

Nya forskningsresultat kring "genomets väktare"

[PRESSMEDDELANDE 2009-05-06] Proteinet p53 skyddar kroppen mot cancer och är satt ur funktion i många cancertumörer. Forskare vid Karolinska Institutet har identifierat två molekyler som kan återge p53 dess cancerdödande effekt. Nu presenteras nya resultat kring de två substanserna, varav den ena kommer att provas kliniskt senare i år.

Proteinet p53, som finns i alla kroppens celler, brukar kallas "genomets väktare" eftersom det känner av skadliga DNA-förändringar och hindrar dem från att föras vidare i kroppen. p53 aktiverar genetiska program som får skadade celler att sluta dela sig och växa, eller att begå självmord och försvinna. I hälften av alla cancertumörer är genen för p53-proteinet skadad och forskarna tror att p53 är satt ur spel i alla cancertumörer.

Forskare vid Karolinska Institutet har tidigare identifierat en liten molekyl, kallad PRIMA-1, som kan reparera muterat p53 och hämma tumörtillväxt i möss (1). Senare i år planeras de första kliniska prövningarna som ska ge svar på om effekten är densamma i människokroppen.

Det är inte helt klarlagt hur det går till när PRIMA-1 reparerar det muterade p53-proteinet, men nya resultat visar att PRIMA-1 omvandlas till andra molekyler inne i cellen (2). Enligt professor Klas Wiman, som leder forskningen kring PRIMA-1, är det troligen så att dessa molekyler binder till p53-proteinet och ändrar dess form så att det återigen kan binda till DNA.

- Vi börjar nu förstå hur mekanismen kan se ut. Det gör oss bättre rustade att i framtiden förändra molekylen så att den blir ännu mer verkningsfull, säger Klas Wiman.

En annan molekyl, RITA, som också kan få tumörceller i möss att dö har identifierats av Galina Selivanova, docent vid institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi. Men till skillnad från PRIMA är den verksam mot tumörceller där p53 är icke-muterat. I många tumörceller inaktiveras p53 genom att det binds till en annan molekyl, kallad HDM-2. RITA häver denna blockering med följderna att mängden p53 ökar och att tumörcellen dör. I två nya studier avslöjas ytterligare detaljer kring mekanismerna för hur RITA påverkar cellen (2,3).

- RITA kan döda cancerceller av många olika typer. Detta utan att någon skadlig effekt på normala celler uppstår, vilket är mycket viktigt. Vi tror att RITA har stor potential som grund för ett framtida läkemedel, säger Galina Selivanova.

Enligt Galina Selivanova tyder forskningen också på att PRIMA-1 och RITA förstärker varandras effekt när de används tillsammans. Det kan därför bli fråga om ett kombinationsläkemedel.

- Men först måste båda molekylerna testas kliniskt var för sig, säger hon.

Referenser till artiklarna:

1. Bykov, V.J., Issaeva, N., Shilov, A., Hulcrantz, M., Pugacheva, E., Chumakov, P., Bergman, J., Wiman, K.G, and Selivanova, G.

"Restoration of the tumor suppressor function to mutant p53 by a low molecular weight compound"

Nature Medicine 8 mars 2002

2. Jeremy M.R. Lambert¹, Petr Gorzov¹, Dimitry B. Veprintsev, Maja Söderqvist, Dan Segerbäck, Jan Bergman, Alan R. Fersht, Pierre Hainaut, Klas G. Wiman and Vladimir J.N. Bykov

"PRIMA-1 Reactivates Mutant p53 by Covalent Binding to the Core Domain"

Cancer Cell 5 maj 2009

3. Enge M, Bao W, Hedström E, Jackson SP, Moumen A, Selivanova G.

"MDM2-dependent downregulation of p21 and hnRNP K provides a switch between apoptosis and growth arrest induced by pharmacologically activated p53"

Cancer Cell 3 mars 2009

4. Vera Grinkevich¹, Fedor Nikulenkov¹, Yao Shi¹, Martin Enge¹, Wenjie Bao, Alena Maljukova, Olle Sangfelt², Angela Gluch³, Alexander Kel, and Galina Selivanova

"Ablation of Key Oncogenic Pathways by RITA-Reactivated p53 Is Required for Efficient Apoptosis"

Cancer Cell 5 maj 2009

För mer information, kontakta professor Klas Wiman

Institutionen för Onkologi-Patologi

Arbete: 08-517 793 42

Tel: 073-986 65 86

E-post: Klas.Wiman@ki.se