

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Az Avemar hatásmódja (4) – daganatok anyagcseréjének módosítása

BOROS G. LÁSZLÓ DR.¹, HIDVÉGI MÁTÉ DR.²

Kalifornia Egyetem Los Angeles (UCLA), Orvostudományi Kar, Torrance, CA,¹

Biomedicina Első Magyar Rákkutatási Rt., Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS A ráksejtek megváltozott génjei folyamatos osztódásra sarkallják az érintett sejteket. A sejtosztódás fenntartásához az is szükséges, hogy a sejt anyagcseréje megváltozzék, alkalmazkodjék a felfokozott nukleinsav (RNS/DNS) és egyéb anyagcseretermékek képzéséhez. Ezekhez a folyamatokhoz a daganatsejteknek nagy mennyiségű előanyagra van szükségük. Az Avemar hatásmódjának megértéséhez elengedhetetlenül szükséges annak ismerete, hogy a ráksejtek megváltozott anyagcseréjük folyamán a szőlőcukrot nem csak a kémiai energia termelésére, hanem a vázépítő és az anyagcserében fontos szerepet játszó molekulák előállítására is felhasználják. A daganatsejtek állandó osztódásának elengedhetetlen feltétele a szőlőcukor folyamatos felhasználása, amely a felépítő folyamatokra épül. Egy másik jelentős történet, amely a daganatsejtek anyagcseréjét a normális sejtektől megkülönbözteti az, hogy a felépítő anyagcsere-folyamatok, nem-oxigénfüggő lépései rendkívüli mértékben felerősödnek. Ez a folyamat csak a ráksejtek sajátja, és éppen ezért célpontja lehet új kórismézési és kezelési eljárások kifejlesztésének. Az utóbbiak közé tartozik pl. a Gleevec (STI571) és az Avemar (MSC551109).

Dolgozatunkban bemutatjuk, hogy az Avemar milyen módon gátolja célzottan a daganatsejtek osztódását azok anyagcseréjének befolyásolásával. Tárgyaljuk továbbá, hogy a különböző rosszindulatú daganatok esetén – más kezelési eljárásokkal összehasonlítva, vagy azokkal együtt – mit várhatunk az Avemar alkalmazásától. Megmutatjuk, hogy az Avemar a daganatsejt anyagcserét befolyásoló hatásmódjából eredő külön előnye, hogy előrehaladott betegségben is – amikor már más kezelések hatásossága kérdéses – jó eredménnyel alkalmazható. Az Avemar új utakat nyitott meg a rosszindulatú daganatos betegségek kiegészítő és támogató kezelésében.

Levezetési cím:

Prof. Dr. chem. habil. Hidvégi Máté

Biomedicina Rt.

1075 Budapest, Madách Imre út 5.

Távbeszélő: (36 19 2661023) Távmásoló: (36 1) 2661026

Villanyposta: hidvegi@biomedicina.com

Kulcsszavak daganatsejt-anyagcsere, Avemar, kiegészítő kezelés, hatásmód

A DAGANATSEJTEK ANYAGCSERÉJÉNEK JELLEMZŐI Köztudott, hogy a daganatos betegek jelentősen fogynak, erőnlétük elvész, ellenálló képességük meggyengül, és ezért fertőzésekre rendkívül hajlamosá válnak. A halál a rosszindulatú daganatos betegségek következtében majdnem mindig valamilyen életfontosságú szervrendszer működésének nagymértékű csökkenése miatt vagy az étellel összeegyeztethetetlen súlyos fogyás, az anyagcsere teljes összeomlása következtében áll be. Az alapvető kérdés a daganatos betegségek rosszindulatúságának és az Avemar hatásmódjának megértéséhez az, vajon hogyan tudnak a daganatsejtek állandóan növekedni egy folyamatosan és rohamosan romló szervezetben egészen a halál beálltáig. Nos, ez csak úgy lehetséges, ha a daganatsejtek egy olyan alapanyagot használnak fel növekedésükhöz, amelyet a szervezet folyamatosan biztosít, és a működéséhez elengedhetetlen. Egy ilyen alapanyag a szőlőcukor, amelynek szintjét szervezetünk minden körülmények között igyekszik az élettani határok között tartani. Már az 1930-as években megfigyelték, hogy a daganatsejtek glükóz anyagcserére állnak át, és ebből a molekulából elképesztően nagy mennyiséget, az ép sejteknél akár 20-30-szor többet képesek felvenni. A szőlőcukor egy része energiatermelésre fordítódik, egy másik jelentős része viszont a nukleinsavak termeléséhez használandó fel.

Egy másik fontos elem a daganatsejt anyagcseréjének a megértéséhez az, hogy ezek a sejtek alacsony részleges oxigénnyomás, azaz oxigénhiányos körülmények között is képesek osztódni, illetve megtelepedni. Ehhez viszont az szükséges, hogy a sejten belül – a makromolekulák képzésénél – ne az oxigént igénylő, hanem a nem-oxigénfüggő folyamatok uralkodjanak.

A nem-oxigénfüggő lebontó és felépítő anyagcsere-folyamatok a daganatsejtekben a pentóz körfolyamatban és a cukorlebontás korai szakaszában zajlanak, ahol is a szőlőcukor felhasználása a ribóz vagy laktát képzéséhez történik. A ribóz molekulák az RNS és DNS építőkövei, éppen ezért a daganatsejteknek nagy szükségük van a szőlőcukor ilyen irányú felhasználására.

A folyamat kulcsenzimeai a transzketoláz és transzaldoláz, amelyek képesek a 6 szénatomos foszforilált glükóz származékokból 5 szénatomos ribóz előállítására. A folyamat érdekessége, hogy teljes egészében megfordítható, nagyon gyenge ellenőrzés alatt áll, és a daganatsejt számára a nagy mennyiségű nukleinsav előanyag képzéséhez a legkedvezőbb. A ribózmolekula oxigénfüggő úton történő képződése redukáló energiát is termel. Az utóbbit a daganatsejt nem „pazarolja el” a zsírsavak képzéséhez, lévén ezt csak a nukleinsavak képzésének árán valósíthatná meg. Ez abból is nyilvánvaló, hogy a daganatsejtek szerkezete nagyon egyszerű, differenciálatlan: a zsírsavak és aminosavak képződésének csökkenése miatt a daganatsejt nem képes elegendő fehérjét és triglicerideket előállítani a kötőhelyek, enzimek, szerkezeti fehérjék és sejtfalalkotórészek létrehozásához. A daganatsejt egyetlen célt valósít meg, de azt rendkívül hatásosan: rohamosan képes osztódni, és kezdetleges, működésükben súlyosan zavart sejteket létrehozni. Az imént leírtak minden daganatsejt alapvető tulajdonságai, függetlenül attól, hogy milyen módon: genetikai vagy jelátviteli eltérés, növekedési hormonra való kóros válasz vagy kémiai károsodás útján jöttek létre.

AZ AVEMAR HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA CUKORIZOTÓPOS MÓDSZEREKKEL Ésszerűnek tűnik a daganatsejtek anyagcseréjét úgy vizsgálni, hogy a sejtenyészetekbe izotóppal jelzett cukormolekulát adunk, és megfigyeljük azok sejten belüli eloszlását Avemar kezelés nélkül és különböző mennyiségű Avemar kezelés hatására. A Kalifornia Egyetemen lévő laboratóriumunkban, Los Angelesben, elvégeztünk ilyen vizsgálatokat két fajta daganatsejt-tenyésztésben is: az egyik egy gyorsan növekvő hasnyálmirigy-rák-sejtvonal, a másik pedig fehérvérüségéből származó sejtenyésztes volt. A két sejtvonalban kapott eredmények hasonlóak, és azt mutatják, hogy az Avemar erősen gátolja a daganatsejteket abban, hogy szőlőcukrot foszforiláljanak, azaz aktiváljanak. Ezzel nagy mértékben csökken a daganatsejtek cukorfelhasználása, amely a szervezet számára kedvező, hiszen a szőlőcukor a szabályos sejtműködések fenntartására, az egészséges szervek ellátására fordítható. Ennél is érdekesebb viszont, ami a daganatsejt nukleinsavaihoz elengedhetetlenül szükséges ribóz képzésénél történik. Az Avemar mennyiség-hatásfüggően, azaz az alkalmazott mennyiség arányában, gátolja a sejtek azon képességét, hogy szőlőcukorból – a pentóz-körfolyamat nem oxigénfüggő folyamatait igénybe véve – a nukleinsavhoz szükséges ribózt, az RNS és a DNS előanyagát, képezzék. A Barcelonai Egyetemen elvégzett enzimológiai vizsgálatokkal megállapítottuk, hogy az Avemar célzottan csak a daganatsejtekben gátolja a hexokináz, glükóz-6-P-dehidrogenáz, transzketoláz és tejsavdehidrogenáz enzimek működését. Ezzel képtelenné teszi a daganatsejteket arra, hogy a szervezet glükóz tartalékait felhasználják, és azt saját utódsejtjeik RNS- és DNS-molekuláiba beépítsék.

Egy másik, nagyon érdekes, az Avemarral kezelt daganatsejtekben megfigyelhető hatás az, hogy a nukleinsavak képzéshez fel nem használt szőlőcukrot a daganatsejtek zsírsavak képzé-

sére fordítják. Ez a folyamat a sejt érettségének, „differenciáltságának” fokát jelentősen emeli, azaz a ráksejtek a szabályos anyagcserére térnek át.

AZ AVEMAR HATÁSMÓDJÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA MÁS RÁKKEZELÉSI ELVEKKEL ÉS ELJÁRÁSOKKAL A ráksejtek eltávolítása a szervezetből több úton történhet: sebészileg, sejtmergező szerekkel („kemoterápiával”) vagy sugárkezeléssel. Ezek a kezelések egyike sem rendelkezik az Avemar alapvető tulajdonságával, miszerint az Avemar mellékhatások nélkül célzottan a daganatsejteket pusztítja. Ezt azzal éri el, hogy olyan anyagcsere folyamatokat gátol az alkalmazott mennyiség arányában, amelyeket szinte kizárólag a daganatsejtek használnak a nukleinsavak képzéséhez. Az Avemar tulajdonképpen az egészséges sejtek anyagcsere-folyamatait is képes gátolni, de csak, mintegy 50-szer nagyobb mennyiségben, mint amennyit a ráksejtek elpusztításához egy betegnek adni kell.

Az Avemar másik érdekes tulajdonsága, hogy nem szükséges fajlagos fehérjeátalakulás vagy génhiba a daganatellenes hatás kifejtéséhez. Számos új rákgyógyszer – amely csak jól meghatározható daganatos betegségekben hatásos, mint például a Gleevec idült csontvelő eredetű fehérvérüségben – sajátos és csak kevés ráksejtben meglévő olyan kórosan megváltozott fehérjék hatását gátolja, amelyek érdekes módon ugyanazokat az anyagcsere enzimeket szabályozzák, mint amelyeket a daganatellenes hatás kifejtéséhez az Avemar is befolyásol.

KÖVETKEZTETÉSEK A fentebb leírt jótékony, a jelenlegi és korábbi daganatellenes szerek hatásmódjától lényegesen különböző hatások miatt, az Avemar kiválóan alkalmas a daganatos betegségek kiegészítő kezelésére. (A készítmény, a daganatos betegek sajátos tápszereként, ebben a javallati körben került törzskönyvezésre 2002-ben.) Az Avemar általános daganatellenes hatásából következik, hogy a rákos betegségek többségében jó eredménnyel használható, még olyan előrehaladott kórfolyamatokban is, amikor a beteget más kezeléssel már nem lehet eredményesen kezelni. Az Avemar sajátos anyagcserehatásaiból következik, hogy az azt szedő betegek testsúlycsökkenése megáll, még áttétes betegségük előrehaladása is jelentősen lelassul vagy tartósan megáll, és erőnlétük s immunműködésük fokozódik, aminek következtében más daganatellenes kezelések káros hatásait szervezetük jobban képes elviselni. Mindezen hatásait az Avemar úgy fejt ki, hogy a szervezet számára, a javasolt adagolásban, semmilyen ismert megterhelést nem jelent. Ezért mondhatjuk, hogy a készítmény új utakat nyitott meg a rosszindulatú daganatos betegségek kiegészítő és támogató kezelésében.

IRODALOM

1. Balogh Á. The supportive value of Avemar during chemotherapy. New Results of Avemar Research. Symposium. 24th Congress of the Hungarian Cancer Society. Budapest, Hungary 2001.
2. Boros LG, Lee W-NP, Hidvégi M, Go VLW. Metabolic effects of fermented wheat germ extract with anti-tumor properties in cultured MIA

- pancreatic adenocarcinoma cells. Combined Meeting of the International Association of Pancreatology and the American Pancreatic Association. Chicago, Illinois, USA, 2000.
3. Boros LG, Lapis K, Szende B, Tömösközi-Farkas R, Balogh Á, Boren J, Marin S, Cascante M, Hidvégi M. Wheat germ extract decreases glucose uptake and RNA ribose formation but increases fatty acid synthesis in MIA pancreatic adenocarcinoma cells. *Pancreas* 2001; 23:141-147.
 4. Boren J, Cascante M, Marin S, Comín-Anduix B, Centelles JJ, Lim S, Bassilian S, Ahmed S, Lee W-NP, Boros LG. Gleevec (STI571) influences metabolic enzyme activities and glucose carbon flow toward nucleic acid and fatty acid synthesis in myeloid tumor cells. *J Biol Chem* 2001; 276:37747-37753.
 5. Boros LG, Lee W-NP, Go VLW. A metabolic hypothesis of cell growth and death in pancreatic cancer. *Pancreas* 2002; 24:26-33.
 6. Boros LG, Cascante M, Lee W-NP. Metabolic profiling of cell growth and death in cancer: applications in drug discovery. *Drug Discovery Today* 2002. 7:18-26.
 7. Cascante M, Boros LG, Comin-Anduix B, Atauri P, Centelles JJ, Lee W-NP. Metabolic control analysis in drug discovery and disease. *Nature Biotechnol* 2002; 20:243-249.
 8. Comín-Anduix B, Boros LG, Marin S, Boren J, Callol-Massot C, Centelles JJ, Torres JL, Agell N, Bassilian S, Cascante M. Fermented wheat germ extract inhibits glycolysis/pentose cycle enzymes and induces apoptosis through poly(ADP-ribose) polymerase activation in Jurkat T-cell leukemia tumor cells. *J Biol Chem* 2002; 277:46408-46414.
 9. Demidov LV, Manzjuk LV, Kharkevitch GY, Artamonova EV, Pirogova NA: Antimetastatic effect of Avemar® in high-risk melanoma patients. 18th UICC International Cancer Congress. Oslo, Norway, 2002.
 10. Fajka-Boja R, Hidvégi M, Shoenfeld Y, Ion G, Demydenko D, Tömösközi-Farkas R, Vizler Cs, Telekes A, Resetár Á, Monostori É. Fermented wheat germ extract induces apoptosis and downregulation of major histocompatibility complex class I proteins in tumor T and B cell lines. *Int J Oncol* 2002; 20:563-570.
 11. Jakab F. The nutritional supplement (Avemar) prolongs survival, inhibits metastasis formation and delays disease progression in colorectal cancer patients. Avemar - From wheat germ chemistry to nutritional oncology. Dietetic Metabolic Food Meeting. Genova, Italy, 2001.
 12. Jakab F, Mayer Á, Hoffmann A, Hidvégi M. First clinical data of a natural immunomodulator in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:393-395.
 13. Jakab F, Mayer Á, Hoffmann A, Hidvégi M. Mid-term results of supportive immuno modulation by MSC in the surgical treatment of colorectal tumors and liver metastases. 1st Congress of the Hungarian Society of Clinical Oncology. Budapest, Hungary, 2000.
 14. Michelatti M. Avemar: From biochemistry to clinical results. Casino Gespräche: Sepsis – Schmerz – Ernährung. A Fresenius-Kabi Conference. Vienna, Austria, 2002.
 15. Report. Avemar as a possible supportive medicament in the treatment of paediatric cancer patients with solid tumors. A prospective monocenter study. 2nd Department of Paediatrics, School of General Medicine, Semmelweis University. Budapest, 2001.
 16. Ribári O, Almay K, Hoffmann A, Hidvégi M. Early results on the supportive treatment of head and neck cancer patients with Avemar. 1st Congress of the Hungarian Society of Clinical Oncology. Budapest, Hungary, 2000.