

Új irány a tumorok kemoterápiájában

A sejt fehérjefeldolgozó rendszere

A fehérjék és a nukleinsavak lebontását végző sejtszervecskék az elmúlt években a figyelem előterébe kerültek, mert egyre több kórképről derült ki, hogy kialakulásukban közreműködnek. Speciális gátlásuk már ma is lehetséges, és több betegség terápiájában eredményes.

Sejtenként harmincezer fehérjefeldolgozó részecske, azaz proteaszóma bontja le speciális, széles spektrumú proteázai révén a károsodott vagy feleslegessé vált rövid felezési idejű proteín-láncokat. A hosszú élettartamú, leginkább extracelluláris eredetű fehérjék lebontásáért a jóval korábban megismert lizoszómák a felelősek.

Az a feltételezés, hogy a lizoszómákon kívül más fehérjebontó mechanizmusoknak is kell lenniük a sejtekben, már 1977-ben megszületett. Ekkor fedezte fel *Alfred Goldberg*, hogy a retikulocitákban is folyik proteínbontás, holott ezeknek az éretlen vörösvérsejt-előalakoknak nincsenek lizoszómáik. 2004-ben a proteaszómális fehérjebontás mechanizmusainak feltárásáért kapott Nobel díjat két társával a karcagi születésű *Avram Hersko*.

Mielőtt lebontaná, a szervezet a hő sokk-fehérjék (HSP) segítségével megpróbálja helyreállítani a sérült fehérjék szerkezetét. A HSP-k és a proteaszómák hasonló szerkezete arra utal, hogy az evolúció során valószínűleg közös ősből jöttek létre.

A proteinek továbbalakítása nem csak lebontás lehet. A proteaszómákban jön létre számos

fehérje, például a transzkripció faktorok, így a citokinek expresszióját szabályozó NF-kappa-B aktív formája is, valamint itt hasíthatódnak le a patogének fehérjéiről az immunreakciót kiváltó antigén-peptidek. A proteaszómák részt vesznek a sejtciklus és az apoptózis szabályozásában, többek között az egyik legrövidebb élettartamú intracelluláris fehérje-csoport, a mitózist irányító ciklinek lebontása révén.

Proteaszóma-gátlás

Normálistól eltérő a proteaszómák működése gyulladásos és autoimmun betegségekben (pszoriázis, szisztémás lupusz, reumatoid artritisz), neurodegeneratív kórpekben, prionbetegségekben, autizmusban, egyes myopathiákban és malignómákban. Tumoros sejtekben a proteaszómák túlműködnek, fokozott mértékben bontják le az apoptózist serkentő fehérjéket, ezzel segítik a rákos sejtek túlélését; a proteaszómák gátlása új irányt jelent a tumorok kemoterápiájában.

Jelenleg olyan gyógyszerek kifejlesztésével kísérleteznek, amelyek csak a proteaszóma sze-

métfeldolgozó működését gátolják, és érintetlenül hagyják a többi funkciót. Mivel a sejt ubiquitin-molekula hozzákapcsolásával jelzi, hogy az adott fehérjét le kell bontani, elképzelhető, hogy az ubiquitinálásban részt vevő fehérjék blokkolása biztosítja majd ezt a szelektivitást (azokat a fehérjéket, amelyek poszttranszlációs átalakítás végett kerülnek a proteaszóma-ba, nem jelöli ubiquitin). A proteaszómák gátlása a jövőben segíthet a transzplantált szervek kilökődésének elkerülésében is.

A proteaszómák természetben előforduló specifikus inhibitora a sörélesztőből izolált laktaciszтин; a gyógyításban egyelőre egyetlen proteaszóma-gátló vegyü-

letet használnak, ami nagy specificitással hat a (mieloid) tumoros sejtekre, és kevésbé károsítja a szervezet többi osztódó sejtjét. A proteaszóma-gátlás ráadásul fokozza a tumoros sejtek érzékenységét a standard kemoterápiás szerek és a sugárterápia iránt, és e mechanizmussal szemben a rákos sejtek nem alakítanak ki rezisztenciát, így a proteaszóma-gátlás betegségrecidiva esetén újra bevethető.

Mindenütt jelenvaló

A proteaszóma a központi pórus körül elhelyezkedő fehérjegyűrűkből épül fel, a külső gyűrű feladata felismerni és a pórusba irányítani az ubiquitinnel jelölt fehérjéket. Az ubiquitin maga is fehérje, 76 aminosavból álló lánc nagyon konzervatív, ez az a protein, amely az evolúció során az összes fehérje közül a legkevésbé változáson ment át. Az összes eukarióta sejtben előfordul, innen származik elnevezése: mindenütt jelenvaló. A proteaszóma többi gyűrűje a pórusba bekerült fehérjéket tekeri le és felaprítja az aminosavláncokat – kivéve a glicin-alanin ismétlődéseket. Ezeket a proteaszóma ismeretlen okból nem tudja feldarabolni; az Epstein-Barr vírus például termel olyan fehérjéket, amelyekben sokszor ismétlődik ez az aminosav-pár, ezzel az antigén-prezentációt megakadályozva gátolja a szervezet immunvédekezését. A prionfehérjék szintén gátolják a proteaszóma-működést.

A Humán Genom Projekt eredményei alapján feltételezhető, hogy génjeink jelentős része, mintegy 8 százaléka vírusoktól származik. Elképzelhető, hogy a proteaszóma egyik szabályozó fehérjeje, a napjainkban részletesen leírt gankyrin is ilyen virális eredettel rendelkezik; az anti-apoptotikus hatású gankyrin egyben onkoprotein is, overexpressziója jellemző például a hepatocelluláris karcinóma sejtjeire.

A ribonukleinsavak lebontását is végző exoszómák működése még nem ismert annyira, mint a proteaszómáké, annyit azonban már tudunk, hogy a bennük lévő exonukleázok egyenként hasítják le a nukleinsavakat a láncvégről, ellentétben az endonukleázokkal, amelyek a polinukleotid-lánc egy adott helyén bontják a foszfodiészter-kötéseket. Bizonyos autoimmun betegségekben (pl. polimyositis-scleroderma overlap szindróma) az exoszóma fehérjei ellen termelődik antitest, és a fluorouracil, ami a szolid tumorok kezelésében az egyik leghatékonyabb szer, az exoszóma-működést gátolja.

Energiakorlátozó mimetikus anyagok

Új mechanizmusú rákellenes szer

A tumoros sejtek gyors szaporodásával az érzékdződés gyakran nem tud lépést tartani, így a sejtek nem jutnak elegendő oxigénhez. Ilyenkor anyagcseréjük megváltozik: a szükséges energiát olyan eljárással termelik, amely kevés oxigént, de sok cukrot igényel. Az Ohio State University és a Richard J. Solove Research Institute kutatói olyan kísérleti szert fejlesztettek ki, amely megfosztja a ráksejteket cukorellátásuktól, s ezzel apoptózisa készíteti őket.

Az OSU-CG12-nek nevezett szer a rákellenes anyagok egy új csoportjának első példája, az energiakorlátozó mimetikus anyagoké; leírása nemrég jelent meg a *Journal of Biological Chemistry*-ben. A kutatás vezetője, *Ching-Shih Chen*, az orvosi kémia, a belgyógyászat és az urológia professzora elmondta: vizsgálatukkal igazolták, hogy az OSU-CG12 energiakorlátozás révén pusztítja el a ráksejteket. Ezt egyrészt azért tartja fontosnak, mert bebizonyoso-

dott, hogy lehetséges energiakorlátozó anyagokat előállítani, másrészt az ilyen szerek jó hatást fejthetnek ki más betegségekben, például metabolikus szindrómában, cukorbetegségben, kardiovaszkuláris betegségekben és elhízásban is.

Az energiakorlátozó szerek hasonló elváltozásokat hoznak létre a tumoros sejtekben, mint legfőbb energiaforrásuknak, a cukornak a hiánya. Chen és munkatársai a ciglitazon nevű gyógyszerből indultak ki, ame-

lyet mások korábban a 2-es típusú diabétesz kezelésére fejlesztettek ki, de laboratóriumi vizsgálatok szerint kismértékű rákellenes hatással is rendelkezik. A ciglitazon antidiabetikus hatását a PPAR-gamma nevű fehérje génje és több más gén aktiválása útján fejti ki, és korábban azt gondolták, ugyanez a mechanizmus felelős a rákellenes hatásért is. Az új kutatás azonban kimutatta, hogy ez az aktivitás más módon, az energiakorlátozás révén érvényesül.

A rákellenes hatás erősítése céljából a kutatók megváltoztatták a ciglitazonmolekula szerkezetét, így hozták létre az OSU-CG12-t. Prosztata- és emlőrák-sejtvonalakat alkalmazva kimutatták, hogy az új szer tízszer olyan hatékonyan pusztítja el a ráksejteket, mint a ciglitazon vagy a reszveratrol

(többek között a szőlőben és a vörösborsban található, szintén energiakorlátozó hatásmechanizmusú tumorellenes molekula). Kimutatták azt is, hogy az OSU-CG12 egyrészt megakadályozza, hogy a cukor bejusson a ráksejtekbe, másrészt a cukor lebontását is blokkolja. Az energiahányos állapot következtében a ráksejtek önmagukat kezdik emészteni (autofágia), ami más biokémiai folyamatokkal együtt apoptózisukhoz vezet.

Chen és munkatársai most tovább akarják módosítani az OSU-CG12-t, hogy még hatásosabb legyen, emellett azt tervezik, hogy más betegségekben – kardiovaszkuláris elváltozásokban és Alzheimer-kórban – is kipróbálják a szert.

