

Cykl komórkowy to seria uporządkowanych procesów, podczas których komórki rosną, powielają swój materiał genetyczny i w końcu dzielą się na dwie komórki potomne. Kluczową rolę w regulacji cyklu komórkowego odgrywają białka zwane kinazami, które kontrolują kolejne etapy cyklu, modyfikując inne białka w procesie fosforylacji. Jednocześnie, kinazy te mogą odbierać i przekazywać sygnały prowadzące do rozwoju nowotworów. Co ciekawe, niektóre kinazy cyklu komórkowego nie są niezbędne zdrowym komórkom, lecz są kluczowe dla rozwoju i utrzymania różnych typów nowotworów.

Jednym z ważnych kompleksów białkowych, kontrolujących proces powielania materiału genetycznego w trakcie cyklu komórkowego, jest DDK (ang. DBF4-Dependent Kinase). Kompleks ten składa się z kinazy CDC7 oraz regulującego ją partnera, DBF4. Postulujemy, że hamowanie aktywności DDK może okazać się skuteczną strategią w leczeniu nowotworów, zwłaszcza tych z określonymi defektami genetycznymi, takimi jak mutacje w białku p53 (jednym z najczęściej zmutowanych białek odnajdowanych w nowotworach).

Ocena skuteczności terapii wycelowanej w określone białko, a także potencjalnej toksyczności takiej terapii, wiąże się z koniecznością prowadzenia badań na zwierzętach laboratoryjnych. Dotychczas, badania nad DDK w modelach mysich były utrudnione, ponieważ usunięcie genu *CDC7* prowadziło do przedwczesnej śmierci zwierząt. Utrudniało to ocenę roli DDK w rozwoju raka. Zaproponowane przez nas nowatorskie podejście umożliwia selektywną i odwracalną degradację badanego białka w organizmie dorosłych zwierząt. Stosując opracowaną przez nas metodę, możemy tym samym zbadać rolę DDK w nowotworzeniu.

W naszych badaniach wykorzystamy dobrze scharakteryzowane modele mysie, w których rozwijają się agresywne nowotwory, takie jak trójjemny rak piersi i rak płuc, oraz opracowane przez nas myszy z chemicznie degradowalną kinazą CDC7. Zamierzamy sprawdzić, czy blokowanie CDC7 (czyli *de facto* całego DDK) wpływa na zdrowie zwierząt oraz na powstające guzy. Szczegółowo zbadamy, czy wyłączenie CDC7 zniszczy komórki rakowe, jednocześnie pozostawiając zdrowe komórki nienaruszone.

Odkryliśmy także niespodziewaną rolę DDK w migracji komórek, istotnym aspekcie procesu przerzutowania. Po zakłóceniu działania CDC7 komórki rakowe poruszają się mniej i mają mniejszą liczbę biomarkerów odpowiedzialnych za przemieszczanie się, co sugeruje, że DDK wspomaga komórki rakowe w stawianiu się bardziej inwazyjnymi. Nasze spostrzeżenia sugerują, że DDK wpływa na aktywność białek ZEB1 (i być może ZEB2), które odgrywają kluczową rolę w procesie przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego, które umożliwia komórkom rakowym rozprzestrzenianie się i tworzenie nowych guzów.

Zrozumienie jak aktywność DDK wpływa na rozwój i przerzutowanie nowotworów, może doprowadzić do powstania nowych terapii, na które czekają pacjenci onkologiczni na całym świecie.