

Abstrakt:

Lymfom z pláštěvých buněk (MCL) je podtypem B-non-Hodgkinských lymfomů charakterizovaný častými relapsy. I přes začlenění ibrutinibu, inhibitoru Brutonovy tyrosinkinázy, do záchranné terapie dochází u těchto pacientů dříve či později k návratu biologicky vysoce agresivní choroby s extrémně špatnou prognózou. Jedním z popisovaných mechanismů rezistence na ibrutinib je zvýšená aktivace alternativních metabolických drah, z nichž některé (např. PI3K-AKT-mTOR) vykazují též významnou proangiogenní aktivitu.

V předložené studii jsme zavedli a standardizovali ultrasonografické a fotoakustické zobrazování neovaskularizace a tkáňové oxygenace podkožních MCL tumorů na myších modelech v reálném čase. Zjistili jsme, že ultrasonografické a fotoakustické zobrazování je rychlou, neinvazivní metodou k posouzení angiogeneze v podkožních tumorech s velkým preklinickým potenciálem. Na myších modelech MCL jsme prokázali význam míry exprese CD31/PECAM1 pro přihojení, růst a šíření buněk MCL *in vivo*. Na patientských vzorcích jsme ověřili, že míra exprese CD31/PECAM1 pozitivně koreluje s mírou extranodálního postižení. CD31 usnadňuje přežití a reguluje extranodální šíření lymfomu z pláštěvých buněk. Zjistili jsme, že zvýšení exprese VEGF vede nejen ke zvýšení mikrovaskulární denzity díky pozitivnímu ovlivnění sprouting angiogeneze, ale komplexním způsobem mění vlastnosti lymfomových buněk ve smyslu zvýšení jejich biologické agresivity.

Na preklinické úrovni jsme potvrdili silnou pozitivní korelaci mezi rozsahem angiogeneze a biologickou agresivitou MCL. Z výsledků je zřejmé, že pacienti s MCL (včetně refrakterních na ibrutinib) by mohli profitovat z implementace antiangiogenních léků do režimů záchranné terapie.