

Cyklin dependentní kináza 9 je novým cílem léčby T lymfocytární leukémie/lymfomu dospělých

Cyklin dependentní kináza (CDK9) reguluje transkripci genů a regulaci buněčného cyklu. Vyskytuje se jako podjednotka komplexu P-TEFb (positive transcription elongation factor b complex). Deregulace CDK9/P-TEFb je spojená s mnoha typy nádorových onemocnění. BAY 1143572 je nový vysoce selektivní inhibitor CDK9/P-TEFb a proběhly s ním následující studie. Autoři zjišťovali terapeutický potenciál u dospělých pacientů s T lymfocytární leukémií/lymfomem. Inhibice CDK9 vede k inhibici fosforilace na serinu 2 RNA polymerázy II na C-terminálním konci. Inhibice pomocí BAY 1143572 však funguje jinak. Sníží se hladina c-Myc a Mcl-1 v rakovinných buňkách. To vede k inhibici růstu a apoptóze. Medián inhibiční koncentrace BAY 1143572 u rakovinných buněk je 0,3, u zdravých CD4+ lymfocytů je to 0,36 μM . V další části pokusů byly nádorové buňky pacientů vpraveny do myši. BAY 1143572 léčené myši vykazovaly snížení infiltrace jater a kostní dřeně nádorovými buňkami, došlo také k poklesu solubilního receptory pro IL-2. Život myši se výrazně prodloužil. K tomuto nedošlo u neléčených nemocných myši. Studie prokazuje, že BAY 1143572 má vysoký léčebný potenciál pro léčbu T lymfocytární leukémie/lymfomu u dospělých.

[Cyclin-dependent kinase 9 is a novel specific molecular target in adult T-cell leukemia/lymphoma](#)

Blood, Volume 130, Issue 9, 31 August 2017

Tropomodulin 1 kontroluje enukleaci erytroblastů přes regulaci F-aktinu v enukleosomu

Biogeneze savčích erytrocytů je spojená s odstraněním jádra v konečné fázi diferenciaci. Proces, jakým k tomu dochází, je zatím málo prozkoumán. Autoři využili konfokální mikroskopii s vysokým rozlišením k analyzování jaderné morfologie a přestavění F-aktinu během iniciace, progresu a ukončení enukleace myších a lidských erytroblastů in vivo. Myší erytroblasty získávají během procesu „činkovitý“ tvar, zatímco lidské si uchovávají sférickou podobu. Morfologické rozdíly jsou spojené s expresí izoforem Laminu. Myší erytroblasty exprimují Lamin B, lidské pak Lamin A/C. Oba typy buněk obsahují F-aktinové struktury v zadní části translokujícího se jádra, zároveň je zde i tropomodulin 1 a nesvalový myosin IIB. Tmod1 funkce byla ověřována in vivo i in vitro. Ukázalo se, že při absenci Tmod1 dochází k defektům v enukleaci u myších fetálních erytroblastů a u CD34+ hematopoetických a progenitorových buněk. Dochází také ke kumulaci F-aktinu. Tato nová struktura je součástí enukleosomu a je zapojena do cytoskeletálních změn, které probíhají v erytroblastech při enukleaci. Autoři také dále zjistili, že tento proces je mezidruhově heterogenní.

[Tropomodulin 1 controls erythroblast enucleation via regulation of F-actin in the enucleosome](#)

Blood, Volume 130, Issue 9, 31 August 2017

Top Articles:

- [Targeting BCL-2 in B-cell lymphomas](#)
- [Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation](#)
- [Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States](#)