

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ EDITORIAL

Επιλεκτική στόχευση μεταγραφικών παραγόντων στις νεοπλασίες

Οι ραγδαίες πρόοδοι στα πεδία της λειτουργικής γονιδιωματικής-πρωτεομικής, της βιοπληροφορικής, της γενετικής μηχανικής, της υπολογιστικής χημείας και της μοριακής μοντελοποίησης έχουν οδηγήσει σε μια εκρηκτική ανάπτυξη νέων χημικών ενώσεων, στοχεύοντας μόρια σε ενδοκυτταρικά μηνυματοδοτικά μονοπάτια, ως αντικαρκινική θεραπευτική προσέγγιση. Η στοχευμένη θεραπεία μέσω στοιχείων-οδών μεταγωγής σήματος των νεοπλασματικών κυττάρων βασιίζεται στη δημιουργία φαρμάκων ικανών να παρεμβαίνουν στη δραστηριότητα ενζύμων που συμμετέχουν στην ενδοκυτταρική σηματοδότηση (π.χ. αναστολές κινασών, φωσφατασών). Νέα φάρμακα έχουν λάβει πρόσφατα έγκριση για χρήση σε ασθενείς με καρκίνο, δικαιώνοντας κλινικά αυτή τη στρατηγική. Δυστυχώς, όμως, οι κλινικές αποκρίσεις δεν είναι πάντα σταθερές και δεν ακολουθούν πιστά τα αποτελέσματα που προκύπτουν από προκλινικά μοντέλα. Η πρόγνωση των ασθενών με προχωρημένους συμπαγείς όγκους παραμένει σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητη. Ο πλεονασμός και η ευρείας κλίμακας «διασυνομιλία» μεταξύ μηνυματοδοτικών μονοπατιών καθώς και οι πολυμορφισμοί/μεταλλάξεις σε στοχευμένα μόρια ερμηνεύουν, εν μέρει, αυτό το μέτριο αποτέλεσμα.¹⁻⁴

Η απαρτίωση των συγκλινουσών δραστηριοτήτων ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών αξόνων που «διασυνομιλούν» διέπει τη λειτουργία συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι, με τη σειρά τους, επιδρούν στο ρυθμό μεταγραφής γονιδίων διαμορφώνοντας έτσι γενετικά προγράμματα. Η διαδικασία αυτή εξαρτάται από τον κυτταρικό τύπο ή και από το εξωκυττάριο ερέθισμα. Η ταυτοποίηση μεταγραφικών παραγόντων που προάγουν την καρκινογένεση και την εξέλιξη του όγκου είναι ελκυστική από κλινικής σκοπιάς, καθ' όσον μπορεί να προσφέρει προεπιλεγμένους στόχους για θεραπευτικές προσπελάσεις βασισμένες σε νέα φάρμακα. Η στόχευση μεταγραφικών

παραγόντων έχει θεωρηθεί δύσκολο εγχείρημα εξ αιτίας της απουσίας μοριακής επιφανειακής πολυπλοκότητας, κατάλληλης για υψηλής συγγένειας δέσμευση από μικρομοριακές ενώσεις. Η τοπογραφία των μεταγραφικών παραγόντων, ο μεγάλος βαθμός λειτουργικών ομοιοτήτων, η έλλειψη ενζυμικής δραστηριότητας, οι χωρικές και οι χρονικές διακυμάνσεις στην έκφραση, καθώς και η συμμετοχή τους σε βρόχους-κυκλώματα ανάδρασης, αυξάνουν τη δυσκολία του εγχειρήματος. Η λεπτομερής κατανόηση της δομής, της λειτουργίας και της ρύθμισης των μεταγραφικών παραγόντων, σε συνδυασμό με βιοχημικές διερευνήσεις σε ανθρώπινα δείγματα, έχουν ανοίξει ένα μοναδικό παράθυρο για επιλεκτικό και ακριβή χειρισμό της στοχευμένης γονιδιακής έκφρασης στον καρκίνο. Υπάρχουν πολλαπλά επίπεδα παρέμβασης: η αναστολή ενός μεταγραφικού παράγοντα μπορεί να επηρεάσει τη μετατόπισή του στον πυρήνα, την ενεργότητά του (π.χ. την κατάσταση φωσφορυλίωσης, ακετυλίωσης, ομπικουιλίνωσης, σουμοιλίωσης), την ικανότητα πρόσδεσης στο DNA ρυθμιστικών περιοχών (γονιδιακών υποκινητών, ενισχυτών) και το δυναμικό *trans*-ενεργοποίησης/*trans*-καταστολής γονιδίων. Τα «όπλα» στις στρατηγικές στόχευσης μεταγραφικών παραγόντων περιλαμβάνουν μη πεπτιδικές μικρομοριακές ενώσεις, πεπτιδικά μιμείδια, αντισημαινόντα ολιγονουκλεοτίδια, αλληλουχίες «δολώματος» (decoy sequences) και μικρά παρεμβαλλόμενα RNA (siRNA).^{1,5}

Τέσσερις κύριες οικογένειες μεταγραφικών παραγόντων έχουν χαρακτηριστεί ως «πρωταγωνιστές» σε ποικίλους καρκινικούς τύπους και έτσι έχουν αναδειχθεί ως πιθανοί πρωτεϊνικοί στόχοι για φαρμακευτικό σχεδιασμό: (α) η οικογένεια του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NF-κΒ) σε καρκίνο μαστού, παγκρέατος, προστάτη, παχέος εντέρου, πνεύμονα, ωθήκης, θυρεοειδούς, ουροδόχου κύστης, μελάνωμα, λευχαιμία, λέμφωμα, (β) η οικογένεια της πρωτεΐνης ενεργοποίησης-1 (AP-1) σε καρκίνο μαστού, παχέος εντέρου, πνεύμονα, ενδομητρίου, ωθήκης, τραχήλου μήτρας, ουροδόχου κύστης, οστεοσάρκωμα, λέμφωμα Hodgkin, (γ) η οικογένεια των διαβιβαστών σήματος και ενεργοποιητών μεταγραφής (STAT) σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, καρκίνο παχέος εντέρου, κεφαλής και τραχήλου, μαστού, προστάτη, ηπατοκυτταρικό καρκίνο,

σάρκωμα, γλοίωμα, λέμφωμα, πολλαπλό μυέλωμα και (δ) οι υποδοχείς στεροειδών ορμονών με τους συν-ρυθμιστές τους (συν-ενεργοποιητές, συν-καταστολείς) σε καρκίνο μαστού, ενδομητρίου, προστάτη.^{1,5} Επιπρόσθετες οικογένειες μεταγραφικών παραγόντων, όπως οι πρωτεΐνες MYC, ETS, FoxO και bHLH, αποτελούν επίσης σημαντικά στοιχεία του καθοδηγούμενου από τον όγκο μεταγραφώματος. Ιστοχημικές και βιοχημικές αναλύσεις επιδιώκουν την επικύρωση των παραπάνω μεταγραφικών στόχων, ενώ προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων ιικών φορέων για γονιδιακή θεραπεία βασισμένη σε μεταγραφικούς παράγοντες βρίσκονται σε εξέλιξη.^{1,5}

Ο ρόλος των polycomb πρωτεϊνικών συμπλόκων στη ρύθμιση της μεταγραφικής ενεργότητας και στον έλεγχο της κυτταρικής γήρανσης είναι καλά τεκμηριωμένος. Δύο συστατικά ενός τέτοιου συμπλόκου, οι πρωτεΐνες BMI1 και EZH2 (μια μεθυλοτρανσφεράση καταλοίπων λυσίνης-ιστόνης) και οι αλληλεπιδράσεις τους, φαίνεται να κατευθύνουν την εξέλιξη του όγκου σε καρκίνο μαστού, παχέος εντέρου, ωοθήκης, προστάτη, γλοίωμα. Μια νέα ένωση, η 3-deazaneplanocin A (DZNep, ένας αναστολέας της υδρολάσης της 5-αδενοσυλ-ομοκουστεΐνης), μειώνει τα επίπεδα της EZH2 σε κύτταρα καρκίνου μαστού ενώ επανενεργοποιεί το ογκοκατασταλτικό μικροRNA *miR449*, οδηγώντας σε αναχαίτιση του κυτταρικού κύκλου στον καρκίνο παχέος εντέρου.^{1,6}

Ο Nrf2, ένας ευαίσθητος στην οξειδοαναγωγική κατάσταση του κυττάρου μεταγραφικός παράγοντας, μεταβάλλεται στον καρκίνο και φαίνεται να τροποποιεί την ευπάθεια προς ογκογένεση σε πειραματικά μοντέλα επίμυων.⁷ Ο Nrf2 ανιχνεύεται υπερ-ενεργοποιημένος στον καρκίνο παχέος εντέρου, δέρματος, μαστού, στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και στους όγκους κεφαλής και τραχήλου, γεγονός που συχνά οφείλεται σε αλλαγές του αρνητικού του ρυθμιστή Keap1.⁷

Η Notch σηματοδότηση έχει αναγνωριστεί ως ένα καθοριστικό μονοπάτι για την ανάπτυξη οξείας T-λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, λεμφώματος και πολλαπλού μυελώματος. Η άμεση, υψηλής συγγένειας δέσμευση του πεπτιδίου SAHM1 (hydrocarbon-stapled peptide) παρεμποδίζει τη συγκρότηση του μεταγραφικά ενεργού Notch συμπλόκου. Το νέο αυτό μόριο οδηγεί σε γενωμικής ευρύτητας καταστολή γονιδίων που ελέγχονται από το Notch και επιδεικνύει ισχυρές και ειδικές αντι-πολλαπλασιαστικές ιδιότητες.^{1,8}

Τα μέλη της οικογένειας των HOX μεταγραφικών παραγόντων έχει δείχθει ότι ασκούν έναν αντι-αποπτωτικό ρόλο σε αρκετές κακοήθειες, όπως στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και στα καρκινώματα ωοθήκης. Η

ελάττωση της δραστηριότητας των HOX πρωτεϊνών μέσω παρεμπόδισης της δέσμευσής τους στο συν-παράγοντα PBX έχει ως αποτέλεσμα τα καρκινικά κύτταρα να καθίστανται επιδεκτικά στην απόπτωση. Το εν λόγω εύρημα υποδηλώνει ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ των πρωτεϊνών HOX και PBX είναι δυναμικός στόχος για θεραπευτικές παρεμβάσεις σε αυτές τις μορφές καρκίνου.^{1,9,10}

Οι μεταγραφικοί συν-ενεργοποιητές, όπως ο AIB1 (γνωστός και ως συν-ενεργοποιητής-3 του υποδοχέα στεροειδών) και ο TIF2, καθώς και οι μεταγραφικοί συν-καταστολείς, όπως οι NCOR1, NCOR2, ο CoREST και οι πρωτεΐνες CtBPs, ρυθμίζουν τη δραστηριότητα αρκετών μεταγραφικών παραγόντων. Οι λειτουργίες τους είναι συχνά αποσυντονισμένες στον καρκίνο, προκαλώντας μεταγραφική «ακαμψία» γονιδίων.¹¹ Η στόχευση των προτύπων έκφρασης ή/και του προφίλ ενεργοποίησης των διαταραγμένων στα καρκινικά κύτταρα συν-ενεργοποιητών ή συν-καταστολέων θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσα από στρατηγικές επιλεκτικής επιγενετικής προσέγγισης.^{11,12}

Μετά από μια αρχική περίοδο σκεπτικισμού αναφορικά με το εφικτό της αποτελεσματικής και επιλεκτικής τροποποίησης μεταγραφικών παραγόντων που εμπλέκονται στην εγκατάσταση και στη διατήρηση του νεοπλασματικού φαινοτύπου μέσω κυτταρο-διαπερατών μικρομοριακών οργανικών ενώσεων, υπάρχει πλέον ένα ενθαρρυντικό σύνολο δεδομένων που υποδηλώνει ότι είναι πραγματοποιήσιμη. Καινοτόμα φαρμακευτικά μόρια βασισμένα σε δομή/μηχανισμό δράσης αναπτύσσονται με ταχείς ρυθμούς, ως επακόλουθο της διαλεύκανσης της τρισδιάστατης αρχιτεκτονικής και δυναμικής των συμπλόκων των μεταγραφικών παραγόντων στα κακοήθη κύτταρα.^{1,13-15} Στο βαθμό που οι συγκεκριμένες ενώσεις αναμένεται να επιδείξουν πολύ χαμηλή τοξικότητα και ως εκ τούτου μηδαμινές ανεπιθύμητες ενέργειες, αποτελούν μια σπουδαία κατηγορία αντικαρκινικών ουσιών με εξαιρετικές δυνατότητες για κλινικές εφαρμογές. Από την άλλη πλευρά, η αποσαφήνιση μηχανισμών που σχετίζονται με την ανώμαλη ρύθμιση μεταγραφικών παραγόντων στους όγκους συγκριτικά με φυσιολογικούς ιστούς, μπορεί να αξιοποιηθεί για την επέκταση των ενδείξεων και τον ορθολογικό σχεδιασμό συνδυασμών που θα περιορίσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής στα συμβατικά θεραπευτικά σχήματα.^{1,16}

Συμπερασματικά, η επιλεκτική στόχευση των βιομοριακών αλληλεπιδράσεων στα απορρυθμισμένα μεταγραφικά δίκτυα θα μπορούσε να διευκολύνει την αποκατάσταση της ομοιόστασης στη γονιδιακή έκφραση. Το «πεπρωμένο» ενός καρκινικού κυττάρου τίθεται έτσι υπό ισχυρή αμφισβήτηση, επηρεάζοντας την έκβαση του ασθενούς σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών καρκίνων, περιλαμβανομένης της

μειωμένης συχνότητας υποτροπών και της μακρύτερης επιβίωσης.^{1,17–19}

Α.Γ. Παπαβασιλείου

Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας,
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Βιβλιογραφία

- GRIVAS PD, KIARIS H, PAPAVALSILIOU AG. Tackling transcription factors: Challenges in antitumor therapy. *Trends Mol Med* 2011, 17:537–538
- PAPATSORIS AG, KARAMOZIS MV, PAPAVALSILIOU AG. The power and promise of “rewiring” the mitogen-activated protein kinase network in prostate cancer therapeutics. *Mol Cancer Ther* 2007, 6:811–819
- KARAMOZIS MV, KONSTANTINOPOULOS PA, PAPAVALSILIOU AG. Targeting MET as a strategy to overcome crosstalk-related resistance to EGFR inhibitors. *Lancet Oncol* 2009, 10:709–717
- PALLIS AG, KARAMOZIS MV, KONSTANTINOPOULOS PA, PAPAVALSILIOU AG. Molecular networks in respiratory epithelium carcinomas. *Cancer Lett* 2010, 295:1–6
- LIBERMANN TA, ZERBINI LF. Targeting transcription factors for cancer gene therapy. *Curr Gene Ther* 2006, 6:17–33
- REDMOND AM, CARROLL JS. Defining and targeting transcription factors in cancer. *Genome Biol* 2009, 10:311
- COLBURN NH, KENSLER TW. Targeting transcription factors for cancer prevention – the case of Nrf2. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008, 1:153–155
- MOELLERING RE, CORNEJO M, DAVIS TN, DEL BIANCO C, ASTER JC, BLACKLOW SC ET AL. Direct inhibition of the NOTCH transcription factor complex. *Nature* 2009, 462:182–188
- PLOWRIGHT L, HARRINGTON KJ, PANDHA HS, MORGAN R. HOX transcription factors are potential therapeutic targets in non-small-cell lung cancer (targeting HOX genes in lung cancer). *Br J Cancer* 2009, 100:470–475
- MORGAN R, PLOWRIGHT L, HARRINGTON KJ, MICHAEL A, PANDHA HS. Targeting HOX and PBX transcription factors in ovarian cancer. *BMC Cancer* 2010, 10:89
- BATTAGLIA S, MAGUIRE O, CAMPBELL MJ. Transcription factor co-repressors in cancer biology: Roles and targeting. *Int J Cancer* 2010, 126:2511–2519
- KARAMOZIS MV, KONSTANTINOPOULOS PA, PAPAVALSILIOU AG. Epigenomics in respiratory epithelium carcinogenesis: Prevention and therapeutic challenges. *Cancer Treat Rev* 2007, 33:284–288
- BERG T. Small-molecule inhibitors of protein-protein interactions. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2008, 11:666–674
- BERG T. Inhibition of transcription factors with small organic molecules. *Curr Opin Chem Biol* 2008, 12:464–471
- RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ JA, PETERSON-KAUFMAN KJ, ANSARI AZ. Small-molecule regulators that mimic transcription factors. *Biochim Biophys Acta* 2010, 1799:768–774
- ENGELMANN D, PÜTZER BM. Translating DNA damage into cancer cell death – A roadmap for E2F1 apoptotic signalling and opportunities for new drug combinations to overcome chemoresistance. *Drug Resist Update* 2010, 13:119–131
- KONSTANTINOPOULOS PA, PAPAVALSILIOU AG. Seeing the future of cancer-associated transcription factor drug targets. *JAMA* 2011, 305:2349–2350
- KARAMOZIS MV, PAPAVALSILIOU AG. Transcription factor networks as targets for therapeutic intervention of cancer: The breast cancer paradigm. *Mol Med* 2011, 17:1133–1136
- VAIOPOULOS AG, KOSTAKIS ID, ATHANASOULA KCH, PAPAVALSILIOU AG. Targeting transcription factor corepressors in tumor cells. *Cell Mol Life Sci* 2012, 69:1745–1753

Corresponding author:

A.G. Papavassiliou, Department of Biological Chemistry, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 75 Mikras Asias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: papavas@med.uoa.gr