



Epigenetsko zdravljenje omogoča nove pristope v borbi proti raku na genskem nivoju

(Epigenetic Therapies Offer New Approach to Fighting Cancer at the Genetic Level)
JAMA. 2010;303(3):213–214

M. J. Friedrich

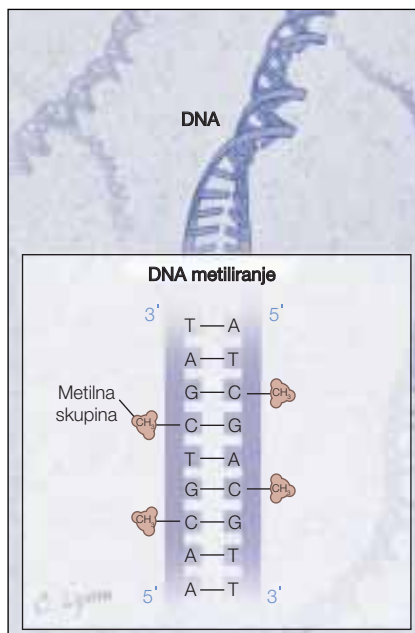
BOSTON – V zadnjih letih so raziskovalci pričeli odkrivati, kako epigenetske spremembe, ki spremenijo gensko aktivnost brez sprememb zaporedja DNA, sodelujejo z genskimi napakami, ki spodbujajo razvoj in rast tumorjev. Sedaj poskušajo ta spoznanja uporabiti za razvoj novih pristopov za preprečevanje in zdravljenje raka.

V klinični rabi so trenutno na voljo tri zdravila, ki delujejo na epigenetske mehanizme in se uporabljajo za zdravljenje hematoloških malignomov. Še več učinkovin pa je v razvoju. »Onkologi prenašamo izkušnje od zdravljenja bolnikov nazaj v laboratorije, da bi bolje razumeli, kako tovrstno zdravljenje deluje in kako se razvije odpornost proti njemu,« je rekel Jean Pierre Issa, MD, profesor na univerzi *University of Texas M. D. Anderson Cancer Center* v Houstonu.

Raziskovalci prav tako preučujejo nove načine uporabe teh zdravil. S spreminjanjem odmerkov ali s kombiniranjem z drugimi načini zdravljenja raka želijo izboljšati njihovo učinkovitost in razširiti spekter rakavih bolezni, ki bi jih lahko na ta način zdravili. Issa in sodelavci so novembra predstavili napredek na področju epigenetike raka na plenarnem srečanju *American Association of Cancer Research International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics*.

EPIGENETSKO REPROGRAMIRANJE

Epigenom je sistem, ki je bistven za normalen razvoj in delovanje celice. Kadar stvari tečejo normalno, epigenom koordinira izražanje genov tako, da s posebnimi molekulami označi DNA in proteine ter skrbi za pravilno zvijanje genoma. Če nastane napaka v epigenetskih mehanizmih se lahko uti-



Vežava metilnih skupin na DNA je lahko pomembna pri razvoju raka. Znanstveniki zato raziskujejo morebitno protirakavo delovanje zdravljenih učinkovin, ki zavirajo metilacijo DNA.

ša prepisovanje supresorskih genov za tumor, ki sicer nadzirajo rast celice.

Omenjeni kritični epigenetski procesi nudijo nova prijemališča za zdravljenje raka. »Medtem ko številna ciljna zdravila poskušajo popraviti posledice okvare posameznega gena, z epigenetskim zdravljenjem delujemo širše in popravimo celotni okvarjeni molekularni program in tako potencialno delujemo na stotine genov, ne samo na enega,« je dejal Stephen Baylin, MD, namestnik direktorja centra *Comprehensive Cancer Center* na univerzi *John Hopkins University* v Baltimorju.

Najbolje raziskana epigenetska procesa sta metiliranje DNA, to je vezava metilnih skupin na verigo DNA, in acetilacija histonov, kjer se z vezavo acetilnih skupin na histone nadzira zvijanje DNA okrog teh proteinov. Oba procesa lahko vplivata na izražanje genov s spreminjanjem zgradbe kromatina, sestavljenega iz tesno zvitega kompleksa histonov in DNA znotraj celičnega jedra. Pri vseh preučevanih malignih spremembah so ugotovili, da je na stotine genov nepravilno metiliranih. Prav tako veliko tumorskih sprememb vsebuje histone, ki so bodisi premalo ali preveč acetilirani.

Terapevtsko pomembno je, da se nje z nepravilno metiliranim DNA in acetiliranimi histoni reverzibilno, kar je podlaga za epigenetsko zdravljenje. »Cilj je doseči določeno stopnjo epige-



netskega reprogramiranja, ki bi normaliziralo izražanje genov in tako naredilo tumorogenezo reverzibilno,« razlaga Issa.

OD BOLNIŠKE POSTELJE V LABORATORIJ

Issa je večino raziskovalnega dela usmeril v inhibitorja metilacije DNA, azacitidin in decitabin, ki sta zdaj standardni izbor za zdravljenje mielodisplastičnega sindroma (MDS). Obe učinkovini sta se pred desetletji uporabljali v velikih odmerkih kot citotoksični zdravili, vendar so ju zaradi slabih rezultatov opustili. Ponovno so ju odkrili v 80. letih zaradi sposobnosti demetilacije, vendar se zdaj uporabljajo v veliko manjših odmerkih.

Raziskovalci še vedno ne vedo, ali je protirakavo delovanje teh zdravil posledica njihovega neposrednega citotoksičnega učinka na maligne celice ali epigenetskih modifikacij. Prav tako ni znano, zakaj po začetnem ugodnem učinku nehajo delovati.

Issa je zapisal, da skupaj s sodelavci zaznava boljše odzive pri bolnikih, ki dobivajo majhne odmerke. To nakazuje, da glavni mehanizem delovanja ni citotoksičen, saj v splošnem velja, da citotoksična zdravila kažejo boljše rezultate v večjih odmerkih. Prav tako se pozitivni učinki na bolnikih pokažejo šele po 3 mesecih, kar je veliko kasneje, kot je običajno pri citotoksičnih zdravilih.

Pri bolnikih z levkemijo, ki so bili zdravljeni z decitabinom, je Isova skupina našla povezavo med odzivom na zdravilno učinkovino in reaktivacijo supresorskega gena *p15* za tumor, ki je pri bolnikih z levkemijo navadno čezmerno metilirano in utišano. Pri bolnikih, ki se niso odzvali na zdravljenje z decitabinom, so našli le majhno in kratkotrajno indukcijo gena *p15*.

Issa opozarja, da se kljub presenetljivo dobrim odzivom bolnikov z MDS na zdravljenje z decitabinom bolezen skoraj vedno vrne. »Vsekakor pomagamo nekaterim bolnikom, a jih ne pozdravimo – čeprav to le redko naredimo z enim samim zdravilom pri raku,« je rekel. »Vsekakor potrebujemo boljše ra-

zumevanje, kako pride do reaktivacije genov.«

Raziskave na celičnih kulturah v Issovem laboratoriju kažejo, da je demetilacija potreben pogoj, vendar ni zadostna za reaktivacijo gena. Potrebno je tudi spreminjanje strukture kromatina. Na teh ugotovitvah temeljijo klinične raziskave, kjer za zdravljenje uporabljajo kombinacijo DNA demetilacijskih učinkovin in drugo skupino epigenetskih učinkovin, imenovanih inhibitorji histonske deacetilaze (HDAC).

URAVNOTEŽENO DELOVANJE

Uravnotežena acetilacija histonov je pomembna za številne nadzorne mehanizme v celici. Pri več različnih tipih maligno spremenjenih celic so našli okvare encimov, kot je histonska deacetilaza, ki nadzira acetilacijo histonov. Takšne okvare povzročijo spremembe v strukturi kromatina in v nadzoru prepisovanja genov, vpletenih v celično rast, diferenciacijo in apoptozo, je povedala Victoria Richon, PhD, podpredsednica oddelka bioloških znanosti pri podjetju *Epizyme Inc* v Cambridgu v Massachusettsu.

Teoretično bi lahko inhibitorji teh encimov vzpostavili ponovno ravnotežje acetilacije v celicah, kjer je to porušeno, pravi Victoria Richon. Zdaj obstajata dva inhibitorja HDAC, vorinostat in romidepsin, ki ju je odobrila ameriška organizacija *Food and Drug Administration* (FDA) za zdravljenje kožnih sprememb T-celičnega limfoma. Še več inhibitorjev HDAC je v različnih fazah kliničnega razvoja in preizkušanja.

Victoria Richon pravi, da bo kljub temu, da so se inhibitorji HDAC izkazali za učinkovite pri posameznih vrstah raka, potrebno natančnejše razumevanje njihovih prijemališč in mehanizmov delovanja, da jih bomo lahko uporabljali uspešneje. Opozorila je na nedavno raziskavo, v kateri so odkrili veliko novih mest za acetilacijo človeških proteinov, več, kot so sprva domnevali. Ta raziskava je tudi pokazala, da delujeta inhibitorja HDAC vorinostat in etinostat veliko bolj specifično, kot so pričakovali (Choudhary C. et al. *Science*. 2009;325[5942]:834-840).

ZDRAVLJENJE SOLIDNIH TUMORJEV

»Čeprav so epigenetska zdravila uspešna tudi kot samostojna terapija, je prihodnost epigenetskega zdravljenja v kombinaciji različnih zdravil,« je rekel Peter Jones, PhD, direktor centra *University of the Southern California Norris Comprehensive Cancer Center* v Los Angelesu in eden izmed začetnikov epigenetskega zdravljenja raka.

Kot primer navaja raziskave na celičnih kulturah, v katerih so pokazali, da pride pri uporabi demetilacijskih učinkovin na DNA skupaj z inhibitorji HDAC do sinergističnega povečanja v izražanju predhodno utišanih supresorskih genov za tumor. Raziskovalci, kot npr. Baylin z univerze *John Hopkins University*, uporabljajo inhibitorje HDAC skupaj z ostalimi metodami zdravljenja raka, vključno z uporabo demetilacijskih zdravil za DNA.

Baylin in ostali raziskovalci poskušajo prenesti ta pristop v klinično prakso zdravljenja solidnih tumorjev. Njegova skupina trenutno izvaja drugo fazo kliničnega testiranja pri bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki jih zdravijo z azacitidinom v kombinaciji z inhibitorjem HDAC etinostatom. Po njegovem mnenju je epigenetsko utišanje, posredovano z nepravilno metilacijo DNA in histonsko deacetilacijo, bistveni dejavnik pri karcinogenezi pljučnega raka.

Dosedanji rezultati zdravljenja solidnih tumorjev z epigenetskim zdravilom so bili vse prej kot navdušujoči. V zadnjih dveh desetletjih so pri številnih kliničnih raziskavah pri uporabi demetilacijskih učinkovin na DNA za zdravljenje solidnih tumorjev poročali o veliki toksičnosti, mielosupresiji in hkrati o skromnih terapevtskih učinkih. Večina teh raziskav je uporabljala odmerke in termine doziranja, za katere zdaj vemo, da niso optimalni.

Baylin razloži, da so v starejših kliničnih raziskavah za zdravljenje solidnih tumorjev navadno uporabljali večje in posledično bolj toksične odmerke decitabina, ki so ga dozirali v enem dnevu in samo v enem ciklu. Za primerjavo, pri bolnikih z MDS so ugotovili,



vili, da so majhni odmerki decitabina razporejeni čez več dni in v več ciklov bistven dejavnik pri doseganju dobrih odzivov zdravljenja.

Preliminarni rezultati klinične raziskave pri bolnikih s pljučnim rakom veliko obetajo, pravi Baylin. Približno 15 % bolnikov se odziva na zdravljenje, kar se kaže s počasnim, a vendar zanesljivim, izginjanjem tumorja po približno štirih mesecih zdravljenja. Predstavi bolnika, kadilca z adenokarcinomom, za katerega je bil to že četrti različni način zdravljenja. Tokrat se je odzval na zdravljenje in je bil v popolni remisiji več kot dve leti. Ko se mu je tumor vrnil, je imel popolnoma drugačne molekularne značilnosti, pravi Baylin. Pri drugem bolniku s podobno

zgodbo so celo opazili, da so metastaze v jetrih izginile.

Baylin poudarja, da je epigenetsko zdravljenje solidnih tumorjev še vedno v povojih. Raziskovalci morajo odkriti, zakaj se določena skupina bolnikov odziva na zdravljenje in kakšne molekularne značilnosti imajo te oblike raka. »Ta pristop je lahko zelo uspešen pri zdravljenju solidnih tumorjev, ko bomo enkrat ugotovili, na katere bolnike deluje,« pravi Baylin.

Druga strategija zdravljenja solidnih tumorjev je izkoriščanje reaktivacije genov z epigenetskimi učinkovinami v kombinaciji s citotoksičnimi zdravili, kot so npr. platinove spojine, pravi Issa. Njegove raziskave na celičnih kulturah kažejo aditivne in sinergistične učinke

pri uporabi decitabina in karboplatina ter v manjši meri tudi cisplatina.

»S kliničnega vidika je bilo najbolj zanimivo, da so bili dobri rezultati v laboratorijih dobljeni ob hkratnem in ne zaporednem dajanju dveh učinkovin,« je rekel Issa. Dodal je, da upa, da bo že naslednje leto pričel s kliničnim testiranjem, ki bo temeljilo na teh ugotovitvah.

Kljub temu, da ostaja odprtih še veliko vprašanj v zvezi z epigenetskim zdravljenjem in da po dosedanjih rezultatih še ne moremo govoriti o uspehu, so raziskovalci še naprej zelo optimistični. Jones pravi: »Epigenetsko zdravljenje je tukaj in upajmo, da bo tukaj tudi ostalo.«

(Prevod: Klemen Žiberna, štud. med.)

Seznam oglaševalcev

Mestna občina Ljubljana

Knjiga za vsakogar 99

American Medical Association

Archives of Neurology 102

A Work of Art 140

Archives of General Psychiatry 143

Slovenska filantropija

Recikliraj.se II

Med.Over.Net

www.med.over.net III

Didakta

Znanost o vzgoji IV