

iv Streszczenie

Inhibicja CDK12/13 jako strategia przełamывania oporności na deksametazon w ostrej białaczce limfoblastycznej

Lek. Julia Dudkiewicz-Garbicz

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u dzieci. Mimo znacznej poprawy wskaźników przeżyć w ostatnich dekadach, podgrupa pacjentów z chorobą oporną na leczenie lub jej nawrotem wciąż rokuje niepomyślnie. Głównym czynnikiem predykcyjnym sukcesu terapii jest początkowa odpowiedź pacjenta na glikokortykosteroidy, stanowiące podstawę leczenia indukcyjnego w ALL. Glikokortykosteroidy wiążą się z receptorem glikokortykosteroidowym i inicjują rozległe zmiany transkrypcyjne, które napędzają szlaki proapoptotyczne i przeprogramowanie metaboliczne. Ponieważ komórki oporne na glikokortykosteroidy nie są w stanie uruchomić tych kluczowych programów transkrypcyjnych, postawiłam hipotezę, że zahamowanie kompleksu CDK12/CDK13/CCNK, odpowiedzialnego za podtrzymywanie onkogennej transkrypcji przez regulację polimerazy RNA II, może przywrócić ich podatność na apoptozę. W niniejszej pracy wykazano, że ekspresja CDK12, CDK13 i CCNK jest podwyższona w ALL, a komórki białaczkowe wykazują od nich funkcjonalną zależność. Farmakologiczna inhibicja CDK12/13 jest cytotoksyczna dla komórek ALL, oszczędzając jednocześnie zdrowe komórki jednojądrzaste krwi obwodowej i działa synergistycznie z deksametazonem, głównie w B-ALL. Pod względem mechanistycznym, inhibicja CDK12/13 hamuje programy transkrypcyjne związane ze wzrostem komórki (w tym szlaki zależne od mTORC1, MYC i E2F), obniża ekspresję genów zaangażowanych w naprawę DNA oraz indukuje zmiany w alternatywnym splicingu RNA. Zaburzenia te aktywują komórkową odpowiedź na stres i w unikalny sposób wzmacniają program transkrypcyjny indukowany przez glikokortykosteroidy w komórkach uprzednio opornych na deksametazon. Dodatkowo, zahamowanie CDK12/13 wywołuje uszkodzenia DNA, zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2 oraz apoptozę, również w opornych komórkach B-ALL. Tym samym skojarzenie inhibicji CDK12/13 z deksametazonem stanowi racjonalną strategię przełamывania oporności na glikokortykosteroidy w ALL.

v Summary

Targeting CDK12/13 to Overcome Glucocorticoid Resistance in Acute Lymphoblastic Leukemia

Julia Dudkiewicz-Garbicz, M.D.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood cancer. Although research has dramatically improved survival rates, a subgroup of relapsed or refractory patients continues to experience poor outcomes. A primary predictor of treatment success is the patient's initial response to glucocorticoids, a mainstay of ALL induction therapy. Glucocorticoids bind to the glucocorticoid receptor to initiate a vast transcriptional shift that drives pro-apoptotic pathways and metabolic reprogramming. The failure of resistant cells to execute these programs led to the hypothesis that targeting the CDK12/CDK13/CCNK complex, a master regulator of RNA polymerase II responsible for maintaining oncogenic transcription, could restore pro-apoptotic susceptibility. In this study, we found that CDK12, CDK13, and CCNK are upregulated in B-ALL, with a strong functional dependency on this complex across B- and T-ALL models in CRISPR screen. Pharmacological inhibition of CDK12/13 was highly cytotoxic to ALL cells, sparing healthy peripheral blood mononuclear cells, and acted synergistically with dexamethasone, predominantly in B-ALL. Mechanistically, CDK12/13 inhibition suppressed growth-associated programs (such as mTORC1, MYC, and E2F targets), downregulated DNA repair genes, and induced alternative splicing events. This disruption activated cellular stress responses and uniquely potentiated the glucocorticoid-responsive transcriptional program in otherwise dexamethasone-resistant cells. Ultimately, targeting the CDK12/13 axis induced DNA damage, G2 cell cycle arrest, and apoptosis in dexamethasone-resistant B-ALL cells, establishing combined CDK12/13 inhibition and glucocorticoid therapy as a mechanistically rational strategy to overcome glucocorticoid resistance in ALL.