

Úloha microRNA a jejich cílových molekul v transformaci folikulárního lymfomu a agresivitě chronické lymfocytární leukémie

NV18-03-00054

Řešitel: doc. MUDr. Mgr. Marek Mráz, Ph.D.

Příjemce: Masarykova univerzita/Středoevropský technologický institut

Spolupříjemce: Fakultní nemocnice Brno

Spolupracovníci: doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.

Projekt si kladl za cíl studovat folikulární lymfom, což je nejčastější indolentní B buněčný lymfom, a CLL, která je nejčastější leukémií dospělých. Obě choroby jsou „nevléčitelné“ konvenčními přístupy a u části pacientů mají velmi agresivní průběh.

U folikulárního lymfomu (FL) se řešitelé zaměřili na ty případy, u nichž dojde k časnému relapsu nebo transformaci (tFL), což jsou obě události spojené s výrazně špatnou prognózou pacientů a rezistencí na léčbu. Řešitelé popsali nový mechanismus regulace signalizační dráhy B buněčného receptoru (BCR) prostřednictvím molekuly miRNA miR-150, což byl objev neočekávaný a otevírající novou oblast výzkumu (Musilova et al., Blood, 2018, IF 15,1). Řešitelé popsali, že miR-150 se přímo patogeneticky podílí na transformaci folikulárního lymfomu a snížení její exprese vede k indukci proteinu FOXP1 a BCR signalizace (Musilova et al., Blood, 2018). Popsaný mechanismus regulace determinuje agresivitu nejenom u FL, ale i u dalších B buněčných malignit. Popsání úlohy miR-150 vedlo k podání mezinárodního patentu, neboť miR-150 lze využít jako biomarker umožňující u folikulárních lymfomů odhalení cca 20 % pacientů s nejagresivnější chorobou (předmět patentu) a nyní probíhá mezinárodní validační studie tohoto biomarkeru. V současné době neexistuje žádný biomarker, který by spolehlivě odhalil agresivní subtyp FL a získaná pozorování by tak mohla být průlomem v molekulární klasifikaci choroby.

Ve druhé části projektu se řešitelé zaměřili na molekulární dráhy, které řídí „agresivní“ chování buněk chronické lymfatické leukémie (CLL). Je známo, že CLL je choroba, jejíž aktivita do velké míry závisí na interakcích v mikroprostředí a interakcích leukemických buněk s T buňkami, které paradoxně podporují jejich přežití a množení. Ve své studii řešitelé poprvé ukázali, že nižší hladiny microRNA miR-29 v nádorovém mikroprostředí zvyšují expresi jejího nově identifikovaného cíle, kterým je TRAF4. Řešitelé popsali, že TRAF4 zesiluje signál od T lymfocytů prostřednictvím CD40, což je klíčové pro podporu množení maligních B buněk (Sharma et al., Blood, 2021, IF=23,6). Dále ukázali, že hladiny miR-29 poskytují velmi zajímavý mechanismus pro koordinaci a synchronizaci dvou molekulárních drah, které jsou u tohoto typu leukémie nezbytné pro dělení: signalizace před B buněčný receptor (BCR) a CD40. Regulační dráha „miR29-TRAF4“ je navíc narušena klinicky používanými inhibitory BCR (ibrutinib a idelalisib), což alespoň částečně vysvětluje, proč tyto léky ovlivňují množení maligních B buněk a odkrývá neočekávaný mechanismus jejich účinku. Popsání mechanismu, kterým miR-29 reguluje biologii maligních B lymfocytů, otvírá možnost jejího terapeutického využití, neboť léčivo využívající syntetickou miR-29 je již úspěšně testováno pro nenádorové choroby (Remlarsen).

Získaná pozorování řešitelé také zasadili do kontextu známé patogeneze B buněčných malignit v několika přehledových člancích (Devan et al., Seminars in Oncology, 2018; Filip and Mraz, Leuk Lymph, 2019). Celkově bylo v souvislosti s projektem publikováno 6 prací (celkový IF 50,2).

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2022