A New Therapeutic Target for Treatment of Cancer: High Mobility Group Box 1 Protein

Yeni Bir Kanser Tedavi Hedefi: High Mobility Group Box 1 Proteini

High Mobility Group Box 1 ve Kanser / High Mobility Group Box 1 and Cancer

Mustafa Yıldırım[1], Vildan Kaya[2], Dinç Süren[3]
[1]Department of Medical Oncology, Batman Regional State Hospital, Batman, Türkiye.
[2]Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, Türkiye.
[3]Department of Medical Pathology, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Türkiye.

Özet

High mobility group box proteinler hücrede çok fonksiyonu olan non-histon nükleer proteinlerdir. High mobility group box 1 bu ailenin en önemli üyesidir. Overekspresyonu hepatoselüler kanser, derinin skuamöz hücreli kanseri, prostat kanseri, gastrointestinal kanserler, meme kanseri, akut myeloid lösemi gibi bir çok kanser tipinde gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar HMGB1'in kanser gelişiminde önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle HMGB1 ve reseptörü RAGE önemli bir tedavi hedefi olmaya başlamıştır. Bu derlemede HMGB1'i hedefleyen tedaviler yeni bir kanser tedavi hedefi olması nedeni ile tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler

High Mobility Group Box; Kanser; Hedef Tedavi

Abstract

High mobility group box proteins are non-histon nuclear proteins which have many different functions in the cell. High mobility group box 1 is the most important member of this family. Its overexpression is showed that many cancer types such as hepatocellular carcinoma, squamous cell skin cancer, prostate cancer, gastrointestinal cancer, breast cancer, acute myeloid leukemia. Many studies suggest that HMGB1 may have an important role in the development of cancer. Therefore, HMGB1 and it's receptor RAGE is becoming an important therapeutic target. In this review, HMGB1 targeted therapies are discussed because it is a new therapeutic target in cancer.

Keywords

High Mobility Group Box; Cancer; Targeted Therapy

DOI: 10.4328/JCAM.2138 Received: 07.11.2013 Accepted: 26.11.2013 Published Online: 01.07.2015 J Clin Anal Med 2015;6(4):570-572
Corresponding Author: Vildan Kaya, Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, Türkiye.
T.: +905334797408 F.: +90 2462112832 E-Mail: vildansimsir@yahoo.com

Giriş

High mobility group box (HMGB) proteinler hücrede çok fonksiyonu olan non-histon nükleer proteinlerdir. HMGB1, HMGB2, HMGB3 HMGB protein ailesinin üyeleridir. HMGB3 ve HMGB2'nin ekspresyonu yaşamın belirli döneminde ve bazı hücrelerle kısıtlı iken, HMGB1 ekspresyonu yaygındır ve erişkin dönemde de devam eder.[1] HMGB1 kromatin bağlayıcı faktör gibi davranır. DNA'nın küçük oluğuna nonspesifik şekilde bağlanarak p53, steroid hormon reseptörleri de dahil olmak üzere bazı transkripsiyon faktörlerinin DNA ile etkileşimini modifiye eder. DNA onarımında, transkripsiyonda, diferansiasyonda, extraselüler sinyalizasyonda, somatik rekombinasyonda rol oynar.[2] Bu nükleer fonksiyonlarının yanı sıra nekroze hücrelerden pasif, inflamasyonda rol oynayan hücrelerden aktif sekrete edilerek ekstraselüler sinyal molekülü olarak da fonksiyon görür. Ekstraselüler bağlandığı önemli resptörler; RAGE (receptor for advanced glycation end product), TLR (Toll-like receptors)-2, TLR-4, TLR-9'dir.[3] RAGE extraselüler HMGB1'in hücre içi etkilerine aracılık eden reseptörüdür.[4] HMGB1 ekstraselüler etkileri ile inflamasyon, hücre differansiasyonu, hücre migrasyonu ve tümör metastazında ekstraselüler sinyal molekülü olarak görev alır.[5]

HMGB1 overekspresyonu hepatoselüler kanser, derinin skuamöz hücreli kanseri, prostat kanseri, gastrointestinal kanserler, meme kanseri, akut myeloid lösemi gibi bir çok kanser tipinde gösterilmiştir.[6-11] Yapılan çalışmalar HMGB1'in kanser gelişiminde önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle HMGB1 ve reseptörü RAGE önemli bir tedavi hedefi olmaya başlamıştır. Bu derlemede HMGB1'i hedefleyen tedaviler yeni bir kanser tedavi hedefi olması nedeni ile tartışılmıştır.

Tedavi Hedefi Olarak HMGB1

HMGB1 ligandının ya da reseptörünün (özellikle RAGE'nin) bir çok tümörde overekspresyonun gösterilmesi kanser tedavisinde potansiyel uygulama alanı sunar.[12] Biriken kanıtlar çeşitli kanser türleri için bir hedef olarak hizmet verebileceğini göstermektedir.[13] Bazı potansiyel HMGB1 hedefleyen tedavi stratejileri aşağıda vurgulanmıştır.

HMGB1 Nötralize Eden Antikorlar

HMGB1'in akut inflamatuar cevaptaki rolü bilinmektedir. Endotoksin öncesinde ve hemen sonrasında Anti-HMGB1 antikoru uygulanması, endotoksine maruz kalan farede hayatta kalmayı arttırmıştır ve bu yanıt doz bağımlıdır. Artmış sıklıktaki antikor uygulanması ile daha yüksek oranda hayatta kalma olasılığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır.[14] Kimyasallarla indüklenen fare kolit modellerinde Anti-HMGB1 tedavisi ile kolit şiddetinin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda kolit ilişkili kanser insidansında ve oluşan kanserlerin boyutunda da azalma olduğu gösterilmiştir.[15] Kolon kanseri gelişimini inhibe etmek için bir anti-HMGB1 tedavinin potansiyel olarak yararlı olabileceği yakın zamanda gösterilmiştir.[16-17]

RAGE-HMGB1 Bloklama Stratejileri

HMGB1'in ekstraselüler etkilerine aracılık eden RAGE reseptör blokajı da tümör gelişim ve büyümesini zayıflatabilir. sRAGE'nin ekstrasellüler ligand bağlama bölümünün yönetimi, anti-RAGE ve/veya antiHMGB1 IgG'den türetilen Fab fragmentlerinin blokajı gibi HMGB1-RAGE sinyalini bloke eden çeşitli stratejiler bildirilmiştir.[18]

Etil Pirüvat (EP)

EP'ın endotoksin-stimule edilen RAW 264.7 fare makrofajlarından TNF alfa ve HMGB1 salınımını inhibe ettiği, aynı zamanda p38 mitojen-aktive protein kinaz ve NF-kB sinyal yolaklarının aktivasyonunu zayıflattığı gösterilmiştir. Septik farelerde EP ile tedavisi HMGB1'in dolaşım seviyeleri düşürülmüştür.[19]

Karaciğer tümör modelinde, EP ile tümör büyümesinin doz bağımlı bir şekilde belirgin olarak inhibe olduğu gösterilmiştir. EP ile gecikmeli tedavi tümör büyümesini -daha az derecede de olsa- belirgin olarak baskılar. Tümör enjeksiyonundan sonra yükselen serum IL6 ve HMGB1 seviyeleri EP tedavisi alan hayvanlarda belirgin olarak azalır.[20] EP A549 akciğer adenokarsinom hücrelerinde nekroz-apopitoz değişimini uyarır ve HMGB1 salınımını inhibe eder.[21]

Platin Bazlı Tedaviler

Platin bazlı tedavilerin önemli yan etkilerinden biri ototoksisitedir. HMGB1'in farelerde sisplatin ile indüklenen ototoksisitede rol oynadığı gösterilmiştir.[22] Oxaliplatin ile inkübe edilmiş tümör hücreleri HMGB1'i sitotoksik konsantrasyonlarda, hatta potent sitolitik hücrelerde kullanılan diğer ajanlardan çok daha uzun süre hücre çekirdeğinde tutar.[23] Hücre içinde tutulan HMGB1'in ekstraselüler etkileri önlenmiş olur.

Quercetin

Bir antioksidan olarak Quercetin'in (3,3',4',5,7-Pentahidroksiflavon dihidrat) antiinflamatuar etkileri vardır. Oksidatif hasarı NO, IL6 ve TNF-α salınımını düzenleyerek azaltır.[24] Quercetin tedavisi oturmuş endotoksemisi olan hayvanlarda HMGB1 dolaşım seviyesini belirgin olarak düşürür. Makrofaj kültürlerinde Quercetin hem HMGB1 salınımını hem de HMGB1 ile indüklenen sitokin salınımında kritik iki sinyal yolağından MAPK ve NF-kB aktivasyonunu inhibe eder.[25] Quercetin'in hücre siklus regülasyonu, tip 2 östrojen bağlanan alanlar ile etkileşimi ve tirozin kinaz inhibisyonunu içeren birtakım etkileri onu potansiyel bir anti-kanser ajanı haline getirmektedir.[26]

Gen Tedavileri

Antisens ve RNA interferaz (RNAi) teknolojisi hedef genlerin ekspresyonunu ortadan kaldırmak veya susturmak için en sık kullanılan stratejilerdir.[27] Bu teknolojiler aynı zamanda kanser hücrelerinin gen fonksiyonu incelemek için bir araç olarak kullanılmaktadır. Çeşitli preklinik çalışmalarda bir çok kanser türünün tedavisinde kullanılmak üzere bu stratejiler büyük ümit vaat etmektedir.[28] İnsan karsinom hücrelerinde short interfering RNA (siRNA) ile HMGB1 ekspresyonu inhibe edildiğinde Cytarabine rezistansında 8-50 kat azalma olduğu gösterilmiştir.[29] Mide kanseri hücre kültüründe HMGB1 gen ekspresyonunun siRNA ile susturulmasıyla bu hücrelerin invazyon ve metastaz yeteneğini kaybettikleri gösterilmiştir.[30]

Diğer yöntemler

Glycyrrhisin, glisirizik asit ve yeşil çay fenolleri gibi doğal olarak bulunan maddelerin, çeşitli hücre/hastalık modellerinde HMGB1 ekspresyonunu hedefleyerek etki ettiği gösterilmiştir.[31]

Sonuç

Giderek artan çalışmalar HMGB1'in kanser gelişiminde progresyonunda, anjiogenezde, invazyon ve metastaz gelişiminde önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle HMGB1 ve reseptörü RAGE önemli bir tedavi hedefi olmaya başlamıştır. Gelecekte HMGB1'i hedefleyen tedavilerin bir çok kanser türü için umut olabileceğini düşünüyoruz.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Zhang J, McCauley MJ, Maher LJ 3rd, Williams MC, Israeloff NE. Mechanism of DNA flexibility enhancement by HMGB proteins. Nucleic Acids Res. 2009;37(4):1107-14.
2. Kang HJ, Lee H, Choi HJ, Youn JH, Shin JS, Ahn YH, et al. Non-histone nuclear factor HMGB1 is phosphorylated and secreted in colon cancers. Lab Invest. 2009;89(8):948-59.
3. Thomas JO, Travers AA. HMG1 and 2, and related 'architectural' DNA binding proteins. Trends Biochem Sci. 2001;26(3):167-74.
4. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. Nat Rev Immunol. 2005;5(4):331-42.
5. Müller S, Scaffidi P, Degryse B, Bonaldi T, Ronfani L, Agresti A, et al. New EMBO members' review: the double life of HMGB1 chromatin protein: architectural factor and extracellular signal. Embo J. 2001;20(16):4337-40.
6. Oktayoglu P, Tahtasiz M, Bozkurt M, Em S, Ucar D, Yazmalar L, et al. Serum levels of high mobility group box 1 protein and its association with quality of life and psychological and functional status in patients with fibromyalgia. Int J Rheum Dis. 2013;16(4):403-7.
7. Maillard-Lefebvre H, Boulanger E, Daroux M, Gaxatte C, Hudson BI, Lambert M. Soluble receptor for advanced glycation end products: a new biomarker in diagnosis and prognosis of chronic inflammatory diseases. Rheumatology. 2009;48(10):1190–6.
8. Abdulahad DA, Westra J, Reefman E, Zuidersma E, Bijzet J, Limburg PC, et al. High mobility group box1 (HMGB1) in relation to cutaneous inflammation in systemic lupus erythematosus (SLE). Lupus. 2013;22(6):597-606.
9. Kostova N, Zlateva S, Ugrinova I, Pasheva E. The expression of HMGB1 protein and its receptor RAGE in human malignant tumors. Mol Cell Biochem. 2010;337(1-2):251-8.
10. Sharma A, Ray R, Rajeswari MR. Overexpression of high mobility group (HMG) B1 and B2 proteins directly correlates with the progression of squamous cell carcinoma in skin. Cancer Invest. 2008;26(8):843-51.
11. Gnanasekar M, Thirugnanam S, Ramaswamy K. Short hairpin RNA (shRNA) constructs targeting high mobility group box-1 (HMGB1) expression leads to inhibition of prostate cancer cell survival and apoptosis. Int J Oncol. 2009;34(2):425-31.
12. Tang D, Kang R, Zeh HJ 3rd, Lotze MT. High-mobility group box 1 and cancer. Biochim Biophys Acta. 2010;1799(1-2):131-40.
13. Liu L, Yang M, Kang R, Wang Z, Zhao Y, Yu Y, et al. HMGB1-induced autophagy promotes chemotherapy resistance in leukemia cells. Leukemia. 2011;25(1):23–31.
14. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. Science. 1999;285(5425):248–251.
15. Maeda S, Hikiba Y, Shibata W, Ohmae T, Yanai A, Ogura K, et al. Essential roles of high-mobility group box 1 in the development of murine colitis and colitis-associated cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2007;360(2):394–400.
16. Ohmori H, Luo Y, Fujii K, Sasahira T, Shimomoto T, Denda A, et al. Dietary linoleic acid and glucose enhances azoxymethane-induced colon cancer and metastases via the expression of high-mobility group box 1. Pathobiology. 2010;77(4):210–217.
17. Luo Y, Chihara Y, Fujimoto K, Sasahira T, Kuwada M, Fujiwara R, et al. High mobility group box 1 released from necrotic cells enhances regrowth and metastasis of cancer cells that have survived chemotherapy. Eur J Cancer. 2013;49(3):741–751.
18. Ellerman JE, Brown CK, de Vera M, Zeh HJ, Billiar T, Rubartelli A, et al. Masquerader: high mobility group box-1 and cancer. Clin Cancer Res. 2007;13(10):2836–2848.
19. Ulloa L, Ochani M, Yang H, Tanovic M, Halperin D, Yang R, et al. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(19):12351–12356.
20. Liang X, Chavez AR, Schapiro NE, Loughran P, Thorne SH, Amoscato AA, et al. Ethyl pyruvate administration inhibits hepatic tumor growth. J Leukoc Biol. 2009;86(3):599–607.
21. Lim SC, Choi JE, Kim CH, Duong HQ, Jeong GA, Kang HS, et al. Ethyl pyruvate induces necrosis-to-apoptosis switch and inhibits high mobility group box protein 1 release in A549 lung adenocarcinoma cells. Int J Mol Med. 2007;20(2):187–192.
22. Li G, Liu W, Frenz D. Cisplatin ototoxicity to the rat inner ear: a role for HMG1 and iNOS. Neurotoxicology. 2006;27(1):22–30.
23. Dong Xda E, Ito N, Lotze MT, Demarco RA, Popovic P, Shand SH, et al. High mobility group box I (HMGB1) release from tumor cells after treatment: implications for development of targeted chemoimmunotherapy. J Immunother. 2007;30(6):596–606.
24. Dias AS, Porawski M, Alonso M, Marroni N, Collado PS, Gonzalez-Gallego J. Quercetin decreases oxidative stress, NF-kappaB activation, and iNOS overexpression in liver of streptozotocin-induced diabetic rats. J Nutr. 2005;135(10):2299–2304.
25. Tang D, Kang R, Xiao W, Zhang H, Lotze MT, Wang H, et al. Quercetin Prevents Lipopolysaccharide-induced HMGB1 Release and Proinflammatory Function. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009;41(6):651-60.
26. Lamson DW, Brignall MS. Antioxidants and cancer, part 3: quercetin. Altern Med Rev. 2000;5(3):196–208.
27. Huschka R, Barhoumi A, Liu Q, Roth JA, Ji L, Halas NJ. Gene silencing by gold nanoshell-mediated delivery and laser-triggered release of antisense oligonucleotide and siRNA. ACS Nano. 2012;6(9):7681–7691.
28. Di Cresce C, Koropatnick J. Antisense treatment in human prostate cancer and melanoma. Current Cancer Drug Targets. 2010;10(6):555–565.
29. Krynetskaia NF, Phadke MS, Jadhav SH, Krynetskiy EY. Chromatin-associated proteins HMGB1/2 and PDIA3 trigger cellular response to chemotherapy-induced DNA damage. Mol Cancer Ther. 2009;8(4):864-72.
30. Li ZJ, Song B, Liu J, Han JJ, Wang CX, Zhu YX, et al. Inhibitory effect of silencing of HMGB1 gene expression on the invasive and metastatic abilities of MGC-803 gastric cancer cells. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2013;35(4):244-8.
31. Shetty AV, Thirugnanam S, Dakshinamoorthy G, Samykutty A, Zheng G, Chen A, et al. 18alpha-glycyrrhetinic acid targets prostate cancer cells by down-regulating inflammation-related genes. Int J Oncol. 2011;39(3):635–640.