

# Kinaza CDK9 jako nowy cel terapeutyczny oraz czynnik prognostyczny w nowotworach złośliwych

W ostatnich dekadach nastąpił znaczący postęp w leczeniu nowotworów i opiece onkologicznej. Niestety, obecnie stosowane schematy leczenia systemowego posiadają liczne ograniczenia, skłaniając do poszukiwań nowych markerów prognostycznych i celów terapeutycznych. Jednym z efektów tych poszukiwań okazało się wprowadzenie inhibitorów kinaz cyklinozależnych 4/6 (CDK) do terapii zaawansowanego raka piersi. Obecnie za jeden z najbardziej obiecujących celów terapeutycznych uważa się CDK9, która stanowi centralny ośrodek regulacji transkrypcji. Jej nadaktywność zwiększa ekspresję białek antyapoptotycznych, takich jak Bcl-2 i Mcl-1, a także niweluje działanie białka supresorowego p53, czym sprzyja onkogenezie. Niniejszy projekt miał na celu określenie znaczenia prognostycznego CDK9 w nowotworach złośliwych, ocenę możliwości zastosowania inhibitorów CDK9 w praktyce klinicznej i wskazanie grupy pacjentów mogącej uzyskać najwięcej korzyści z terapii. Analiza poziomu ekspresji CDK9 w raku urotelialnym pęcherza moczowego (BLCA) wykazała, że jej wysoka ekspresja korelowała z wyższym stopniem histologicznej dojrzałości guza, brakiem naciekania mięśniówki właściwej oraz mniej zaawansowaną chorobą. Zarówno analiza naszej grupy badanej, jak i kohorty The Cancer Genome Atlas wykazały, że nadekspresja CDK9 jest predyktorem dłuższego przeżycia w BLCA, co odbiega od doniesień z innych nowotworów. W naszej grupie badanej wysoka ekspresja p53 wiązała się z niekorzystnym rokowaniem w BCLA nienaciekającym mięśniówkę właściwą, a raki z wysoką ekspresją CDK9 cechowały się również wysoką ekspresją p53. Nie zaobserwowaliśmy jednak jednoznacznej korelacji pomiędzy ekspresjami p53 i CDK9. Ze względu na niską skuteczność w monoterapii, możliwość zastosowania blokady aktywności CDK9 w terapii guzów litych nadal nie została w pełni określona. Odpowiedź na to pytanie mogą przynieść badania kliniczne przeprowadzone z użyciem nowej generacji selektywnych inhibitorów CDK9, leków degradujących CDK9, oraz stosujące inhibitory CDK9 w celu uzupełnienia obecnych schematów terapeutycznych. Ze względu na synergistyczny efekt przeciwnowotworowy sorafenibu oraz inhibitorów CDK9, badania kliniczne w raku wątrobowokomórkowym wydają się jedynie kwestią czasu. Dane z literatury światowej sugerują, że pacjenci z mutacją p53 mogą

osiągnąć z terapii najwięcej korzyści. Pomimo obiecujących wyników badań przedklinicznych, wszelkie założenia teoretyczne powinny zostać zweryfikowane w badaniach klinicznych.