

Popularno-naukowe streszczenie projektu

Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet. Przewiduje się, że jedna na osiem kobiet zachoruje na raka piersi w swoim życiu. Pomimo znacznych postępów w leczeniu raka piersi, biologia tej choroby wciąż nie jest do końca poznana co uzasadnia konieczność badań podstawowych w dziedzinie onkologii.

Celem proponowanego projektu jest zbadanie molekularnych mechanizmów działania kinazy MLK4 oraz poszukiwanie nowych strategii leczenia raka piersi przy użyciu związków PROTAC degradujących MLK4. MLK4 (Mixed-Lineage Kinase 4) jest kinazą serynowo-treoninową, należącą do rodziny kinaz MLK, które odgrywają ważną rolę w różnych procesach komórkowych, takich jak proliferacja, różnicowanie czy migracja komórek. Pomimo coraz większej liczby badań opisujących udział rodziny MLK w onkogenezie, rola MLK4 w progresji nowotworów jest wciąż stosunkowo nieznaną. Nasze badania wykazały, że kinaza MLK4 jest nadprodukowana w nowotworze piersi i że przyczynia się do inwazyjnego charakteru komórek nowotworowych. Ponadto, najnowsze wyniki uzyskane przez naszą grupę wskazują na to, że aktywność kinazy MLK4 wiąże się z opornością komórek nowotworowych na chemioterapię. W związku z tym istnieje niezaprzeczalna **potrzeba opracowania związków ograniczających onkogeną aktywność MLK4**. Co więcej, kinaza MLK4 jest najmniej zbadaną kinazą należącą do rodziny MLK, na temat której, jak dotąd ukazało się jedynie 17 publikacji.

Proponowany projekt zakłada **dwa główne zadania** mające na celu: **1)** identyfikację białek wiążących się z kinazą MLK4 w komórkach nowotworowych oraz zbadanie molekularnych i funkcyjnych podstaw tych interakcji; **2)** wyprodukowanie związków PROTAC degradujących kinazę MLK4, a następnie sprawdzenie skuteczności działania cząsteczek w połączeniu z istniejącymi terapiami. Nowe związki targetujące MLK4 zostaną zsyntetyzowane w oparciu o innowacyjną technologię PROTAC, która umożliwia proteasomalną degradację białka docelowego.

Wyniki uzyskane w tym projekcie pogłębią naszą wiedzę na temat progresji raka piersi oraz pomogą nam zrozumieć molekularny mechanizm działania kinazy MLK4. Dzięki tej wiedzy możliwe będzie zaplanowanie lepszych i bezpieczniejszych strategii terapii przeciwnowotworowych. Ponadto, efektem naszych badań będzie nowy związek hamujący onkogeną aktywność kinazy MLK4, którego skuteczność będzie sprawdzana w dalszych badaniach przedklinicznych.