

A szinergizmus hatékonyságának vizsgálata a célzott daganatterápiában

(Absztrakt)

Annak idején nagy lendületet adott új daganatterápiás módszerek kutatásának az, hogy megismertük, hogy a tumor sejtek osztódását genomikus elváltozásra aktiválódó onkogének indukálják, amelyek „hibás” proliferációs jelet generálnak, például a legfontosabb jelátviteli mechanizmusnak tekinthető foszforilációt végző kináz enzimek aktiválása révén.

Az állandó jel hatására kontrolálatlan sejt osztódás következik be, amelyet a szervezet az ún. antionkogének sérülése és a halálprogram elvesztése miatt nem tud megakadályozni (nincs „repair” rendszer, proliferáció gátlás, se apoptózis). Innen indultak el azok a kutatások, amelyek az onkogének által kódolt célmolekula fehérjék ismeretében olyan gyógyszermolekulákat fejlesztenek ki, amelyek gátolják ezeket a proliferációs jeleket. Kifejlődött a jeltovábbítási terápia, más megnevezéssel a célzott daganatterápia. Ez a fajta gyógyszeres kezelés előnye szemben a citotoxikus szerekekkel és a citosztatikumokkal, hogy a normál sejtekben nem tesz kárt, hiszen ha az egészséges sejtben legátolunk egy adott jeltovábbítási enzimet, akkor a rendszer más elemei átveszik ennek szerepét, míg a tumorsejt jelfüggő. A legújabb kutatások pedig arra irányulnak, hogy olyan hatóanyagokat fejlesszenek ki, amelyek egyszerre több jelátviteli útvonalat is célba vesznek, és így nagyobb hatás érhető el.

Munkám során az MTT-teszt alkalmazásával céltom az volt, hogy megvizsgáljam, hogy ha a sejteket két eltérő hatásmechanizmusú kezelőszerezrel egyszerre kezeljük, akkor felfedezhető-e szinergikus hatás, azaz nagyobb lesz-e az inhibíció a tumor sejtek szaporodására nézve, és az egyes komponensek optimális dózisa így csökkenthető-e.

Az A431 és a Ks sejtvonalon végeztem vizsgálataimat, melyeken háromféle kezelőszert alkalmaztam: TT2-32-t (a sejtek metabolizmusára hat), a Sutentet és a Bosutinibet (mindkettő jelátviteli mechanizmuson keresztül ható kezelőszerez). Ez utóbbi két hatóanyag klinikai gyakorlatban van, de sok a mellékhatásuk, míg a TT2-32-nek gyakorlatilag nincs.

A vizsgálataim során 3 eltérő dózisban kezeltem a sejteket minden egyes kezelőszerez esetében, illetve kombináltan alkalmaztam a TT2-32-vel a Bosutinib-et és a Sutentet. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy kimutatható szinergizmus. A Ks sejtvonal esetében akkor, ha a sejtet TT2-32-vel 20 μ M-os koncentrációban együtt kezeljük a Sutent 10 μ M-os koncentrációjával, ekkor az inhibíció kb.65%-ra nő, míg külön alkalmazva a kezelőszereket az inhibíció 30-40%-os volt. Az A431 sejtvonal esetében pedig 60%-ra nőtt az inhibíció, ha a sejtet TT2-32-vel 10 μ M-os koncentrációban együtt kezeljük a Bosutinib 1 μ M-os koncentrációjával, míg külön-külön alkalmazva a szereket az előbbi koncentrációkban csak 30-25%-os inhibíciót lehetett elérni.

A jövő egyértelműen az egyénre szabott terápia széleskörű elterjedése, aminek során molekuláris diagnosztikai módszerekkel a páciensben megállapítják, hogy milyen célmolekulával szemben milyen hatóanyagot alkalmazzanak a kezelés során. És természetesen az elsődleges cél, hogy a terápia hatékony és minél mellékhatás-mentesebb legyen, ugyanakkor a rezisztencia elkerüléséhez és a mellékhatások csökkentéséhez nagy jelentősége van a szinergikus hatások vizsgálatának.