

Artikelseminarium 2

Detta är en sammanfattning av artikeln Cancer-Germline Antigen Expression Discriminates Clinical Outcome to CTLA-4 Blockade (Shukla et al., 2018, Cell 173, 624–633 April 19, 2018^a 2018 Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.026>).

Shukla et. al. fann ett samband mellan specifika genuttryck och behandlingseffektivitet vid malignt melanom. Deras ursprungliga hypotes var att det finns en koppling mellan genuttryck inom melanomet och effekten av behandling med Ipilimumab (CTLA-4-blockare). De lyckades identifiera en grupp gener som överuttrycktes hos de patienter där Ipilimumab hade sämre effekt. Shukla et. al. valde att kalla dessa gener för CRMA (anti-CTLA-4 resistance associated MAGE-A).

Vidare undersökte Shukla et. al. den bakomliggande mekanismen för den negativa korrelationen mellan CRMA och Ipilimumabs effekt. Genom att kvantifiera molekyler som kopplas till autofagisk aktivitet, bl.a. LC3B, HMGB1 och AMPK (14-3-3ζ), fann de att CRMA negativt korrelerar med autofagi. Därav drog de slutsatsen att nedreglerad autofagi hos cellerna i maligna melanom korrelerar med sämre effekt av CTLA-4-blockare. De konstaterade även att trots sambandet mellan CRMA och predikativt värde vid behandling med CTLA-4-blockare fann de inte en liknande korrelation till behandling med PD-1-blockare.

Metoder som användes i studien var kvantitativ PCR i realtid för att identifiera överuttryckta gener, Amplicons metyleringsanalys för att identifiera metyleringsgrad av intressanta gener, mikromatrisanalys för att identifiera bl.a. autofagiska proteiner och infärgning med antikroppar för immunohistokemi och immunofluorescens.

En styrka med studien är metoderna. Shukla et. al. använder sig av konventionella och väl beprövade metoder som medför tillförlitlighet. Med dessa metoder har de kunnat påvisa flertalet statistiskt signifikanta resultat vid följdundersökningar av tidigare resultat, detta talar för att de studiens upplägg hade en väl genomtänkt målplan för vidare utredning. När de prövade sina hypoteser använde de sig av flera olika källor för patientunderlag vilket gjorde resultaten mer pålitliga.

Vissa undersökningar genomfördes endast på ett fåtal vävnadsexemplar vilket kan hävda resultatens signifikans (fig. 4 F). I vissa fall fanns det även en diskrepans mellan resultaten från olika provbanker (fig. 3 A/B - D).