

# Dziesiątki nieonkologicznych leków zabija komórki nowotworowe

24 stycznia 2020

Testy tysięcy nieonkologicznych leków (substancji leczniczych), które przeprowadzono na 578 liniach ludzkich komórek nowotworowych, doprowadziły do nieoczekiwanego odkrycia: niemal 50 z nich miało właściwości przeciwnowotworowe. Były wśród nich leki do terapii cukrzycy, uzależnienia od alkoholu, a nawet zapalenia stawów u psów.

Zaskakujące odkrycie zespołu z MIT-u i Uniwersytetu Harvarda (Broad Institute) oraz Dana-Farber Cancer Institute pomogło też zidentyfikować nowe mechanizmy działania i cele dla leków.

„Myśleliśmy, że będziemy mieli szczęście, jeśli znajdziemy choć jedną substancję o właściwościach przeciwnowotworowych, a ku swemu zaskoczeniu wykryliśmy ich tak wiele” – podkreśla prof. Todd Golub.

Wyniki badań ukazały się w piśmie Nature Cancer. To największe jak dotąd studium z wykorzystaniem Drug Repurposing Hub; na zbiór ten składa się ponad 6000 leków i substancji leczniczych, które albo zostały zatwierdzone przez FDA, albo okazały się bezpieczne w czasie testów klinicznych (w okresie prowadzenia badań Hub składał się z 4518 leków).

Naukowcy testowali wszystkie substancje z Drug Repurposing Hub na 578 liniach ludzkich komórek nowotworowych z Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE). Naukowcy uciekli się do genetycznego metkowania (DNA barcoding) metodą PRISM; opracowano ją w laboratorium Goluba. Dzięki temu można było badać kilka linii naraz, przyspieszając eksperyment.

Każdą większą pulę metkowanych komórek wystawiano na

oddziaływanie pojedynczej substancji z Drug Repurposing Hub i mierzono przeżywalność komórek nowotworowych.

W ten sposób znaleziono niemal 50 nieprzeciwnowotworowych leków, w tym takich, które pierwotnie opracowano do obniżania poziomu cholesterolu lub zmniejszania stanu zapalnego, zabijających pewne komórki nowotworowe (nie szkodziły one przy tym innym komórkom).

Niektóre związki uśmiercały komórki nowotworowe w nieoczekiwany sposób. „Większość leków przeciwnowotworowych działa, blokując białka, my zaś odkryliśmy substancje, które działają za pośrednictwem innych mechanizmów” – opowiada Steven Corsello. Część nie hamuje białek, ale je aktywuje albo stabilizuje interakcje białko-białko. Zauważono np., że prawie 12 nieonkologicznych leków zabija komórki nowotworowe, w których zachodzi ekspresja białka PDE3A, stabilizując interakcję między PDE3A a innym białkiem SLFN12.

Większość nieonkologicznych leków uśmiercających komórki nowotworowe działała za pośrednictwem nieznanymi celów molekularnych. Przeciwzapalna tepoksalina, którą opracowano z myślą o ludziach, ale później dopuszczono do leczenia zapalenia stawów u psów, zabijała komórki nowotworowe, „uderzając” w nieznaną cel w komórkach z nadmierną ekspresją białka MDR1 (glikoproteina P jest markerem oporności wielolekowej).

Ostatecznie naukowcy potrafili przewidzieć, czy dany lek może zabić jakąś linię komórkową, przyglądając się jej cechom genetycznym, takim jak mutacje czy poziom metylacji, zapisanym w bazie CCLE. To zaś oznacza, że pewnego dnia cechy te mogą zostać wykorzystane jako biomarkery do identyfikacji pacjentów, którzy z najwyższym prawdopodobieństwem skorzystają z jakichś leków. Zauważano np., że stosowany w leczeniu alkoholizmu disulfiram zabijał linie komórkowe z mutacjami powodującymi ubytek metalotionein (MT). Związki zawierające wanad, które pierwotnie opracowano do terapii cukrzycy,

działały z kolei na komórki nowotworowe z ekspresją transportera siarczanu SLC26A2.

Zespół chciałby przetestować związki z Drug Repurposing Hub na większej liczbie linii komórkowych i rozbudować sam Hub. Akademy podkreślają, że zdobyte dotąd dane będą dalej analizowane.

Autorstwo: Anna Błońska

Na podstawie: BroadInstitute.org

Źródło: [KopalniaWiedzy.pl](http://KopalniaWiedzy.pl)