických studií před zavedením stanovení miR-371a-3p do klinické praxe.

Combined inhibition of PLK4 and PPM1D promotes cell death in cancer cells with 17q amplification

Stoyanov M, Aquino-Perez C, ... Petreszelyova S & Macurek L.

Cancer Cell Int 2026. [In print]. doi: 10.1186/s12935-026-04391-3.



Polo-like kináza 4 (PLK4) je klíčovým regulátorem duplikace centriol a podílí se na organizaci mitotického vřeténka během buněčného dělení. U podskupiny karcinomů prsu a neuroblastomů s chromozomálními zisky 17q a nadměrnou expresí E3 ubikvitin-protein ligázy TRIM37 byla PLK4 identifikována jako potenciální terapeutický cíl. Autoři studie zkoumali faktory ovlivňující senzitivitu nádorových buněk k inhibici PLK4.

Pomocí databází cBio Cancer Genomics Portal a DepMap provedli bioinformatickou analýzu změn počtu kopií genů a genové exprese s cílem identifikovat potenciálně farmakologicky ovlivnitelné geny u invazivního karcinomu prsu s chromozomálními zisky 17q. Následně hodnotili citlivost nádorových buněk ke kombinaci inhibitoru PLK4 s dalšími malými molekulami a sledovali jejich vliv na buněčnou proliferaci, buněčnou smrt a genovou expresi. Výsledky ověřili s využitím chemicky odlišného inhibitoru PLK4, RNAi zprostředkované deplece PLK4 a buněk s knockoutem *TP53*.

Studie ukázala, že senzitivita buněk karcinomu prsu s amplifikací v oblasti 17q23 k inhibitoru PLK4 byla omezena aktivitou proteinové fosfatázy PPM1D, známého negativního regulátoru nádorového supresoru p53. Kombinovaná inhibice PLK4 a PPM1D stimulovala expresi cílových genů p53 a podpořila apoptózu buněk karcinomu prsu se ziskem 17q. Obdobně byla synteticky letální také kombinovaná inhibice MDM2 a PLK4, zatímco ztráta p53 potlačila buněčnou smrt indukovanou inhibicí PLK4. Autoři dále prokázali, že PLK4 společně s PPM1D nebo MDM2 představují synteticky letální cíle také u neuroblastomových buněk IMR-32 a CHP-134, což potvrzuje, že cílení na negativní regulátory p53 zvyšuje účinnost inhibitoru PLK4 u různých nádorů s amplifikací 17q.

Výsledky naznačují, že kombinovaná inhibice PLK4 a PPM1D nebo MDM2 zvyšuje senzitivitu karcinomů prsu a neuroblastomů s chromozomálním ziskem 17q a poskytuje racionální základ pro další preklinický vývoj této nové kombinované léčebné strategie.