

# Sirtuiny jako nový terapeutický cíl v léčbě karcinomu žaludku

Marek Lapka

Rakovina žaludku představuje celosvětově velkou zdravotní zátěž. Mezi všemi novotvary je rakovina žaludku pátým nejčastějším a třetím nejsmrtelnějším typem rakoviny. Je známo, že sirtuiny (SIRT) jsou  $NAD^+$ -dependentní histonové deacetylázy regulující důležité metabolické dráhy. Vysoká exprese SIRT v lidském těle může regulovat metabolické procesy; zabraňují zánětům, ale také odolávají procesům buněčné smrti a stárnutí. Sedm členů této rodiny enzymů může také hrát zásadní roli v procesu karcinogeneze tím, že ovlivňují životaschopnost buněk, apoptózu a metastazování. Tento článek diskutuje úlohu všech sedmi sirtuinů (SIRT1–7) v patogenezi karcinomu žaludku (KŽ) a jejich možného terapeutického využití.

## Karcinom žaludku

Karcinom žaludku (KŽ) je onemocnění žaludeční stěny, které metastazuje do plic, kostí, jater a lymfatických uzlin. V současnosti se jedná o čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí na rakovinu v Evropě a páté nejčastější onkologické onemocnění na světě. Jen v roce 2018 bylo diagnostikováno více než jeden milion nových případů a 783 000 úmrtí, což z ní činí třetí nejsmrtelnější typ rakoviny. Adenokarcinom je nejčastějším druhem zhoubného nádoru žaludku, který tvoří 90–97 % všech zhoubných nádorů žaludku.<sup>1,2</sup>

Nejčastějšími příčinami vzniku KŽ jsou věk, gastroezofageální refluxní choroba, infekce bakterií *H. pylori*

a potrava. Konzumace teplých jídel, solených, smažených, nakládaných nebo uzených potravin, stejně jako dusíkatých látek a aromatických uhlovodíků jsou významnými faktory vzniku onemocnění. Ukázalo se, že zavedení zeleniny a ovoce do jídelníčku může snížit riziko vzniku tohoto onemocnění až o 66–75 %.<sup>3</sup>

Hlavní léčbou KŽ je chirurgická resekce patologií, nicméně data o pětiletém přežití nevypadají uspokojivě. Předoperační a adjuvantní léčba (chemoterapie, radioterapie a chemoradioterapie), která se v mnoha zemích stala zlatým standardem, představuje první krok před hlavní intervencí, chirurgickým zákrokem, nebo její doplněk, což prodlužuje míru přežití. Hlavní léčbou

pokročilého KŽ zůstává kombinace neoadjuvantní chemoradioterapie, molekulárně cílené léčby a imunoterapie, přičemž chemoterapie je založena na infuzích epirubicinu, cisplatinu, mitomycinu nebo 5-fluorouracilu.<sup>4</sup>

Přes veškerá opatření zůstává onemocnění zátěží pro společnost, a proto je důležitý výzkum potenciální léčby a nových terapeutických cílů.<sup>5</sup>

## Role sirtuinů u karcinomu žaludku

Sirtuiny (SIRT) jsou rodinou enzymů, které hrají klíčovou roli v regulaci buněčných procesů, jako jsou stárnutí, metabolismus a stres. Jsou typem

NAD<sup>+</sup>-dependentní proteinové deacetylázy odstraňující acetylové skupiny jiných proteinů. Je známo sedm typů sirtuinů, označovaných SIRT1 až SIRT7. Každý SIRT má jedinečný způsob exprese a substrátovou specifi- tu. SIRT1 a SIRT2 se nacházejí v jádře a/nebo v cytoplasmě s možností pře- sahu do systémového oběhu, SIRT3–5 se nalézají v mitochondriích, zatímco SIRT6 a SIRT7 v jádře buněk.<sup>6</sup>

Mnoho buněčných procesů je re- gulováno deacetylačními reakcemi a SIRT mohou být exprimovány v im- unitních buňkách u nádorového one- mocnění. SIRT ovlivňují aktivitu T lym- focytů prostřednictvím inhibice aktivity PPAR $\gamma$ . Data naznačují, že účast SIRT v patogenezi novotvarů včetně KŽ může být významná a jednotlivé typy enzymů budou prezentovány v další části.<sup>7</sup>

Velice zajímavý je fakt, že celá sku- pina SIRT může být modulována ruz- nými faktory včetně buněčného stresu, signálních proteinů a různých přírod- ních a syntetických látek, jejichž pře- hled je prezentován v **tabulce 1**.<sup>8</sup>

## Sirtuin 1

Sirtuin 1 (SIRT1) je nejlépe prozkou- maným proteinem, u kterého bylo pro- kázáno, že reguluje aktivitu transkrip- čních faktorů, včetně těch, které se podílejí na energetickém metabolismu a zánětlivých procesech. Vysoké hladiny SIRT1 již byly identifikovány u nádor- ových onemocnění, jako je například kolorektální adenokarcinom<sup>9</sup>, KŽ<sup>10,11</sup>, a byl popsán jako dobrý prognostický ukazatel progresu onemocnění.<sup>8</sup>

Zhang a kol. navrhli označit SIRT1 za raný diagnostický a prognostický marker KŽ. Tým popsal korelaci mezi expresí genu SIRT1, stadiem onemoc- nění, pokročilostí stadia žaludečního adenokarcinomu a špatnou prognó- zou. SIRT1 indukuje yes-associated protein (Yap) a aktivuje mitofusin 2, který reguluje mitofagii, což je proces, při kterém jsou eradikovány poškozené mitochondrie. Tato dráha blokuje apo- ptózu a snižuje oxidační stres, z čehož vyplývá zvýšená migrace nádorových buněk.<sup>12</sup> Aktivace SIRT1 resveratolem působila proti STAT3 a NF- $\kappa$ B. STAT3 hraje roli při zprostředkování extrace- lulárních signálů a regulaci transkripc

Tab. 1 Seznam SIRT a jejich modulační molekuly (přírodní a syntetické)

SIRT	Modulovány
SIRT1	Resveratrol, quercetin, apigenin, katechin, epikatechin, theobromin, kurkumin, sója, isoflavony, olivetol, isothiokyan, piceatannol, cinnamon S17834, SRT1720
SIRT2	Tempol, SOD1, 1,4-DHP deriváty
SIRT3	Resveratrol, epikatechin, kurkumin, piceatannol Acetyl-CPS1,1,4-DHP deriváty
SIRT4	Resveratrol, kurkumin DMS-CPS, HMG-CPS1, acetyl-CPS1
SIRT5	Piceatannol Sukcinyl peptidy, DMS-CPS, HMG-CPS1, UBCS039;
SIRT6	Iso-quercetin, luteolin, a cyanidin Tempol, měď-zinek superoxid dismutáza (SOD1), mimetic, pyrrol(1,2a) quinoxalin deriváty, UBCS039

genů zodpovědných za angiogenezi, buněčnou proliferaci a přežití a jeho blok představuje atraktivní strategii pro terapeutický zásah v léčbě rakoviny.<sup>13</sup>

Dalším faktorem je p53, transkripční faktor potlačující vznik nádorů. Protein p53 může být SIRT1 buď deacetylo- ván, nebo destabilizován, což inhibuje jeho schopnost zastavit buněčný cyk- lus a apoptózu. U pacientů s adenokar- cinomem žaludku bylo prokázáno, že SIRT1 hraje roli nádorového supreso- ru prostřednictvím interakce s  $\beta$ -kateni- nem a vysoká exprese SIRT1 korelova- la s lepší mírou přežití.<sup>14</sup> SIRT1 působí jako negativní regulátor metastázy KŽ a vyšší exprese SIRT1 koreluje s del- ším celkovým přežitím. Studie *in vitro* a *in vivo* postulovaly, že SIRT1 potla- čuje migraci a invazi buněk KŽ a ome- zuje metastázy do plic.<sup>15</sup> Cha a kol. v roce 2009 prokázali, že jaderná ex- prese SIRT1 byla zjištěna u 73 % pa- cientů s KŽ a korelovala s invazí nádor- u do lymfatických uzlin.<sup>10</sup> Myší model KŽ ukázal, že exprese SIRT1 byla vý- znamně vyšší u obézních myší s KŽ než u štíhlých myší, což poukazuje na to, že kalorická restrikce a/nebo hladově- ní mají vliv na expresi SIRT1.<sup>16</sup>

## Sirtuin 2

Sirtuin 2 (SIRT2) se podílí na regula- ci buněčného dělení. Výzkum proká- zal, že SIRT2 podporuje migraci a in- vazí buněk KŽ. Jeho zvýšená exprese korelovala se špatnou prognózou one- mocnění a s kratší dobou přežití (OS).

Navíc SIRT2 *knockout* nebo použití se- lektivního inhibitoru SirReal2 snížilo migraci a invazi buněk KŽ.<sup>17</sup>

## Sirtuin 3

Sirtuin 3 (SIRT3) hraje roli v regu- laci metabolismu aminokyselin, oxi- dace mastných kyselin, cyklu trikar- boxylových kyselin a cyklu močoviny. Stejně jako SIRT1 je tento enzym dvojí- ho charakteru a může být promotorem i supresorem KŽ. Pacienti s KŽ měli sníženou expresi SIRT3, což bylo dáno do souvislostí s patologiemi včetně di- ferenciace nádoru, stadia a infiltrace onemocnění. Naproti tomu *knockout* SIRT3 vedlo k dělení buněk a růstu ná- doru.<sup>18</sup>

## Sirtuin 4

Sirtuin 4 (SIRT4) plní důležitou funkci během zánětlivých onemocnění. Jeho cíle zahrnují malonyl CoA dekarboxylá- zu, pyruvátdehydrogenázu a další vý- znamné metabolické enzymy. U KŽ byla rovněž prokázána snížená regula- ce SIRT4<sup>19–21</sup>, a dále nadměrná exprese SIRT4 významně snížila počet kolonií *in vitro*. Exprese SIRT4 zastavila buněčný cyklus KŽ a ovlivnila jejich apoptózu.<sup>22</sup>

## Sirtuin 5

Sirtuin 5 (SIRT5) rovněž reguluje meta- bolismus ovlivněním  $\beta$ -oxidace mast-

ných kyselin, cyklu trikarboxylových kyselin a glykolýzy a bylo prokázáno, že posttranslační modifikace mají pro-nebo protirakovinnou aktivitu v závislosti na typu a lokalizaci rakoviny.<sup>23</sup> Studie *in vivo* popsala sníženou expresi SIRT5 na většině buněčných linií KŽ.<sup>24</sup> Další studie ukázala, že SIRT5 inhibuje proliferaci buněk KŽ a schopnost tvořit kolonie. Vysoká exprese SIRT5 inhibovala objem nádorů a usnadnila apoptózu.<sup>25</sup>

## Sirtuin 6

Sirtuin 6 (SIRT6) se podílí na metabolismu mastných kyselin, ovlivňuje sekreci tumor nekrotizujícího faktoru (TNF), který hraje roli v patogenezi rakoviny, a moduluje metabolické dráhy související s nukleárním faktorem kappa B (NF-κB).<sup>26</sup> SIRT6 může působit jako promotor i supresor karcinogeneze. SIRT6 působí jako transkripční represor a udržuje stabilitu genomu. Podílí se na opravě zlomů DNA pomocí sekundárních posílů.<sup>27</sup> Studie naznačila, že SIRT6 inhibuje růst KŽ prostřednictvím dráhy JAK2/STAT3. Dále se ukázala korelace mezi nižšími hladinami SIRT6 a velikostí nádorů a pokročilejším stadiem rakoviny.<sup>28</sup>

## Sirtuin 7

Sirtuin 7 (SIRT7) se také podílí na regulaci aktivity řady transkripčních faktorů a jeho hodnota je podstatně vyšší v buňkách KŽ. Studie popsala, že exprese SIRT7 koreluje s velikostí nádoru, metastázami, stadiem onemocnění a špatnou prognózou onemocnění včetně OS. Navíc vyřazení genu pro SIRT7 snížilo *in vitro* a *in vivo* růst KŽ. Regulace tohoto procesu byla popsána v souvislosti s dráhami miR-34a,

deacetylací H3K18ac, Sirt7/miR-34a a aktivitou proteinu p53.<sup>29</sup>

## Využití tohoto mechanismu v léčbě rakoviny žaludku

V současné době nejsou k dispozici žádné léky, které by byly specificky zaměřeny na SIRT v léčbě KŽ. Bylo však zjištěno, že některé molekuly nebo léky mají vliv na aktivitu SIRT a mohou mít potenciál v léčbě KŽ.<sup>8</sup> Dále navazuje stručný přehled popisující základy mechanismů látek spojených s aktivitou SIRT, které z nich činí potenciální cíl ve studiu terapie KŽ.

## Metformin

Jedním z příkladů je metformin, u něhož byly dříve zjištěny protirakovinné účinky a který inhibuje SIRT1 a SIRT2.<sup>30</sup> Metformin prokázal inhibici růstu buněk KŽ a *in vitro* a *in vivo* podpořil apoptózu.<sup>31</sup> *In silico* analýza potvrdila přímý efekt metforminu na aktivitu SIRT1.<sup>32</sup>

## Resveratrol (RSV)

Resveratrol je přírodní látka obsažená v červeném víně, která má antioxidantní aktivitu a inhibuje SIRT1 a SIRT2, čímž inhibuje růst buněk KŽ *in vitro* a *in vivo*. RSV navozená aktivace SIRT1 má terapeutický potenciál v souvislosti s patogenezi KŽ.<sup>33-36</sup>

Poprvé byly protinádorové účinky RSV popsány v roce 1997 a postupně se ukázal jako látka schopná potlačovat proliferaci různých typů rakoviny skrze různé molekulární cíle (SIRT, EGF, *H. pylori*). Navíc strava bohatá na RSV vykazuje u buněk KŽ apoptózu a autofagii. Podobně bylo zjištěno, že RSV inhibuje proliferaci buněk KŽ.<sup>37,38</sup>

RSV v dávce 50–200 μmol/l po dvou dnech významně indukoval apoptózu u buněk KŽ. Data ukázala, že RSV inhibuje KŽ v závislosti na SIRT1 a pozitivně ovlivňuje prevenci a terapii onemocnění.<sup>39</sup> Chemopreventivní účinky RSV byly prokázány i u buněk kolorektálního karcinomu ovlivněním proliferace nádorových buněk.<sup>40</sup>

## Další potenciální látky

Mezi další látky řadíme sirtinol, inhibitor SIRT1. Molekula prokázala *in vitro* protinádorové účinky u kolorektálního karcinomu. Léčba snížila aktivitu SIRT1 a způsobila poškození DNA, zástavu buněčného cyklu a spustila apoptózu.<sup>39,41</sup> Další slibná molekula, EX-527, inhibitor SIRT2, prokázala inhibici růstu buněk KŽ *in vitro*. Látka fungovala navzdory rezistenci na protinádorová léčiva a zvýšila citlivost na chemoterapii.<sup>42</sup>

## Závěr

Chronický zánět je obecným rysem většiny onemocnění spojených se stárnutím včetně rakoviny. Sirtuiny (SIRT) se mohou podílet na patogenezi karcinomu žaludku (KŽ) včetně reakce na infekci *H. pylori*, vzniku nádoru, růstu, angiogeneze a inhibice apoptózy. SIRT1 je v reakci na poškození DNA nejvíce popsanou molekulou, ale významná je i role dalších šesti látek (SIRT2–7). Citované výzkumy považují SIRT za potenciální biomarkery nebo přímo terapeutické cíle tohoto onemocnění.

PharmDr. Marek Lapka, Ph.D.

Ústav farmakologie 3, LF UK, Praha  
E-mail: marek.lapka@lf3.cuni.cz

## Literatura

- Johnston FM, Beckman M. Updates on Management of Gastric Cancer. *Curr Oncol Rep* 2019;21:67.
- Tkacz M, et al. A. Role of prometastatic factors in gastric cancer development. *Postep Hig Med Dosw Online* 2016;70:1367–77.
- Maddineni G, et al. Diet and carcinogenesis of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2022;38:588–591.
- Song Z, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39:1010428317714626.
- Giampieri R, et al. Optimal management of resected gastric cancer. *Cancer Manag Res* 2018;10:1605–1618.
- Cyamfi J, et al. Cancer as a Metabolic Disorder. *Int J Mol Sci* 2022;23:1155.
- Rasha F, et al. The Versatility of Sirtuin-1 in Endocrinology and Immunology. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:1370.
- Qiu G, et al. SIRT1 is a regulator of autophagy: Implications in gastric cancer progression and treatment. *FEBS Lett* 2015;589:2034–2042.
- Lv L, et al. Clinicopathological significance of SIRT1 expression in colorectal adenocarcinoma. *Med Oncol* 2014;31:965.
- Cha EJ, et al. Expression of DBC1 and SIRT1 is associated with poor prognosis of gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:4453–4459.

11. Feng AN, et al. Expression of SIRT1 in gastric cardiac cancer and its clinicopathologic significance. *Int J Surg Pathol* 2011;19:743–750.
12. Zhang S, et al. Co-ordinated overexpression of SIRT1 and STAT3 is associated with poor survival outcome in gastric cancer patients. *Oncotarget* 2017;8:18848–18860.
13. Papierska K, Krajka-Kuźniak V. STAT3 as a therapeutic target. *Farm Współczesna* 2020;13:29–34.
14. Kang Y, et al. Expression of SIRT1 and DBC1 in Gastric Adenocarcinoma. *Korean J Pathol* 2012;46:523–531.
15. Dong G, et al. SIRT1 suppresses the migration and invasion of gastric cancer by regulating ARHGAP5 expression. *Cell Death Dis* 2018;9:977.
16. Li H, et al. Diet-induced obesity promotes murine gastric cancer growth through a nampt/sirt1/c-myc positive feedback loop. *Oncol Rep* 2013;30:2153–2160.
17. Li Y, et al. SIRT2 Promotes the Migration and Invasion of Gastric Cancer through RAS/ERK/JNK/MMP-9 Pathway by Increasing PEPCK1-Related Metabolism. *Neoplasia* 2018;20:745–756.
18. Huang KH, et al. SIRT3 expression as a biomarker for better prognosis in gastric cancer. *World J Surg* 2014;38:910–917.
19. Huang G, et al. Sirtuin-4 (SIRT4) is downregulated and associated with some clinicopathological features in gastric adenocarcinoma. *Biomed Pharm* 2015;72:135–139.
20. Sun H, et al. SIRT4 acts as a tumor suppressor in gastric cancer by inhibiting cell proliferation, migration, and invasion. *Onco Targets Ther* 2018;11:3959–3968.
21. Costa-Machado LF, Fernandez-Marcos PJ. The sirtuin family in cancer. *Cell Cycle* 2019;18:2164–2196.
22. Hu Y, et al. Overexpression of SIRT4 inhibits the proliferation of gastric cancer cells through cell cycle arrest. *Oncol Lett* 2019;17:2171–2176.
23. Wang F, et al. SIRT5 desuccinylates and activates pyruvate kinase M2 to block macrophage IL-1 $\beta$  production and to prevent DSS-induced colitis in mice. *Cell Rep* 2017;19:2331–2334.
24. Gu W, et al. SIRT5 regulates autophagy and apoptosis in gastric cancer cells. *J Int Med Res* 2021;49:1–15.
25. Tang Z, et al. CDK2 positively regulates aerobic glycolysis by suppressing SIRT5 in gastric cancer. *Cancer Sci* 2018;109:2590–2598.
26. Mostoslavsky R, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell* 2006;124:315–329.
27. Desantis V, et al. The role of SIRT6 in tumors. *Hematologica*. 2008;103:1–4.
28. Zhou J, et al. SIRT6 inhibits growth of gastric cancer by inhibiting JAK2/STAT3 pathway. *Oncol Rep* 2017;38:1059–1066.
29. Zhang X, et al. Resveratrol Protects against Helicobacter pylori-Associated Gastritis by Combating Oxidative Stress. *Int J Mol Sci* 2015;16:27757–27769.
30. Lee BB, et al. Metformin and tenovin-6 synergistically induces apoptosis through LKB1-independent SIRT1 down-regulation in non-small cell lung cancer cells. *J Cell Mol Med* 2019;23:2872–2889. doi: 10.1111/jcmm.14194.
31. Chen S, et al. Metformin in aging and aging-related diseases: clinical applications and relevant mechanisms. *Theranostics* 2022;12:2722–2740. doi: 10.7150/thno.71360.
32. Cuyàs E, et al. Metformin Is a Direct SIRT1-Activating Compound: Computational Modeling and Experimental Validation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:657. doi: 10.3389/fendo.2018.00657.
33. Mahady GB, Pendland SL. Resveratrol inhibits the growth of Helicobacter pylori in vitro. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1849.
34. Lin Z, Fang D. The Roles of SIRT1 in Cancer. *Genes Cancer* 2013;4:97–104.
35. Zhang S, et al. Sirt7 promotes gastric cancer growth and inhibits apoptosis by epigenetically inhibiting miR-34a. *Sci Rep* 2015;5:9787.
36. Yang G, et al. Resveratrol Alleviates Rheumatoid Arthritis via Reducing ROS and Inflammation, Inhibiting MAPK Signaling Pathways, and Suppressing Angiogenesis. *J Agric Food Chem* 2018;66:12953–12960.
37. Yang Q, et al. SIRT1 is downregulated in gastric cancer and leads to G1-phase arrest via NF- $\kappa$ B/Cyclin D1 signaling. *Mol Cancer Res* 2013;11:1497–1507.
38. Zulueta A, et al. Resveratrol: A potential challenger against gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:10636–10643.
39. Wang Z, et al. Resveratrol induces gastric cancer cell apoptosis via reactive oxygen species, but independent of sirtuin1. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39:227–232.
40. Buhmann C, et al. Sirt1 Is Required for Resvera-trol-Mediated Chemopreventive Effects in Colorectal Cancer Cells. *Nutrients* 2016;8:145.
41. Kang YJ, et al. MHY2245, a Sirtuin Inhibitor, Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in HCT116 Human Colorectal Cancer Cells. *Int J Mol Sci* 2022;23:1590. doi: 10.3390/ijms23031590.
42. Zhu H, et al. Activating transcription factor 4 confers a multidrug resistance phenotype to gastric cancer cells through transactivation of SIRT1 expression. *PLoS One* 2012;7:e31431. doi: 10.1371/journal.pone.0031431.