

## Nádorové mikroprostředí melanomu.

MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D., Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Anatomický ústav 1. LF UK

Melanom představuje nejzhoubnější kožní nádor, který vychází z melanocytů, buněk tvořících pigment melanin. Incidence melanomu celosvětově stoupá a představuje tak významné zatížení zdravotnického systému. V České republice incidence dosahuje 32/100 tis. obyvatel (ÚZIS 2018). Navzdory velkému pokroku v biologii melanomu, zlepšené diagnostice a léčbě, je nadále prognóza pacientů s metastatickým onemocněním vážná a nejistá.

Dosažené výsledky jsou rozděleny do čtyř tematických okruhů. V prvním okruhu jsou shrnuty práce věnované nádorovému mikroprostředí melanomu, vlivu nádorově asociovaných fibroblastů (CAFs) na nádorové melanocyty a jejich migrační schopnost v *in vitro* 3D modelování. Byly definovány konkrétní faktory (IL-6 a IL-8), které se na těchto procesech podílejí a byla prokázána možnost inhibice těchto funkcí nádorového stromatu melanomu. S možnostmi cílené terapie u pacientů s melanomem a vznikem nádorové rezistence je klíčové identifikovat mechanismy nádorových buněk, kterými rezistence na tato léčiva vzniká. Nádorové stroma a CAFs jsou jedním z významných faktorů, které jsou odpovědné za tzv. mikroprostředím zprostředkovanou rezistenci na cílenou terapii BRAF a MEK inhibitory (1).

Druhý tematický okruh je věnován biomarkerům melanomu a jejich studiu s možným prognostickým výstupem. Pilotní studie proteomické analýzy sér pacientů poukazuje na možnosti detekce vybraných biomarkerů sledované během vývoje onemocnění v čase a jejich ověření s expresí v primárních melanomech sledovaných pacientů. Některé proteiny prokázaly i korelaci s hodnotou Breslowa a klinickým stádiem onemocnění (2). Tato studie je základem možného dalšího pokračování vlastního výzkumu. Další práce věnovaná morfologickému hodnocení nádor infiltrujících lymfocytů (TILs) v mikroprostředí melanomu srovnává pět různých skórovacích systémů používaných pro jejich hodnocení. I když signifikantní význam prokázaly jen některé tyto systémy, je zhodnocení TILs v melanomu klinicky velice přínosné. Navíc je tato problematika vysoce aktuální při možnostech terapie melanomu checkpoint inhibitory.

Třetí okruh je věnovaný genetické problematice melanomu a genetickým alteracím. Ve stěžejní práci se podařilo prokázat nové patogenní mutace v našem vyšetřovaném souboru pacientů s melanomem. Na rozdíl od podobných prací, věnovaným genetickým alteracím, byl kladem důraz na identifikaci patogenní jednotlivých mutací, a nejen na čistém mapování jejich výskytu u pacientů s melanomem.

V posledním tematickém okruhu jsou popsány přehledové práce, které jsou věnované problematice nádorového mikroprostředí melanomu, vlivu embryonálního mikroprostředí na nádorové melanocyty a biologické funkce CAFs v melanomu. Tyto práce do značné míry shrnují vlastní pozorování, navíc se do nádorové biologie se pokouší zavést i nové pojmy "nádorová ekologie" a "nádorový ekosystém". Tyto termíny představují celkové propojení biologických funkcí nádorového klonu s ostatními komponentami nádorového mikroprostředí. Stěžejní prací tohoto okruhu je popsání abskopálního efektu indukovaného kryo-terapií u pacienta s generalizovaným melanomem v kontextu se soudobou imunoterapií melanomu (3). Práce je založena na vlastním pozorování tohoto jevu.

- 1) Kodet O. et al. Microenvironment driven resistance to B Raf inhibition in a melanoma patient is accompanied by broad changes of gene methylation and expression in distal fibroblasts. *Int J Mol Med*. 2018 May;41(5):2687-2703.
- 2) Kučera J. et al. (korespondující autor Kodet O.) Serum proteomic analysis of melanoma patients with immunohistochemical profiling of primary melanomas and cultured cells: Pilot study. *Oncology Reports*. 2019, 42(5), 1793-1804.
- 3) Kodet O. et al. The Abscopal Effect in the Era of Checkpoint Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 4;22(13):7204.