ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Az Avemar hatásmódja (3) – jelátviteli folyamatok és anyagcsere

TELEKES ANDRÁS DR., HIDVÉGI MÁTÉ DR.

Biromedicina Rt., Budapest

BEVEZETÉS A korábbiakban összefoglaltuk az Avemar rákellenes hatásait igazoló állatkísérletek és klinikai vizsgálat eredményeit (1), illetve az immunológiai hatásokat (2). Jelen közleményben az Avemar anyagcserére és a sejtek jelátviteli folyamataira kifejtett hatásait ismertetjük.

ÁLTALÁNOS ISMERETEK Az emlős sejt genetikai programja, mai elképzeléseink szerint, szabályozza a sejt teljes életszakaszát, beleértve a differenciálódást (azaz a sejt válaszkészségét sajátos ligandok hatásaira), illetve a tervezett sejthalált is. A sejtfelszíni kötőhelyekhez (receptorokhoz) kötődő ligandok az adott sejtre, illetve kötőhelyre jellegzetes sejten belüli hatásokat okoznak. A sejten kívül bekövetkezett kötőhely-ligand kötődés és a sejten belüli biológiai hatás között jelátviteli folyamat, más szóval információáramlás vagy jelátvitel (szignál transzdukció) történik. Ilyen jelátviteli folyamatok szabályozzák a sejt egész működését, anyagcseréjét és adott esetben pusztulását is. A kívülről érkező jelekre adott fajlagos válasz a sejt génállománya által befolyásolt és szabályozott. A genetikai program tehát, értelemszerűen, behatárolja a sejt anyagcsere képességét és annak egyedi jellegzetességeit (metabolikus profil) is, mivel ez alapvetően függ a sejt differenciálódásától. A sejtek anyagcsere formájának ismerete, illetve egyes behatásokra bekövetkezett változásainak mérése a gyógyszerfejlesztések kiindulópontjává váltak. Az új daganatellenes szerek fejlesztését is nagyban elősegíti a szabályos és daganatos sejtek anyagcsere jellegzetességeinek feltérképezése, illetve hatékony gyógyszerek által okozott anyagcsere változások mérése, mivel ezen adatok alapján új kezelési célpontok jelölhetők ki.

A tervezett sejthalál (apoptózis) különböző gének összehangolt működését igényli, és éppen ebben tér el a sejt egyéb okokból bekövetkezett pusztulási módozataitól (pl. a sejt „nekrózisa” a sejten belüli anyagcsere összeomlását, a sejt szétesett működését jelenti). A tervezett sejthalál jellegzetes sejtszerkezeti változásokkal jár, (pl. kromatin tömörülés, szétdarabolódás). A sejt úgy pusztul el, hogy a környező sejtek életképességét nem befolyásolja (az egyéb módon elpusztult sejtek ezzel szemben rendszerint környezetüket is negatív módon befolyásolják). A daganatok egy részében a tervezett sejthalál magától is bekövetkezik, de a gyógyszer- és sugárkezelés vagy immunkezelés is előidézheti azt. A fentiekből következik, hogy csak a daganatsejtek tervezett sejthalálát kiváltó szerek képesek „kíméletesen” elpusztítani a daganatot, a környező egészséges sejtek elpusztítása, károsítása nélkül.

AVEMAR HATÁSA A JELÁTVITELI ÉS ANYAGCSERE FOLYAMATOKRA Az általános ismertetés után nézzük meg az Avemar hatását a fentiekben felvázolt rendszerekre. A CD45 egy erősen glikolizált, a fehérvérsejtek felszínén nagymértékben kifejeződő kötőhely (expresszált receptor), amely a sejten belüli foszfatáz működéssel rendelkezik. A CD45 alapvető szerepet játszik a fehérvérsejtek sejten belüli jelátvitelében. Az Avemar csökkenti a CD45 foszfatáz működését Jurkat-T-sejtvonalon. Az Avemar CD45 hiányos Jurkat-sejtekben is a szülői sejtvonalhoz hasonló mértékű tervezett sejthalált okoz, ami arra utal, hogy az Avemar tervezett sejthalált előidéző hatása nem a CD45 rendszeren keresztül valósul meg (3). Fontos, hogy az Avemar tervezett sejthalált előidéző hatása daganat-jellegzetes, mivel a környéki vér egymagvúsejtjeit (periferal blood monocytes, PBM) nem pusztítja, amint ezt a DNS, illetve a FACS elemzés bizonyítja. A fehérvérsejtek sejtosztódását serkentő (poliklonális mitogén) fitohemagglutinin által kiváltott PBM sejtszaporodást azonban az Avemar mennyiségfüggő módon gátolja. Ez azt bizonyítja, hogy az Avemar okozta sejtszaporodás gátlás és a tervezett sejthalál kiváltása egymástól eltérő módon következik be (4).

Ugyancsak Jurkat-sejteken vizsgálták az Avemar hatását a sejten belüli kalcium mennyiségre. Avemar hatására korai és átmeneti sejten belüli Ca^{2+} emelkedés alakul ki. Ennek hátterében teljes mértékben a sejten kívüli Ca-beáramlás áll, mivel a sejten kívül adott Ca-kelátor (EGTA) gátolni képes az Avemar hatására bekövetkező emelkedést. Az Avemar okozta sejten be-

Levelezési cím:

Dr. chem. habil. Hidvégi Máté
Biromedicina Rt.
1137 Budapest, Szent István park 18.
Távbeszélő: (36 1) 266 1023 Távmásoló: (36 1) 266 1026
Villanyposta: hidvegi@biromedicina.com

lüli Ca-szint emelkedés megelőzi mind az MHC-I molekulák csökkenését, mind a tervezett sejthalál kiváltását. Érdekes módon az EGTA csökkenti az Avemar okozta tervezett sejthalált és a sejten belüli Ca-szint emelkedést is (3).

A ráksejteket – a gyors osztódás mellett – egy rendkívüli mértékben felfokozott szőlőcukor anyagcsere jellemzi. Utóbbi feltételezhetően a szőlőcukor anyagcseréjét, felhasználását katalizáló enzimek génjeinek megváltozott átíródására vezethető vissza. (Az orvosi kórmeghatározás felhasználja a daganatoknak a szőlőcukor körforgástól való nagymértékű függőségét. Például, a pozitron-emissziós tomográfia (PET) – amely a [^{18}F]fluorodeoxiglükózt, egy radioaktív szőlőcukor származékot alkalmaz – betegségmegállapító felhasználása ezen alapszik.) Az egészséges sejtek a szőlőcukrot energianyerésre hasznosítják. A ráksejtek a glükózból elsősorban nukleotidokat képeznek. A DNS és RNS láncok felépítéséhez szükséges ribóz (deoxiribóz) az, amely a daganatsejtekben kóros mértékben képződik a szőlőcukorból a pentóz-foszfát körfolyamat nem-oxidatív szakaszában. A daganatsejtek biokémiájának ez az egyik meghatározó jellegzetessége. Ebben a folyamatban kulcsfontosságú enzim a transzketoláz. A transzketoláz működésének változtatásával közvetlenül vezérelhető a ráksejtek osztódása. Az Avemar mennyiségfüggő módon, nagyon erősen és fajlagosan gátolja daganatsejtekben a glükózból történő nukleotid, illetve nukleinsav szintézist (5). [^{13}C] izotópos vizsgálatokkal bizonyították, hogy az Avemarral kezelt ráksejtekben csökken a ribóz képződés és a kóros mértékű sejtosztódás, és a daganatsejtek a szabályos sejtekre jellemző anyagcsere utak használatára térnek át (6-7). Az Avemar a ráksejtek anyagcseréjét szabályos irányba tereli. Az Avemar valamennyi ismert gyógyszer- és sugárkezelés kiegészítésére felhasználható, mivel 1. a felfokozott nem-oxidatív ribóz képződés és az ezt követő kóros mértékű nukleinsav képződés a rosszindulatú daganatokra általánosan jellemző, 2. a legtöbb sejtmérgező szer, valamint a sugárkezelés közvetlenül gátolja a nukleinsavak képződését, és 3. az Avemar ugyanezt közvetett módon teszi (8). Sőt, mert nincs mérgező hatása, az Avemar előrehaladott daganatos betegségekben – tüneti kezelésként – akár önállóan is alkalmazható.

Az Avemart 2002-ben, a vénynélküli készítmények között, „daganatos betegek speciális tápszere”-ként törzskönyvezték.

IRODALOM

1. Telekes A, Hidvégi M. Az Avemar hatásmechanizmusa – rákellenes hatások laboratóriumi állatokban és daganatos betegekben. Nőgyógy Onkol 2000; 5:188-189.

2. Telekes A, Hidvégi M. Az Avemar hatásmódja (2) – immunológiai hatások. Nőgyógy Onkol 2001; 6:40-41.

3. 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.

4. Részjelentés: Biotechnológiai úton, fermentációval előállított búzacsíra kivonat (Avemar) fejlesztése daganatos betegségek szupportív terápiájában történő felhasználásra. Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Budapest, 2001.

5. 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.

6. Boros LG, Lee W-NP, Go VLW. A metabolic hypothesis of cell growth and death in pancreatic cancer. Pancreas 2002; 24:26-33.

7. 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.

8. 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.