

ΤΟΠΟΪΣΟΜΕΡΑΣΕΣ – ΑΝΤΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ DNA ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ



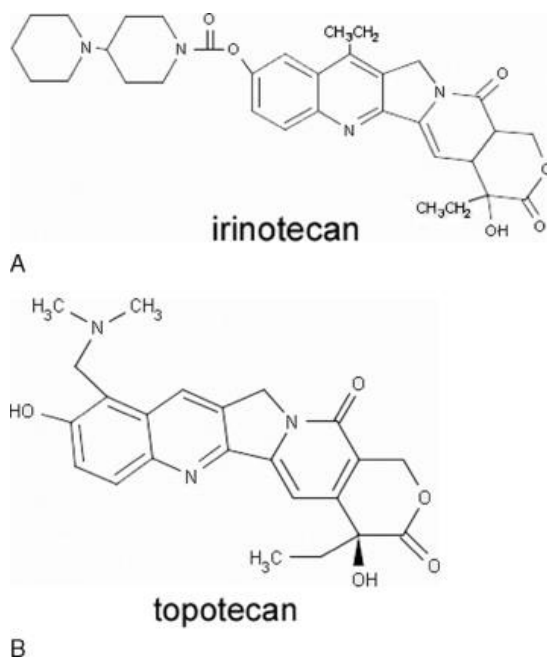
Το *happy tree* *Camptotheca acuminata*, περιέχει *camptothecin* μία ένωση που χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία του καρκίνου. Η *camptothecin* παρεμποδίζει την ανάπτυξη καρκίνου, μπλοκάροντας ένα σημαντικό συστατικό της διαδικασίας αντιγραφής.

Το έτος 1966 οι Monroe Wall και Mansukh Wani ανακάλυψαν μια δυναμική θεραπεία για τον καρκίνο στον φλοιό του *happy tree* (*Camptotheca acuminata*), ένα σπάνιο τροπικό φυτό ενδημικό στην Κίνα και το Θιβέτ. Οι Wall και Wani διεκπεραιώναν μια φάση ελέγχου (*screening*) εξετάζοντας μεγάλο αριθμό φυτικών ουσιών για πιθανή αντικαρκινική δράση, ελπίζοντας να ανακαλύψουν χημικές ουσίες που θα μπορούσαν να γίνουν δραστικά αντικαρκινικά φάρμακα. Ανακάλυψαν ότι ένα εκχύλισμα από το φλοιό του φυτού, ήταν δραστικό στη θεραπεία της λευχαιμίας σε πειραματόζωα-ποντίκια. Με χημική ανάλυση κατόρθωσαν να απομονώσουν τη δραστική ουσία, στην οποία δόθηκε η ονομασία *Camptothecin*.



Στη δεκαετία του 1970, γιατροί χορήγησαν την *Camptothecin* σε ασθενείς με μη θεραπεύσιμους καρκίνους. Αν και το φάρμακο εμφάνιζε κάποια αντικαρκινική δράση, παρουσίαζε ωστόσο τοξικές παρενέργειες. Εν συνεχεία οι Χημικοί συνέθεσαν αρκετά ανάλογα της *Camptothecin* τα οποία ήταν λιγότερο τοξικά και περισσότερο δραστικά στη θεραπεία του καρκίνου. Δύο απ' αυτά τα

ανάλογα, η topotecan και η irinotecan, χρησιμοποιούνται σήμερα για τη θεραπεία του καρκίνου των ωθηκών, διαφόρων μικροκυτταρικών καρκίνων και του καρκίνου του παχέος εντέρου.



Για πολλά χρόνια, ο μηχανισμός μέσω του οποίου οι ενώσεις Camptothecins παρεμπόδιζαν τον καρκίνο παρέμενε άγνωστος. Το 1985, σχεδόν 20 χρόνια μετά την ανακάλυψή τους, οι επιστήμονες από το Johns Hopkins University και τα Smith Kline and French Laboratories (νυν GlaxoSmithKline), έδειξαν ότι η Camptothecin παρεμπόδιζε ένα σημαντικό συστατικό στο μηχανισμό σύνθεσης του DNA στα ανθρώπινα κύτταρα, την τοποϊσομεράση I (topoisomerase I).

Η χημειοθεραπεία του καρκίνου, είναι μια λεπτεπίλεπτη διαδικασία, διότι το δραστικό φάρμακο πρέπει να θανατώσει τα κύτταρα-στόχους χωρίς να θανατώσει τα υγιή κύτταρα. Ένα από τα χαρακτηριστικά του καρκίνου είναι ο πολλαπλασιασμός: η διαίρεση των καρκινικών κυττάρων είναι εκτός ρύθμισης και πολλά καρκινικά κύτταρα διαιρούνται με ταχύ ρυθμό, δημιουργώντας όγκους που μπορούν να αυξάνουν και να διασπείρονται. Είναι γνωστό ότι πριν ένα κύτταρο διαιρεθεί πρέπει, με ακρίβεια και πιστότητα, να έχει διπλασιάσει όλο το DNA, ώστε κάθε θυγατρικό κύτταρο να λάβει ένα ακριβές αντίγραφο του γενετικού υλικού. Σημεία ελέγχου στον κυτταρικό κύκλο, εξασφαλίζουν ότι η κυτταρική διαίρεση δεν θα προχωρήσει εάν η αντιγραφή του DNA παρεμποδίζεται ή γίνεται ελαττωματικά, και πολλές θεραπείες του καρκίνου εστιάζουν στο να επεμβούν στη διαδικασία αντιγραφής του DNA.

Η αντιγραφή του DNA είναι μια περίπλοκη διεργασία που απαιτεί μεγάλο αριθμό συστατικών, η δράση των οποίων πρέπει να εξασφαλίζεται ενορχηστρωμένα ώστε το DNA να αντιγράφεται με υψηλή πιστότητα. Απαραίτητα συστατικά της αντιγραφής είναι μεταξύ άλλων και ένζυμα που καλούνται *Τοποϊσομεράσες*. Καθώς το DNA ξεδιπλώνεται, εισάγεται τάση στα σημεία διαχωρισμού, με αποτέλεσμα οι δύο κλώνοι να κουλουριάζονται ο ένας

γύρω απ' τον άλλον, όπως σε ένα μπλεγμένο καλώδιο που προσπαθούμε να ανοίξουμε τα μπλεγμένα μέρη. Αυτό το κουλούριασμα του DNA ονομάζεται υπερελίκωση. Εάν οι υπερέλικες δεν απομακρυνθούν, σταδιακά σταματά ο διαχωρισμός των κλώνων και επέρχεται παύση της αντιγραφής.

Οι τοποϊσομεράσες απομακρύνουν την υπερελίκωση προσδένοντας σταθερά το DNA και ανοίγουν με διάσπαση τον έναν ή και τους δύο κλώνους του μορίου. Οι κλώνοι κατόπιν περιστρέφονται ο ένας γύρω απ' τον άλλον, απομακρύνοντας την υπερελίκωση και την τάση που έχει συσσωρευτεί. Μετά τη χαλάρωση του DNA, οι τοποϊσομεράσες επανασυνδέουν τα άκρα του μορίου που είχαν ενζυμικά κοπεί.

Ο μηχανισμός δράσης της Camptothecin πραγματοποιείται με την παρεμπόδιση της Τοποϊσομεράσης I. Η ουσία εισέρχεται στο κάσμα που δημιουργείται μετά το κόψιμο των κλώνων του DNA, μπλοκάρει στην τοποϊσομεράση την επανασύνδεση των κομμένων άκρων. Οι ερευνητές αρχικά υπέθεσαν ότι η camptothecin παγίδευε την τοποϊσομεράση και παρεμπόδιζε τη δράση άλλων ενζύμων που απαιτούνταν για τη σύνθεση του DNA. Όμως πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η Camptothecin «δηλητηριάζει» την τοποϊσομεράση, με το να την καθιστά ανίκανη να απομακρύνει την υπερελίκωση κατά μήκος της δικιάλας αντιγραφής. Η συσσώρευση υπερελίκωσης παύει το μηχανισμό αντιγραφής και σταματά την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Όπως και πολλά άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, η Camptothecin παρεμποδίζει επίσης την αντιγραφή των φυσιολογικών, μη καρκινικών, κυττάρων, δημιουργώντας τις ανεπιθύμητες επιπτώσεις – παρενέργειες της χημειοθεραπείας.

H. Γαβρίλης

- Antitumor Effects and Biological Mechanism of Action of the Aqueous Extract of the *Camptotheca acuminata* Fruit in Human Endometrial Carcinoma Cells

<https://www.hindawi.com/journals/ecam/2014/564810/>

- Camptothecin and its derivatives

<https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/camptotheca-acuminata>

- Cancer Therapies Utilizing the Camptothecins: A Review of *in Vivo* Literature

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733266/>

- The Camptothecin Experience: From Chinese Medicinal Plants to Potent Anti-Cancer Drugs

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-1455-8_7

- Irinotecan, topotecan, paclitaxel or docetaxel for second-line treatment of small cell lung cancer: a single-center retrospective study of efficiency comparison and prognosis analysis

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6976368/>

- Pharmacology of topoisomerase I inhibitors irinotecan (CPT-11) and topotecan

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12188913/>

- Topotecan is an inhibitor of Topoisomerase I and inhibits its release from DNA where it relaxes super-coiled DNA giving rise to single-stranded breaks

<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/topotecan>