

Kinazy białkowe to enzymy katalizujące przeniesienie reszty fosforanowej na inne białka. Fosforylacja zazwyczaj prowadzi do zmiany konformacji struktury białka, co może wpływać na jego aktywność, lokalizację w obrębie komórki i interakcje z innymi białkami. Reakcją przeciwną, czyli defosforylacją białek przeprowadzają enzymy, fosfatazy białkowe. Upraszczając do analogii z włącznikiem światła obie klasy enzymów decydują o tym czy inne białka są "włączone - on" czy "wyłączone - off", co w praktyce umożliwia komórce regulację niezbędnych procesów biologicznych bez produkcji dodatkowych białek do wykonania konkretnej funkcji. Balans między stanem on/off jest często zaburzony w stanie choroby, szczególnie w przypadku choroby nowotworowej, w której kinazy białkowe często podlegają ciągłej aktywacji wynikającej z ich zwiększonej ilości lub mutacji w kodujących je genach. Współczesne terapie onkologiczne umożliwiają zastosowanie leków, najczęściej specyficznych inhibitorów bądź przeciwciał, hamujących niepożądaną aktywność kinaz w komórkach nowotworowych. Kinaza CDK8 została opisana jako wywołująca transformację nowotworową w raku jelita grubego, co zainicjowało programy poszukiwania drobnocząsteczkowych inhibitorów ją hamujących. Jednak ostatnio opublikowane dane wskazują raczej na umiarkowaną aktywność inhibitorów CDK8 w raku jelita grubego. Firma farmaceutyczna Selvita, która stworzyła specyficzny inhibitor CDK8, SEL120, we współpracy z naukowcami z Centrum Onkologii w Warszawie wykazali, że inhibitory CDK8 (CDK8i) silnie hamują wzrost niektórych linii komórek ostrej białaczki szpikowej (AML) wyhodowanych jako heteroprzeszczepy u myszy z niedoborem odporności, co wskazywało na to, że lek może mieć właściwości przeciw białaczkowe. Jednak, aby ustalić sposób działania SEL120 w AML, istnieje pilna potrzeba zbadania modeli komórek nowotworowych na poziomie molekularnym. W tym celu przeprowadzimy głęboką charakterystykę molekularną linii komórkowych opornych i wrażliwych na SEL120 za pomocą nowoczesnych technologii, a uzyskane wyniki potwierdzimy w modelu przeszczepów pochodzących od pacjenta (PDX), które są tworzone przez wstrzyknięcie komórek rakowych pacjenta myszom z niedoborem odporności. Taki model został już przetestowany przez innych i udowodniono, że skutecznie odwzorowuje odpowiedź na terapię przeciw białaczkowe. Odkrycie mechanizmu działania inhibitorów CDK8 oraz biomarkerów skuteczności odpowiedzi może umożliwić przejście od praktyki laboratoryjnej do rozwoju nowej metody leczenia AML.