

Onkogenní signalizace B-buněčného receptoru

MUDr. Ondřej Havránek, Ph.D.

BIOCEV a 1. interní klinika – klinika hematologie VFN, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

Lymfoidní nádorová onemocnění jsou velmi heterogenní skupinou zhoubných nádorů vznikajících z buněk lymfoidní vývojové řady (B a T-lymfocytů a NK buněk). Ve více než 90 % vznikají z buněk B-lymfocytární diferenciace. Klasifikace B-lymfocytárních nádorových onemocnění je založena na podobnosti nádorových buněk k jednotlivých vývojovým stádiím normálních B-lymfocytů; od pre- a pro-B lymfocytů (akutní lymfoblastické leukemie), přes naivní B-lymfocyty (např. jeden z typů chronické lymfocytární leukemie) a B-lymfocyty procházející procesem prezentace antigenu v sekundárních lymfatických orgánech (různé typy non-Hodgkinských lymfomů), k paměťovým B-lymfocytům (např. další typ chronické lymfocytární leukemie) a plazmatickým buňkám (např. mnohočetný myelom). Pro vývoj a funkci normálních B-lymfocytů je zcela zásadní molekulou B-buněčný receptor (B-cell receptor, BCR) zajišťující rozpoznávání antigenu. Velká většina lymfoidních nádorů odvozených od B-lymfocytů má zachovalou expresi B-buněčného receptoru (nebo jeho vývojové varianty pre-BCR). Ukázalo se, že nádorové buňky tak využívají minimálně dva typy signálu z B-buněčného receptoru: “chronicky aktivní“, připomínající antigenem spuštěnou signalizaci, a “tonickou”, nutnou k základnímu přežití B-lymfocytů i bez antigenní stimulace.

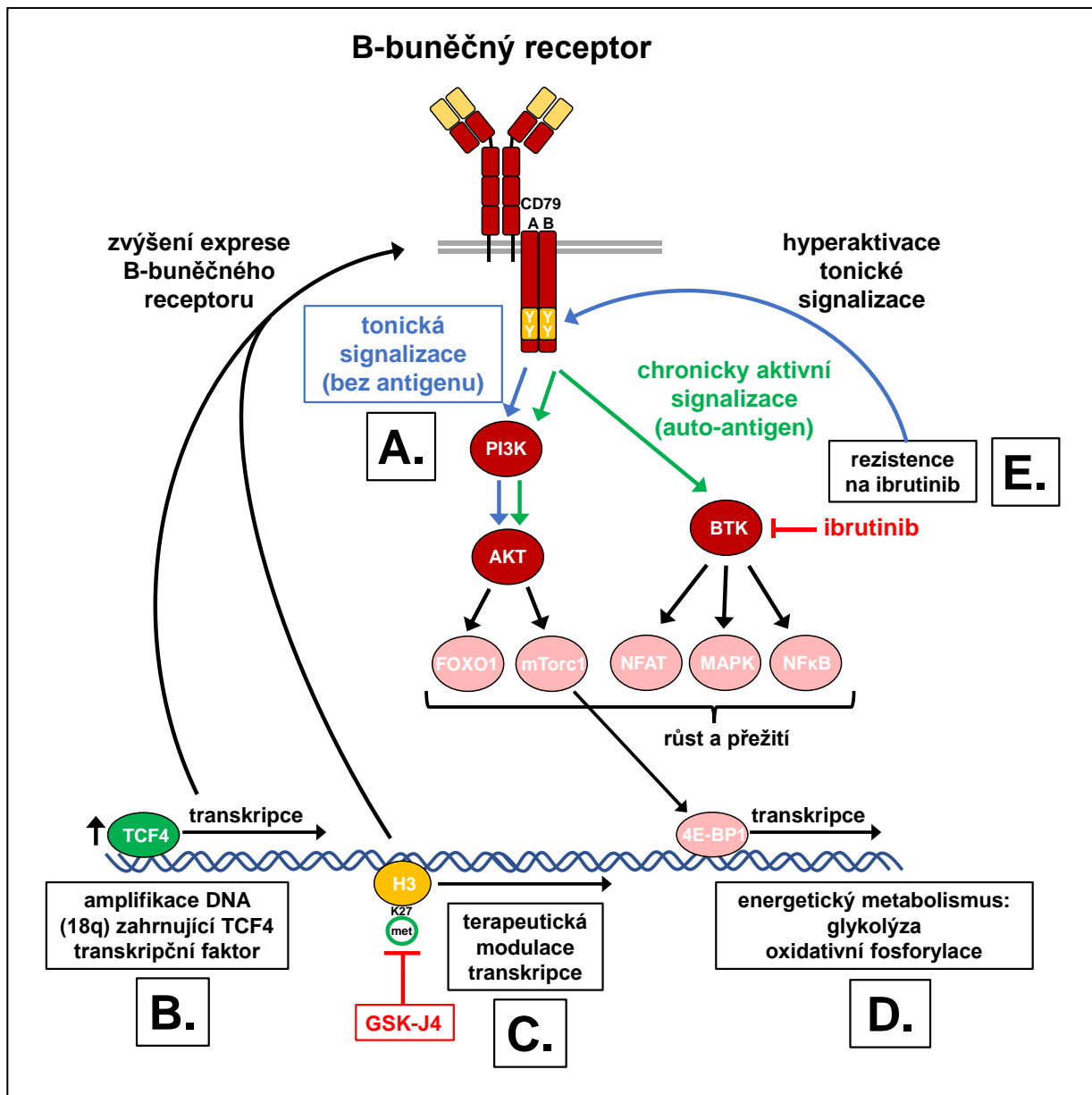
Bylo popsáno, že chronicky aktivní BCR signalizace hraje velmi významnou roli v patogenezi lymfoidních malignit. Inhibice této auto-antigenem spuštěné signalizace je i terapeuticky využívána. Na druhé straně přetrvává mnoho specifických otázek týkajících se BCR signalizace nezávislé na antigenu a jejího významu u nádorových buněk, mechanismů deregulace BCR signalizace a alternativních způsobů její inhibice, fenotypových změn spojených s aktivací BCR signalizace, či mechanismů rozvoje rezistence na používané inhibitory BCR signalizace.

Ukázali jsme, že vedle chronicky aktivní BCR signalizace využívají některé typy lymfomů k podpoře jejich růstu a přežití na antigenu nezávislou tonickou BCR signalizaci (**Obr. 1 A**).¹ Zajímavé je, že velmi podobný typ signalizace je iniciován taktéž z pre-BCR u buněk akutní B-lymfoblastické leukemie, obdobným způsobem podporující jejich růst a přežití.² Vedle auto-antigenní stimulace a mutací vybraných členů BCR signální kaskády se nám podařilo ukázat, že míra BCR exprese a jeho aktivity je u lymfomů deregulována také na úrovni transkripce, konkrétně v důsledku genomické amplifikace transkripčního faktoru TCF4 (transcription factor 4, **Obr. 1 B**). Obecně jsme také potvrdili, že modulace transkripční aktivity (ať již degradací TCF4 nebo inhibicí lysin demetylázy 6B pomocí inhibitoru GSK-J4, **Obr. 1 C**) je alternativní možností inhibice signalizace z BCR kromě klasických kinázových inhibitorů členů signální kaskády. Dále jsme také ukázali, že signalizace z BCR napomáhá přes transkripční regulaci metabolické adaptaci nádorových buněk chronické lymfocytární leukemie (**Obr. 1 D**).³ Studium mechanismů rezistence na nejvíce používaný inhibitor BCR signalizace ibrutinib (inhibitor Bruton tyrosin kinázy – BTK) ukázalo jako jeden ze zásadních mechanismů rezistence kompenzatorní zvýšení aktivity tonické BCR signalizace a PI3K/AKT (phosphatidylinositol 3-kinase / protein kinase B) signální dráhy (**Obr. 1 E**).

Současná léčba většiny lymfoidních malignit je založena na nesespecifických chemoterapeutických kombinacích vyvinutých ve druhé polovině minulého století. Nové léčebné strategie jsou nezbytné ke snížení toxicity a zlepšení účinnosti léčby. Inhibice BCR signalizace je jednou z těchto potenciálních nových léčebných strategií, která se již klinicky využívá. Námi popsané mechanismy mohou určit další terapeutické cíle či napomoci správné stratifikaci pacientů pro použití nevhodnějších inhibitorů.

Vybrané publikace k tématu habilitační přednášky

1. Havranek O et al. Tonic B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 130, 995-1006, 2017 (**2017 IF 15.3, D1-Hematologie**).
2. Kohrer S, Havranek O et al. Pre-BCR signaling in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia regulates PI3K/AKT, FOXO1 and MYC, and can be targeted by SYK inhibition. *Leukemia* 30, 1246-1254, 2016 (**2016 IF 11.7, D1-Onkologie, D1-Hematologie**).
3. Vangapandu HV, Havranek O et al. B-cell Receptor Signaling Regulates Metabolism in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Mol. Cancer Res.* 15, 1692-1703, 2017 (**2017 IF 4.6, Q2-Onkologie, Q2-Buněčná Biologie**).



Obrázek 1. Schematické zobrazení komplexnosti interakcí při signalizaci z B-buněčného receptoru a její regulaci s vyznačením námi popsanych souvislostí.

A. Některé typy lymfoidních malignit využívají tonickou signalizaci z B-buněčného receptoru k podpoře jejich růstu a přežití (např. jeden z podtypů difuzního velkobuněčného B-lymfomu či buňky akutní lymfoblastické B-leukemie) aktivující PI3K/AKT (phosphatidylinositol 3-kinase / protein kinase B) signální dráhu.

B. S lymfomy spojená a častá genomická amplifikace v oblasti 18q zahrnuje transkripční faktor TCF4 (transcription factor 4). Jeho zvýšená exprese vede ke zvýšení exprese B-buněčného receptoru a amplifikaci jeho onkogenní signalizace.

C. Inhibice faktorů spojených s transkripční regulací B-buněčného receptoru (jako je inhibice lysin demetylázy 6B pomocí inhibitoru GSK-J4) je alternativní možností terapeutické inhibice signalizace z B-buněčného receptoru u lymfomů.

D. Signalizace z B-buněčného receptoru se podílí taktéž na regulaci metabolické adaptace nádorových buněk (u chronické lymfocytární leukemie i u lymfomů).

E. Jedním z mechanismů rezistence na nejčastěji používaný inhibitor chronicky aktivní signalizace z B-buněčného receptoru ibrutinib (inhibitor Bruton tyrosin kinázy – BTK) je hyper aktivace tonické větve signalizace.