

Análise de variantes no gene *STK11* e sua influência na resposta à imunoterapia

Ana Bessa ^{1,2}, Maria Pina ³, Patrícia Domingues ³, Margarida Dias ⁴, Carla Pinto ^{1,4}, Luís Cirnes ^{1,2}, Regina A Silva ⁵

¹ Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072, Porto, Portugal

² Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP), Rua Júlio Amaral de Carvalho 45, 4200-135, Porto, Portugal

³ Centro Hospitalar e Universitário São João, Alameda Professor Hernâni Monteiro 4200-319, Porto, Portugal

⁴ Cancer Genetics Group, IPO-Porto Research Center (CI-IPOP) / RISE@CI-IPOP (Health Research Network), Portuguese Oncology Institute of Porto (IPO-Porto) / Porto Comprehensive Cancer Center, Porto, Portugal

⁵ Centro de Investigação em Saúde e Ambiente, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072, Porto, Portugal

Introdução: A imunoterapia é uma das ferramentas terapêuticas de sucesso usadas no tratamento do cancro de pulmão, contudo alguns doentes apresentam progressão da doença ou morte. O gene Serine/ threonine Kinase 11 (*STK11*) está descrito como tendo um papel na fisiologia do sistema imune (SI) e que alterações genéticas no mesmo podem influenciar negativamente a resposta dos pacientes à imunoterapia [1]. **Objetivo:** Estudar alterações genéticas no gene *STK11* em pacientes com cancro de pulmão sujeitos a imunoterapia e a sua possível associação com a resposta do doente à terapêutica. **Métodos:** Após extração do DNA de amostras de cancro pulmonar foi realizado um PCR multiplex para amplificação de 9 exões do gene *STK11*, os quais foram sequenciados para pesquisa de alterações genéticas. Os pacientes foram divididos em dois grupos: “apresentaram boa resposta à terapia” e “apresentaram má resposta à terapia”, para efetuar curvas de sobrevivência que relacionam resposta à terapia com alterações em *STK11*. **Resultados:** Foram detetadas e classificadas como patogénicas ou provavelmente patogénicas 13 alterações no gene *STK11*, não tendo sido identificada uma zona do gene ou exão com mais propensão a alterações. Pacientes com alterações no gene *STK11* apresentaram pior sobrevida global e pior sobrevida livre de progressão de doença [2-6]. **Conclusões:** Estes resultados sugerem que o gene *STK11* deve ser estudado na sua totalidade aquando da decisão terapêutica e que deve ser incluído em painéis de Sequenciação de Nova Geração (NGS), uma vez que foram detetadas alterações neste gene com valor preditivo negativo na resposta à imunoterapia.

Palavras-Chave: Alterações genéticas no *STK11*, cancro do pulmão, imunoterapia

Apoio e agradecimentos

Dirijo um agradecimento ao IPATIMUP, nomeadamente ao IPATIMUP Diagnósticos, que proporcionou todas as condições para a realização do presente trabalho.

Referências

- [1] Mograbi B, Heeke S, Hofman P. The importance of *stk11/lkb1* assessment in non-small cell lung carcinomas. *Diagnostics*. 2021;11(2):1–16.
- [2] Papillon-Cavanagh S, Doshi P, Dobrin R, Szustakowski J, Walsh AM. *STK11* and *KEAP1* mutations as prognostic biomarkers in an observational real-world lung adenocarcinoma cohort. *ESMO Open [Internet]*. 2020;5(2):e000706.
- [3] Wang H, Guo J, Shang X, Wang Z. Less immune cell infiltration and worse prognosis after immunotherapy for patients with lung adenocarcinoma who harbored *STK11* mutation. *International Immunopharmacology [Internet]*. 2020;84:106574.
- [4] Biton J, Mansuet-Lupo A, Pécuchet N, Alifano M, Ouakrim H, Arrondeau J. TP53, *STK11*, and EGFR mutations predict tumor immune profile and the response to anti-PD-1 in lung adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(22):5710–23.
- [5] Pore N, Wu S, Standifer N, Jure-Kunkel M, de los Reyes M, Shrestha Y, et al. Resistance to durvalumab and durvalumab plus tremelimumab is associated with functional *STK11* mutations in patients with non-small cell lung cancer and is reversed by STAT3 knockdown. *Cancer Discovery*. 2021;11(11):2828–45.
- [6] Aggarwal C, Thompson JC, Chien AL, Quinn KJ, Hwang WT, Black TA, et al. Baseline Plasma Tumor Mutation Burden Predicts Response to Pembrolizumab-based Therapy in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(10):2354–61.