

**Abstrakt:**

Proviral integration site for Moloney murine leukemia virus (PIM) kinázy jsou serin/threoninové kinázy a onkoproteiny jež se uplatňují při vzniku pevných a hematologických malignit včetně lymfomu z buněk pláště (MCL) a difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL). PIM kinázy podporují růst a přežívání rakovinných buněk fosforylací proteinů regulujících buněčný cyklus, transkripci, translaci a apoptózu. Potenciál jejich využití jako léčebných cílů je však komplikován existencí signálních drah s částečně překryvnou funkcí. Naše výsledky ukazují, že inhibice PIM kináz za použití vysoce selektivního pan-PIM inhibitoru AZD1208 snižuje růst buněčných linií odvozených od pacientů MCL a DLBCL. Inhibice PIM kináz má za následek pokles proteinů regulujících apoptózu a cap-dependentní translaci. Dále jsme ukázali, že současná inhibice PIM kináz pomocí AZD1208 a signalizace z B-buněčného receptoru pomocí ibrutinibu (inhibitoru Brutonovy tyrozinkinázy) nebo idelalisibu (inhibitoru fosfatidylinositol 3-kinázy) společně snižuje růst MCL linií. Kombinace AZD1208 a ibrutinibu vedla ke snížení fosforylace eukaryotického translačního iniciačního faktoru 4E-vazebného proteinu 1 (4E-BP1) a k poklesu exprese antiapoptotického MCL1 proteinu. Přes to, že za posledních 20 let došlo k výraznému zlepšení léčby těchto onemocnění, řada pacientů prodělá návrat (relaps) choroby či je na léčbu primárně refrakterní. Proto je nutné hledat nové léčebné přístupy. Naše výsledky ukazují, že inhibice PIM kináz, obzvláště v kombinaci s dalšími léčivy jako je ibrutinib, představuje zajímavou možnost pro léčbu pacientů s MCL a DLBCL.

**Klíčová slova:** PIM kinázy, lymfom z buněk pláště, difuzní velkobuněčný lymfom, rakovina, AZD1208, ibrutinib, Brutonova tyozinkináza