

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 16.

ΑΠΟ ΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΣΤΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ: Η ΕΝΤΑΞΗ ΤΩΝ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΤΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

*Μούντζιος Ιωάννης
Παθολόγος Ογκολόγος
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στοχεύουσες θεραπείες-ορισμοί

Η συστηματική θεραπεία του καρκίνου, η οποία παρουσίασε μια συνεχή πρόοδο σε όλο το δεύτερο μισό του 20ού αιώνα, φαίνεται να εισέρχεται σε μια νέα και σημαντική εποχή, η οποία χαρακτηρίζεται από μια πιο «εκλογικευμένη» επιλογή των θεραπευτικών στόχων του καρκίνου, οδηγώντας στην ανάπτυξη πιο «έξυπνων φαρμάκων» που κατευθύνονται ειδικά σε αυτούς τους στόχους. Εξ ορισμού, η «στοχεύουσα» μοριακή θεραπεία αναφέρεται σε κάθε θεραπευτική στρατηγική που κατευθύνεται εναντίον καλά καθορισμένων μοριακών στόχων που θεωρείται ότι εμπλέκονται ή διαδραματίζουν αιτιοπαθογενετικό ρόλο στη διαδικασία της νεοπλασματικής εξαλλαγής. Κατά συνέπεια, κάθε φαρμακευτικό μόριο με ειδικές ιδιότητες για αυτόν τον καλά καθορισμένο στόχο που εμπλέκεται στη διαδικασία της καρκινογένεσης μπορεί να θεωρηθεί μοριακός «στοχευτικός» παράγοντας.

Ο ανωτέρω ορισμός δεν συμπεριλαμβάνει στις «στοχεύουσες θεραπείες» τους κλασσικούς κυτταροτοξικούς παράγοντες (πχ αλκυλιούντες παράγοντες, αντιμεταβολίτες, αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά, αλκαλοειδή της Vinca κ.ά, ούτε τους νεότερους κυτταροτοξικούς παράγοντες (π.χ. αναστολείς τοποϊσομεράσης, ταξάνες κ.ά., παρά το γεγονός ότι και αυτοί οι παράγοντες επίσης κατευθύνονται σε συγκεκριμένο κυτταρικό στόχο (π.χ τα σωληνάρια της μιτωτικής ατράκτου ή τα νουκλεϊκά οξέα, ή τις τοποϊσομεράσες). Πράγματι αυτοί οι στόχοι αν και συγκεκριμένοι, δεν χαρακτηρίζουν , όπως απαιτεί ο ορισμός, αποκλειστικά τη διαδικασία της νεοπλασματικής εξαλλαγής και της

καρκινογένεσης, αλλά συμμετέχουν επίσης και σε φυσιολογικές κυτταρικές διαδικασίες όπως η κυτταρική διαίρεση ή ο διπλασιασμός του DNA. Επομένως, για να είμαστε πιο ακριβείς, θα μπορούσε να πει κανείς ότι η πρόοδος της σύγχρονης μοριακής βιολογίας έχει συμβάλει στον καθορισμό συγκεκριμένων μοριακών μεταβολών που χαρακτηρίζουν ένα συγκεκριμένο τύπο καρκίνου με ένα (σχετικά) μοναδικό κι επαναλαμβανόμενο τρόπο, έτσι ώστε να επιτρέπει την ανάπτυξη εξειδικευμένων βιολογικών παραγόντων (προϊόντων βιοτεχνολογίας), τα οποία μπορούν να στοχεύουν επιλεγμένα τον συγκεκριμένο νεοπλασματικό πληθυσμό που φέρει αυτή τη γενετική μεταβολή και να ελαχιστοποιούν τις βλαπτικές επιδράσεις της θεραπείας στα φυσιολογικά κύτταρα.

Ταξινόμηση

Σε μια σημαντική δημοσίευση στο περιοδικό *Cell* το 2001, που επικαιροποιήθηκε πρόσφατα, οι Weinberg και Hanahan περιέγραψαν τις μεταβολές-κλειδιά των καρκινικών κυττάρων: Αυτή η πρώτη περιγραφή των έξι κομβικών χαρακτηριστικών της γένεσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως «σκελετός» για την λειτουργική ταξινόμηση των μοριακών στοχευτικών παραγόντων (Εικόνα 1). Οι μηχανισμοί αυτοί και οι αντίστοιχες στοχεύουσες θεραπείες περιλαμβάνουν αντίστοιχα:

- **Αυτό-επάρκεια σε αυξητικούς παράγοντες** (αναστολείς κυτταρικού κύκλου και αναστολείς μεταγωγής σήματος)
- **Αδράνεια σε αντι-αυξητικούς ή ανασταλτικούς παράγοντες** (ενεργοποιητές μεταγωγής ανασταλτικών σημάτων)
- **Ενεργοποίηση αγγειογένεσης** (Αντιαγγειογενετικοί και αντι-αγγειακοί παράγοντες)
- **Ιστική διήθηση, επέκταση και μετάσταση** (Αντι-διηθητικοί παράγοντες)
- **Αποφυγή απόπτωσης** (Επαγωγείς απόπτωσης)
- **Απεριόριστο πολλαπλασιαστικό δυναμικό** (αναστολείς τελομεράσης).

Υπό το πρίσμα των νεότερων δεδομένων, η **μεταβολή της επιδιορθωτικής ικανότητας του DNA και η επιγενετική τροποποίηση του γενετικού υλικού** θα πρέπει πιθανότατα να προστεθούν στους ανωτέρω μηχανισμούς. Επιπρόσθετα, η ανακάλυψη νέων μοριακών μονοπατιών που εμπλέκονται στη διαδικασία της νεοπλασματικής εξαλλαγής έχει οδηγήσει σε ποικίλους νέους μοριακούς παράγοντες με πολλαπλούς και συχνά αλληλοεπικαλυπτόμενους μηχανισμούς (heat shock protein inhibitors, DNA methylation inhibitors, proteasome inhibitors etc).

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΕΤΑΓΩΓΗΣ ΣΗΜΑΤΟΣ

Λειτουργία

Η μεταγωγή σήματος περιγράφει τη γενική διαδικασία με την οποία τα κύτταρα αντιλαμβάνονται τις μεταβολές στο περιβάλλον τους. Τα πιο σημαντικά βήματα στη μεταγωγή κυτταρικού σήματος είναι τα ακόλουθα:

- Αναγνώριση / σύνδεση των μοριακών σημάτων στην κυτταρική επιφάνεια
- Ενδοκυττάρωση του σήματος
- Μεταγωγή του σήματος διά του κυτταροπλάσματος
- Είσοδος του σήματος στον πυρήνα
- Σηματοεξαρτώμενη τροποποίηση της μεταγραφικής ενεργοποίησης γονιδίων.

Σχηματικά, η μεταγωγή του αυξητικού κυτταρικού σήματος μπορεί να διαχωριστεί σε σε τρία διακριτά αλλά και στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους τμήματα (Εικόνα 2): Το πρώτο βήμα περιλαμβάνει τους αυξητικούς παράγοντες του κυτταρικού περιβάλλοντος που φτάνουν μέσω του μεσοκυττάρου υγρού στους υποδοχείς επιφανείας της κυτταρικής μεμβράνης. Η σύνδεση του υποδοχέα με τον αυξητικό παράγοντα (συνδέτη) οδηγεί συνήθως στην ενεργοποίηση του ενδοκυτταρίου τμήματος του υποδοχέα ο οποίος διαθέτει ιδιότητες πρωτεϊνικής κινάσης. Οι πρωτεϊνικές κινάσες είναι

ένζυμα τα οποία καταλύουν την σύνδεση φωσφωρικών ομάδων στην πλευρική αλυσίδα αμινοξέων που είναι συνήθως υπόλειμμα σερίνης, θρεονίνης ή τυροσίνης. Με αυτή τη φωσφορυλίωση, αρχίζει η ενεργοποίηση των μοριακών διαμεσολαβητών της κυτταροπλασματικής μεταγωγής σήματος που ονομάζονται «δεύτεροι αγγελιοφόροι» και οι οποίοι σχηματίζουν έναν ενδοκυττάριο «καταρράκτη» αλυσιδωτών αντιδράσεων που περιλαμβάνει τη διαδοχική ενεργοποίηση/απενεργοποίηση των διαμεσολαβητών με τελική κατάληξη τον πυρήνα του κυττάρου. Η διαδικασία της διαδοχικής ενεργοποίησης/απενεργοποίησης αυτών των μορίων συνήθως πραγματοποιείται με τη δράση συγκεκριμένων ενζύμων που ονομάζονται αντίστοιχα κινάσες και φωσφατάσες. Στην Τρίτη και τελευταία φάση της διαδικασίας η άφιξη του σήματος στον πυρήνα οδηγεί στη μεταγραφική ενεργοποίηση ομάδων πρωτο-ογκογονιδίων που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και ιστική διήθηση.

Το σύστημα μεταγωγής σήματος που περιγράφηκε παραπάνω, που αποτελείται από αυξητικούς παράγοντες, κυτταρικούς υποδοχείς και δεύτερους αγγελιοφόρους, πολύ συχνά «χρησιμοποιείται» από τα νεοπλασματικά κύτταρα για να ευνοηθεί ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η κυτταρική επέκταση και διήθηση. Πράγματι, στα καρκινικά κύτταρα, κομβικά στοιχεία αυτών των μοριακών μονοπατιών μπορούν να τροποποιηθούν ή να μεταβληθούν από ογκογονίδια μέσω μηχανισμών **μετάλλαξης** ή **γονιδιακής υπερέκφρασης**, οδηγώντας σε απορρυθμισμένη μεταγωγή σήματος, αναστολή απόπτωσης, ενίσχυσης του μεταστατικού δυναμικού και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Κατά συνέπεια, τα στοιχεία αυτών των ανώμαλων και απορρυθμισμένων κυτταρικών μονοπατιών αποτελούν δυνητικούς στόχους για τις στοχεύουσες μοριακές θεραπείες.

Κατηγορίες αναστολέων μεταγωγής σήματος

I. Αναστολή της λειτουργίας του υποδοχέα

Με βάση την ανωτέρω περιγραφείσα διαδικασία, υπάρχουν τρεις διακριτοί τρόποι να ανασταλεί η λειτουργία του κυτταρικού υποδοχέα (εικόνα 2)

- Εξουδετέρωση του συνδέτη (αυξητικού παράγοντα)
- Συναγωνιστική αναστολή της σύνδεσης του αυξητικού παράγοντα με τον υποδοχέα
- Αναστολή της μεταγωγής του σήματος από τον υποδοχέα στον δεύτερο αγγελιοφόρο

Ο πρώτος εμφανής στόχος για παρέμβαση στην αλυσίδα μεταγωγής σήματος είναι η εξουδετέρωση του συνδέτη που συνήθως είναι κάποιος αυξητικός παράγοντας. Η μέθοδος αυτή είναι θεωρητικά ιδιαίτερα αποτελεσματική μια και δεν επιτρέπει καν την ενεργοποίηση του υποδοχέα. Η μεθολογία αυτή έχει δοκιμασθεί με επιτυχία με το χαρακτηριστικό παράδειγμα του bevacizumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular endothelial growth factor, VEGF), που σήμερα έχει έγκριση στην πρώτη γραμμή θεραπείας του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του νεφροκυτταρικού καρκινώματος και του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου.

Ως μια δεύτερη επιλογή, η απευθείας αναστολή της σύνδεσης συνδέτη-υποδοχέα μπορεί να επιτευχθεί εμποδίζοντας τη σύνδεση του ενεργοποιητή με τον υποδοχέα με το μηχανισμό της «μίμησης» της στερεοτακτικής δομής του συνδέτη με παρεμβολή στη χημική συγγένεια των δυο μορίων. Το επιτυχημένο παράδειγμα του cetuximab, ενός χημειοθεραπευτικού μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Eidermal growth factor receptor, EGFR), στον μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, είναι απόδειξη αυτής της θεωρητικής προσέγγισης. Η δράση του trastuzumab, που είναι μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του υποδοχέα επιφανείας HER2 στον πρώιμο και μεταστατικό καρκίνο του μαστού που υπερεκφράζει αυτόν τον υποδοχέα είναι άλλο ένα χαρακτηριστικό επιτυχημένο παράδειγμα που άλλαξε ριζικά την πρόγνωση αυτών των ασθενών.

Παράλληλα με τη συναγωνιστική αναστολή στο εξωκυττάριο επίπεδο, η συναγωνιστική αναστολή του ενδοκυτταρίου τμήματος του υποδοχέα με δραστηριότητα κινάσης της τυροσίνης είναι μια δεύτερη σημαντική θεραπευτική στρατηγική προσέγγιση: Μικρομοριακοί αναστολείς της κινάσης

της τυροσίνης του EGFR, όπως το gefitinib και το erlotinib, όπως και της κινάσης της τυροσίνης του HER2 (lapatinib) αποτελούν σήμερα ενδεδειγμένες θεραπευτικές επιλογές στον προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα και του μαστού αντίστοιχα. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί μικρομοριακοί αναστολείς πολλαπλών τυροσινικών κινασών με δράση σε πολλούς στόχους ταυτόχρονα (υποδοχέας c-KIT, υποδοχέας αυξητικού παράγοντα ισουλίνης IGFR, υποδοχέας αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (PDGFR), υποδοχέας του VEGFR) οι οποίοι εμφανίζονται ιδιαίτερα δραστικοί σε κάποιες κατηγορίες όγκων με ενεργοποιημένους μεταλλάξεις των υποδοχέων αυτών. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν το sunitinib, το sorafenib και το pazopanib στον μεταστατικό καρκίνο του νεφρού, το sorafenib στο προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, το axitinib στον καρκίνο του θυρεοειδούς, το vemurafenib στο μεταστατικό μελάνωμα κ.ά.

II. Αναστολή της κυτταροπλασματικής μεταγωγικής σήματος

Το μονοπάτι RAS/RAF/MEK/MAPK

Η υπεροικογένεια ογκογονιδίων RAS κωδικοποιεί μικρές πρωτεΐνες με ιδιότητα σύνδεσης με την τριφωσφορική γουανίνη (GTP) και είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση πολλαπλών κυτταρικών λειτουργιών, όπως η διαφοροποίηση, η οργάνωση του κυτταροσκελετού και η πρωτεϊνική μεταφορά. Οι ογκοπρωτεΐνες Ras εντοπίζονται στην εσωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και δρουν ως διακόπτες ON/OFF (Ras-GTP/Ras-GDP) ρυθμίζοντας έτσι τη μεταγωγή σήματος στον πυρήνα.

Το μοριακό μονοπάτι που σηματοδοτείται από το Ras έχει προσδιοριστεί τα τελευταία χρόνια: Το ενεργό Ras ενεργοποιεί το Raf, το οποίο έχει δραστηριότητα κινάσης σερίνης-θρεονίνης. Το Raf ενεργοποιεί την mitogen-activated protein kinase-kinase (MAPKK), που ονομάζεται και MEK, το οποίο στη συνέχεια ενεργοποιεί την mitogen-activated protein kinase (MAPK) και την extracellular regulated kinase (ERK). Στο τέλος, η ενεργοποίηση των MAPK κινασών σηματοδοτεί στον πυρήνα την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων, όπως οι c-jun, c-myc και c-fos οι οποίοι επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ογκογενείς μεταλλάξεις του

Ras έχουν περιγραφεί στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, τον κολορρθικό καρκίνο, τον καρκίνο του παγκρέατος και της ουροδόχου κύστης, του νεφρού και του θυρεοειδούς. Μεταλλάξεις του Raf έχουν περιγραφεί στον κολορρθικό καρκίνο και ακόμη συχνότερα στο μελάνωμα.

Οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις του μοριακού αυτού μονοπατιού περιλαμβάνουν: α) Την αναστολή του ογκογονιδίου Ras με αντι-νοηματικές συστοιχίες ολιγονουκλεοτιδίων (anti-sense oligonucleotides) ή με αναστολή της μεμβρανικής προσκόλλησης των Ras πρωτεϊνών με τους αναστολείς της φαρνεσυλ-τρανσφεράσης, όπως το tipifarnib και ο BMS214662 β) Την αναστολή των δεύτερων αγγελιοφόρων του μονοπατιού, όπως του Raf, χρησιμοποιώντας αναστολείς της Raf κινάσης όπως το sorafenib και το vemurafenib γ) Την αναστολή του MAPKK χρησιμοποιώντας τους MEK αναστολείς, όπως ο CI-1040, ο PD0325901, ο AZD6244 και ο MKI-833 που προς το παρόν διερευνώνται σε πρώιμες κλινικές μελέτες.

Το μονοπάτι PI3K-Akt-mTOR

Ο mammalian target of rapamycin (mTOR) είναι μια πρωτεϊνική κινάση με δραστηριότητα σερίνης-θρεονίνης που ανήκει στην οικογένεια των φωσφατιδυλο-3-ινοσιτολ-κινασών (PI3K) που εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων της μεταγραφής, της μετάφρασης, της πρωτεϊνικής αποικοδόμησης και της οργάνωσης του κυτταροσκελετού της ακτίνης. Η πιο καλά χαρακτηρισμένη λειτουργία του mTOR αφορά στη ρύθμιση της μεταγραφικής ενεργοποίησης, η οποία σχετίζεται με την ενεργοποίηση της S6 κινάσης της 40S ριβοσωμιακής πρωτεΐνης. Η δραστηριότητα του mTOR ρυθμίζεται από την πρωτεϊνική κινάση B (PKB ή Akt). Από την άλλη πλευρά το phosphatase and tensin homolog (PTEN) είναι ένας αποφωσφορυλωτικός παράγοντας που δρα σαν απενεργοποιητής του σηματος του PI3K.

Η 17-AAG ήταν ο πρώτος αναστολέας του Akt και η ραπαμυκίνη ο πρώτος αναστολέας του mTOR που οδήγησαν σεπαύση του κυτταρικού κύκλου στη φάση G1. Σήμερα οι mTOR αναστολείς temsirolimus και everolimus ενδείκνυνται για τη θεραπεία του προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκινώματος σε αυστηρά καθορισμένες ομάδες ασθενών.

Το μονοπάτι STAT

Το μονοπάτι Signal Transduction and activation of transcription (STAT pathway) είναι ένα από τα πιο αναγνωρισμένα σχετιζόμενα με την ογκογένεση μονοπάτια, που αποτελείται από 7 μέλη τα οποία έχουν διπλό ρόλο τόσο ως κυτταροπλασματικοί μεσολαβητές, όσο και ως πυρηνικοί μεταγραφικοί παράγοντες αφού εισέρχονται αυτούσιοι διά της πυρηνικής μεμβράνης ενεργοποιώντας ογκογονίδια που σχετίζονται με την κακοήγη εξαλλαγή (ιδίως αυτά που ενεργοποιούνται από τις STAT 3 και 5). Οι διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές αναστολής αυτού του μοριακού μονοπατιού περιλαμβάνουν: α) την αναστολή πρωτεϊνικών κινασών οι οποίες είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση των STAT πρωτεϊνών, όπως οι αναστολείς των JAK, SRC και EGFR), β) την στόχευση των STAT3 και STAT5 με αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια ή με παρεμβολή-αποσιώπηση RNA (RNA silencing).

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Πέρα από τους κλασσικούς κυτταροτοξικούς αναστολείς του κυτταρικού κύκλου, πχ αντιμεταβολίτες, η ανατολή ή παύση του κυτταρικού κύκλου μπορεί να επιτευχθεί μέσω της αναστολής των κυκλινο-εξαρτώμενων κινασών (cyclin-dependent kinases, CDKs) ή ενεργοποίησης των αναστολέων των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKIs). Η Σταυροσπορίνη, ένας μεταβολίτης του *Streptomyces spp.*, είναι ένας φυσιολογικός ανταγωνιστής του ATP που αναστέλλει τις κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες και που είχε αρχικά χαρακτηριστεί ως αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης C. Η φλαβοπυριδόλη είναι ένα φυσικό αλκαλοειδές με ιδιότητα αναστολής των CDKs (1,2,4,6 και 9) και αποτέλεσε τον πρώτο παράγοντα αυτής της ομάδας που εισηγήθη σε κλινικές μελέτες.

Μια ειδική κατηγορία κινασών σερίνης-θρεονίνης αποτελούν και η aurora kinase οικογένεια οι οποίες σχετίζονται ενεργά με την μίτωση

μια και απαιτούνται για το σωστό διαχωρισμό του κεντροσώματος και τη σύνταξη του άξονα της μιτωτικής ατράκτου. Μια σύνοψη των σημαντικότερων αναστολέων της Aurora kinase σε πρώιμες κλινικές μελέτες παρέχεται στον πίνακα 1.

ΠΡΟΑΠΟΠΤΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.

Η κυτταρική απόπτωση ορίζεται ως ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος και μπορεί να ακολουθεί ένα από τα ακόλουθα δυο μονοπάτια: το εξωτερικό μονπάτι σχετιζόμενο με κυτταρικούς υποδοχείς θανάτου και το εσωτερικό μιτοχονδριακό μονοπάτι. Στο εξωτερικό μονοπάτι η ενεργοποίηση υποδοχέων επιφανείας από συνδέτες περιέχοντες «περιοχές θανάτου» (death domains), όπως ο TNF-related apoptosis inducing factor (TRAIL) έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του προαποπτωτικού συμπλέγματος DISC (death-inducing signaling complex) το οποίο οδηγεί σε ενεργοποίηση του συστήματος κασπασών, ενώ στο εσωτερικό μονοπάτι τα μιτοχόνδρια αντιδρούν «αυτοκαταστροφικά» σε περιβαλλοντικούς παράγοντες stress, όπως η ακτινοβολία, η χημειοθεραπεία και οι ιοί.

Η γήρανση και η απόπτωση αποτελούν τα δυο κομβικά σημεία του συστήματος παρακολούθησης κι εποπτείας που κάθε οργανισμός διαθέτει για να περιορίσει δυνητικά επιβλαβή ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη P53 είναι βασικός συντελεστής αυτής της διαδικασίας εποπτείας κι επαγρύπνησης. Η απώλεια του ογκογονιδίου p53 λόγω μετάλλαξης αποτελεί ένα καταλυτικό σημείο στην κακοήγη εξαλλαγή και διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές αποσκοπούν στην αποκατάσταση του ελεγκτικού μηχανισμού που σχετίζεται με το ογκογονίδιο αυτό. Μια σειρά από φαρμακολογικές μεθοδοι βρίσκονται σε εξέλιξη με στόχο είτε τη διέγερση της λειτουργίας του “wild type” p53, είτε την αποκατάσταση της λειτουργικότητας του πρωτεϊνικού παραγώγου του. Οι τεχνικές αυτές περιλαμβάνουν μικρά χημικά μόρια (CP-31388, PRIMA-1),

πεπτιδία (CDB3) και ιϊκούς φορείς (ONYX-015). Μια σειρά από επαγωγείς του TRAIL και του DISC βρίσκονται επίσης σε εξέλιξη.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΙΣΤΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) είναι μια ομάδα εξαρτώμενων από τον ψευδάργυρο ενδοπεπτιδασών οι οποίες μπορούν να αποδομούν ουσιαστικά όλα τα συστατικά της εξωκυτταρίου ουσίας. Οι πρωτεάσες αυτές συντίθενται φυσιολογικά από κύτταρα του συνδετικού ιστού και είναι απαραίτητες για την φυσιολογική αναδιαμόρφωση της εξωκυτταρίου θεμέλιας ουσίας, αλλά επίσης συντελεί σημαντικά και στην τοπική επέκταση και ιστική διήθηση του όγκου, όσο και στις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Ποικίλες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν αναπτυχθεί σε σχέση με την MMP αναστολή, όπως οι χηλικοί παράγοντες δέσμευσης του ψευδαργύρου, οι αλλοστερικοί αναστολείς και οι μικρομοριακοί αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών.

Η τυροσινική κινάση $pp60src$ (Src) είναι το πρωτότυπο μέλος μιας σειράς πρωτεϊνών που συμμετέχουν σε ένα ευρύ φάσμα σηματοδοτικών διεργασιών, περιλαμβανομένων της διαφοροποίησης, επιβίωσης, μοριακής προσκόλλησης και μετανάστευσης. Μια σειρά από μόρια βρίσκονται σε φάση ανάπτυξης με στόχο να αναστείλουν είτε την Src-εξαρτώμενη οστική απορρόφηση (AP23451) ή το Src-εξαρτώμενο μεταστατικό δυναμικό (AP23464). Το Dasatinib είναι ένας μικρομοριακός αναστολέας πολλαπλών τυροσινικών κινασών, μεταξύ αυτών και ισχυρός αναστολέας του Src που ενδείκνυται σήμερα για τη θεραπεία της ανθεκτικής στο imatinib χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ.

Τα τελομερή αποτελούν τα άκρα των αδελφών χρωματίδων και μειώνονται μετά από κάθε κυτταρική διαίρεση, οδηγώντας έτσι σταδιακά στην ωρίμανση και τελικά στη γήρανση του κυττάρου. Προκειμένου να επιτύχουν ένα μεγάλο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων, τα καρκινικά κύτταρα πρέπει να αποκτήσουν την ικανότητα να διατηρούν τα τελομερή τους. Κατά συνέπεια, τα τελομερή και η

τελομεράση, το ένζυμο που καταλύει την επιμήκυνση των τελομερών, αποτελούν, θεωρητικά τουλάχιστον, ιδανικό θεραπευτικό στόχο για την μοριακή θεραπεία του καρκίνου. Οι κυριότεροι αναστολείς της τελομεράσης που βρίσκονται σήμερα σε πρώιμη φάση κλινικής ανάπτυξης αναφέρονται στον πίνακα 2.

QuickTime™ and a
TIFF (Uncompressed) decompressor
are needed to see this picture.

Εικόνα 1. Οι θεμελιώδεις ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων και οι αναπτυσσόμενες μοριακές θεραπείες που «στοχεύουν» τις ιδιότητες αυτές.

QuickTime™ and a
TIFF (Uncompressed) decompressor
are needed to see this picture.

Εικόνα 2: Η διαδικασία της μεταγωγής του αυξητικού κυτταρικού σήματος μπορεί να διαχωριστεί σε διακριτά αλλά και στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους

τμήματα τα οποία αποτελούν δυνητικούς μοριακούς στόχους στο αντίστοιχο επίπεδο (βλέπε κείμενο).

Πίνακας 1. Οι κυριότεροι αναστολείς των αυγοα κινασών σε κλινική εξέλιξη

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΣΤΟΧΟΣ	ΦΑΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ
MLN8054	AURORA KINASE A	I
ZM447439	AURORA KINASE A, B	I-II
Hesperadin	AURORA KINASE B	I
VX-680	AURORA KINASE A, B	I-II

Πίνακας 2. Οι κυριότεροι ανατολείς τελομεράσης σε κλινική εξέλιξη.

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΣΤΟΧΟΣ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ
AZT	Catalytic subunit of telomerase (hTERT)	Inhibition of reverse transcription
SiRNA, ribozymes	hTERT mRNA	RNA silencing, block of mRNA by specific binding and degradation
NPS, GRN163, S-ODN, 2-5A	Human telomerase RNA component (hTR)	Block of mRNA by antisense oligonucleotides
5-azacytidine, tricostatine A	Chromatine promoter region, histones	Change of chromatide structure that inhibits hTERT transcription
SiRNA, mutated hTR	Telomere structure	Introduction of mutations in telomeric DNA
Porphyrine and acridine derivatives	Telomeres (G-quartet)	Telomere interacting agents

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-Wolff, and . Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J.Natl.Cancer Inst.* 83 (11):757-766, 1991.
- 2 J. Baselga and J. Arribas. Treating cancer's kinase 'addiction'. *Nat.Med.* 10 (8):786-787, 20043
- 3 B. J. Druker, M. Talpaz, D. J. Resta, B. Peng, E. Buchdunger, J. M. Ford, N. B. Lydon, H. Kantarjian, R. Capdeville, S. Ohno-Jones, and C. L. Sawyers. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.* 344 (14):1031-1037, 2001.
- 4 D. Hanahan and R. A. Weinberg. The hallmarks of cancer. *Cell* 100 (1):57-70, 2000.
- 5 A. A. Adjei and M. Hidalgo. Intracellular signal transduction pathway proteins as targets for cancer therapy. *J.Clin.Oncol.* 23 (23):5386-5403, 2005.
- 6 E. Susman. Bevacizumab adds survival benefit in colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 6 (3):136, 2005.
- 7 J. A. Meyerhardt and R. J. Mayer. Systemic therapy for colorectal cancer. *N.Engl.J.Med.* 352 (5):476-487, 2005.
- 8 Brand FX, Ravel N, Gauchez AS, Pasquier D, Payan R, Fagret D, Mousseau M. Prospect for anti-her2 receptor therapy in breast cancer *Anticancer Res.* 2006 Jan-Feb;26(1B):715-22.
- 9 Anonymous. Erlotinib (Tarceva) for advanced non-small cell lung cancer. *Med.Lett.Drugs Ther.* 47 (1205):25-26, 2005.

- 10 Baselga J, Arteaga CL: Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 10;23(11):2445-59.
- 11 A. A. Adjei. Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy. *J.Natl.Cancer Inst*. 93 (14):1062-1074, 2001.
- 12 J. L. Bos. ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res*. 49 (17):4682-4689, 1989.

- 13 Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Brocker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2135-47.
- 14 I. M. Ghobrial and A. A. Adjei. Inhibitors of the ras oncogene as therapeutic targets. *Hematol.Oncol.Clin.North Am*. 16 (5):1065-1088, 2002.
- 15 D. Strumberg, H. Richly, R. A. Hilger, N. Schleucher, S. Korfee, M. Tewes, M. Faghih, E. Brendel, D. Voliotis, C. G. Haase, B. Schwartz, A. Awada, R. Voigtmann, M. E. Scheulen, and S. Seeber. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J.Clin.Oncol*. 23 (5):965-972, 2005.
- 16 S. M. Sebti and A. A. Adjei. Farnesyltransferase inhibitors. *Semin.Oncol*. 31 (1 Suppl 1):28-39, 2004.
- 17 J. E. Karp, J. E. Lancet, S. H. Kaufmann, D. W. End, J. J. Wright, K. Bol, I. Horak, M. L. Tidwell, J. Liesveld, T. J. Kottke, D. Ange, L. Buddharaju, I. Gojo, W. E. Highsmith, R. T. Belly, R. J. Hohl, M. E. Rybak, A. Thibault, and J. Rosenblatt. Clinical and biologic activity of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in adults with refractory and relapsed acute leukemias: a phase 1 clinical-laboratory correlative trial. *Blood* 97 (11):3361-3369, 2001.
- 18 T. Schmelzle and M. N. Hall. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 103 (2):253-262, 2000.
- 19 I. Gutcher, P. R. Webb, and N. G. Anderson. The isoform-specific regulation of apoptosis by protein kinase C. *Cell Mol.Life Sci*. 60 (6):1061-1070, 2003.
- 20 C. Monnerat, R. Henriksson, Chevalier T. Le, S. Novello, P. Berthaud, S. Faivre, and E. Raymond. Phase I study of PKC412 (N-benzoyl-staurosporine), a novel oral protein kinase C inhibitor, combined with gemcitabine and cisplatin in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann.Oncol*. 15 (2):316-323, 2004.

- 21 H. Yu and R. Jove. The STATs of cancer--new molecular targets come of age. *Nat.Rev.Cancer* 4 (2):97-105, 2004.
- 22 J. Verweij, P. G. Casali, J. Zalcberg, A. LeCesne, P. Reichardt, J. Y. Blay, R. Issels, Oosterom A. van, P. C. Hogendoorn, Glabbeke M. Van, R. Bertulli, and I. Judson. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364 (9440):1127-1134, 2004.
- 23 L. Meijer. Chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Trends Cell Biol.* 6 (10):393-397, 1996.
- 24 B. A. Carlson, M. M. Dubay, E. A. Sausville, L. Brizuela, and P. J. Worland. Flavopiridol induces G1 arrest with inhibition of cyclin-dependent kinase (CDK) 2 and CDK4 in human breast carcinoma cells. *Cancer Res.* 56 (13):2973-2978, 1996.
- 25 D. R. Green. Apoptotic pathways: paper wraps stone blunts scissors. *Cell* 102 (1):1-4, 2000.
- 26 L. T. Vassilev, B. T. Vu, B. Graves, D. Carvajal, F. Podlaski, Z. Filipovic, N. Kong, U. Kammlott, C. Lukacs, C. Klein, N. Fotouhi, and E. A. Liu. In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science* 303 (5659):844-848, 2004.
- 27 J. D. Lambert, R. O. Meyers, B. N. Timmermann, and R. T. Dorr. tetra-O-methylnordihydroguaiaretic acid inhibits melanoma in vivo. *Cancer Lett.* 171 (1):47-56, 2001.
- 28 G. K. Dy and A. A. Adjei. Angiogenesis inhibitors in lung cancer: a promise fulfilled. *Clin.Lung Cancer* 7 Suppl 4:S145-S149, 2006.
- 29 A. B. Sandler. Advanced non-small-cell lung cancer: new data, therapy choices, and challenging decisions. *Oncology (Williston.Park)* 20 (6):626-628, 2006.
- 30 M. Rimmele. Nucleic acid aptamers as tools and drugs: recent developments. *Chembiochem.* 4 (10):963-971, 2003.
- 31 A. Bozec, S. Lassalle, J. Gugenheim, J. L. Fischel, P. Formento, P. Hofman, and G. Milano. Enhanced tumour antiangiogenic effects when combining gefitinib with the antivascular agent ZD6126. *Br.J.Cancer*, 2006.
- 32 C. M. Overall and O. Kleinfeld. Towards third generation matrix metalloproteinase inhibitors for cancer therapy. *Br.J.Cancer* 94 (7):941-946, 2006.
- 33 D. Dalgarno, T. Stehle, S. Narula, P. Schelling, M. R. van Schravendijk, S. Adams, L. Andrade, J. Keats, M. Ram, L. Jin, T. Grossman, I. MacNeil, C.

- Metcalf, III, W. Shakespeare, Y. Wang, T. Keenan, R. Sundaramoorthi, R. Bohacek, M. Weigele, and T. Sawyer. Structural basis of Src tyrosine kinase inhibition with a new class of potent and selective trisubstituted purine-based compounds. *Chem.Biol Drug Des* 67 (1):46-57, 2006.
- 34 R. S. Bresalier, R. S. Sandler, H. Quan, J. A. Bolognese, B. Oxenius, K. Horgan, C. Lines, R. Riddell, D. Morton, A. Lanas, M. A. Konstam, and J. A. Baron. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N.Engl.J.Med.* 352 (11):1092-1102, 2005.
- 35 S. V. Rajkumar, P. G. Richardson, T. Hideshima, and K. C. Anderson. Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J.Clin.Oncol.* 23 (3):630-639, 2005.
- 36 U. Banerji, A. O'Donnell, M. Scurr, S. Pacey, S. Stapleton, Y. Asad, L. Simmons, A. Maloney, F. Raynaud, M. Campbell, M. Walton, S. Lakhani, S. Kaye, P. Workman, and I. Judson. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin in patients with advanced malignancies. *J.Clin.Oncol.* 23 (18):4152-4161, 2005.
- 37 A. Hurtubise and R. L. Momparler. Effect of histone deacetylase inhibitor LAQ824 on antineoplastic action of 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) on human breast carcinoma cells. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 58 (5):618-625, 2006.