

DAGANATOS BETEGSÉGEK TERÁPIA- REZISZTENCIÁJA

A daganatos betegségek kezelésére használt gyógyszerekkel kapcsolatban komoly problémát jelent, hogy idővel már kevésbé képesek kifejteni hatásukat, vagy egyenesen hatástalanná válnak. Ez azzal magyarázható, hogy a rákos sejtek a szervezet természetes védekező mechanizmusait használva próbálnak védekezni a különböző kezelésekk ellen. Ennek fontos eszköze az úgynevezett ABC-transzporterek fokozottabb termelődése.

Az ABC-transzporterek már a baktériumoktól kezdve megtalálhatók az élővilágban, és többnyire a sejtek természetes méregtelenítói: vélhetően a sejtmembránból kötik meg szubsztrátjukat, és onnan pumpálják ki azokat ATP hidrolízise mellett. Ennek következménye, hogy annak az anyagnak, amit kijuttatnak a sejtől, sokszor arra sincs ideje, hogy bejusson a citoplazmába. Számos típusa ismert ezeknek a transzportereknek, amelyek más-más molekulákat szállítanak, ezért is lehetséges, hogy olyan sokféle gyógyszerre alakulhat ki rezisztencia.

Jelentős esély van arra, hogy egy olyan sejt is legyen a daganatban, ami az adott

gyógyszert szállító transzportert túlermeli, és ezáltal rezisztens a kezelésre. Mivel korlátlanul osztódik, ezért elegendő lehet akár ez az egy sejt is ahhoz, hogy a tumorok rezisztenssé váljanak. Így könnyen tapasztalhatjuk, hogy az adott kemoterápiára betegünk egy idő után nem reagál, és a daganat sajnos tovább növekedik. Ekkor más gyógyszerekkel próbálkoznak, de ez sokszor ugyanezt a hatást eredményezi: az új kezelésre is rezisztencia léphet fel. Ennek oka lehet, hogy ismételtlen lejátszódik az előbbi folyamat, de az is előfordulhat, hogy az újonnan beadott szer is szubsztrátja annak a transzporternek, ami az előbbi rezisztenciát okozhatja.

Az ilyen esetekben multidrog-rezisztenciáról beszélünk.

Ennek a ténynek a felismerése a kutatókban felvetette a kérdést: hogy lehet az ABC-transzporterek okozta rezisztenciát csökkenteni vagy kiküszöbölni? Erre többféle válasz lehetséges, amelyeket „a három E” (azaz *Engage*, *Evade*, *Exploit*) elvével összegezhethetünk. Mindegyiknek előfeltétele, hogy tudjuk, melyik transzporter melyik molekulákat szállítja. Meg kell említenünk még azt is, hogy diagnosztikai eljárásokkal megállapíthatjuk, hogy a tumor milyen transzportereket termel túl, így tervezhető a kemoterápia, viszont ilyenkor sem lehe-



tünk biztosak abban, hogy nem alakul ki újabb rezisztencia.

Az *engage* alatt azt értjük, hogy a transzportert valamilyen gátlószerezrel hatástalanítjuk, így az adott gyógyszert, ami a szubsztrátja lenne, nem pumpálja ki a sejt. A kísérletek során bebizonyosodott, hogy ennek a módszernek számos esetben több volt a mellékhatása, mint a haszna: az ABC-transzportereknek ugyanis nagyon fontos szerepük van a vér-agy gátban és a kiválasztásban is, így akár idegsejtpusztulás is felléphet.

A másik lehetőség az *evade* (kikerülés). Ezt úgy érthetjük el, hogy a molekulát újratervezzük, és csoportjainak módosításával (ügyelve arra, hogy a funkciója jelentősen ne csökkenjen) megpróbáljuk elérni, hogy már ne ismerje fel a transzporter. Ez a módszer komoly vegyészeti munkát igényel, és inkább a nagy molekulakönyvtárral rendelkező gyógyszergyárak tudják végrehajtani. Emellett számítanunk kell arra is, hogy a módosított molekulát egy másik transzporter felismerheti szubsztrátként.

A harmadik lehetőség az *exploit* (kihasználás). Ennek alapja az a megfi-

gyelés, hogy bizonyos gyógyszerezes kezeléseket követően a sejtek nem lettek kevésbé érzékenyek egy másik típusú gyógyszerre, hanem egyenesen megnőtt az érzékenységük az előzőleg nem kezelt sejtekhez képest. Ez azzal az általános evolúciós elvvel magyarázható, hogy a rezisztencia kialakulásának ára van, így valamilyen módon a sejtek az egyik gyógyszer rezisztenciájáért egy másikra való nagyobb érzékenységgel fizetnek. Ezt több módon is kihasználhatjuk, így megelőzhetjük a rezisztencia kialakulását úgy, hogy együtt adjuk a kemoterápiás szerünkkel azt a gyógyszert, amitől a rezisztens sejtek nagyobb arányban pusztulnak el. Ha már kialakult a rezisztencia, akkor azt „vissza is fordíthatjuk”, hasonlóan az előző módszerhez.

Ez utóbbi lehetőség tűnik a legígéretesebbnek, viszont majdnem több kérdést vet fel, mint választ. Azóta bebizonyították, hogy azok a molekulák, amik az adott transzportert túltermelő sejteknél nagyobb citotoxicitást okoztak, nem gátlószerei az adott transz-

porternek. Így elvileg kiküszöböltük a gátlószerezes kezeléseknél fellépő mellékhatásokat, de mivel nem ismerjük a pontos mechanizmusokat, efelől még nem lehetünk bizonyosak. Előfordulhat, hogy továbbra is komoly hatással lehet a méregtelenítési folyamatokra. Viszont az is megeshet, hogy a módszer nem mutat komoly kockázatokat, és érdemesnek mutatkozik további kutatásra. Így arra is fény derülhet, vajon milyen hátrány származhat egy transzporter expressziójának növekedéséből.

Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy újabb lehetőségek merültek fel, amelyek legalább olyan ígéretesek és érdekesek, mint az eddigiek. Ha sikerül pozitív eredményeket elérni, akkor azok vélhetően nagy áttörést hozhatnak a tumoros betegségek gyógyításában.

KIRÁLY KINGA ZSÓFIA