

Otto Kauko ja Jukka Westermarck

## Fosfataasien avulla syövän kimppuun

Syöpäsolujen sisäisten viestiverkoston toiminnan muuttuminen on tärkeä syövän syntymekanismi ja vaikuttaa monien syöpälääkkeiden vasteisiin. Tärkein viestiverkoston toimintaa säätelevä biokemiallinen mekanismi on viestintään osallistuvien proteiinien fosforylaatio, joka muuttaa kohdeproteiinin aktiivisuutta. Proteiinien fosforylaatiota säätelee kinaasiproteiinien ja fosforylaatiota poistavien fosfataasien välinen tasapaino. Useita onkogeenisia kinaaseja vastaan on kehitetty lääkkeitä, mutta valitettavasti niiden kliininen teho jää useimmiten hyvinkin lyhytaikaiseksi. Sen sijaan useiden fosfataasien merkitys syövässä on toistaiseksi ollut huonosti tunnettu. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että fosfataaseilla on tärkeä merkitys syövässä ja että niiden aktiivisuuden lääkkeellinen muokkaaminen voisi tarjota täysin uusia mahdollisuuksia syövän hoitoon.

**K**aikkia syöpäsolujen toimintoja säätelevät solujen sisäiset viestiverkostot. Nämä viestiverkostot vastaavat solujen ulkoisiin ja sisäisiin ärsykkeisiin sekä välittävät niiden vaikutukset solujen käyttäytymistä määrittäviin solukoneistoihin. Useimmiten proteiinit muokkaavat viestiverkoston toisia proteiineja siirtämällä niihin fosfaattitähteen (fosforylaatio).

Fosfaattitähteessä oleva varaus muuttaa vastaanottavan proteiinin ominaisuuksia, esimerkiksi sen laskostumista ja sitoutumista toisiin proteiineihin. Siten fosforylaatio on hyvin tehokas ja laajalti käytetty solun säätelymekanismi (1). Proteiinifosforylaatiota säätelevien mekanismien muuttunut toiminta on myös hyvin tärkeä syövän syntymekanismi, joka vaikuttaa monien syöpälääkkeiden vasteisiin.

Proteiinien fosforylaatiota säätelee kaksi entsyymaattista reaktiota: kinaasien välittämä proteiinien fosforylaatio ja fosfataasien välittämä fosfaatin poisto eli defosforylaatio (1). Biokemiallisesti fosforylaatio ja defosforylaatio eivät kuitenkaan ole käänteisiä reaktioita, joten fosfaatin poistamiseen proteiinista tarvitaan aina fosfataasiaktiivisuutta.

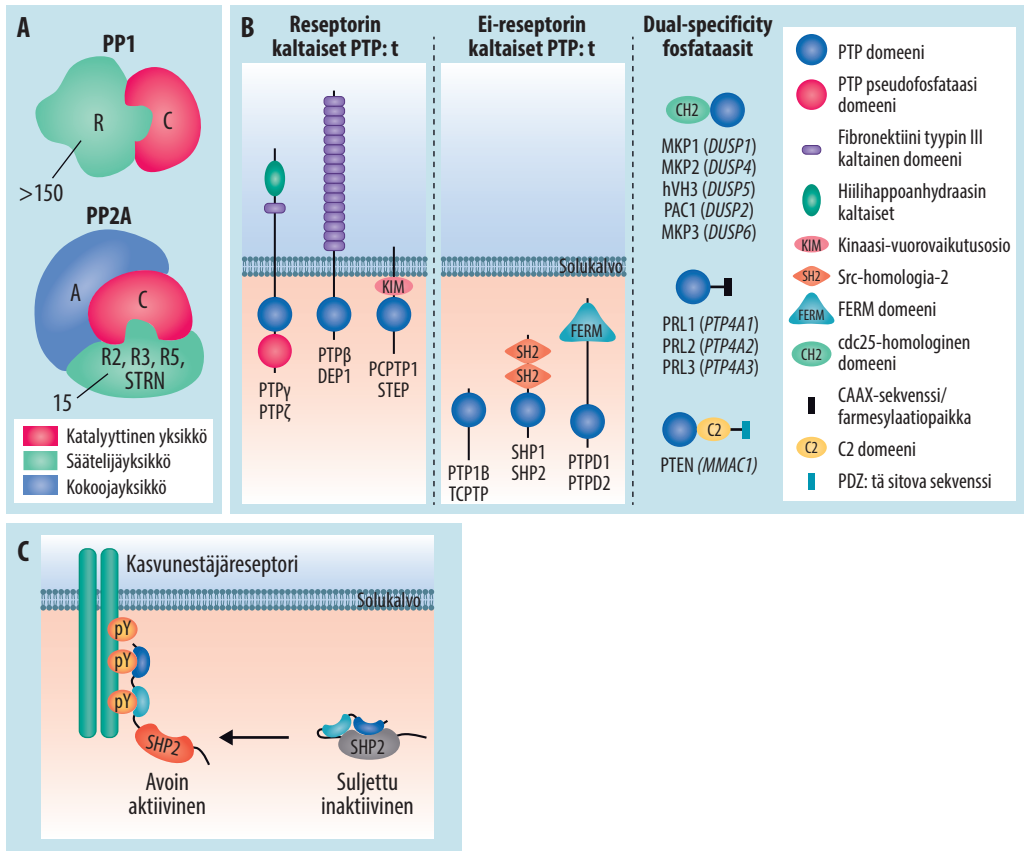
Monet proteiinikinaasit aktivoituvat syöpäsoluissa mutaatioiden tai muiden mekanismien vuoksi. Niiden esto täsmälääkkeillä, kinaasin estäjillä, on ollut viimeksi kuluneen

vuosikymmenen aikana tärkeimpiä syöpälääkekehityksen kohteita. Valitettavasti vain hyvin harva kinaasin estäjä toimii kliinisessä hoidossa kuratiivisesti, ja suurimmalle osalle niistä syntyy vastustuskyky kuukausien kuluessa (2,3). Viime aikoina onkin herännyt kiinnostus vaihtoehtoisten lähestymistapojen, kuten proteiinien defosforylaatiota säätelevien fosfataasien hyödyntämiseen onkogeenisien fosforylaation muokkaamisessa (3–7).

### Fosfataasiluokat

Ihmisen genomissa on 226 geeniä, jotka koodaavat katalyyttisesti aktiivisia fosfataasiproteiineja (8). Toiminnallisesti erilaisten fosfataasien määrä on soluissamme kuitenkin merkittävästi suurempi, sillä suuri osa fosfataaseista toimii kahden tai kolmen proteiinin komplekseina, joista jokainen kompleksi on mahdollisesti erilainen toiminnaltaan (**KUVA 1 A**) (9). Onkin arvioitu, että soluissamme on ainakin yhtä monta toiminnallisesti erilaista ja yhtä tarkasti säädeltyä fosfataasikompleksia kuin kinaasejakin, joita on noin 500.

Solujen fosforylaatiosta suurin osa kohdistuu seriineihin, treoniineihin ja tyrosiineihin. Seriinii- tai treoniini (S/T)- ja tyrosiinifosfataasit ovatkin kaksi suurinta fosfataasiluokkaa. S/T-fosfataasit



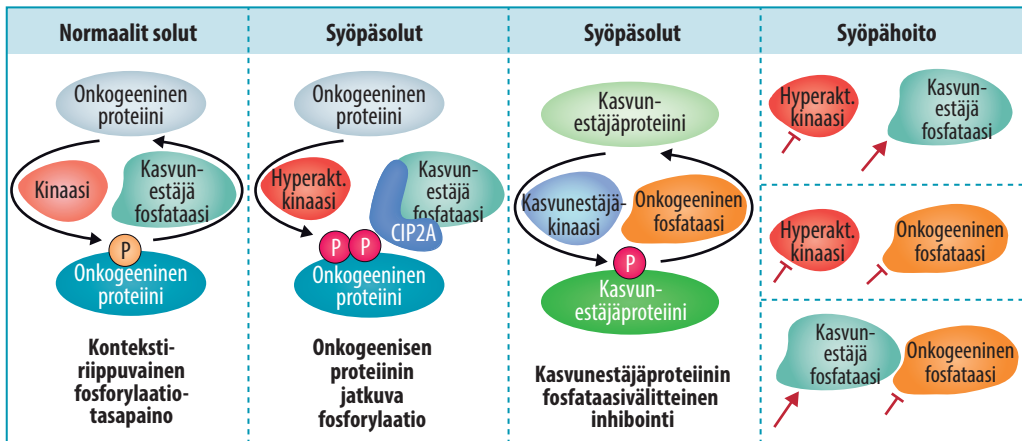
**KUVA 1.** Eri fosfataasiperheiden rakenne ja jaottelu. **A.** Seriini- ja treoniinifosfataasit toimivat useamman proteiinin komplekseina, joista esimerkkeinä proteiinifosfataasit 2A ja 1 (PP2A ja PP1). Säätelijäyksiköt tunnistavat fosfataasikompleksin kohdeproteiinit ja siten määrittävät kunkin yksittäisen fosfataasikompleksin selektiivisyyden. Säätelijäyksiköiden lukumäärä kullekin fosfataasikompleksille on osoitettu numerona. **B.** Esimerkkejä sekä reseptorinkaltaisista että ei-reseptorinkaltaisista tyrosiinifosfataaseista, jotka voidaan jakaa alaryhmiin rakenteellisten yksiköidensä mukaan ja jotka toimivat sekä fosfataasin säätelyssä että kohdeproteiinin tunnistuksessa. Tyrosiinifosfataasiperheeseen kuuluvat myös dual-specificity-fosfataasit, joilla on kyky joko defosforyloida niin tyrosiini-, seriini- kuin treoniinitähteitäkin, esimerkiksi mitogeneeniaktivoituvia proteiiniкинаasifosfataaseja (MKP:t), tai lipidejä ja aminohappoja, kuten fosfataasi- ja tensiinihomologia (PTEN). **C.** SHP2 on esimerkki ei-reseptorinkaltaisesta tyrosiinifosfataasista, jonka aktiivisuuden säätely perustuu proteiinin laskostumiseen siten, että SHP2:n C-terminaalissa hännässä oleva alue sitoutuu suoraan SHP2:n aktiiviseen keskukseen ja estää sen toiminnan. SHP2 aktivoituu, kun sen SH2-osioihin tarttuu kohdeproteiinin fosforyloitunut tyrosiini. Tämän seurauksena rakenteellisesti auennut SHP2 kykenee defosforyloimaan muiden kohdeproteiinien tyrosiinitähteitä. SHP2 = Src homology 2 domain containing protein tyrosine phosphatase 2

(PSTP) toimivat lähes poikkeuksetta kahden tai kolmen proteiinin komplekseissa, jotka rakentuvat epäselektiivisestä katalyyttisestä alayksiköstä sekä säätelyalayksiköistä (KUVA 1 A). Tyrosiinifosfataaseissa (PTP) nämä toiminnot ovat yleensä samassa proteiinissa. PTP:t jakautuvat rakenteellisesti reseptorityypisiin (RPTP), jotka läpäisevät solukalvon, sekä ei-reseptorityypisiin (NRPTP), jotka voivat sijaita eri puolilla solua (KUVA 1 B). Tärkeä NRPTP-alaluokka ovat

dual-specificity-fosfataasit (DSP tai DUSP) (KUVA 1 B), jotka rakenteellisesti toimivat kuten NRPTP:t, mutta niillä on kyky defosforyloida sekä S/T- että tyrosiinitähteitä ja myös fosforyloituneita lipidejä (8,10).

### Proteiinifosfataasit syövässä

Fosfataasit säätelevät laajalti syövän kannalta tärkeitä viestiverkostoja sekä syöpä- että im-



**KUVA 2.** Syövän kannalta tärkeimpien fosfataasien keskeisimmät kohdemekanismit. Valikoitujen onkogeneenien ja kasvunestäjäfosfataasien tärkeimmät kohdeproteiinit syöpäsoluissa. Kaikki esitetyt fosfataasien ja kohdeproteiinien väliset yhteydet eivät ole suoria, vaan kuva esittää kunkin fosfataasin toiminnallisen merkityksen kohdeproteiinin aktiivisuuteen. On esimerkiksi edelleen epäselvää, mikä SHP2:n defosforyloima suora kohdeproteiini aktivoi RAS-välitteisen viestinnän. Fosfataasiperheenä PP2A osallistuu laajasti onkogeneenisen viestinnän säätelyyn, mikä johtuu lukuisista PP2A-komplekseista, joilla on eri säätelijäyksiköt.

muunisoluissa (KUVAT 2 ja 3). Koska lisääntynyt proteiinifosforylaatio on yleisesti katsottu syöpää edistäväksi mekanismiksi, pidettiin proteiinifosfataaseja alun perin solujen kasvun estäjinä (7). Useilla fosfataaseilla on kuitenkin sittemmin havaittu syöpää edistäviä vaikutuksia (11).

Kasvunestäjäfosfataasien ilmentyminen ja toiminta on yleisesti vähentynyt syöpäkudoksissa, ja niiden aktiivisuuden palauttaminen hidastaa kasvainsolujen kasvua. Vastaavasti onkogeneenisten fosfataasien aktiivisuus on lisääntynyt syöpäsoluissa, ja niiden esto vähentää solujen kasvua. Fosfataasien ratkaiseva merkitys syövässä ilmenee muun muassa siinä, että ihmisen normaalien solujen muuttaminen syöpäsoluiksi edellyttää kasvunestäjäfosfataasi PP2A:n vaikutuksen kumoamista (12). Lisäksi fosfataasit ovat yliedustettuina geeneissä, jotka ovat deletoituneet syöpien yhteydessä (13).

## Tärkeimmät kasvunestäjäfosfataasit

**Proteiinifosfataasi 2A (PP2A)** on entsyymi-kompleksi, joka koostuu kolmesta alayksiköstä (KUVA 1 A). Katalyyttisesti aktiivista C-alayksikköä ja rakenteellista A-alayksikköä ilmentää kumpaakin kaksi geeniä, ja spesifisyyttä sääteleviä B-alayksikköjä 15 geeniä. Teoriassa erilaisia

PP2A-komplekseja on siis jopa 60. Yhdessä ne säätelevät laaja-alaisesti solun prosesseja toimimalla muun muassa useiden syöpäsolujen kasvua ohjaavien signaalireittien vastavaikuttajina (6,7,14).

PP2A:n kasvunestäjäaktiivisuuden eston ja syövän välinen yhteys on osoitettu useissa ihmisen solumalleissa ja geneettisissä hiirimalleissa (7,12,15). PP2A:n rakenteellista alayksikköä koodaavassa *PPP2R1A*-geenissä tavataan toistuvia loss-of-function- eli toiminnanvähennysmutaatioita esimerkiksi kohdunrunko- ja munasarjasyövässä (7,16). B-alayksikkö *PPP2R2A*:n deleetioita tavataan myös joissain syövässä, kuten rintasyövässä ja eturauhassyövässä (7). Yleisesti ottaen PP2A:n geneettiset muutokset ovat melko harvinaisia syövässä. Sen sijaan syöpäsoluissa PP2A:n aktiivisuus on hyvin usein heikentynyt aktiivisuutta estävien estäjäproteiinien lisääntyneen ilmenemisen kautta (14).

Estäjäproteiineista tärkeimmät ovat CIP2A, SET ja PME-1, joiden ilmentyminen liittyy monissa syövässä huonoon ennusteeseen (KUVA 4) (14,17). Oman tutkimusryhmämme ja muidenkin ryhmien tutkimuksissa on osoitettu, että PP2A:n aktiivisuuden heikkeneminen joko mutaatioiden tai estäjäproteiinien ilmentymisen kautta vaikuttaa tärkeimpiin syö-

vän ajajamekanismeihin kuten MYC-, MAPK-, AKT-, JAK2- ja AR-mekanismiin (KUVA 3) (10,14,18).

Koska osa PP2A:n säätelystä toiminnoista on välttämättömiä myös syöpäsoluille, PP2A on toisinaan esitetty kirjallisuudessa onkogeeninä. Tämä on kuitenkin virheellinen tulkinta, sillä vaikka PP2A:n katalyyttisen aktiivisuuden estäminen tappaa soluja klassisten solunsalpaajien tapaan häiritsemällä solunjakautumista ja DNA-vaurioiden korjausmekanismeja, PP2A:n aktiivisuuden lisäämisen ei ole osoitettu edistävän syöpää (7).

**Fosfataasi- ja tensiinihomologi (PTEN)** on kasvunestäjäfosfataasi ja yksi yleisimmistä mutatoituneista geeneistä syövässä. Sen pistemutaatiot ovat yleisimpiä kohdun limakalvosyövässä, mutta sen mutaatioita, deleetioita ja säätelyn häiriöitä tavataan laajalti eri syöpätyypeissä, esimerkiksi eturauhassyövässä (17,19,20). Periytyvät *PTEN*-mutaatiot aiheuttavat *PTEN*-hamartooma-kasvainoisyhtymiä, joihin liittyy lisääntynyt alttius useisiin syöpiin (21).

*PTEN* on DSP, joka kykenee defosforyloimaan sekä proteiinien tyrosiinitähteitä että fosfatidyli-inositoli-3,4,5-trifosfaattia ( $PIP_3$ ) (20).  $PIP_3$  aktivoi useita solun kasvua ohjaavia kinaaseja, kuten  $PI3K$ / $AKT$ / $mTOR$ -kinaasi-

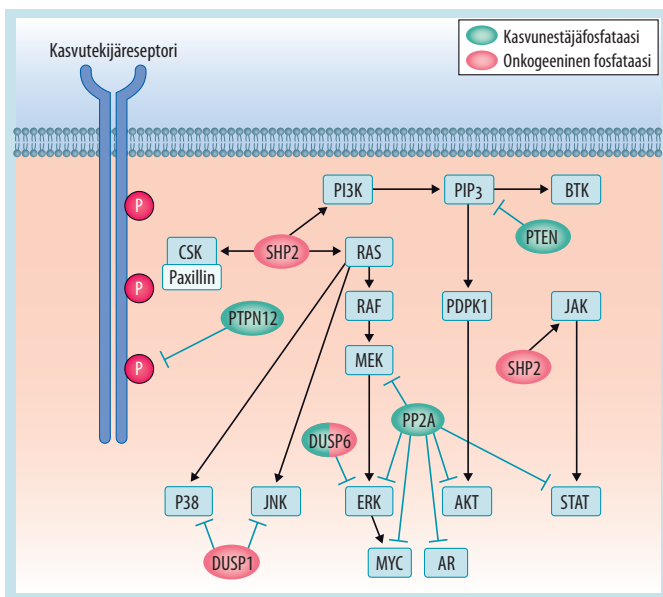
reittiä (KUVA 3) (20). Osa syövässä toistuvista *PTEN*:n pistemutaatioista vaikuttaa selektiivisesti  $PIP_3$ :n defosforylaatioon siten, että mutatti *PTEN* muodostaa inaktiivisia dimeerejä valtatyyppin *PTEN*:n kanssa. *PTEN* myös säätlee proteiinien yhteisvaikutuksia fosfataasiaktiivisuudesta riippumattomasti (20).

*PTEN* on useissa syövässä haploinsuffieentti kasvunestäjä, joten jo yhden alleelin menettäminen heikentää kasvunestäjävaikutusta. Valintapaine voi suosia tällaista tilannetta, sillä täydellisestä *PTEN*:n estämisestä aiheutuva kasvusignaalien aktivoituminen käynnistää senessensiksi kutsutun peruuttamattoman kasvun pysähtymisen (22).

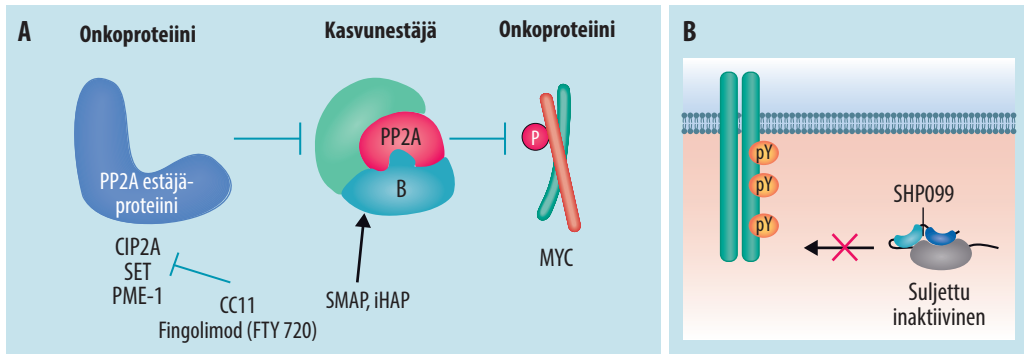
Syöpäsoluissa jäljellä olevan *PTEN*:n aktiivisuuden tehostaminen olisikin monien syöpien osalta mahdollinen hoitomuoto. *PTEN*:n aktiivisuuden lisäämisellä ajatellaan olevan joitakin etuja kinaasin estäjiin verrattuna, koska *PTEN*:n aktiivisuuden yhteydessä ei ole havaittu kinaasin estäjiin liittyvää vaihtoehtoisten kasvusignaaliereittien aktivoitumista (20,23).

### Tärkeimmät onkogeeniset fosfataasit

Usealla PTP:llä on todettu onkogeenisia vaikutuksia, sillä tyrosiinifosforylaatio es-



**KUVA 3.** Onkogeenisten ja kasvunestäjäfosfataasien toimintaperiaatteet sekä niiden muokkaaminen syövän hoidossa.



**KUVA 4.** Kahden tärkeimmän fosfataasin, PP2A:n ja SHP2:n, lääkkeellinen kohdentaminen.

tää monien kasvuproteiinien aktiivisuutta (11). Tunnetuimpia onkogeenisia PTP:itä ovat SHP2 (PTPN11), PTP1B (PTPN1), PTP4A3 (PRL3) ja DUSP1 sekä DUSP6 (2,10,18,24,25).

**SHP2** (Src homology 2 domain containing protein tyrosine phosphatase 2) on tyypillinen NRPTP, jonka aktiivisuuden säätely perustuu proteiinin laskostumiseen siten, että SHP2:n C-terminaaliosassa oleva alue sitoutuu suoraan SHP2:n aktiiviseen keskukseen ja estää sen toiminnan (**KUVA 1 C**) (10). SHP2 aktivoituu, kun sen SH2-osiin tarttuu kohdeproteiiniin fosforyloitunut tyrosiini. Tämän seurauksena rakenteellisesti auennut SHP2 kykenee defosforyloimaan muiden kohdeproteiinien tyrosiinitähteitä (**KUVA 1 C**).

Tautitilojen yhteydessä SHP2:n toiminta muuttuu sekä geenin ilmentymisen että mutaatioiden kautta. SHP2:n yli-ilmentymistä tavataan monissa ihmisen syöpätyypeissä, kuten leukemioissa, rintasyövässä ja glioblastoomassa (18). Syövässä yleisimmät SHP2-mutaatiot kohdistuvat juuri SHP2:n aktiivisuuden säätelyn kannalta tärkeälle liittäjäalueelle, ja nämä mutaatiot aiheuttavat SHP2:n pysyvän aktivoitumisen (5,11).

SHP2 on erityisen mielenkiintoinen, koska se aktivoi onkoproteiini RAS:n (5,11), joka on tärkeimpiä syövän ajuriproteiineja. RAS:n aktiivisuuden kautta SHP2 kykenee säätelemään useita syövän kannalta tärkeitä viestintämekanismia, kuten MAPK- ja PI3K/AKT-kinaasireittejä (**KUVA 3**) (5,18,26). SHP2:n on osoitettu aktivoivan myös JAK/STAT-viestintäreittiä,

jolla on tärkeä rooli monissa hematologisissa syövässä (5).

SHP2:n ja RAS:n aktiivisuuden läheinen yhteys käy ilmi myös siitä, että SHP2:n toiminnanlisäysmutaatioita tavataan geneettisissä sairauksissa, kuten Noonanin oireyhtymässä, joiden oireet johtuvat RAS:n aktiivisuuden lisääntymisestä. Periytyvät SHP2-mutaatiot altistavat potilaita tietyille lasten syöpätyypeille, kuten myelomonosyyttileukemialle, akuutille myeloidiselle leukemialle (AML) ja neuroblastoomalle (5).

**DUSP 1:n ja DUSP6:n** ilmentyminen on lisääntynyt monien ihmisen syöpätyyppien yhteydessä (25). Toisaalta DUSP1:n ilmentyminen on vähentynyt maksasyövän sekä pään ja kaulan alueen syöpien yhteydessä (25). DUSP6:n yli-ilmentymistä ja syövän kasvua edistävää vaikutusta on sen sijaan havaittu glioblastoomassa, kilpirauhassyövässä, rintasyövässä ja akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (24,27,28).

Kirjallisuudessa DUSP1- ja DUSP6-proteiinien vaikutuksia käsitellään usein yhdessä siksi, että ainoa riittävän selektiivinen DUSP:n estäjä-molekyylillä, BCI, estää näitä molempia (24,25). DUSP-proteiinit säätelevät yksinomaan MAPK-kinaaseja (MAPK) (**KUVA 3**). DUSP1:n syöpää edistävä vaikutus selittyy pääosin sillä, että se estää solukuolemaa edistävien MAPK:ien JNK:n ja p38:n aktiivisuutta sekä suojelee näin syöpäsoluja solukuolemalta (25,27).

DUSP6:n onkogeenisuus vaikuttaa sen sijaan ristiriitaiselta, kun otetaan huomioon sen negatiivinen vaikutus ERK:n (extracellular

signal-regulated kinase) aktiivisuuteen, joka pääosin edistää syöpäsolujen kasvua (24,27). Selitys voi löytyä siitä, että liian voimakas ERK:n aktiivisuus voi johtaa apoptoosiin esimerkiksi hyperaktivoimalla MYC-transkriptiotekijän. Osalla DUSP-perheen jäsenistä on havaittu myös kasvunestäjävaikutuksia, joiden molekyylitason ymmärtäminen on vielä puutteellista (**KUVA 2**) (7,24,25,27).

## Fosfataasien lääkkeellinen kohdentaminen syövän hoidossa

Onkogeenisten fosfataasien esto ja kasvunestäjäfosfataasien reaktiivointi voisivat tarjota uudenlaisia mahdollisuuksia syövän hoitoon (**KUVA 2**) (3,5,23). Fosfataaseja on totunnaisesti pidetty vaikeina lääkeaineiden kohdeproteiineina, mikä pohjautuu olettamuksiin fosfataasien epäselektiivisyydestä verrattuna kinaaseihin. Myös katalyyttisen aktiivisuuden lisääminen – mitä kasvunestäjäfosfataasien osalta toivottaisiin – on monimutkaisempaa kuin entsymaattisen aktiivisuuden estäminen. Lisäksi monien fosfataasien katalyyttisten rakenteiden samankaltaisuus vaikeuttaa selektiivisten estäjien kehittämistä (29).

Useimmat fosfataaseihin kohdistuvat lääkeaineet toimivatkin epäsuorasti, joko allosteerisen proteiinin rakenteeseen vaikuttavan mekanismin kautta tai vaikuttamalla fosfataasia säätelevään mekanismiin (**KUVA 4**) (14,30). **TAULUKOSSA** esitellään nykyisin joko prekliinisissä tai kliinisissä tutkimuksissa olevat fosfataasilääkkeet. Vaikka yksikään fosfataasilääke ei ole vielä edennyt kliiniseen syövänhoitoon, hylkimisreaktioiden estämiseen on kliinisessä käytössä jo vuosikausia ollut S/T-fosfataasi PP3C:n eli kalsineuriinin estäjä, siklosporiini, joka estää PP3C:n toimintaa tarttumalla sen estäjäproteiiniin syklofiiliiniin.

**PP2A.** Sekä PP2A:n aktiivisuus että estäminen saattavat tilanteen mukaan vaikuttaa edullisesti syövän hoidon kannalta. PP2A:n katalyyttisen mekanismin estämiseen on useita yhdisteitä, mutta ne estävät tehokkaasti myös läheisiä homologeja, kuten PP5-fosfataasia (31). Siten PP2A:n itsenäinen rooli näiden lääkkeiden vasteissa jää epäselväksi. Huomionarvoista on,

että nämä yhdisteet tehostavat sytotoksista immunivastetta (32). Näistä yhdisteistä LB-100 on toisen vaiheen kliinisissä lääketutkimuksissa myelodysplastisen oireyhtymän ja glioblastooman hoitoon (**TAULUKKO**).

PP2A:ta aktivoivat yhdisteet toimivat joko estämällä sen estäjäproteiineja tai vaikuttamalla siihen suoraan (**KUVA 4**) (6). SET-estäjäproteiinin sitoutumista PP2A:han estää immunosuppressiivinen lääkeaine fingolimodi (33). Se ja siitä johdetut yhdisteet, esimerkiksi CC11, ovat osoittautuneet tehokkaiksi useissa hematologisten syöpien prekliinisissä malleissa (**TAULUKKO**) (33,34).

Äskettäin kehitetyt suoraan PP2A:n kasvunestäjäaktiivisuutta lisäävät yhdisteet, SMAP:t (DT-061, DBK-1154) ja IHAP1, ovat ei-toksisia ja suun kautta otettavia lääkkeitä, joiden toiminta perustuu siihen, että ne ”sitovat” PP2A-kompleksiin kasvunestäjän vaikutusta välittäviä B-säätelijäyksiköjä (**KUVA 4**) (4,35,36). Niillä on osoitettu merkittävä monoterapiavaikutus keuhko-, eturauhas- ja kohdunrunkosyövän, glioblastooman sekä akuutin lymfaattisen T-soluleukemian prekliinisissä eläinmalleissa (**TAULUKKO**) (36–40). SMAP-välitteinen PP2A:n reaktiivointi lisäsi kliinisessä käytössä olevan MEK-kinaasin estäjän tehoakin merkittävästi RAS-vetoisessa keuhkosyövän prekliinisessä hoidossa (38).

**PTEN.** Prekliinisissä kokeissa PTEN:n kasvunestäjäaktiivisuutta on pyritty lisäämään muun muassa geenihoidolla, miRNA-säätelyyn vaikuttamalla tai suoralla proteiinin antamisella (23). Viimeaikainen lupaava strategia on PTEN:n dimerisaatioon vaikuttaminen ubikitinaation kautta. Orgaaninen yhdiste indoli-3-karbinoli (IC3) tehostaakin PTEN:n dimerisaatiota WWP1-ubikitiiniligaasiin vaikuttamalla ja estää merkittävästi eturauhassyövän kasvua hiirimallissa (41). Siten PTEN:n dimerisaatioon vaikuttavat säätelymekanismit voivat avata tien PTEN:n terapeuttiseen reaktivoitumiseen syöpäsoluissa.

**SHP2:n estäjät.** Onkogeenisten tyrosiini-fosfataasien selektiivistä estämistä lääkkeillä on yritetty vuosikymmenet, mutta siinä on epäonnistuttu niiden katalyyttisen keskuksen samankaltaisuuden vuoksi (5,18,29). Ratkaisevaksi

**TAULUKKO.** Proteiinifosfataaseihin kohdistuvat yhdisteet syöpälääketutkimuksissa.

Lääke (estäjä)	Proteiinifosfataasi (kohde)	Vaikutus	Tutkittava syöpätyyppi	Lääketutkimuksen vaihe	Tutkimuksen tunnistenumero
JAB-3068	SHP2 (PTPN11)	Estävä	Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, pään ja kaulan alueen syöpä, ruokatorvisyöpä, muut metastasoituneet kiinteät kasvaimet	Ensimmäinen vaihe: rekrytointi meneillään	NCT03518554 NCT03565003
JAB-3312	SHP2 (PTPN11)	Estävä	Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, pään ja kaulan alueen syöpä, kolorektaalisyöpä, ruokatorvisyöpä, haimasyöpä, rintasyöpä, muut kiinteät kasvaimet	Ensimmäinen vaihe: rekrytointi tulossa	NCT04045496
TNO155	SHP2 (PTPN11)	Estävä	Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, kolorektaalisyöpä, pään ja kaulan alueen syöpä, ruokatorvisyöpä	Ensimmäinen vaihe: rekrytointi meneillään	NCT03114319 NCT04000529
RMC-4630	SHP2 (PTPN11)	Estävä	Uusiutuneet kiinteät kasvaimet	Ensimmäinen vaihe: rekrytointi meneillään	NCT03634982 NCT03989115
Natriumstibogluko-naatti	SHP2 (PTPN11)	Estävä	Edenneet syövät, kiinteät kasvaimet	Ensimmäinen vaihe päättynyt	NCT00629200
Natriumstibogluko-naatti	SHP2 (PTPN11)	Estävä	Asteen IV melanooma	Ensimmäinen vaihe päättynyt	NCT00498979
Natriumstibogluko-naatti	SHP2 (PTPN11)	Estävä	Edenneet kiinteät kasvaimet, lymfooma, myelooma	Ensimmäinen vaihe keskeytynyt	NCT00311558
Natriumstibogluko-naatti	SHP2 (PTPN11)	Estävä	Myelodysplastinen oireyhtymä	Ensimmäinen vaihe keskeytynyt	NCT01009502
MSI-1436C	PTP1B (PTPN1)	Estävä	Levinnyt rintasyöpä	Ensimmäinen vaihe keskeytynyt	NCT02524951
PRL3-ZUMAB	PTP4A3 (PRL3)	Estävä	Edenneet kiinteät kasvaimet	Ensimmäinen vaihe: tilanne tuntematon	NCT03191682
LB-100	PP2A, PP5, (PP6)	Estävä	Astrozytooma, glioblastooma	Toinen vaihe: rekrytointi meneillään	NCT03027388
LB-100	PP2A, PP5, (PP6)	Estävä	Edenneet kiinteät kasvaimet	Ensimmäinen vaihe päättynyt	NCT01837667
LB-100	PP2A, PP5, (PP6)	Estävä	Myelodysplastinen oireyhtymä	Ensimmäinen ja toinen vaihe: rekrytointi meneillään	NCT03886662
BCI, BCI215	DUSP1&6	Estävä	Rintasyöpä, akuutti lymfaattinen leukemia, pahanlaatuisen hermotuppi-kasvain	Prekliininen	
CC11	PP2A	Aktivoiva	Krooninen lymfaattinen leukemia	Prekliininen	
DT-061, DBK-1154	PP2A	Aktivoiva	Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, eturauhassyöpä, kohdunrunkosyöpä, haimasyöpä, glioblastooma	Prekliininen	
iHAP1	PP2A	Aktivoiva	Akuutti lymfaattinen T-soluleukemia	Prekliininen	
IC3	PTEN	Aktivoiva	Eturauhassyöpä	Prekliininen	

## Ydinasiat

- ▶ Syöpäsolujen kaikkien toimintojen säätely tapahtuu proteiinifosforylaation kautta.
- ▶ Fosfataasit ovat yhtä merkittäviä proteiinifosforylaation säätelijöitä kuin niiden vastavaikuttajat kinaasit.
- ▶ Fosfataasit voivat toimia joko onkogeenisesti tai kasvunestäjinä.
- ▶ Fosfataasien lääkkeellinen säätely voi avata täysin uusia syövänhoidon mahdollisuuksia.

havainnoksi osoittautui se, että SHP2 voidaan lukita inaktiiviseen muotoon, jossa häntäosa sitoutuu katalyyttiseen keskukseen pysyvästi (**KUVA 4**). Ensimmäinen lääkkeen kaltainen molekyyli (SHP-099), joka tehokkaasti esti SHP2:n aktiivisuutta tällä mekanismilla, julkaistiin vuonna 2016 (**KUVA 4**) (42).

Koska suorien RAS:n estäjien kehittäminen on haastavaa, SHP2:n säätely voisi tarjota vaihtoehtoisen lähestymistavan RAS-välitteisten syöpien hoitoon. SHP-099 yhdistettynä MEK-kinaasin estäjiin onkin osoittautunut erittäin tehokkaaksi RAS-vetoisten syöpien prekliinisissä malleissa (26,43). Näiden rohkaisevien tulosten pohjalta on kehitetty useita samankaltaisia SHP2:n estäjä -yhdisteitä, joista kolme on jo kliinisissä kokeissa (**TAULUKKO**).

## Lopuksi

Kun huomioidaan fosfataasien tärkeä osa syöpäsolujen viestinvälityksen säätelyssä, on perusteltua ajatella, että fosfataasilääkkeiden lisääminen syövänhoidon arsenaaliin voisi tuoda uusia mahdollisuuksia sen tehostamiseen. Fosfataaseihin kohdistuva lääkekehitys on edennyt huimaa vauhtia ja kumonnut vanhan käsityksen, että fosfataasien säätely pienimolekyylisillä yhdisteillä olisi mahdotonta.

Vielä täysin tutkimaton alue on myös useamman fosfataasin samanaikainen lääkkeellinen säätely. Viimeaikaisissa tutkimuksissamme olemme havainneet, että erityisen aggressiivisissa eturauhassyövissä molemmat tärkeimmät kasvunestäjäfosfataasit PTEN ja PP2A ovat inaktivoituneet (17). Useamman kasvunestäjäfosfataasin samanaikainen lääkkeellinen aktiivointi voisikin tarjota täysin uudenlaisen konseptin syövän hoitoon. ■

### OTTO KAUKO, LT, tutkijatohtori

Department of Biochemistry, University of Cambridge, Iso-Britannia

### JUKKA WESTERMARCK, LT, professori, tutkimusjohtaja

Turun Biotiedekeskus ja biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

### VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

### SIDONNAISUUDET

**Otto Kauko:** Apuraha (Orionin tutkimussäätiö)

**Jukka Westermarck:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck Healthcare KGaA), luottamustoimet (Sosiaali- ja terveysministeriö, kansallinen lääkekehityskeskus (esiselvitysryhmän jäsen))



## KIRJALLISUUTTA

- Hunter T. Why nature chose phosphate to modify proteins. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012;367:2513–6.
- Tibau A, Molto C, Ocana A, ym. Magnitude of clinical benefit of cancer drugs approved by the US food and drug administration. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:486–92.
- Westermarck J. Targeted therapies don't work for a reason; the neglected tumor suppressor phosphatase PP2A strikes back. *FEBS J* 2018;285:4139–45.
- Westermarck J, Neel BG. Piecing together a broken tumor suppressor phosphatase for cancer therapy. *Cell* 2020;181:514–7.
- Frankson R, Yu ZH, Bai Y, ym. Therapeutic targeting of oncogenic tyrosine phosphatases. *Cancer Res* 2017;77:5701–5.
- Mazhar S, Taylor SE, Sangodkar J, ym. Targeting PP2A in cancer: combination therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019;1866:51–63.
- Meeusen B, Janssens V. Tumor suppressive human phosphatases in human cancer: Emerging targets for therapeutic intervention and tumor stratification. *Int J Biochem Cell Biol* 2018;96:98–134.
- Duan G, Li X, Kohn M. The human DEP/Os phosphorylation database DEPOD: a 2015 update. *Nucleic Acids Res* 2015;43:D531–5.
- Yadav L, Tamene F, Goos H, ym. systematic analysis of human protein phosphatase interactions and dynamics. *Cell Syst* 2017;4:430–44e5.
- Tonks NK. Protein tyrosine phosphatases—from housekeeping enzymes to master regulators of signal transduction. *FEBS J* 2013;280:346–78.
- Elson A. Stepping out of the shadows: oncogenic and tumor-promoting protein tyrosine phosphatases. *Int J Biochem Cell Biol* 2018;96:135–47.
- Hahn WC, Dessain SK, Brooks MW, ym. Enumeration of the simian virus 40 early region elements necessary for human cell transformation. *Mol Cell Biol* 2002;22:2111–23.
- Zack TI, Schumacher SE, Carter SL, ym. Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration. *Nat Genet* 2013;45:1134–40.
- Kauko O, Westermarck J. Non-genomic mechanisms of protein phosphatase 2A (PP2A) regulation in cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2018;96:157–64.
- Reynhout S, Janssens V. Physiologic functions of PP2A: lessons from genetically modified mice. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019;1866:31–50.
- Taylor SE, O'Connor CM, Wang Z, ym. The highly recurrent PP2A Aalpha-subunit mutation P179R alters protein structure and impairs PP2A enzyme function to promote endometrial tumorigenesis. *Cancer Res* 2019;79:4242–57.
- Rupp C, Aakula A, Isomursu A, ym. PP2A inhibitor PME-1 suppresses anoikis, and is associated with therapy relapse of PTEN-deficient prostate cancers. *bioRxiv*, julkaistu verkossa 18.3.2019. DOI: 10.1101/581660.
- Bollu LR, Mazumdar A, Savage MI, ym. Molecular pathways: targeting protein tyrosine phosphatases in cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:2136–42.
- Tate JG, Bamford S, Jubb HC, ym. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res* 2019;47:D941–7.
- Lee YR, Chen M, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018;19:547–62.
- Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med* 2009;11:687–94.
- Berger AH, Knudson AG, Pandolfi PP. A continuum model for tumour suppression. *Nature* 2011;476:163–9.
- McLoughlin NM, Mueller C, Grossmann TN. The therapeutic potential of PTEN modulation: targeting strategies from gene to protein. *Cell Chem Biol* 2018;25:19–29.
- Ahmad MK, Abdullah NA, Shafie NH, ym. Dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6): a review of its molecular characteristics and clinical relevance in cancer. *Cancer Biol Med* 2018;15:14–28.
- Shen J, Zhang Y, Yu H, ym. Role of DUSP1/MKP1 in tumorigenesis, tumor progression and therapy. *Cancer Medicine* 2016;5:2061–8.
- Ruess DA, Heynen GJ, Ciecieski KJ, ym. Mutant KRAS-driven cancers depend on PTPN11/SHP2 phosphatase. *Nat Med* 2018;24:954–60.
- Kidger AM, Keyse SM. The regulation of oncogenic Ras/ERK signalling by dual-specificity mitogen activated protein kinase phosphatases (MKPs). *Semin Cell Dev Biol* 2016;50:125–32.
- Shojaee S, Caesar R, Buchner M, ym. Erk negative feedback control enables pre-B cell transformation and represents a therapeutic target in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2015;28:114–28.
- Tsutsumi R, Ran H, Neel BG. Off-target inhibition by active site-targeting SHP2 inhibitors. *FEBS Open Bio* 2018;8:1405–11.
- Roy J, Cyert MS. Cracking the phosphatase code: docking interactions determine substrate specificity. *Science Signaling* 2009;2:re9.
- D'Arcy BM, Swingle MR, Papke CM, ym. The antitumor drug LB-100 is a catalytic inhibitor of protein phosphatase 2A (PPP-2CA) and 5 (PPP5C) coordinating with the active-site catalytic metals in PPP5C. *Mol Cancer Ther* 2019;18:556–66.
- Ho WS, Wang H, Maggio D, ym. Pharmacologic inhibition of protein phosphatase-2A achieves durable immune-mediated anti-tumor activity when combined with PD-1 blockade. *Nat Commun* 2018;9:2126.
- Neviani P, Santhanam R, Oaks JJ, ym. FTY720, a new alternative for treating blast crisis chronic myelogenous leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *J Clin Invest* 2007;117:2408–21.
- Pagano MA, Tibaldi E, Molino P, ym. Mitochondrial apoptosis is induced by Alkoxy phenyl-1-propanone derivatives through PP2A-mediated dephosphorylation of Bad and Foxo3A in CLL. *Leukemia* 2019;33:1148–60.
- Leonard D, Huang W, Izadmehr S, ym. Selective PP2A enhancement through biased heterotrimer stabilization. *Cell* 2020;181:688–701.
- Morita K, He S, Nowak RP, ym. Allosteric activators of protein phosphatase 2a display broad antitumor activity mediated by dephosphorylation of MYBL2. *Cell* 2020;181:702–15.
- Taylor SE, O'Connor CM, Wang Z, ym. The highly recurrent PP2A aalpha-subunit mutation P179R alters protein structure and impairs PP2A enzyme function to promote endometrial tumorigenesis. *Cancer Res* 2019;79:4242–57.
- Kauko O, O'Connor CM, Kuleskii E, ym. PP2A inhibition is a druggable MEK inhibitor resistance mechanism in KRAS-mutant lung cancer cells. *Sci Transl Med* 2018;10:eaq1093.
- McClinch K, Avelar RA, Callejas D, ym. Small-molecule activators of protein phosphatase 2A for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Research* 2018;78:2065–80.
- Merisaari J, Denisova OV, Doroszko M, ym. Monotherapy efficacy of BBB-permeable small molecule reactivators of PP2A in glioblastoma. *Brain Communications* 2020;2:fcaa002.
- Lee YR, Chen M, Lee JD, ym. Reactivation of PTEN tumor suppressor for cancer treatment through inhibition of a MYC-WWP1 inhibitory pathway. *Science* 2019;364:eaau0159.
- Chen YN, LaMarche MJ, Chan HM, ym. Allosteric inhibition of SHP2 phosphatase inhibits cancers driven by receptor tyrosine kinases. *Nature* 2016;535:148–52.
- Fedele C, Ran H, Diskin B, ym. SHP2 inhibition prevents adaptive resistance to MEK inhibitors in multiple cancer models. *Cancer Discov* 2018;8:1237–49.