

Aktywność przeciwnowotworowa inhibitorów metylacji DNA w modelu raka jelita grubego

Decytabina i azacytydyna są inhibitorami metylacji DNA używanymi do leczenia zespołów mielodysplastycznych i ostrej białaczki mieloblastycznej. Metylacja DNA jest modyfikacją, która jest przekazywana komórkom potomnym podczas replikacji DNA, zatem inhibitory metylacji DNA poprzez zmianę wzoru metylacji mogą potencjalnie wpływać na funkcje komórek w danej populacji na długo po traktowaniu. Wykazałam, że decytabina użyta w niskim stężeniu ($\leq 1 \mu\text{M}$) wykazuje długoterminową aktywność przeciwnowotworową względem komórek raka jelita grubego - prowadzi do zahamowania proliferacji, upośledzenia klonogenności i zmiany morfologii komórek. Jednocześnie decytabina nie wpływa na żywotność prawidłowych komórek nabłonka jelita cienkiego. Decytabina indukuje szereg molekularnych efektów w komórkach raka jelita grubego, utrzymujących się nawet 20 dni po traktowaniu - zwiększa ekspresję regulatorów cyklu komórkowego p21, p16 i cykliny D1 oraz zaburza aktywność szlaku sygnałowego PI3K/Akt. Azacytydyna wykazuje podobne, ale słabsze niż decytabina długoterminowe efekty przeciwnowotworowe względem komórek raka jelita grubego. Skuteczność leczenia raka jelita grubego wciąż jest niezadowolająca z uwagi na jego molekularną i morfologiczną heterogenność, a także ze względu na oporność komórek na chemioterapię. Inhibitory metylacji DNA, na przykład poprzez reekspresję białek proapoptotycznych, mogą prowadzić do uwrażliwienia komórek nowotworowych na działanie innych chemioterapeutyków. Wykazałam, że decytabina i azacytydyna synergistycznie zwiększają toksyczność inhibitorów topoizomerazy I i II - irynotekanu, etopozydu, doksorubicyny i mitoksantronu - względem komórek raka jelita grubego, niezależnie od ich molekularnej charakterystyki. Użycie kombinacji pozwala na zmniejszenie stężeń inhibitorów topoizomerazy przy zachowaniu lub zwiększeniu ich skuteczności, co w terapii przekłada się na mniejsze skutki uboczne.