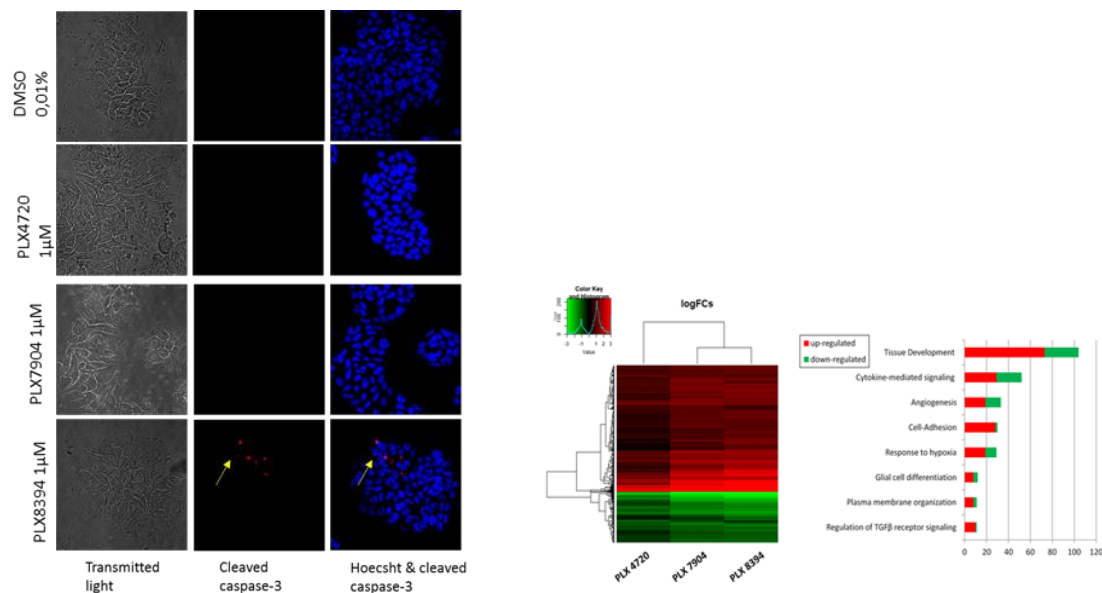


**BRAF paradox breakers PLX8394, PLX7904 are more effective against BRAFV600E CRC cells compared with the BRAF inhibitor PLX4720 and shown by detailed pathway analysis**



Οι Ερευνητές του ΙΧΒ/ΕΙΕ: Όλγα Παπαδόδημα, Βασίλης Σουλιώτης, Αριστοτέλης Χατζηγιάννου, Μαρία Ζερβού, Αλέξανδρος Πιντζας και οι συνεργάτες τους: Κασσάνδρα Κουμάκη, Γεωργία Κοντογιάννη, Βιβή Κοσμιδου, Ευτυχία Κρίτση, Φανή Παχίτσα, μέσα από τη διεπιστημονική συνεργασία τους, πρόσφατα δημοσίευσαν την εργασία:

*Koumaki K, Kontogianni G, Kosmidou V, Pahitsa F, Kritsi E, Zervou M, Chatziioannou A, Souliotis VL, Papadodima O, Pintzas A. BRAF paradox breakers PLX8394, PLX7904 are more effective against BRAFV600E CRC cells compared with the BRAF inhibitor PLX4720 and shown by detailed pathway analysis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease Volume 1867, Issue 4, 1 April 2021, 166061. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.166061>.*

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της υλοποίησης του Αναπτυξιακού Έργου του Ινστιτούτου στο Ε.Π. «Ανταγωνιστικότητα Επιχειρηματικότητα και Καινοτομία» ΣΘΕΝΟΣ-β: Στοχευμένες Θεραπευτικές προσεγγίσεις κατά εκφυλιστικών ΝΟΣημάτων, με έμφαση τον καρκίνο και τη γήρανση – Βελτιστοποίηση των στοχοθετημένων βιοδραστικών ενώσεων.

Τα νέα εγκεκριμένα αντικαρκινικά φάρμακα που στοχεύουν τη μεταλλαγμένη ογκοπρωτεΐνη BRAFV600E (Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib), αν και είναι πολύ αποτελεσματικά ως προς την επιβίωση των ασθενών, εμφανίζουν αντίσταση που σχετίζεται με τη θεραπεία. Λογικά σχεδιασμένες συνδυαστικές θεραπείες με άλλα στοχευμένα φάρμακα ξεπερνούν την αντίσταση. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC) με BRAFV600E είναι ανθεκτικός στους εγκεκριμένους αναστολείς του BRAF (BRAFi), αν και η συνδυαστική θεραπεία που στοχεύει τα BRAF και EGFR / MEK προσφέρει μια πολύ αποτελεσματική επιλογή. Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι νέοι BRAF αναστολείς προκαλούν μια παρατεταμένη αναστολή της οδού MAPK και επιτυγχάνουν ισχυρότερη αναστολή του πολλαπλασιασμού και απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Η γονιδιωματική και βιοπληροφορική ανάλυση στα πιο ανθεκτικά καρκινικά κύτταρα που υποβλήθηκαν σε κατεργασία κατέληξε σε έναν σύντομο κατάλογο γονιδίων που αντιπροσωπεύουν πιθανούς κύριους ρυθμιστές της κυτταρικής απόκρισης στις θεραπείες αναστολέων BRAF. Είναι σαφές ότι οι νέοι BRAF αναστολείς (BRAFi) παρουσιάζουν μια αξιοσημείωτη διαφορική ρύθμιση των κύριων οδών, όπως MAPK σηματοδότηση, απόπτωση, κυτταρικός κύκλος ή αναπτυξιακές σηματοδοτικές οδοί. Από τα αποτελέσματα της μελέτης, οι συνδυαστικές αγωγές των αναστολέων BRAF με Mcl-1 ή Notch αναστολείς δείχνουν καλύτερο αποτέλεσμα από τις αντίστοιχες μονοκατεργασίες και θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν περαιτέρω σε νέα αποτελεσματικά πρωτόκολλα συνδυαστικής θεραπείας με BRAFi.

Περισσότερα στον σύνδεσμο: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.166061>