

Hematolojik Malignitelere Moleküler Hedefler

Dr. Mutlu ARAT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Son 20 yıl içinde kanser hücreleri ve moleküler biyolojideki gelişmeler hızlı gelişme göstermiştir. Kanser hücresi oluşumu, gelişimi, invazyonu ve metastazları artık moleküler seviyede tanımlanmaktadır. Özgün kanser fenotipleri ile moleküler anomaliler arasında her gün daha fazla artan bir ilişki saptanmaktadır. Bu gelişmelerin akılcı ve mantıklı bir sonucu olarak saptanan hedeflere yönelik tedavi geliştirilmesi çalışmaları hız kazanmıştır. Bu metinde solid tümörlere yönelik geliştirilen ve hatta faz III çalışmaları tamamlanarak klinik kullanıma giren ajanlardan (Örn: EGFR blokörleri) bahsedilmeyecektir.

Moleküler hedef: Tanım ve sınıflama

Kullandığımızı sitotoksik ajanlar ağırlıklı olarak genel hücre çoğalma mekanizmalarını hedef alarak, yan etki profili yüksek tümör regresyonu sağlarken, hedeflenmiş ajanlar anomalilere özgün olarak etki ederek daha seçici ve normal dokulara daha az etkili bir profil çizmektedirler. Bu kategorideki ajanlar içinde membran reseptör inhibitörleri, sinyal ileti yolağı inhibitörleri, anjiyogenez inhibitörleri, hücre-matriks etkileşimi modülatörleri, hücre çoğalma döngüsünü etkileyen ajanlar, hücre ölümü ve protein trafiği regülatörleri sayılabilir. Malin hematoloji tarihinde ilk ortaya konulan sitogenetik anomali olan t(9;22) (bcr-abl, Philadelphia Kromozomu) sonrasındaki 40 yılı aşkın sürede izlenen gelişmeler, akut promiyelosit lösemi (t(15;17, PML-RARA) olgularının ATRA ile tedavisi ve 1995 sonrası imatinib aracılı tirozin kinaz inhibisyonu ile KML tedavisi ile kırılma noktasına ulaşmıştır. Her iki ajanda malin hematoloji tarihinin istatistiklerini ve transplant eğilimlerini belirgin şekilde etkilemişler, bu hastaların önünde

yeni bir süreç başlamıştır. Araştırmacılar ve ilaç endüstrisi de da bu ajanların başarısından cesaret alarak hedeflenmiş tedaviler için daha fazla yatırım ve proje üretme yolunu seçmişlerdir.

Malin transformasyon yolları ve onkojen hedefler

a- Onkojenik büyüme faktörleri: ras, myc, fos, jun

N-ras mutasyonları AML'de %30 dolayında izlenirken, MDS'te benzer sıklıkta hem N hem de K-ras mutasyonları izlenebilmektedir. Ras proto-onkojeninde işleme (post translayonal modifikasyon), sinyal yolağı, reseptörler, yukarı yön yolak, aktivasyonu ve inaktivasyonu, aşağı yön yolak gibi hedefler seçilebilir. Üzerinde çalışmalar yapılan ras sinyal ileti inhibitörleri arasında protein ekspresyonu inhibitörleri (gen tedavisi, antisens oligodeoksinükleotidler, intrasellüler antikorlar), ras-hücre membranı ilişkisini bozan ajanlar (farnesil transferaz inhibitörleri, GGT-I, CAAX inhibitörleri, metiltransferaz inhibitörleri), ras trafiği inhibitörleri (17AAG), aşağı yön yolak inhibitörleri (raf kinaz inhibitörleri, MEK inhibitörleri (CCI-779) sayılabilir. İleride ras transformasyonu etkisini kontrol edebilen, ve normal ras fonksiyonunu koruyabilen ajanların geliştirilmesi tekli ve çoklu kemoterapilerde kullanılacaktır.

b- Hücre içi sinyal ileti sistemi (Bkz. 4. Oturum; Güray Saydam): raf, tirozin kinazlar (abl, kit, PDGF-R), farnesiltransferaz, FLT3, MEK/MAPK, JAK/STAT3, PI 3kinaz

Raf gen ailesi antisens tedaviler için çekici hedeflerdir. Raf-1 aktivasyonunu takiben ardışık olarak MAPK, MEK, ERK ve JNK yı aktive eder. C-raf-1 inhibitörü (ISIS 5132), raf kinaz inhibitör-

rü (BAY 43-9006) ve mitojen aktive edici protein kinaz-kinaz inhibitörü (CI-1040) Faz I çalışmaları devam etmektedir.

c- mTOR (mamalian target of rapamisin):

Protein sentezi artışı, G1 fazı progresyonu ve hücre büyümesinde rol oynar. Fosfoinositol-3 Kinaz yolağında aşağı yönlendirilmiş yolda bulunan bir bileşendir. Bu yolda bulunan onkogen ve tümör süpresörlerde gözlenen mutasyonlar çoğu bilim adamının ilgisini çekmiştir. Büyüme faktörü reseptörleri (EGFR, PDGFR, IGF-R ve IL-2) ve eIF-4E onkojeni malin lenfomlarda izlenmektedir. Doğal bir ürün olan rapamisin antimikrobiyal, immünsüpresör, ve antitümör aktivitesi ile klinik kullanıma girmiştir.

d- Anjiogenetik hedefler: VEGF-R, EGFR, integrinler.

Uygulamalar daha çok solid tümörlerde araştırılmaktadır.

e- Apoptoz yolağı: bcl-2, kaspazlar, TNF-R, TRAIL, fas.

Apoptozun intrinsek ve ekstrinsek yolağı bulunmaktadır. İntrensek yol caspase 3 aktivasyonu ile sonuçlanır. bcl-2 malin lenfomalarda ön plana çıkar (Bkz. Işınso Kuzu, 3. Oturum). Bcl-2 hedefleyen oblimersen Na (G3139) ile AML, KLL ve miyelomda çalışmalar devam etmektedir. Ekstrinsek yol caspase 8 aktivasyonu ile sonuçlanır. TNF reseptör kompleksi içerisinde TNF R1, Fas (Apo 1), DR3 (Apo 2), DR4 (TRAIL-R1) ve DR5 (TRAIL-R2) bulunmaktadır. Rekombinan çözünür formda insan TRAIL kullanım çalışması devam etmektedir.

f- Siklin bağımlı kinazlar (cdk):

cdk inhibisyonu sonrası hücre siklusu durur, apoptoz gerçekleşir, diferansiyon olur, transkripsiyon etkilenir (P-TEFb, cdk9/cyclin T), nöronal fizyoloji (cdk 5). Flavopridol ve UCN-01 ile klinik ilaç araştırmaları devam etmektedir. Her iki ajanda antitümör aktiviteleri ve hücre içinde yeterli cdk inhibisyonu yapabilme düzeyine erişmeleri ile yüz güldürücü sonuçlar vermişlerdir.

g- Heat shock protein: Hsp90, proteasom inhibitörleri, NF-κB.

Normal protein aktivitesinin güvencesidirler. Hücrelerin total proteininin %1-2 sini kapsamaktadırlar. 17AAG ve PSC341 ile faz I ve II çalışmalar yapılmaktadır.

h- Transkripsiyonel represyon: BTB (PLZF ve bcl6 proteinleri)

i- Tümör yüzey antijenleri: CD3, 33, 20, 22, 45, 52 vb.

j- AML M3'de PML-RARA: ATRA ve arsenik trioksit ile çalışmalar.

Moleküler hedeflerin aktivitelerinin yönlendirilmesinde kullanılacak basamaklar (Bkz. 1. Oturum, Tayfun Özçelik);

- 1- Transkripsiyon
- 2- Translasyon
- 3- Sekresyon
- 4- Aktivasyon
- 5- Degradasyon

Bu hedeflere yönelik ajanlarını geliştirilme stratejileri:

Gen dizilimi çalışmaları, genomik ve proteomik de gelişmeler ışığında yeni ajanlar ile yeni ajanlar getirilmeye çalışılacaktır.

Hedeflenmiş ajanlar ile gelecekte bir umut var mı?

Yapılan çalışmalarda başarılı olanlar olduğu gibi başarısız çalışmalarda vardır. Bu çalışmalarda gözlene dizayn problemi ve rasyonel kaybı ajanların ruhsat alamamaktadır.

Hematolojik malinitelerde hedeflerin çokluğu ve mutasyon sıklığının zamanla artması tek ajan tedavilerin başarısını engellemekte ve elimizdeki ajanların diğer tedaviler ile kombine edilmesi gerçeğini ortaya koymaktadır.

Farmakogenomi alanında ilerlemeler, epigenetik çalışmaların tamamlanması ile bireysel hedeflenmiş tedavilere doğru hem hasta (konakçı) hem de hastalık özgün (genomik analizler ile) hedeflenmiş tedavi yöntemleri geliştirileceğine ve hekimlerin şimdikine göre hematolojik malignitelerin tedavisinde daha başarılı olacaklarına inanıyorum.

Kaynaklar

1. M. Hidalgo, Guest Ed. Hem Oncol Clin of North America 2002; 16 (5): 1041-1305
2. G. Gilliland, Curr Op in Hematol 2002; 9: 265-267
3. Seminars in Hematology 2004; 41 (2) Suppl. 4: 1-32