

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

eIF4F controls ERK MAPK signaling in melanomas with *BRAF* and *NRAS* mutations

Valcikova B, Vadovicova N, Smolkova K et al.

Proc Natl Acad Sci 2024; 121(44): e2321305121. doi: 10.1073/pnas.2321305121.



Onkogenní signální dráhy jsou složitě regulované sítě, jejichž změny mohou vést k maligní progresi, ale zároveň mohou nabízet i příležitost pro cílenou léčbu. Publikovaná studie identifikuje zásadní význam interakce mezi eukaryotickým iniciačním translačním komplexem eIF4F a signální dráhou ERK (extracellular signal-regulated kinase).

Dráha kinázy ERK, která reguluje buněčnou proliferaci, diferenciaci a přežití v reakci na extracelulární podněty, je u většiny maligních melanomů konstitutivně aktivována v důsledku onkogenních mutací genů *NRAS* nebo *BRAF*. Přestože inhibitory *BRAF* a *MEK* mohou být u pacientů s melanomem zpočátku účinné, nádorové buňky vůči nim zpravidla časem vyvinou rezistenci. Melanomy s mutací genu *NRAS* pak představují obzvláštní výzvu, protože je nelze léčit kombinací inhibitorů *BRAF* a *MEK*.

Klíčovou roli v rozvoji rezistence melanomu vůči inhibitorům *BRAF* a *MEK* hraje iniciační translační komplex eIF4F. Autoři ve své studii zjistili, že eIF4F negativně reguluje signalizaci *RAS/RAF/MEK/ERK*. Prokázali, že eIF4F je nezbytný pro kontrolu intenzity signalizace ERK v melanomových buňkách nesoucích mutace *BRAF* nebo *NRAS*, které ještě nebyly vystaveny léčbě.

Nedávná zjištění naznačují, že melanomové buňky s onkogenními mutacemi v dráze ERK si upravují dostupné zpětnovazebné mechanismy tak, aby bylo dosaženo optima aktivity kinázy ERK, které podporuje maximální růst a proliferaci nádorových buněk. Konkrétně melanomové buňky nesoucí nejčastější onkogenní mutaci *BRAFV600E* se při udržování aktivity ERK v optimálním rozmezí do značné míry spoléhají na aktivitu duálně specifické fosfatázy *DUSP6/MKP3*, negativního zpětnovazebného regulátoru signalizace ERK. V reakci na léčbu inhibitory *BRAF* nebo *MEK* se tato dráha přepíná, buňky, které vyvinou rezistenci vůči léčbě, se dokonce mohou stát na inhibitech *BRAF* závislými – vysazení léku může nadměrně aktivovat dráhu ERK a vést k zástavě buněčného cyklu a buněčné smrti.

Inhibice eIF4F narušuje negativní zpětnovazebnou kontrolu zprostředkovanou *DUSP6*, což vede k hyperaktivaci ERK a nadměrné expresi transkripčního faktoru *EGR1* v buňkách melanomu *in vitro* a *in vivo*. Při kvantitativní analýze autoři navíc odhalili vysokou rezervní signalizační kapacitu v dráze ERK, což naznačuje, že popsaná zpětná vazba závislá na eIF4F udržuje za normálních podmínek většinu molekul kinázy ERK v neaktivním stavu.

Tato zjištění svědčí o potenciálu cílení na eIF4F jako léčebné strategie nejen k překonání rezistence vůči inhibitorům *BRAF* a *MEK*, ale také u dosud neléčených melanomů. Celkově výsledky publikované práce přispívají k lepšímu pochopení molekulárních mechanismů, které jsou základem rezistence melanomu vůči cílené léčbě, a poskytují pohled na možné strategie pro zlepšení výsledků léčby pacientů s melanomy s mutací *BRAF* nebo *NRAS*.

LAMP-based electrochemical platform for monitoring HPV genome integration at the mRNA level associated with higher risk of cervical cancer progression

Izadi N, Strmiskova J, Anton M et al.

J Med Virol 2024; 96: e70008. doi: 10.1002/jmv.70008.



Lidské papilomaviry (human papillomavirus – HPV) představují skupinu dvouřetězcových DNA virů spojených se vznikem různých typů karcinomů, zejména karcinomu děložního čípku. Vysoce rizikové typy HPV uplatňují svůj onkogenní potenciál tím, že integrují svou DNA do genomu hostitele. To významně přispívá ke genomické nestabilitě a progresi malignity. Tradiční detekční metody HPV, jako jsou imunohistochemie nebo testování založené na polymerázové řetězové reakci (polymerase chain reaction – PCR), však mají svá omezení, proto se vyvíjejí alternativní nástroje, které mají analýzu urychlit a zjednodušit.

Autoři ve své studii představují inovativní biosenzorovou platformu, která kombinuje izotermální amplifikační reakci (loop-mediated isothermal amplification – LAMP) s elektrochemickou analýzou pro specifickou detekci integrace vysoce rizikového kmene HPV16. Zaměřili se přitom na virovou mRNA E7, což je klíčový prvek v integraci HPV, a virovou mRNA E2, která se při integraci ztrácí. Při tom prokázali možnost jasného rozlišení mezi epizomální a integrovanou formou HPV16. Data z elektrochemické analýzy potvrdila vyšší expresi E7 v HPV16-pozitivních buněčných liniích s integrovanými formami virového genomu, zatímco exprese E2 byla v buňkách s plně integrovaným genomem naopak snížena. Autoři navíc identifikovali odlišné expresní vzorce v cervikální tkáni pacientek, které dobře korelovaly s výsledky kapkové digitální PCR, kvantitativní PCR (qRT-PCR) nebo imunohistochemického barvení.

Autoři uzavírají, že metoda izotermální LAMP rychle amplifikuje nukleové kyseliny bez nutnosti použití termálního cyklu, což z ní činí rychlou a vysoce citlivou alternativu k PCR. Výsledkem spojení s elektrochemickou detekcí je cenově dostupné a kompaktní zařízení, které umožňuje paralelní měření na jednom čipu pro snadnou a rychlou diagnostiku HPV v místě péče, tedy i ve zdravotnických zařízeních mimo specializovaná centra.

Population-specific validation and comparison of the performance of 77- and 313-variant polygenic risk scores for breast cancer risk prediction

Hovhannisyan M, Zemankova P, Nehasil P, ..., Janatova M.

Cancer 2024; 130(17): 2978–2987. doi: 10.1002/cncr.35337.



Karcinom prsu je nejrozšířenějším onkologickým onemocněním, jehož kumulativní celoživotní riziko u žen v ČR přesahuje 10 %. Míru rizika ovlivňuje přítomnost environmentálních a biologických faktorů, z nichž zásadní význam vykazují pozitivní rodinná anamnéza. Sporadické případy karcinomu prsu bez rodinné anamnézy onemocnění představují většinu případů, avšak 5–10 % případů lze vysvětlit přítomností zárodečných patogenních variant v genech s vysokou a střední penetrancí. Pacientky s dědičným onemocněním se vyznačují odlišným spektrem subtypů karcinomu prsu, vznikem nádoru v mladším věku, vyšším rizikem vzniku druhostranného nádoru a zvýšeným výskytem nádorů prsu či vaječníků u příbuzných. Více než 80 % patientek s pozitivní rodinnou anamnézou karcinomu prsu však není nosičkami patogenních variant v predispozičních genech.

Nedávné studie naznačují, že část případů karcinomu prsu vzniká v důsledku vzájemného působení určitých variant s nízkou penetrancí, obvykle jednonukleotidových polymorfizmů (single-nucleotide polymorphism – SNP). Ačkoli každý ze SNP modifikuje riziko vzniku karcinomu prsu jen velmi málo (byť statisticky významně), jejich kombinovaný účinek, vyjádřený jako skóre polygenního rizika (polygenic risk score – PRS), může u některých osob dosáhnout klinicky významných prediktivních hodnot.

Cílem recentně publikované práce bylo hodnocení prediktivního významu dvou souborů (setů) zahrnujících 77, resp. 313 SNP (PRS77 a PRS313) u patientek s karcinomem prsu v české populaci. Oba sety SNP byly genotypovány v souboru 1329 patientek s karcinomem prsu a v souboru 1 324 kontrol bez nádorového onemocnění, přičemž žádná z žen neměla přítomny zárodečné patogenní varianty v nádorových predispozičních genech. Rizika, vyjádřená jako odds ratio (OR), bylo stanovena na základě rozložení PRS v jednotlivých decilech u patientek a kontrol. K odhadu věkově specifického rizika (hazard ratio – HR) byla použita Coxova regresní analýza.

Rozložení standardizovaných PRS u patientek a zdravých žen se u obou souborů významně lišila ($p < 2,2 \times 10^{-16}$). Analýza prokázala lepší prediktivní schopnost SNP setu PRS313 v porovnání s PRS77. U patientek v horních 97,5 % hodnot PRS313 přesešlo riziko karcinomu prsu OR 3,05 (95% interval spolehlivosti CI 1,66–5,89; $p = 1,76 \times 10^{-4}$). Kontinuální riziko dosáhlo hodnot HR (na jednotku směrodatné odchylky, SD) 1,64 (95% CI 1,49–1,81; $p < 2,0 \times 10^{-16}$), značící absolutní riziko 21,03 % ve věku 80 let pro osoby v 95. percentilu PRS313. Překvapivým pozorováním byla diskordantní kategorizace do decilů PRS mezi setem PRS313 a PRS77 zaznamenaná u 248 jedinců (9,3 %).

Autoři uzavírají, že PRS77 i PRS313 jsou schopny stratifikovat jedince podle rizika karcinomu prsu v české populaci, přičemž PRS313 vykazuje lepší predikci rizika. Výsledky naznačují potenciální klinickou využitelnost stanovení PRS jako součásti vyšetření hodnotících individualizovanou predikci rizika karcinomu prsu.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 15. 10. a 12. 11. 2024 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.