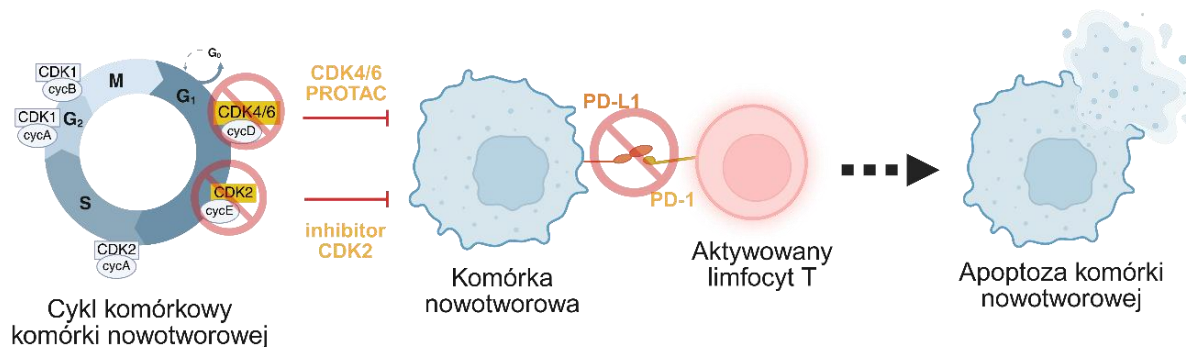


Podwójna blokada cyklu komórkowego oraz blokada immunologicznego punktu kontrolnego jako potencjalna strategia sekwencyjnej terapii przeciwnowotworowej – Alicja Słota

Organizm człowieka składa się z różnych typów komórek, które dla utrzymania homeostazy przechodzą cykl komórkowy, kontrolowany przez białka regulatorowe, głównie kinazy cyklinozależne (CDK). Niektóre typy komórek nowotworowych cechują się zaburzeniami kontroli cyklu komórkowego, wynikającymi z nieprawidłowej aktywności tych białek, co prowadzi do niekontrolowanych podziałów i rozwoju nowotworu. Białka CDK4 i CDK6 stanowią dobrze poznane i z sukcesem wykorzystywane cele terapeutyczne w leczeniu nowotworów. Dotychczas, trzy inhibitory CDK4/6 zostały zatwierdzone przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) i stanowią leczenie pierwszego wyboru u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi. Choć hamowanie aktywności CDK jest skuteczną strategią terapeutyczną, często okazuje się ona toksyczna lub niewystarczająca, ponieważ komórki nowotworowe potrafią unikać hamującego wpływu inhibitora. W ostatnich latach pojawiło się nowe podejście do blokowania cyklu komórkowego z zastosowaniem małowiązących związków (typu PROTAC) zdolnych do indukowania selektywnej degradacji białek. Innym podejściem do problemu oporności jest równoczesne zastosowanie drugiego inhibitora białek CDK, jak CDK2. Taka strategia jest obecnie badana w ramach badań klinicznych, mających na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa równoczesnego blokowania CDK4/6 i CDK2 w leczeniu nowotworów opornych na standardowe terapie. W kwietniu 2025 roku FDA przyznała oznaczenie szybkiej ścieżki dla nowego inhibitora CDK2 INX-315 (Incyclix Bio), jako obiecującej strategii terapeutycznej dla pacjentów z zaawansowanymi nowotworami, gdzie obecnie dostępne metody leczenia nie są wystarczające. Najnowsze podejścia w leczeniu chorób o podłożu onkologicznym coraz częściej wykorzystują terapie skojarzone, które celują w różne cele molekularne, aby skuteczniej eliminować komórki nowotworowe oraz zmniejszyć ryzyko rozwoju oporności na leczenie. Jednym z obiecujących podejść w onkologii jest jednoczesne hamowanie podziałów komórek nowotworowych, poprzez modulację cyklu komórkowego oraz wzmacnianie układu odpornościowego za pomocą immunoterapii blokującej immunologiczne punkty kontrolne, takie jak PD-1/PD-L1.

W projekcie podejmuję tę aktualną tematykę, planując badanie strategii terapii sekwencyjnej opartej na jednoczesnym hamowaniu CDK2 i selektywnej degradacji CDK4/6 za pomocą PROTAC oraz inhibitorach punktów kontrolnych, aby zwiększyć skuteczność i immunokompatybilność leczenia. Projekt przewiduje szereg badań *in vitro* pozwalających ocenić kondycję komórek nowotworowych oraz komórek układu immunologicznego po zastosowaniu terapii blokującej CDK2 oraz degradującej CDK4/6. Ponadto zastosujemy modele podwójnej i potrójnej kokultury komórek, umożliwiając ocenę skuteczności sekwencyjnej terapii antynowotworowej oraz badanie interakcji między komórkami w mikrośrodku guza. Wyniki będą stanowić podstawę do dalszych badań na bardziej zaawansowanych modelach zwierzęcych, wypełniając lukę poznawczą i otwierając drogę do nowatorskich terapii skojarzonych w onkologii.



Rycina 1 Przeciwnowotworowa terapia skojarzona z podwójną modulacją cyklu komórkowego i blokadą immunologicznego punktu kontrolnego PD-1/PD-L1.