

Streszczenie

Rola kinaz PIM w komórkach nowotworowych i mikrośrodowisku szpiczaka mnogiego

lek. Filip A. Garbicz

Szpiczak mnogi (MM, ang. *Multiple myeloma*) to nieuleczalny nowotwór komórek plazmatycznych, którego rozwój zależy od złożonych interakcji genetycznych i mikrośrodowiskowych. Celem pracy była analiza funkcji kinaz PIM zarówno w samych komórkach nowotworowych, jak i w ich środowisku szpiku kostnego. Analizy transkryptomiczne, proteomiczne oraz na poziomie pojedynczych komórek wykazały nadekspresję *PIM1*, *PIM2* i *PIM3* w MM, z dominującą rolą *PIM2*. Wysoka ekspresja kinaz *PIM* korelowała z gorszym rokowaniem i zaawansowaną chorobą. Badania funkcjonalne wykazały, że farmakologiczna inhibicja kinaz PIM związkami takimi jak MEN1703 prowadziła do apoptozy i zahamowania proliferacji komórek MM zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Efekty te zostały potwierdzone również po jednoczesnym wyciszeniu wszystkich trzech paralogów *PIM*. Inhibicja PIM zmniejszała aktywność czynników transkrypcyjnych MYC i E2F1, hamowała mTOR oraz zaburzała procesy naprawy DNA. Co istotne, MEN1703 zachowywał skuteczność w obecności komórek zrębowych i działał synergistycznie z inhibitorami proteasomu. Badania wykazały również znaczenie PIM w komórkach śródbłónka szpiku chorych na MM. Komórki te wykazywały wysoką ekspresję *PIM1* i *PIM3*. Inhibicja PIM zaburzała ich funkcje angiogenne, organizację cytoszkieletu oraz sygnalizację parakrynną wspierającą komórki nowotworowe. Wyniki pracy wskazują kinazy PIM jako obiecujące cele terapeutyczne w MM. Jednoczesne działanie na komórki nowotworowe i ich mikrośrodowisko może stanowić podstawę do opracowania nowych strategii terapeutycznych. Uzyskane dane stanowią podstawę do dalszego rozwoju terapii celowanych przeciwko PIM oraz projektowania badań klinicznych z uwzględnieniem biomarkerów i strategii skojarzonych.