

mgr Sonia Maria Dębek

Odkrycie i charakterystyka epigenetycznej funkcji kinaz PIM w regulacji ekspresji genów w chłoniaku rozlanym z dużych limfocytów B

Streszczenie

Rodzina kinaz PIM składa się z 3 protoonkogennych białek: PIM1, PIM2 i PIM3, ulegających ekspresji w wielu nowotworach, w tym chłoniaku rozlanym z dużych limfocytów B (DLBCL). Kinazy PIM regulują kluczowe procesy komórkowe, takie jak proliferacja, apoptoza, metabolizm i migracja, dlatego ich zahamowanie zyskało zainteresowanie jako potencjalna strategia terapeutyczna. Nad małowcząsteczkowymi inhibitorami pan-PIM prowadzone są badania kliniczne, np. SEL24/MEN1703, który obecnie przechodzi II fazę badania w leczeniu AML. Choć ostatnie badania nieprzerwanie dostarczają nowych danych o biologicznej roli PIM w nowotworach limfoidalnych, szczegóły i mechanizmy działania onkogenego PIM oraz konsekwencje ich hamowania w DLBCL pozostają niewystarczająco poznane. Ponadto dotychczasowe badania wykazały potencjalną epigenetyczną rolę PIM poprzez fosforylację histonu H3S10, opisaną jednak tylko w pojedynczym *locus*. Genomiczna rola PIM w modulowaniu transkrypcji w komórkach chłoniakowych pozostaje niejasna.

Wpływ hamowania PIM na modyfikacje histonów i proliferację potwierdzono przez użycie małowcząsteczkowych inhibitorów oraz przez wyciszenie genetyczne kinaz PIM w liniach komórkowych DLBCL. Inhibicja kinaz PIM wpłynęła na globalne ilości modyfikacji histonów, czemu towarzyszyła niższa fosforylacja polimerazy RNA II, co sugeruje udział PIM w fazie elongacji transkrypcji. Zidentyfikowano również lokalne zmiany acetylacji histonów w obszarach enhancerów (H3K27ac) i promotorów (H3K9ac) w odpowiedzi na traktowanie inhibitorem SEL24/MEN1703, oraz przeprowadzono profilowanie ekspresji genów w liniach DLBCL. Zestawienie wyników analiz epigenomicznych i transkryptomocnych tłumaczy zmiany w ekspresji genów związanych z wieloma ścieżkami, m.in. metabolizmem RNA lub

uszkodzeniami DNA. Indukcję uszkodzeń DNA dodatkowo potwierdzono przez badanie poziomu znacznika pęknięć DNA (γ H2AX) w następstwie traktowania inhibitorem. Ponadto inhibicja PIM osłabiła ekspresję genów kontrolowanych przez super-enhancery (SE), czyli rozległe regiony regulatorowe odpowiedzialne za wysoki poziom ekspresji najważniejszych dla komórki genów, w tym onkogenów. Analiza zasugerowała również nowe procesy biologiczne kontrolowane przez PIM, w tym redukcję niekodujących RNA generowanych z regionów SE.

Przeprowadzone badania potwierdzają rozległą, epigenetyczną rolę kinaz PIM oraz wskazują, że zahamowanie aktywności PIM prowadzi do potencjalnie cytotoksycznych zaburzeń transkrypcji DLBCL. Wskazują również, że SEL24/MEN1703 może być nową opcją terapeutyczną w DLBCL, a także dostarcza danych do optymalizacji terapii ukierunkowanej na PIM w klinice.