

MOLEKULA DEBIO 1143 KOT POTENCIALNA MOLEKULA ZA POVEČANJE UČINKOVITOSTI ELEKTROKEMOTERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKOV GLAVE IN VRATU

Katarina Žnidar¹, Veronika Škrjanc³, Tanja Jesenko^{1,2}, Gregor Serša^{1,4},
Maja Čemažar^{1,5}

¹ Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Ljubljana, Slovenija

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Ljubljana, Slovenija

³ Wageningen University and Research, Wageningen, Nizozemska

⁴ Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta, Ljubljana, Slovenija

⁵ Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju, Izola, Slovenia

Rak glave in vratu (RGV) je bil leta 2018 osmi najpogostejši rak na svetu (890.000 novih primerov in 450.000 smrti). Zdravljenje RGV se razlikuje glede na stopnjo bolezni, anatomsko mesto in kirurški dostop. HPV pozitiven RGV ima boljše splošno preživetje. Povečanje ozaveščenosti in diagnosticiranje orofaringealnega karcinoma, povezanega s humanim papiloma virusom (HPV), skupaj s HPV negativnimi RGV, spreminjajo razumevanje te bolezni, njenega zdravljenja in napovedi za bolnike. Lokalno napredovana bolezen RGV ima visoko tveganje za lokalno ponovitev (15 do 40 %) in oddaljene metastaze s slabo prognozo (5-letno skupno preživetje, < 50 %). Multimodalni pristopi so v zadnjih dveh desetletjih izboljšali stopnjo ozdravitve. Elektrokemoterapija (EKT) je ena od možnosti, ki pri zdravljenju ohranja funkcionalne strukture in se že uporablja pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo RGV. Za nadaljnje povečanje učinkovitosti EKT lahko zdravljenju dodamo nove molekule, kot je DEBIO 1143, ki bi hipotetično še povečal učinkovanje EKT.

Molekula DEBIO 1143 (AT-406, SM-406, Xevinapant) je v kombinaciji z radioterapijo in kemoterapijo obetavno novo zdravljenje za rake glave in vratu. DEBIO 1143 povzroči apoptozo tumorskih celic z blokado inhibitorjev apoptoznih proteinov (IAP), kar vodi do izboljšanja učinkovitosti radioterapije in kemoterapije. IAP uravnavajo apoptozo in veljajo za del zadnje obrambne linije rakavih celic pred celično smrtjo. IAP so močno izraženi pri različnih vrstah raka, vključno s ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN), kjer se domneva, da igrajo pomembno vlogo pri odpornosti rakavih celic na zdravljenje. Terapevtski potencial antagonista zaviralca apoptoznih proteinov DEBIO1143 v kombinaciji z elektrokemoterapijo smo ocenili na HPV pozitivni in HPV negativni celični liniji mišjega oralnega karcinoma (MOC1). Za EKT smo uporabili različne koncentracije bleomicina (BLM) in cisplatina (CDDP), ki imata različne načine delovanja in vodita do različnih vrst celične smrti. Preživetje celic smo določili s pomočjo testa klonogenosti in s testom redukcije resazurina, kjer smo opazili povečanje učinkovitosti terapije v kombinaciji z molekulo DEBIO 1143, tako pri HPV pozitivni, kot HPV negativni celični liniji MOC1.

Zahvala

Raziskava je potekala v okviru raziskovalnega projekta J3-50108, ki ga financira Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS).

p25