CELSA
Central Europe Leuven Strategic Alliance

Projekt: Tarčna razgradnja CDK1 in histonskih deacetilaz kot strategija za zdravljenje T-celičnih malignih obolenj

Trajanje projekta: 1. 10. 2023 - 30. 9. 2025

Koordinator (Slovenia): Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Vodja projekta na UL FFA: izr. prof. dr. Izidor Sosič

Project leader at UL FFA: izr. prof. dr. Izidor Sosič

Coordinator (Belgium): Laboratory of Molecular Biology of Leukemia (VIB-KU Leuven)

Vodja projekta na VIB-KU Leuven: prof. dr. Jan Cools

Povzetek projekta:

Nedavne študije perifernega T-celičnega limfoma (PTCL) so odkrile pomembno vlogo EZH2 kot transkripcijskega kofaktorja NMYC. Podatki partnerjev v projektu s KU Leuven kažejo, da je transkripcijska aktivnost neodvisna od aktivnosti metiltransferaze EZH2 in da je za stabilizacijo NMYC in MYB potrebna fosforilacija EZH2 s CDK1. Za ovrednotenje klinične vrednosti teh ugotovitev pri zdravljenju T-celične levkemije in limfoma smo raziskali razgradnjo EZH2 in zaviranje CDK1 v kombinaciji z zaviralci histonskih deacetilaz (HDAC) na preživetje celic limfoma/levkemije. Rezultati so pokazali močan sinergističen učinek zaviralcev HDAC in razgrajevalcev EZH2 oziroma zaviralcev CDK1, in sicer tako na nivo proteinov NMYC in MYB kakor tudi na sposobnost preživetja celic. Za EZH2 so se v predhodnih študijah uporabljali razgrajevalci, ker encimska aktivnost EZH2 ni potrebna za njegovo transkripcijsko funkcijo, medtem ko so bili za ciljanje CDK1 ali HDAC uporabljeni zaviralci. Tudi za slednje pa bi bili zanimivi razgrajevalci (molekule PROTAC), saj bi lahko bili biološki učinki zaradi mehanizma delovanje teh spojin močnejši, hkrati pa manj dovzetni za nastanek odpornosti zaradi točkovnih mutacij. V tem projektu CELSA želimo kemijsko modificirati zaviralce CDK1 in HDAC v molekule PROTAC. Biološko aktivnost pripravljenih molekul PROTAC bomo preizkusili v celičnih modelih T-celičnih malignih obolenj, in sicer tako kot monoterapijo kakor tudi v kombinaciji z razgrajevalci EZH2. Poleg tega bomo primerjali jakost in specifičnost delovanja molekul PROTAC z encimskimi zaviralci. Rezultati tega projekta bodo prispevali k razvoju učinkovitejših in manj toksičnih strategij zdravljenja T-celičnih malignih obolenj.

Spletna stran: Research Portal - Degradation of CDK1 and HDACs as a strategy to treat T-cell malignancies (kuleuven.be)