

Kinazy stanowią jedną z głównych grup białek regulujących różne procesy biologiczne komórki. Dzięki wiązaniu się z różnymi innymi białkami zdolne są one do pobudzenia lub zahamowania ich aktywności, co prowadzi do zmian w funkcjonowaniu komórki.

Do grupy kinaz zaliczane są białka z rodziny PIM. Wyróżniamy jej trzech przedstawicieli: PIM-1, PIM-2 oraz PIM-3. Należą one do kinaz z grupy serynowo-treoninowych co oznacza, że aktywują lub hamują aktywność innych cząsteczek poprzez proces fosforylacji ich reszt serynowych oraz treoninowych. Kinazy PIM biorą udział w regulacji szeregu procesów komórkowych tj. namnażanie się, programowalna śmierć komórki (apoptoza), poruszanie się czy odpowiedź na czynniki stresowe np. leki stosowane w chemioterapii. Co ciekawe, kinazy PIM mają krótki okres półtrwania, znajdują się w ciągłym stanie aktywacji i nie podlegają żadnym dalszym modyfikacjom po zakończeniu procesu ich syntezy. Liczne badania wykazały, że ich wysoka ekspresja (ilość) występuje w komórkach nowotworowych chłoniaków oraz białaczek. Ponadto, ich podwyższony poziom w powyższych nowotworach niejednokrotnie związany był z niekorzystnym rokowaniem i opornością na leczenie tradycyjnymi lekami przeciwnowotworowymi. Wykazano, że zahamowanie aktywności tych białek prowadzi do śmierci komórek nowotworowych.

Jedną z cech charakterystycznych nowotworów jest niestabilność ich materiału genetycznego, co może prowadzić do powstawania różnych mutacji genów, a przez to zmian w strukturze białek, co często wpływa niekorzystnie na przebieg choroby. Zjawisko to dotyczy również PIM-1. Wcześniejsze doniesienia wskazują, że mutacje w obrębie PIM-1 występują w wielu agresywnych postaciach nowotworów układu chłonnego, jednak badania te prowadzone były na małych grupach przypadków oraz nie określały właściwości biologicznych zmutowanych form białek. Niemniej jednak wykazano, że mutacje w obrębie tego białka mogą prowadzić do zmiany jego aktywności, co być może związane jest z nieskutecznością leczenia. W związku z powyższym, celem prowadzonego projektu jest określenie częstości występowania oraz znaczenia mutacji kinazy PIM-1 przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Szacuje się, że rokrocznie w USA rozpoznaje się 15 000 nowych zachorowań na CLL a populacja chorych wynosi 172 000 osób. W przebiegu CLL odnotowuje się dobrą odpowiedź na pierwszą linię leczenia immunochemioterapią, jednak pierwszą oraz kolejne wznovy choroby charakteryzuje coraz słabsza i krótsza odpowiedź na zastosowane leczenie.

W ramach projektu z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania oraz reakcji łańcuchowej polimerazy zostanie określona częstość występowania mutacji PIM-1 w komórkach nowotworowych uzyskanych od pacjentów z CLL. Następnie otrzymane wyniki zostaną porównane z przebiegiem klinicznym nowotworów, w szczególności z odpowiedzią na chemioterapię, co pozwoli na określenie znaczenia rokowniczego badanych mutacji. Równoległe z powyższymi badaniami, prowadzone będą eksperymenty z wykorzystaniem metod inżynierii genetycznej, których celem będzie otrzymanie linii komórkowych CLL ze zmutowaną formą białka PIM-1. Otrzymane linie komórkowe posłużą do charakteryzacji oddziaływań zmutowanych form kinazy PIM-1 oraz ich wpływu na namnażanie, apoptozę, migrację czy odpowiedź na stosowane powszechnie leki przeciwnowotworowe w leczeniu CLL.

Realizacja projektu pozwoli być może na lepsze poznanie procesu powstawania nowotworów układu chłonnego, jak również może przyczynić się do opracowania nowych skutecznych i bezpiecznych kombinacji leków przeciwnowotworowych. Obecnie stosowane leki cytostatyczne w praktyce klinicznej charakteryzują się występowaniem licznych skutków ubocznych, które uniemożliwiają często skuteczne leczenie pacjentów.