

## ارتباط بیان متفاوت مولکول های تنظیم کننده ایمنی و وجود جهش های هدفمند ممکن است طراحی منطقی کارآزمایی های بالینی را مشخص کند.

**پیشینه:** مهارکننده های بازدارنده ایمنی (ICIs) و درمان های هدفمند مبتنی بر نشانگرهای زیستی ژنومی، وضعیت درمان انکولوژیک مدرن را متحول کرده است. گام بعدی ترکیب عوامل هدف و ICI بوده است. در انجام این کار، برخی از سیستم های ترکیبی ممکن است منطقی تر از سایرین باشند.

**بیماران و روش ها:** توالی یابی کل اگزوم و کل ترنسکرپتوم روی ۲۷۳۹ مورد بالینی تصادفی در مراحل آخر از ۲۴ زیرگروه دارای تومور مستحکم در پایگاه داده NantHealth انجام شد، و داده ها از ۵۷۴۶ بیمار با توالی مشابه در ۲۸ زیرگروه تومور مستحکم در T Atlas ژنوم سرطان (TCGA) انتخاب شدند. بیان تفاوت معنی دار ۱۰ مولکول تنظیم کننده ایمنی [IRMs (ژن ها)] برای ارتباط با ژن های جهش یافته در مقابل ژن های نوع وحشی مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته ها:** بیست و سه ارتباط معنی دار بین واریانت های فعال فعلی و ژن های نقاط بازرسی بیان شده با RNA در موارد TCGA شناسایی شدند. در گروه خارجی ۱۰ مورد از ۲۷۳۹ مورد بالینی NantHealth تأیید شدند (مقادیر P با استفاده از تصحیح فرضیه چندگانه BenjaminieHochberg برای کاهش نرخ کشف نادرست تنظیم شد). در همان ۵۷۴۶ پروفایل ۲۷۴۰، TCGA بیمار TCGA دارای یک یا چند جهش بالقوه انکوژنیک واریانت تک نوکلئوتیدی (SNV) در پانل کانون ۵۰ ژنی شناسایی شدند. از ۵۰ ژن، SNVs در ۱۵ ژن مشخص شد که به طور قابل توجهی، حداقل یک IRM پس از تنظیم برای غنی سازی بافت با بیان متفاوت مرتبط است. شش ارتباط قابل توجه در یک مجموعه مستقل از ۲۷۳۹ مورد بالینی از NantHealth تأیید شدند.



فاطمه محمدی پور<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی بیوتکنولوژی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

اهدافی برای درمان صورت گرفته است. اگرچه در حال حاضر داروها برای بسیاری از IRMs به عنوان هدف در حال توسعه هستند، هدف قرار دادن تومورهایی که IRM های مختلف را در ارتباط با تغییر ژن مرتبط بیش از حد بیان می کنند، ممکن است از لحاظ نظری مزایای بالینی را برای بیماران فراهم کند.

تلاش‌ها برای شناسایی مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی دخیل در تنظیم IRMs در حضور تغییرات مولکولی خاص نشان داده‌اند که به عنوان مثال، مهار پلی مرز پلی ADP-ریبوز (PARP) می‌تواند از طریق غیرفعال‌سازی GSK3b منجر به تنظیم مثبت PD-L1 شود. علاوه بر این، در سرطان‌های کولورکتال، FGFR2 تنظیم‌شده افزایشی، با بیان PD-L1 از طریق مسیر JAK/STAT ارتباط مثبت دارد. مثال دیگر مربوط به سیکلین D و CDK4 کیناز است که منجر به ناپایداری PD-L1 از طریق لیگاز CUL3-SPOP E3 می‌شود و ذاتاً با تخریب APC مرتبط است. این مثال‌ها به روشن کردن رابطه پیچیده‌ای که تغییرات ژن‌های سوماتیک بر روی الگوی بیان IRM ها بازی می‌کنند، کمک می‌کنند. این روابط که بیشتر برای PD-L1 مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، احتمالاً قابل تعمیم به سایر IRM های مشابه هستند.

ترکیبی از داروهای هدفمند و ایمونوتراپی تا به امروز بیشترین موفقیت را در بیماران مبتلا به کارسینومای سلول کلیوی و کارسینومای سلول کبدی (HCC) داشته است. به طور خاص، در بیماران مبتلا به سرطان سلول کلیوی متاستاتیک، ترکیب ضد PD-1 (پمبرولیزوماب) همراه با درمان هدفمند برای فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF؛ cabozantinib و axitinib، lenvatinib) برتری را در نتایج بیماران در مقایسه با درمان هدفمند (sunitinib) به تنهایی، نشان داده است. به طور مشابه، در بیماران مبتلا به HCC، ترکیب ضد PD-L1 (اتزولیزوماب) و درمان هدفمند با VEGF (بواسیزوماب) در مقایسه با درمان هدفمند (sorafenib) به تنهایی بقای بالاتری را نشان داد. در HCC، ترکیب هدف گذاری شده و ایمونوتراپی همچنان استفاده می‌شود. در یک کارآزمایی اخیر فاز III که ترکیبی از ضد PD-L1 به علاوه درمان هدفمند را با گیرنده VEGF (atezolizumab þ cabozantinib) در مقابل درمان هدفمند به تنهایی (sorafenib) مقایسه کرد،

نتیجه‌گیری: ترکیب منطقی ICIs با درمان‌های هدفمند ممکن است استراتژی‌های درمانی منحصر به فردی را برای بیماران مبتلا به سرطان ارائه دهد. وجود جهش‌های خاص بر بیان IRM ها تأثیر می‌گذارد، مشاهده‌ای که اهمیت بالقوه‌ای برای انتخاب ترکیب‌هایی از درمان‌های هدفمند ژن و ایمنی دارد.

**کلمات کلیدی:** توالی یابی نسل بعدی، پزشکی ژنومی، سرطان شناسی دقیق، مولکول‌های تنظیم کننده ایمنی، مولکول‌های نقاط بازرسی، انکوژن‌ها، جهش‌های قابل هدف گذاری

### مقدمه

مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (ICIs) بخش جدید مهمی از تسلیحات ضد سرطان هستند. با این حال، بیش از ۸۰٪ از بیماران تصادفی به آنها پاسخ نمی‌دهند. در حال حاضر، بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی بر استفاده از ICIs در ترکیب با شیمی درمانی (یا دیگر درمان‌ها) استاندارد تمرکز دارند، اما بسیاری از این کارآزمایی‌ها حداقل تا حدی به دلیل عدم انتخاب بهینه بیمار با شکست مواجه می‌شوند. ما در اینجا به دنبال شناسایی ژن‌های نقاط بازرسی هستیم که به صورت متفاوتی در حضور جهش‌های هدفمند درمانی DNA بیان می‌شوند. هدف ما تسهیل طراحی منطقی کارآزمایی‌های بالینی برای درمان‌های ترکیبی ICI بود.

استاندارد فعلی مراقبت در درمان سرطان بر اساس هدف‌گیری غیرشخصی نوع بافت است. چندین متآنالیز در مجموع ۸۵۰۰۰ بیمار نشان داده‌اند که درمان‌های شخصی سازی شده (مبتنی بر نشانگرهای زیستی) در مقایسه با درمان‌های انتخاب شده با نشانگرهای زیستی (به خصوص اگر نشانگر زیستی ژنومیک باشد) نتایج را بهبود می‌بخشند. چنین یافته‌هایی علایق گسترده به رویکردی دقیق برای درمان سرطان را بر اساس تعیین وجود ژن‌های محرک سرطان و/یا بیان پروتئین‌های نقاط بازرسی به سوی خود جلب کرده‌اند. نشانگرهای زیستی نیز برای ICI به همین اندازه حائز اهمیت‌اند. به عنوان بخشی از ظهور پزشکی دقیق، تمرکز بیشتری روی مولکول‌های تنظیم کننده ایمنی (IRMs)، مانند گیرنده‌ی مرگ برنامه ریزی شده ۱ (PD-1) یا لیگاند آن CTLA4، TIM3، و موارد دیگر، به عنوان

بقای طولانی تری را برای این بیماران نشان داد. هدف از این مطالعه شناسایی رابطیه بین تغییرات ژن سوماتیک و بیان IRM های مختلف است. فرض ما این است که بیان ژن های محرک سرطان ممکن است به نوبه خود بر سطوح IRM تأثیر بگذارد. اگر این فرض صحیح باشد، شناسایی و دانش در مورد چنین ارتباطی می تواند در انتخاب بیمار - یا طراحی - برای آزمایش های بالینی، از جمله کارآزمایی های آینده درمان های ترکیبی هدفمند از نظر ایمنی - و ژنومی همزمان با پیشروی کاندیداها، مورد استفاده قرار گیرد.

### مواد و روش ها

فراخوان انواع توالی یابی کل اگزوم و توالی یابی RNA بیان کل ترنسکرپتوم (RNA-seq) برای ۵۷۴۶ بیمار در ۲۸ زیرگروه تومور مستحکم در اطلس ژنوم سرطان انجام شد. (TCGA؛ جدول تکمیلی S1، قابل مشاهده در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396>). برای شناسایی انواع واریانت های قابل درمان به صورت هدفمند، که با بیان متفاوت IRM مرتبط اند، یک پایگاه داده مدیریت شده از نشانگرهای زیستی حساس شده از NantOmics به دست آمد. نمونه هایی از نشانگرهای زیستی و شواهد مرتبط در جدول تکمیلی S2، موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396> پوشش ژنی یافته های قابل استناد در شکل تکمیلی S1، موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396> نشان داده شده است. به عنوان مثال، اطلاعات مربوط به حساسیت دارویی تغییر BRAF را می توان بررسی کرد. بیان متفاوت قابل توجهی از ۱۰ ژن IRM (CTLA4, FOXP3, LAG3, IDO, OX40, PD-1) در نمونه های دارای ژن های جهش یافته در مقابل نوع وحشی ژن های مختلف با استفاده از آزمون های t مربوط به Students آنالیز شدند و با استفاده از معادله بنجامین هوچبرگ برای آزمایش فرضیه های چندگانه تصحیح شدند. پس از آن ارتباط بین وجود جهش های هدفمند و بیان متفاوت IRM که پس از اصلاح به صورت قابل توجه باقی ماند، در یک گروه خارجی از ۲۷۳۹ مورد بالینی مرحله بعدی تایید شدند. این گروه به صورت تصادفی از ۲۴

زیرگروه تومور مستحکم در پایگاه داده NantHealth با استفاده از توالی یابی کل اگزوم جفتی مشابه و RNA-seq مورد تایید واقع شدند. (برای مطالعه روش ها، به ۳۷ مراجعه کنید). این موارد از بیماران مبتلا به انواع مختلف سرطان، از جمله سرطان سینه (۴۸۳/۱ n)، روده بزرگ (۲۳۹/۱ n)، ریه (۲۲۲/۱ n)، پانکراس (n ۱۷۷/۱) و تخمدان (۱۶۲/۱ n) به دست می آید. (جدول تکمیلی S۳، موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396>)

برای گسترش تجزیه و تحلیل ارائه شده فراتر از واریانت های قابل هدف گذاری انتخاب شده به اهداف اکتشافی بیشتر، هر واریانت در ژن های فرضی محرک سرطان، برای تأثیر آنها بر بیان IRM در نظر گرفته شدند. واریانت های موجود در پنل -50 AmpliSeq gene HotSpot v2 در سطح ژن ادغام شده و برای ارتباط با بیان IRM تجزیه و تحلیل شدند. از آنجایی که واریانت های ادغام شده در سطح ژن با احتمال بیشتری اثرات مخدوش کننده بافت خاصی را به دنبال دارند، اثرات خاص بافت بر بیان IRM علاوه بر تاثیر متغیر، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت تا از مستقل بودن گونه های ژن محرک نسبت به بافت اطمینان حاصل شود. برای هر ژن، نرخ تنوع مخصوص بافت با آزمون دقیق فیشر ارزیابی و غنی ترین نوع بافت شناسایی شد. سپس ارتباطات مشاهده شده با استفاده از پایگاه داده خارجی NantHealth از ۲۷۳۹ مورد سرطان بالینی تصادفی مطابق گفته های پیشین تایید شدند.

### یافته ها

یافته های ما نشان می دهند که برخی جهش های ایجادکننده حساسیت، با تنظیم مثبت یا تنظیم منفی IRM های خاص مرتبط هستند. توالی یابی کل اگزوم و RNA-seq برای ۵۷۴۶ بیمار با ۲۸ نوع مختلف بدخیمی شدید از TCGA در دسترس بود. این اطلاعات شامل (اما نه محدود به) سرطان مهاجم پستان (۹۷۶/۱ n)، کارسینوما تیروئید (۴۰۱/۱ n)، و سرطان پروستات (۳۳۱/۱ n)، و همچنین ملانوما (۳۴۲/۱ n) و گلیوبلاستوما چندشکلی (۲۸۹/۱ n) بودند. (۲۸۹/۱ n جدول تکمیلی S1، موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396>)



بیان متفاوت حداقل یک IRM، از جمله افزایش CTLA4 و PD-1 با CDKN2A جهش یافته (تنظیم شده  $P = 1.93 \times 10^{-9}$ )، IDO1 (با  $P = 1/4$  یا  $P = 1/4$ )، APC (تنظیم شده) مرتبط هستند، و PD-L1 را با جهش یافته کاهش دادند ( $P = 0.02$ )، شکل B1). غالباً، اندازه اثر داشتن یک SNV بیشتر از اندازه اثر نوع بافت خاص بود. به عنوان مثال، بیان CTLA4، بیشتر با جهش های CDKN2A در انواع بافتی مرتبط بود تا با کارسینومای سلول سنگفرشی سر و گردن ( $P = 1/4 \times 10^{-9}$ )، ۱.۹۳ در مقابل  $P = 1/4 \times 4.17 \times 10^{-9}$ ). این ارتباط حتی با وجود شناسایی شدن کارسینومای سلول سنگفرشی سر و گردن به عنوان نوع به عنوان غنی ترین بافت از نظر جهش یافتگی CDKN2A صادق است. (نسبت شانس ۴.۹،  $P = 1/4 \times 4.3 \times 10^{-9}$ ؛ جدول تکمیلی S2، موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396>). به صورت مشابه، PD-L1 پایین نسبت به تشخیص کارسینومای کولورکتال دارای ارتباط بیشتری با جهش APC در انواع بافت بود. ( $P = 1/4 \times 2.23 \times 10^{-2}$ )، ۱۵ جهش قابل توجه ژن کانونی / در ارتباط با بیان IRM، شناسایی شدند. از این تعداد، ۶ مورد در گروه NantHealth تایید شدند. (شکل B1 و جدول تکمیلی S4، موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396>). به طور خاص، تأیید شد که CDKN2A با افزایش PD-1 و CTLA4 همراه است، و KRAS و APC با کاهش بیان PD-L1/2 مرتبط هستند.

### بحث

داده های توالی یابی نسل بعدی (NGS) برای تصمیم گیری در مورد استفاده از درمان های هدفمند جهش ژنی را ارائه می دهد. استفاده از تجزیه و تحلیل مشابه در صورت همراه شدن با RNA-seq ممکن است از تلاش ها برای جایگزینی شیمی درمانی با درمان های مؤثرتر/ ایمن تر ترکیبی از ایمونوتراپی و جهش زایی هدفمند حمایت کند. یافته های ما در اینجا نشان می دهد که مطالعات آینده ممکن است منجر به بهینه سازی کارآزمایی های درمانی با هدف ICIgene شود. روی هم رفته، این داده ها نشان می دهند که بر اساس ارتباط قابل توجهی که بین جهش های BRAF V600E

### واریانت های عملکردی مرتبط با IRM های خاص

در موارد TCGA، بیست و سه ارتباط قابل توجه بین واریانت های فعال فعلی و ژن های نقاط بازرسی بیان شده با RNA شناسایی شدند (شکل A1). ۱۰ مورد از گروه خارجی ۲۷۳۹ مورد بالینی از NantHealth، از جمله vemurafenib هدف BRAF V600E و افزایش بیان PD-1، PD-L1 و CTLA4 (به ترتیب  $P = 1/4 \times 2.4 \times 10^{-3}$ ،  $P = 1/4 \times 1.1 \times 10^{-2}$ ،  $P = 1/4 \times 1.1 \times 10^{-6}$ )، تایید شدند. اما بیان IDO1 را کاهش داد ( $P = 1/4 \times 3.4 \times 10^{-6}$  تنظیم شده). TIM3 به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به EGFR G598V حساس به لاپاتینیب (تنظیم شده  $P = 1/4 \times 1.0 \times 10^{-5}$ )، اغلب در گلیوبلاستوما چندشکلی افزایش یافته است. و برعکس در بیماران مبتلا به FGFR3 S249C سرکوب شده است ( $P = 1/4 \times 0.04$ ) تنظیم شده؛ شکل A1 و جدول تکمیلی S2، موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396>). E545K، اغلب مبتلا به سرطان دهانه رحم، بیان IDO1 بالاتری را نشان دادند (تنظیم  $P = 1/4 \times 3.3 \times 10^{-4}$ )، که نشان دهنده حساسیت به رژیم ترکیبی مانند alpelisib (مهارکننده PIK3CA) با epacadostat (مهارکننده IDO) است. علاوه بر این، همانطور که در شکل A1 مشاهده می شود، تغییرات مولکولی خاص که محرک های تعریف شده و حساس به مهار درمانی هدفمند هستند، ممکن است بر طبقه بندی نمونه تأثیر بگذارند و ۱۰ ارتباط قابل توجهی را که به طور مستقل از دو مجموعه داده متنوع تایید شده اند، روشن کند.

### جهش های Hotspot مرتبط با افزایش یا کاهش تنظیم IRM های خاص

برای شرح آنالیزهای فراتر از مجموعه محدود جهش های قبلی، وجود هر گونه جهش بالقوه بیماری زا در ژن های محرک سرطان در نظر گرفته شد. در همان ۵۷۴۶ پروفایل ۲۷۴۰، TCGA بیمار مبتلا به تومور مستحکم TCGA شناسایی شدند که دارای حداقل یک جهش بالقوه انکوژنیک نوع تک نوکلئوتیدی (SNV) در یک پنل ژن hotspot - AmpliSeq 50-gene - HotSpot v2 panel هستند. از ۵۰ ژن محرک مورد مطالعه، SNV ها در ۱۵ مورد به طور قابل توجهی با

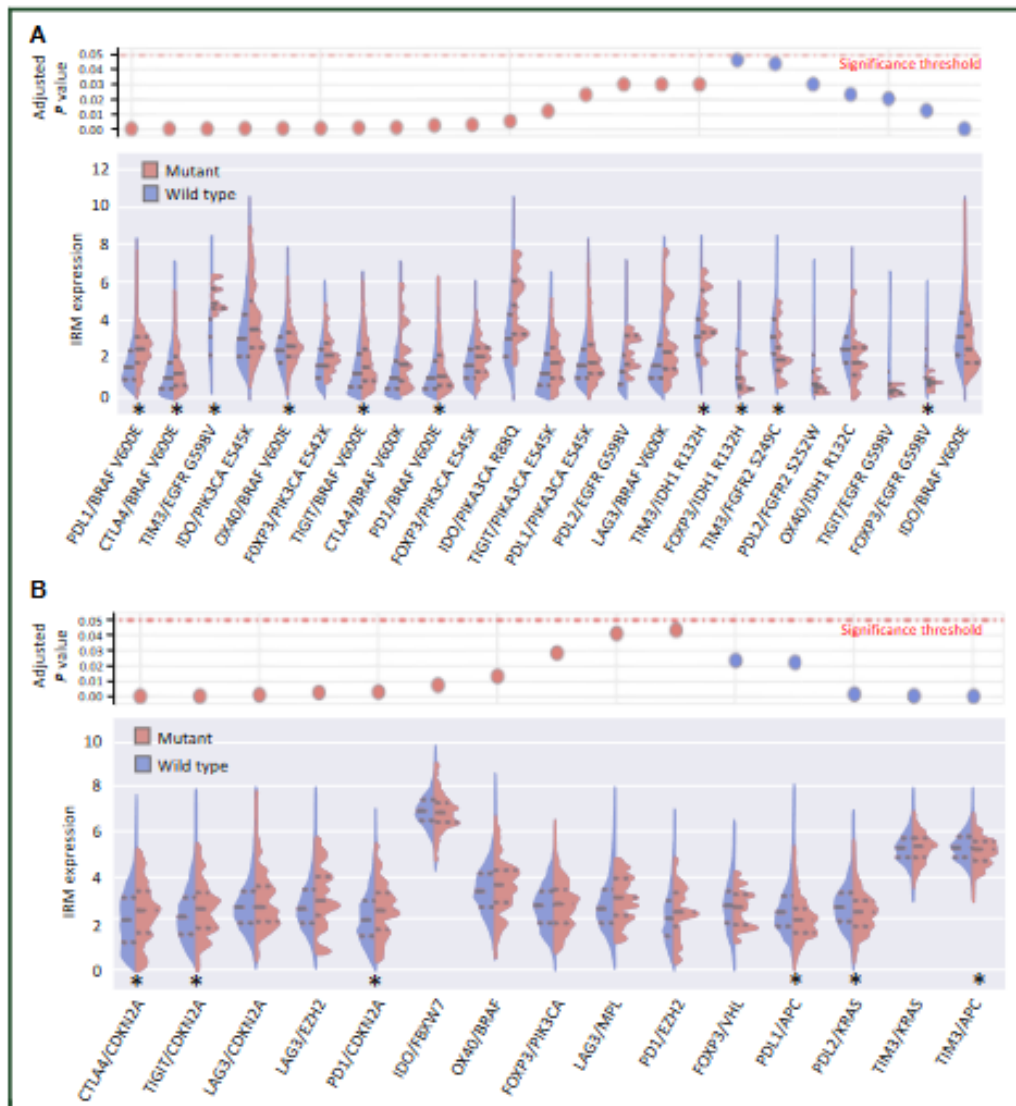


ارتباط اند و نقشی برای فعال سازی Wnt/b-catenin به عنوان جایگزینی برای بیان نقاط بازرسی هنگام فرار نظارتی ایمنی ایفا می کنند. برعکس، جهش های CDKN2A/p16INK4a با بیان مثبت چندین IRM در ارتباط اند و ممکن است به طور گسترده به عنوان یک نشانگر حساسیت برای استراتژی های ICI عمل کنند. IRM از نظر تئوری ممکن است یک بیومارکر فرعی برای نشانگرهای ژنتیکی پاسخ و مقاومت ایمونوتراپی مانند جهش های STK11، HLA، TMB، و B2M باشد.

ژن های مرتبط با ترمیم آسیب DNA در چندین تومور مستحکم به عنوان شرکای بالقوه ی جدید برای ایمونوتراپی تحت مطالعه هستند. به طور خاص، مهار PARP می تواند از طریق غیرفعال سازی GSK3b منجر به تنظیم مثبت PD-L1 شود، که ممکن است به هدف قرار دادن ترکیباتی مانند اولاپاریب با پمبرولیزوماب کمک کند. این ترکیب هم اکنون در حال انجام آزمایش بر روی بیماران مبتلا به ملانوما پیشرفته دارای جهش در ژن های مختلف ترمیم گر آسیب DNA (NCT04633902) می باشد. همچنین در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوما متاستاتیک مجرای پانکراس که دارای ژن های ترمیم آسیب DNA مشابه هستند (NCT04666740) انجام می شود. همین ترکیب در بیماران تحت درمان با دوستاکسل که مبتلا به سرطان پروستات مقاوم به اخته متاستاتیک و سرطان ریه سلول کوچک در مرحله گسترده هستند، سودمند است.

محدودیت های متعددی برای این مطالعه وجود دارد که عمدتاً بر اساس این واقعیت است که پایگاه های اطلاعاتی مورد استفاده از نظر بالینی بررسی نشده اند، بنابراین نمی توان همبستگی های بالینی جامع تری را در نظر گرفت. با این حال، واضح است که ترکیب پنل های ژنی محرک سرطان NGS در مراقبت از بیماران مبتلا به سرطان در حال رواج یافتن است، و یافته های ارائه شده در اینجا از استفاده از وضعیت جهش ژن محرک در انتخاب بیماران برای درمان یا انجام آزمایش هایی برای این بیماران حمایت می کند. به عنوان مثال، درمان های ضد PD-1. تومورهای محرک جهش مثبت اغلب به عنوان TMB پایین مشخص می شوند و در نتیجه با مهارکننده های نقاط بازرسی درمان نمی شوند. با توجه به بیان PD-L1، برخی از پیوستگی های یافت شده

و بیان PD-L1 یافت می شود، پمبرولیزوماب یا نیولوماب ممکن است با مهارکننده های BRAF V600E مانند ومورافنیب یا دابرافنیب ترکیب خوبی را ارائه دهد، (شکل A1). نشان داده شد که استراتژی ترکیب دبرافنیب، ترامتینیب و پمبرولیزوماب در مقایسه با دبرافنیب، ترامتینیب و دارونما در بیماران مبتلا به ملانوما متاستاتیک جهش یافته BRAF V600E/K که قبلاً درمان نشده بودند، مدت زمان پاسخ دهی و بقای کلی بدون پیشروی بیماری طولانی تری دارد. مشخص نیست که آیا همین درمان سه گانه می تواند در سایر بافت شناسی تومور مفید باشد یا خیر، اما ارتباط بین BRAF V600E و بیان PD-L1 قابل توجه است. از طرف دیگر، افزودن یک مهارکننده CTLA4 مانند ipilimumab به درمان سه گانه ممکن است پاسخ بیشتری را در بیماران مبتلا به سرطان های جهش یافته BRAF V600E ایجاد کند، زیرا CTLA4 در تومورهایی که این تغییرات ژنومی را دارند نیز دارای تنظیم افزایشی می باشد (شکل A1). برعکس، احتمالاً باید از استفاده ی epacadostat (یک مهارکننده IDO1) در سرطان های جهش یافته BRAF V600E اجتناب شود، زیرا با تنظیم کاهش IDO مرتبط است (شکل A1). یک آنتی بادی ضد TIM3 مانند TSR-022 ممکن است در ترکیب با لاپاتینیب در جایی که جهش های EGFR G598V حساس هستند، مؤثر باشد (شکل A1). با این حال، درمان ضد TIM3 ممکن است با مهارکننده های FGFR، مانند AZD4547 که در بیماران مبتلا به جهش FGFR3 S249C مؤثر است، مفید نباشد، تا جایی که TIM3 در حضور این جهش دچار تنظیم کاهش می شود. جهش های PIK3CA E545K ممکن است علاوه بر alpelisib به اپاکادوستات حساس باشند، زیرا به دلیل بیان بالای IDO در تومورهایی با این تغییر ژنومی یافت می شوند. با این حال، این فرضیات نیاز به آزمایشات بیشتر در آینده دارند. آیرز و همکارانش نشان دادند که اثرات بیان ژن سلول T حاوی ژن های مربوط به بیان آنتی ژن و بیان سیتوکین برای به دست آوردن مزایای بالینی ضروری است، که به مطالعه ما مرتبط است و نشان می دهد که تغییرات ژن سوماتیک می تواند بر مولکول های تنظیم کننده ایمنی تأثیر بگذارد. صرف نظر از درمان های هدفمند فعلی، به نظر می رسد که جهش های APC با بیان کمتر IRM در



شکل ۱: الف) بیان نقطه بازرسی ایمنی در حضور جهش‌های حساس کننده تغییر می‌کند. بیست و سه ارتباط مهم بین جهش‌های قابل هدف تعریف شده و بیان نقاط بازرسی افتراقی از ۵۷۴۶ بیمار در پایگاه داده اطلس ژنوم سرطان (TCGA) پیدا شد. در پیل بالا، نقاط قرمز نشان دهنده افزایش معنی دار آماری مولکول تنظیم کننده ایمنی (IRM) است، در حالی که نقاط آبی نشان دهنده کاهش قابل توجهی در TCGA است. محور X نشان دهنده ارتباط بین جهش ژنی خاص و IRM است. محور Y سطح بیان نقاط بازرسی بر اساس جهش ژنی خاص است. به عنوان مثال، جهش‌های BRAF V600E به طور قابل توجهی با تنظیم دگرگونی PDL1 در RNA (سمت چپ سمت چپ) [همانطور که با نقاط قرمز نشان دهنده تنظیم مثبت IRM در RNA نشان داده شده‌اند] برای مشاهده نقاط به قسمت بالای پیل مراجعه کنید) مرتبط است. علاوه بر این، جهش‌های BRAF V600E به طور قابل توجهی با کاهش IDO1 در RNA [سمت راست انتهای، همانطور که با نقاط آبی نشان داده شده که نمایانگر کاهش IRM در RNA است (برای یافتن نقاط به قسمت بالای پیل مراجعه کنید) مرتبط است. ستاره‌های (n [۱۰]) زیر نشان دهنده ارتباط قابل توجهی در مجموعه‌های مستقل از ۲۷۳۹ مورد بالینی از NantHealth است. مقادیر P با استفاده از تصحیح فرضیه چندگانه Benjamini-Hochberg برای کاهش نرخ تشخیص نادرست تنظیم شدند. ب) بیان نقاط بازرسی ایمنی در حضور جهش نقاط کانونی تغییر می‌کند. بازده ارتباط بین جهش‌های بالقوه بیماری‌زا و بیان نقاط بازرسی افتراقی پس از تنظیم از نظر غنی‌سازی بافت برای ژن‌های مختلف پیدا شد. در پیل بالا، نقاط قرمز نشان دهنده افزایش آماری قابل توجه IRM است، در حالی که نقاط آبی نشان دهنده کاهش قابل توجهی در TCGA است. در ۵۷۴۶ پروفایل ۲۷۴۰ TCGA نمونه تومور مستحکم TCGA دارای یک یا چند جهش انواع تک نوکلئوتیدی (SNV) [در پیل ژنی HotSpot v2 با ۵۰ ژن HotSeq بودند. از ۵۰ ژن محرک مورد مطالعه، SNVs ۱۵ مورد به طور قابل توجهی با بیان متفاوت حداقل یک IRM مرتبط است. به عنوان مثال، جهش‌های CDKN2A، صرف نظر از نوع تومور، به طور قابل توجهی با داشتن دگرگونی CTLA4 در RNA (سمت چپ انتهای) در ارتباط هستند [همانطور که با نقاط قرمز نمایانگر تنظیم مثبت IRM در RNA نشان داده شده است (برای مشاهده ی نقاط به قسمت بالای پیل مراجعه کنید)]. علاوه بر این، جهش‌های APC به طور قابل توجهی با تنظیم پایین TIM3 در RNA (سمت راست انتهای) مرتبط هستند [همانطور که با نقاط آبی نشان داده شده، نمایانگر کاهش IRM در RNA هستند (برای مشاهده ی نقاط به قسمت بالای پیل مراجعه کنید)]. (همچنین به جدول تکمیلی S4 موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396> مراجعه کنید). مقادیر P بر اساس تصحیح فرضیه چندگانه (نرخ کشف نادرست) تنظیم شد.

مزایای بالینی برای بیماران خواهند داشت یا خیر. این تحقیق بیشتر به عنوان پایه ای برای مطالعات آینده عمل می کند که به طور منطقی درمان های هدفمند مختلف را با عوامل هدف گیری IRM در حال توسعه ترکیب می کنند.

ما جهش های خاصی را نشان می دهیم که با بیان ژن IRM مرتبط هستند، به طوری که پایه و اساسی برای درمان مهارکننده نقاط بازرسی وجود دارد. با وجود این که در حال حاضر ممکن است درمانی که برخی از جهش ها یا IRM های خاصی که در اینجا شرح داده شده است را هدف قرار دهد، وجود نداشته باشد، تلاش ها برای شناسایی چنین درمان هایی در حال انجام است. داده های ما از شایستگی توسعه مداوم درمان های معطوف به این اهداف، با هدف طراحی کارآزمایی های بالینی درمان های ترکیبی شخصی سازی شده، پشتیبانی می کند.

#### منبع :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35158206/>

ممکن است نه تنها نشان دهنده ی ارتباط، بلکه مربوط به فرآیند جدایی ناپذیر فعال سازی PD-L1 باشند. به طور خاص، در فاکتورهای رونویسی مختلف که ممکن است بر بیان PD-L1 مانند NF-kB، STAT3، HIF-1 و AP-1 تأثیر بگذارد.

علاوه بر این، به نظر می رسد که مسیره های PI3KA، EGFR و MAPK و سایر محصولات ژنی بر بیان PD-L1 تأثیر می گذارند که در این مجموعه داده نشان داده شده است. در مجموعه داده ما، جهش های KRAS با کاهش PD-L1/2 همراه بود. با این حال، گروه های دیگر در NSCLC دریافته اند که جهش های KRAS باعث افزایش PD-L1 شده و جهش های RAS باعث تثبیت PD-L1 می شوند. اهمیت بالینی این یافته ها نامشخص است. این داده ها از این نظریه حمایت می کنند که کارآزمایی های ترکیبی از درمان های هدفمند مختلف و مهارکننده های IRM پایه و اساس بیولوژیکی دارند و ممکن است تأثیر بالینی مثبتی داشته باشند. مشخص نیست که آیا تومورهایی که IRM های مختلف را بیان می کنند و IRM گفته شده را هدف قرار می دهند

