

Πρώτες εντυπώσεις από το διαδικτυακό συνέδριο της American Society for Clinical Oncology 2020

Το μεγαλύτερο συνέδριο στον κόσμο γύρω από την έρευνα στον καρκίνο, το ετήσιο Συνέδριο της Αμερικανικής Ένωσης Κλινικής Ογκολογίας, έγινε φέτος διαδικτυακά από 28-31 Μαΐου.

Πολλά ήταν τα νέα που παρουσιάστηκαν και συζητήθηκαν σε ομιλίες και σε posters και θα προσπαθήσω να αποτυπώσω τις εντυπώσεις μου για όσα από αυτά παρακολούθησα μέσα σε μια σειρά από ενημερωτικές ανακοινώσεις.

Εκείνο που με εντυπωσίασε ιδιαίτερα πολύ ήταν η παρουσίαση και έγκριση του Πρώτου στην Ιστορία της Ιατροβιολογίας "επιγενετικού" φαρμάκου για αντιμετώπιση συμπαγών όγκων.

Η έγκριση του φαρμάκου tazemetostat για την αντιμετώπιση του σαρκώματος μαλακών μορίων αποτελεί πραγματικά μια μεγάλη νίκη για τους πάσχοντες από το σπάνιο αυτό είδος καρκίνου και μια δικαίωση της ιδέας ότι η επιτυχία μπορεί να έχει διαφορετικές μορφές στα διάφορα είδη καρκίνου.

Το σάρκωμα μαλακών μορίων αποτελεί μια νόσο που συνήθως χαρακτηρίζεται ως "εξαιρετικά σπάνια" και ιδιαίτερα "αμείλικτη". Είναι ένα είδος καρκίνου που εμφανίζεται κυρίως σε νέα άτομα και μπορεί να γίνει μεταστατικός πολύ γρήγορα, ενώ μέχρι σήμερα αντιμετωπίζεται με χημειοθεραπεία, δυστυχώς μόνο για μερικούς μήνες! Το tazemetostat στοχεύει ένα ένζυμο μέσα στα καρκινικά κύτταρα, το οποίο είναι εξαιρετικά ενεργό λόγω της απώλειας ενός γονιδίου που συνήθως ελέγχει την έκφρασή του.

Αυτό το είδος της έμμεσης στόχευσης δεν είναι συνηθισμένο: Τα περισσότερα στοχεύοντα φάρμακα αναστέλλουν ένζυμα τα οποία υπερ-λειτουργούν λόγω ενός μεταλλαγμένου γονιδίου που τα παράγει ή λόγω πολλών αντιγράφων του γονιδίου αυτού μέσα στο κύτταρο. Το tazemetostat αποτελεί ένα "επιγενετικό" φάρμακο γιατί τροποποιεί τον τρόπο με τον οποίο το ένζυμο καταλαβαίνει τις οδηγίες του DNA για την κυτταρική διαίρεση. Είναι το πρώτο φάρμακο αυτής της κατηγορίας που πήρε έγκριση για ασθενείς με μη χειρουργήσιμο σάρκωμα μαλακών μορίων, ενώ υπάρχουν παρόμοιας κατηγορίας φάρμακα για αιματολογικές νεοπλασίες όπως λευχαιμίες και πολλαπλό μυέλωμα.

Αυτό που λέγεται "επιγενετική" περιγράφει κατά κύριο λόγο τα φαινόμενα αλλαγής της κατάστασης μεθυλίωσης των ιστονών, δηλαδή των πρωτεϊνών που "ντύνουν" το DNA, πάνω στις οποίες προσαρμόζονται ή απομακρύνονται μεθυλομάδες (επιγενετικοί δείκτες) με αποτέλεσμα την απενεργοποίηση ή ενεργοποίηση γονιδίων, αντίστοιχα. Εδώ και πολλά χρόνια οι επιστήμονες που μελετούσαν το κακόηθες ραβδομυοσάρκωμα (έναν επιθετικό καρκίνο μαλακών μορίων στα παιδιά) είχαν παρατηρήσει ότι ένα μέρος της μοριακής δομής (το SWI/SNF σύμπλεγμα αναδιοργάνωσης) έλειπε στα καρκινικά αυτά κύτταρα, με αποτέλεσμα το DNA να διαβάζεται διαφορετικά στα κύτταρα αυτά.

Η πρωτεΐνη που έλειπε μέσα από το SWI/SNF σύμπλεγμα λέγεται SMARCB1 και η έλλειψή της αλλάζει τον τρόπο ελέγχου του κυτταρικού κύκλου. Όταν λείπει η πρωτεΐνη αυτή από το σύμπλεγμα SWI/SNF, το κύτταρο εξαρτάται από ένα άλλο σύμπλεγμα, το PRC2, για την ανάπτυξή του. Προκειμένου να σταματήσει το κύτταρο να αναπτύσσεται (όταν ελέγχεται από το σύμπλεγμα PRC2) χρειάζεται ένα ένζυμο, που λέγεται EZH2, το οποίο προσθέτει μεθυλομάδες σε ιστόνες. Έτσι, η ιδέα ήταν να βρεθεί ένα φάρμακο το οποίο να αναστέλλει τη δράση του ενζύμου EZH2 ώστε να ξεπεραστεί η ενεργοποίηση της ανάπτυξης του κυττάρου που οφείλεται στην απώλεια της πρωτεΐνης SMARCB1 και να τεθεί ένα φρένο στον καρκίνο. Το φάρμακο tazemetostat είναι ακριβώς αυτό...ένας αναστολέας της δράσης του ενζύμου EZH2 και δοκιμάστηκε τα τελευταία χρόνια σε ασθενείς με σάρκωμα μαλακών μορίων και άλλους παρόμοιους τύπους καρκίνου που έχουν χάσει την έκφραση της πρωτεΐνης SMARCB1. Αν και μόνο σε μικρό ποσοστό των λίγων ασθενών που δοκιμάστηκε, ο όγκος υπεστράφη, ενώ στους περισσότερους τουλάχιστον δεν επιδεινώθηκε, εκείνο που είναι εντυπωσιακό και που οδήγησε και στην άμεση έγκρισή του ως θεραπευτικό μέτρο είναι ο χρόνος διάρκειας της ανταπόκρισης που ξεπέρασε το ένα έτος!

Αυτό που όμως εντυπωσίασε περισσότερο εμένα ως μοριακό βιολόγο είναι το είδος της δράσης του φαρμάκου, δηλαδή αυτή η επιγενετική τροποποίηση του μηχανισμού μεθυλίωσης των ιστονών, ως ένας πολλά υποσχόμενος νέος τρόπος αντιμετώπισης του ανεξέλεγκτου κυτταρικού πολλαπλασιασμού που παρατηρείται στα καρκινικά κύτταρα και που μπορεί να αποτελέσει παράδειγμα για μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες σε αυτή την κατεύθυνση.

Παντελεήμων Κωνσταντουλάκης, PhD

Επιστημονικός Διευθυντής