

Έξυπνα φάρμακα στον καρκίνο

Σπύρος Λιναρδόπουλος

Διευθυντής του Εργαστηρίου

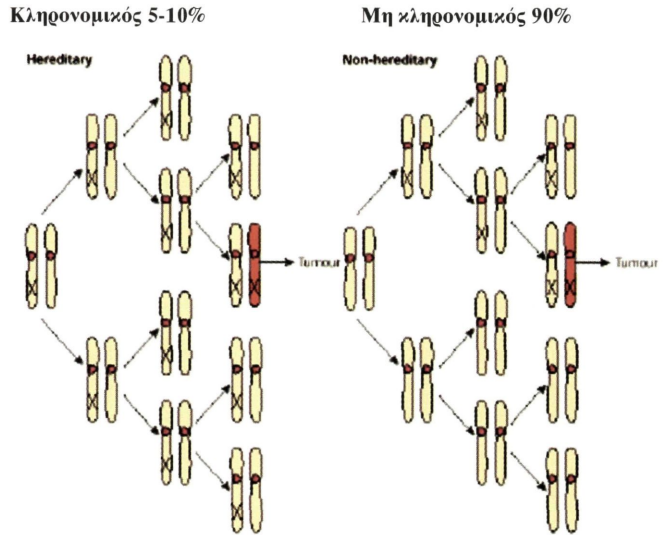
για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων στον καρκίνο

*The Breakthrough Breast Cancer Research Centre and Cancer
Research UK Centre for Cancer Therapeutics, London UK*



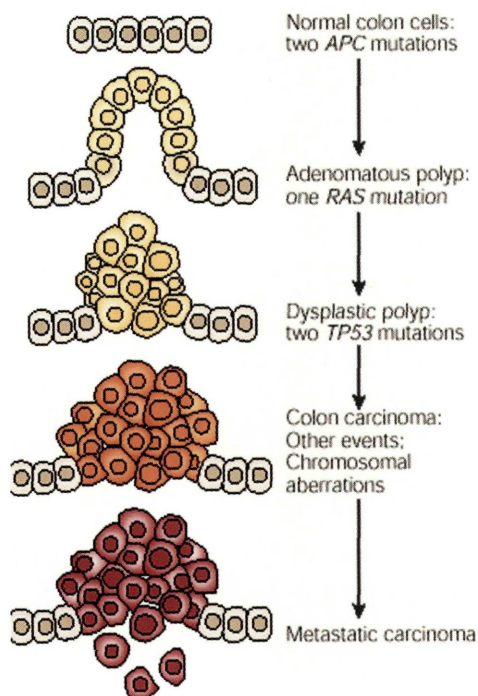
Όπως είναι σήμερα γνωστό, για την ανάπτυξη του καρκίνου απαιτούνται τουλάχιστον δύο γενετικές μεταλλάξεις. Αυτό αφορά είτε τον κληρονομικό καρκίνο που αποτελεί περίπου το 5-10% του συνολικού αριθμού καρκίνων είτε τον μη κληρονομικό που είναι πολύ συχνότερος. Στην πρώτη περίπτωση κληρονομείται η μία μετάλλαξη από τον γονέα και κατόπιν κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου επέρχεται μετάλλαξη στο άλλο αλληλίο του ήδη μεταλλαγμένου γονιδίου. Στην περίπτωση του μη κληρονομικού καρκίνου και οι δύο μεταλλάξεις έτυχαν κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου και πιθανά να οφείλονται σε διάφορες αιτίες όπως περιβαλλοντικές, διατροφής ή γενικής οργανικής ευαισθησίας (Εικ. 1).

Ένα άλλο πολύ σημαντικό γεγονός είναι ότι ο καρκίνος είναι μια πολυσταδιακή ασθένεια που κατά την ανάπτυξή του ενεργοποιούνται ογκογονίδια –γονίδια που υπερέκφρασή τους μετασχηματίζει τα κύτταρα και τα μετατρέπει σε καρκινικά– ή απενεργοποιούνται ογκο-κατασταλτικά γονίδια –γονίδια που η απάλειψή τους αποτελεί απία ανάπτυξης καρκίνου. Αυτά συμβαίνουν από τα αρχικά στάδια όταν για παράδειγμα σε ένα κύτταρο του εντέρου στο γονίδιο



Εικ. 1: Για την ανάπτυξη του καρκίνου απαιτούνται τουλάχιστον δύο γενετικές μεταλλάξεις

APC έχει εμφανιστεί μετάλλαξη (Εικ. 2) αυτό το κύτταρο αρχίζει να πολλαπλασιάζεται και να σχηματίζει αδενοματικό πολύποδα. Επιπρόσθετα, μια μετάλλαξη στο RAS γονίδιο μετατρέπει τον καρκίνο σε δυσπλαστικό, στη συνέχεια μεταλλάξεις στο p53 γονίδιο μετατρέπουν τον όγκο στον τυπικό καρκίνο του εντέρου με χρωμοσωμικές ανωμαλίες και τέλος σε μεταστατικό, που αποτελεί και το τελευταίο στάδιο του καρκίνου. Αρχικά η έρευνα για τον καρκίνο στοχεύει στην κατανόηση κρίσιμων βιοχημικών διεργασιών που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό –μεταγωγή μιτογόνων σημάτων για να ξεκινήσει ο πολλαπλασιασμός του κυττάρου– τον κυτταρικό κύκλο –βιοχημικές αντιδράσεις για το πέρασμα από τη μία φάση του κυτταρικού κύκλου στην άλλη κατά τη διαίρεσή του, την απόπτωση –προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος. Οποιαδήποτε μη προγραμματισμένη μεταβολή αυτών των μηχανισμών μέσω μεταλλάξεων, χρωμοσωμικών μετατοπίσεων και άλλων μπορεί να αποτελέσει αιτία ανάπτυξης καρκίνου. Επίσης η έρευνα στοχεύει και σε άλλες περιοχές όπως την καταστολή της αγγειογένεσης στους όγκους. Η αγγειογένεση επιτρέπει μεταφορά χημικών συστατικών για την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων μέσω του αίματος ή τη μετάσταση, κατά την οποία καρκινικά κύτταρα διαφεύγουν μέσω του



Εικ. 2: Καρκίνος είναι μια πολυσταδιακή ασθένεια με ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Στην εικόνα παρουσιάζονται τα στάδια ανάπτυξης του καρκίνου εντέρου, αρχικά από μεταλλάξεις σε ένα φυσιολογικό κύτταρο και στη συνέχεια, μετά από συσσώρευση μεταλλαγών, μετατρέπεται σε πλήρως καρκινικό και μεταστατικό.

αίματος με αποτέλεσμα την ανάπτυξη καρκίνου σε άλλα απομακρυσμένα από τον αρχικό καρκίνο, όργανα. Υπάρχει όμως μεγάλη ανάγκη σήμερα για την ανάπτυξη νέων «έξυπνων» φαρμάκων. Συνολικά στον δυτικό κόσμο εμφανίζονται είκοσι εκατομμύρια νέων περιπτώσεων καρκίνου ετησίως και υπολογίζονται μέχρι το 2020 περίπου δέκα εκατομμύρια θάνατοι ετησίως. Στον αγώνα κατά του καρκίνου έχουν εγκριθεί σήμερα 92 αντικαρκινικά φάρμακα, αριθμός σχετικά μικρός αν αναλογιστούμε ότι τα περισσότερα από αυτά έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης ή είναι παρόμοιου τύπου άτομα. Τα λεγόμενα συμβατικά φάρμακα της προγενωμικής εποχής έχουν γενική κυτταροτοξική δράση, δηλαδή δεν ξεχωρίζουν τα καρκινικά από τα φυσιολογικά με αποτέλεσμα να εμφανίζουν σοβαρές παρενέργειες και επιπλέον τα ίδια τα κύτταρα εμφανίζουν ανθεκτικότητα στο φάρμακο. Για όλους αυτούς τους λόγους λοιπόν, είναι απαραίτητη σήμερα η δημιουργία καινούργιας γενιάς φαρμάκων.

Στη μεταγενεωμική εποχή η ανακάλυψη νέων γονιδίων που εμπλέκονται στον καρκίνο θα δώσει τη δυνατότητα εστίασης σε γονίδια-στόχους για την παρασκευή φαρμάκων, για αποτελεσματικότερη διάγνωση και πρόγνωση και τέλος αναβάθμιση της ποιότητας ζωής του ασθενή.

Ο χρόνος που χρειάζεται κατά μέσο όρο ένα φάρμακο για να περάσει όλη τη διαδικασία εργαστηριακών και κλινικών ερευνών, να εγκριθεί και να δοθεί στην αγορά είναι εφτά ως δέκα έτη. Το πρώτο στάδιο αυτής της πορείας αποτελεί η απομόνωση και η αξιολόγηση γονιδίων-στόχων χρησιμοποιώντας μεθόδους βασικής μοριακής βιολογίας και ογκολογίας. Κατά το στάδιο αυτό θα πρέπει να επαληθευτεί η δυνατότητα του γονιδίου στην ικανότητα να μετασχηματίζει φυσιολογικά κύτταρα σε καρκινικά ή κατά την εξουδετέρωσή του να επιδρά ανασταλτικά στην ανάπτυξη του καρκινικού κυττάρου. Το δεύτερο στάδιο αποτελεί η απομόνωση χημικών ουσιών που έχουν την ιδιότητα να καταστέλλουν το γονίδιο-στόχο. Αυτό πραγματοποιείται με σάρωση βιβλιοθηκών εκατομμυρίων χημικών ενώσεων, συνθετικών ή φυσικών, με βιοχημικές ενώσεις. Στη συνέχεια η αξιολόγηση της ουσίας αυτής σε κυτταρικά και ζωικά μοντέλα. Σε αυτή τη βάση θα αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της ουσίας στην καταστολή του γονιδίου-στόχου στα κύτταρα, χρησιμοποιώντας ειδικούς δείκτες για τη μέτρηση αυτής της επίδρασης και επίσης σε ζωικά μοντέλα όπου αναπτύσσονται τεχνικά όγκοι και στη συνέχεια παρατηρείται η ανάπτυξή τους μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Τέλος μετά την επιλογή της ουσίας σχεδιάζονται και πραγματοποιούνται οι κλινικές δοκιμές (Φάσεις I-III) σε ασθενείς. Αυτό αποτελεί το πιο μακροχρόνιο και πολυέξοδο στάδιο αφού πρέπει να γίνει με αρκετά μεγάλη προσοχή και προετοιμασία η επιλογή του είδους του καρκίνου που θα εξεταστεί, επιλογή κάθε ασθενούς, του πρωτοκόλλου χορήγησης της ουσίας και οι σχετικές άδειες για την έναρξη των δοκιμών.

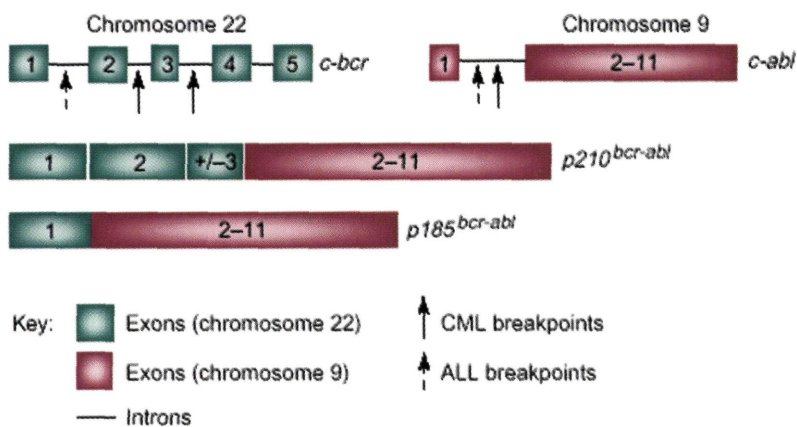
Θα μπορούσαμε να χωρίσουμε σε τρεις βασικές κατηγορίες τα σύγχρονα αυτά φάρμακα: α) τις μικρομοριακές χημικές ενώσεις, β) τα αντισώματα και γ) τους ιούς.

- α) Οι χημικές ενώσεις είναι κυρίως ανταγωνιστές ενζύμων και επιλέγονται λόγω της ισχυρής ικανότητάς τους να αναστέλλουν τη δράση τους. Τα

φάρμακα αυτά χαρακτηρίζονται από το σχετικά μικρό μοριακό βάρος και την ψηλή διαλυτότητα και διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Υπάρχουν σήμερα αρκετά παραδείγματα τέτοιων μικρομοριακών ενώσεων που βρίσκονται είτε σε πειραματικό στάδιο (RAF), σε κλινικές δοκιμές (CDK) είτε ήδη στην αγορά (Imatinib).

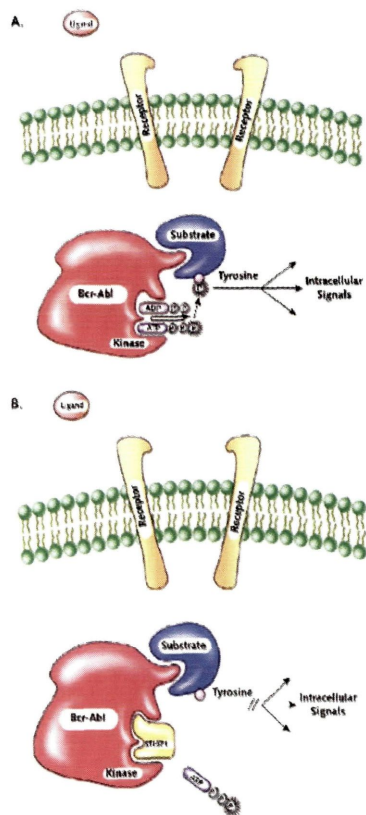
Το Imatinib παράγωγο της 2-φαινυλαμινοπυριμιδίνης είναι ένας ειδικός μικρομοριακός ανταγωνιστής των κινασών της τυροσίνης και επιλέχθηκε λόγω της ισχυρής ικανότητάς του να αναστέλλει ειδικά τη δράση του χιμαιρικού μεταγράφου BCR-ABL.

Στη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (ΧΜΛ) το 80-90% των ασθενών έχουν ως μοριακό γνώρισμα τη χιμαιρική πρωτεΐνη BCR-ABL που είναι αποτέλεσμα της χρωμοσωμικής μετάθεσης t(9-22). Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια υβριδική πρωτεΐνη η οποία εμφανίζει σημαντικά αυξημένη δυνατότητα κινάσης της τυροσίνης και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου (Εικ.3).



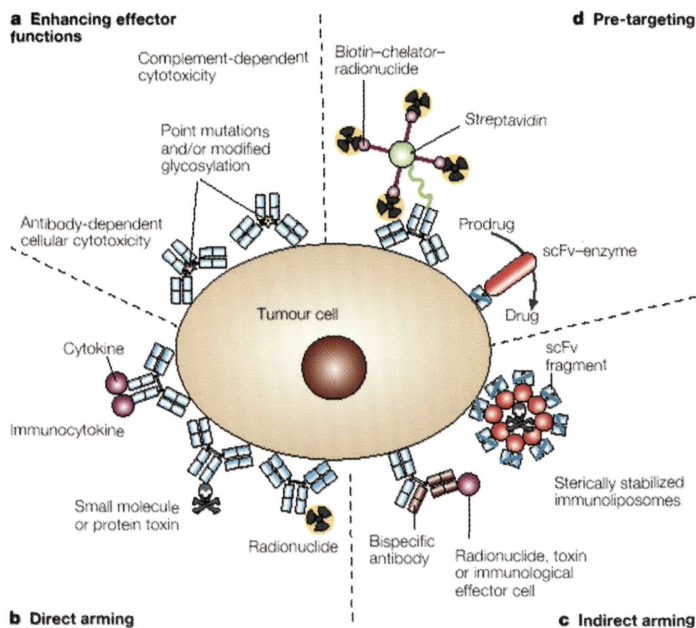
Εικ. 3: Στην περιοχή 9 q34 του γονιδίου ABL τα σημεία θραύσης εντοπίζονται στο 5' άκρο και στο γονίδιο BCR εντοπίζονται στο 3' άκρο. Μετά από μετάθεση σχηματίζεται το χιμαιρικό γονίδιο BCR-ABL.

Το Imatinib δρα αναστέλλοντας τη δέσμευση του ATP με την κινάση BCR-ABL (Εικ. 4). Το γεγονός αυτό αναστέλλει τη μεταφορά φωσφορικών ομάδων από το ATP προς τα μόρια της τυροσίνης σε πρωτεΐνες του υποστρώματος. Αυτό έχει ως συνέπεια την αποτροπή της μεταγωγής σήματος ενέργειας που επάγονται από την κινάση BCR-ABL και είναι απαραίτητα για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Έτσι η ειδική οδός μεταγωγής σήματος απενεργοποιείται από το Imatinib, ενώ δεν έχει αποδειχτεί μέχρι τώρα ότι επηρεάζονται οι φυσιολογικοί οδοί. Παρόλα αυτά όμως ένα σοβαρό πρόβλημα διακρίνεται: ότι παρά την εντυπωσιακή αρχική δράση του Imatinib αργότερα αναπτύσσεται ανθεκτικότητα στο φάρμακο με αποτέλεσμα τη μείωση της αποτελεσματικότητας.



Εικ. 4: Μηχανισμός δράσης του ειδικού αναστολέα της κινάσης της τυροσίνης STI571 (Imatinib).

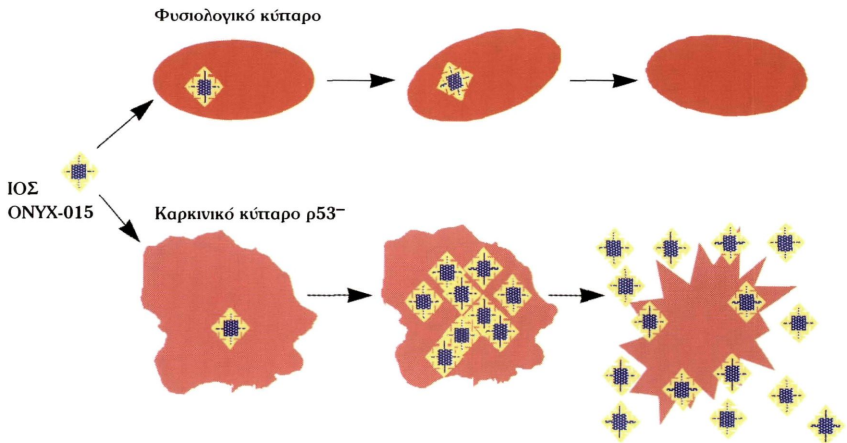
β) Τα αντισώματα έχουν αναγνωριστεί ως αντικαρκινικά φάρμακα από το 1995 όταν σε πέντε από αυτά δόθηκε η άδεια πραγματοποίησης κλινικών δοκιμών. Ένα μεγάλο πρόβλημα που πρόσφατα ξεπεράστηκε, αποτελούσε η φύση του ίδιου του αντισώματος. Θα έπρεπε να παραχθεί σε μη ανθρώπινους οργανισμούς, όπως ποντίκια, και αυτό είχε ως συνέπεια την αντίδραση και καταστολή του όταν χορηγούνταν στον άνθρωπο. Αυτός ο περιορισμός ξεπεράστηκε όταν έγινε δυνατή η συνθετική παραγωγή τμημάτων των αντισωμάτων με αποτέλεσμα να παραχθούν «ανθρωποποιημένα» αντισώματα σε ποντίκια. Σήμερα όμως και οι μικρομοριακές χημικές ενώσεις βρίσκονται είτε σε πειραματικό στάδιο, σε κλινικές δοκιμές, ή ήδη στην αγορά (Herceptin). Μια σειρά σύγχρονων μεθόδων έχουν βελτιώσει σημαντικά τη δράση των αντισωμάτων στα αντικαρκινικά φάρμακα. Παραδείγματα από αυτές τις μεθόδους απεικονίζονται στην εικόνα 5, όπου τα αντισώματα από μόνα τους άμεσα ή έμμεσα έχουν κυτταροτοξικές ιδιότητες μεταφέροντας μικρομοριακές



Εικ. 5:
Διαφορετικές στρατηγικές που ακολουθούνται για την ενίσχυση και την αποτελεσματικότητα στην αντικαρκινική δράση των αντισωμάτων.

ενώσεις, ραδιενεργά μόρια και τοξικές ενώσεις ή έχουν αντιπολλαπλασιαστική ικανότητα μπλοκάροντας και απενεργοποιώντας κατ' αυτόν τον τρόπο κυτταρικούς υποδοχείς μεταγωγής σήματος. Το Herceptin είναι ένα «ανθρωποποιημένο» μονοκλωνικό αντίσωμα που μπλοκάρει τον υποδοχέα κινάσης τυροσίνης ErbB2 σε μεταστατικούς καρκίνους του μαστού. Σε κλινικές δοκιμές Φάσης III είχε απόδοση ολική ή μερική μεγαλύτερη του 50% όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με συμβατικά φάρμακα χημειοθεραπείας.

γ) Τέλος οι ιοί (αδένοιοι, ιός του έρπη και άλλοι) αποτελούν ένα ακόμη όπλο στον αγώνα κατά του καρκίνου. Ένα σημαντικό παράδειγμα σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων αποτελεί ο μεταλλαγμένος αδένοιος ONYX –015. Σ' αυτόν τον ιό έχει γίνει απάλειψη του γονιδίου E1B με αποτέλεσμα ο πολλαπλασιασμός και η τοξικότητα του ιού να στοχεύει μόνο στα καρκινικά κύτταρα που έχουν μεταλλαγμένο το γονίδιο p53. Όπως είναι γνωστό σήμερα τουλάχιστον 50% των διαφόρων τύπων καρκίνου φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο p53. Η επίδραση του ιού ONYX-015 τα οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) και στη μόλυνση των



Εικ. 6: Ο αδένοιος ONYX-015 πολλαπλασιάζεται και θανατώνει μόνο τα καρκινικά κύτταρα με μεταλλάξεις στο p53 γονίδιο ενώ στο φυσιολογικό κύτταρο απενεργοποιείται.

γειτονικών κυττάρων και επιπρόσθετα δεν επηρεάζει τα φυσιολογικά κύτταρα (Εικ. 6). Σε κλινικές δοκιμές φάσης II-III είχε συνολική ανταπόκριση το 63% των ασθενών με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με συμβατικά φάρμακα κλασικής χημειοθεραπείας στο δε 27% των ασθενών υπήρξε πλήρης καταστολή του όγκου.

Κλείνοντας με μία νότα αισιοδοξίας θα ήθελα να αναφέρω ότι περισσότερα από τετρακόσια αντικαρκινικά φάρμακα βρίσκονται σήμερα σε διάφορα κλινικά στάδια και ελπίζουμε η ανάπτυξη φαρμάκων, που στοχεύουν σε συγκεκριμένους ογκογενετικούς μηχανισμούς ή γονίδια, να έχει ως αποτέλεσμα την επιλεκτική καταστροφή του καρκινικού κυττάρου. Παράλληλα, με την ανάπτυξη και εφαρμογή της βιοπληροφορικής η μελλοντική ιατρική στοχεύει στην πρόβλεψη, πρόληψη και προσωποποίηση της θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Shawver L.K., Slamon D., Ullrich A., "Smart drugs: tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy", *Cancer Cell*, Mar;1(2) (2002),117-23, Review.

Druker B.J., "STI571 (Gleevec) as a paradigm for cancer therapy" *Trends Mol Med*, 8(4 Suppl) (2002), S14-8, Review.

Carter P., "Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies", *Nat Rev Cancer*, Nov;1(2)(2001), 118-29, Review.

McCormick F., "Cancer gene therapy: fringe or cutting edge?", *Nat Rev Cancer*, Nov;1(2) (2001),130-41, Review.