



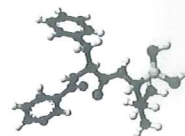
Alfa liponsav és bortezomib együttes in vitro adásának vizsgálata U266 myeloma sejtvonalon

Istenes Ildikó (1), Lajkó Eszter (2), Takács Angéla (2), Láng Orsolya (2), Köhida László (2)

Demeter Judit(1), Nagy Zsolt (1)

1) Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati klinika, Hematológiai részleg, Budapest

2) Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Kemotaxis Munkacsoport, Budapest

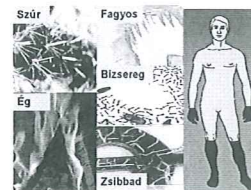


Bevezetés:

Bortezomib kezelés gyakori, reverzibilis szövődménye a BIPN: bortezomib indukálta polyneuropathia

Perifériás szenzoros neuropathia TÜNETEI:

- Nyugalmi tünetek, melyek éjjel fokozódnak
- Kesztyű-harisnya eloszlás
- Pozitív tünetek:
 - Paraesthesia, hyperaesthesia
 - fájdalom: allodynia, hyperalgesia.



Perifériás szenzoros neuropathia KEZELÉSE?



Dóziscsökkentés: hatékony

Fontos, hogy a kiegészítő kezelések ne rontsák a kemoterápiás készítmény hatékonyságát!

Neuropathia foka	Bortezomib dózis	Bortezomib (újabb javaslat)
Grade 1 (paraesthesia, gyengeség és/vagy reflexhiányok fájdalom vagy funkcióvesztés nélkül)	Nincs szükség dózismódosításra (1,3mg/m ² heti kétszer)	- Dóziscsökkentés egy szinttel (1,3→1→0,7mg/m ²) vagy - heti 2x1 helyett heti 1x1 alkalmazás - Szűz: heti 1x1 adagolással kezelni NP-ás anamnézisével betegekkel
Grade 1 fájdalommal vagy Grade 2 (funkcióvesztéssel jár, de nem akadályozza a mindennapi aktivitást)	Dózis 1mg/m ² -re csökkentendő	Heti 2x1 alkalmazás esetén - Dóziscsökkentés egy szinttel (1,3→1→0,7mg/m ²) vagy - heti 2x1 helyett heti 1x1 alkalmazás Heti 1x1 alkalmazás esetén - Dóziscsökkentés egy szinttel (1,3→1→0,7mg/m ²) - Amennyi felfüggesztés, majd újraindítás (csökk. Dózissal)
Grade 2 fájdalommal, vagy Grade 3 (mindennapi aktivitást akadályozza)	Kezelés felfüggesztése a tünetek elmúlásáig, majd 0,7mg/m ² -es dózisban újraindítani heti egyszer	Kezelés abbahagyása
Grade 4 (tartós szenzo-motoros neuropathia, mely súlyosan akadályozza a mindennapi aktivitást)	Kezelés abbahagyása	

National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events alapján

PJ Richardson et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. Leukemia (2012) 26: 558-559 alapján

Vizsgálatunk célja:

U266 myeloma sejtvonalon *in vitro* vizsgáljuk bortezomib és alfa liponsav, valamint bortezomib és tiamin együttes adását követően a sejtek egyik alapvető sejtéleti funkcióját, a sejtek kitapadását, valamint a kezelésnek a sejtekre kifejtett toxikus hatását.

Módszerek: U266 myeloma sejtvonal sejtjeit inkubáltuk bortezomibbal +/- alfa liponsavval, ill. tiaminnal. A sejtek kitapadását és a készítmények myeloma sejtvonalra kifejtett toxikus hatásait impedimetriás úton, xCELLigence SP (Roche) készülék segítségével mértük meg. A mérések valós idejű mintavételi rendszerben történtek, a sejtadhéziót 12 óráig, míg a toxicitást 60 óráig inkubálási időket követően határoztuk meg.



Hatóanyag	konzentrációk
Bortezomib (B)	20 (sc elérhető), 100 (sc elérhető), 300 (iv elérhető)
Alfa liponsav (AL)	10 (per os elérhető), 100 (iv elérhető)
Tiamin (B1v)	150 (normál plazma cc), 300 (800mg/nap szedés mellett elérhető)



xCELLigence SP (Roche)



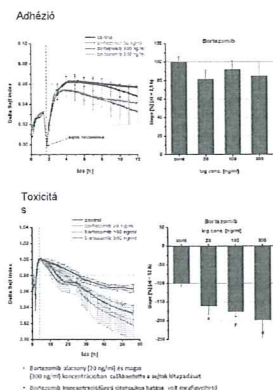
Mért fizikai paraméter: Sejt Index (SI)

$$SI = \frac{(Z(t) - Z(0))}{F}$$

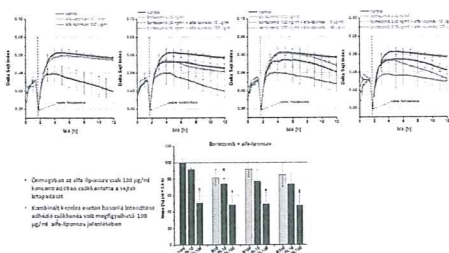
Z(t): impedancia a t időpontban
Z(0): impedancia a 0. időpontban
F: felületi területe állandó (F=10000)

Eredmények

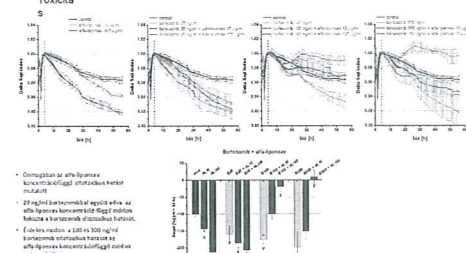
U266+ bortezomib



Adhézió

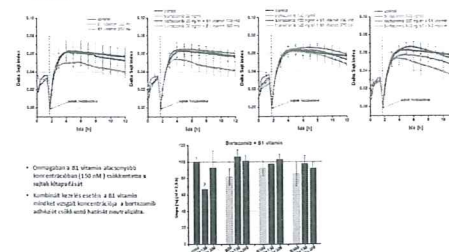


Toxicitás

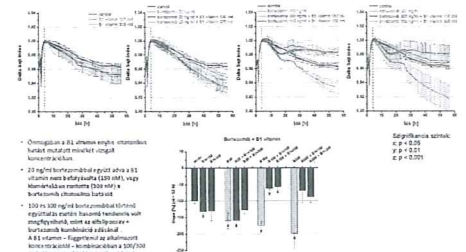


U266+ bortezomib + alfa liponsav

Adhézió



Toxicitás



Következtetések:

Eredményeink arra utalnak, hogy bortezomib és alfa-liponsav, illetve bortezomib és tiamin együttes adása kerülendő, ugyanakkor bortezomib kezelés szünetében a megelőző, ill. kezelő céllal adott alfa liponsav, tiamin *in vitro* adataink tükrében nem rontja a terápia hatékonyságát