

Dr. Papp István¹, Dr. Hollósi Ferenc², Dr. Szentesi Margit³

Terápiás ablakok keresése a tumorok kezelésében

A neovaszkularizáció befolyásolása a daganatellenes kezelésekben

Ismeretes, hogy a daganatok érhalozata jelentősen befolyásolja az onkoterápia eredményességét. A *Pietro M. Gullino* professzor laboratóriumában (National Cancer Institute) végzett vizsgálatok eredményei megerősítettek azokat a korábbi megfigyeléseket, hogy a szervezetbe juttatott rákellenes gyógyszerek nem dúsulnak fel kellő mértékben a tumorszövetekben. Ha pedig a tumorelles szer nem vagy alig éri el a daganatsejteket, akkor a tumor tovább élhet. Sőt bizonyos malignus sejtek a tumorról leválhatnak és távoli szövetekbe vándorolhatnak. A daganatok diszfunkcionális érhalozata nagyban felelős lehet azért, hogy a kezelések nehezen érik el a célszerveket. Emiatt aztán korán felvetődött az a gondolat, hogy az aberráns érhalozat „normalizálásával” a gyógyszerek majd jobban elérik a rákos sejteket. Az érhalozat javítása azonban nemcsak a tumorok terápiájában jöhet szóba, hanem számos más kórkép kialakulása illetve megelőzése esetében is nagy jelentőségű lehet, mint amilyen a diabetes, az ateroszklerózis, illetve a makula-degeneráció.

Kulcsszavak: neovaszkularizáció, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

PDGF = thrombocita eredetű növekedési faktor (Platelet Derived Growth Factor)

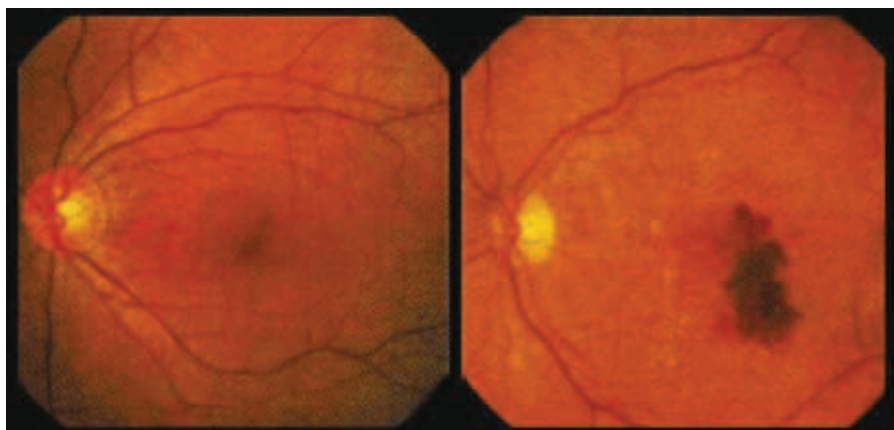
A daganatterápia egyik nagy problémája, hogy a tumorelles vegyületek alig vagy egyáltalán nem jutnak be a daganatokba. A szervek és szövetek érhalozata kiszámítható. Az erek szabályos módon mind kisebb és kisebb erekre osztódnak, majd végül kapillárisokra, amelynek eredményeként egy egyenletes és minden területet lefedő érhalozat jön létre. Ezen érhalozat egyenletes oxigén és tápanyag

ellátottságot biztosít a környező sejteknek. A normális anyagcserét végző sejtek a továbbiakban a proliferáció, differenciálódás vagy apoptózis útjára léphetnek.

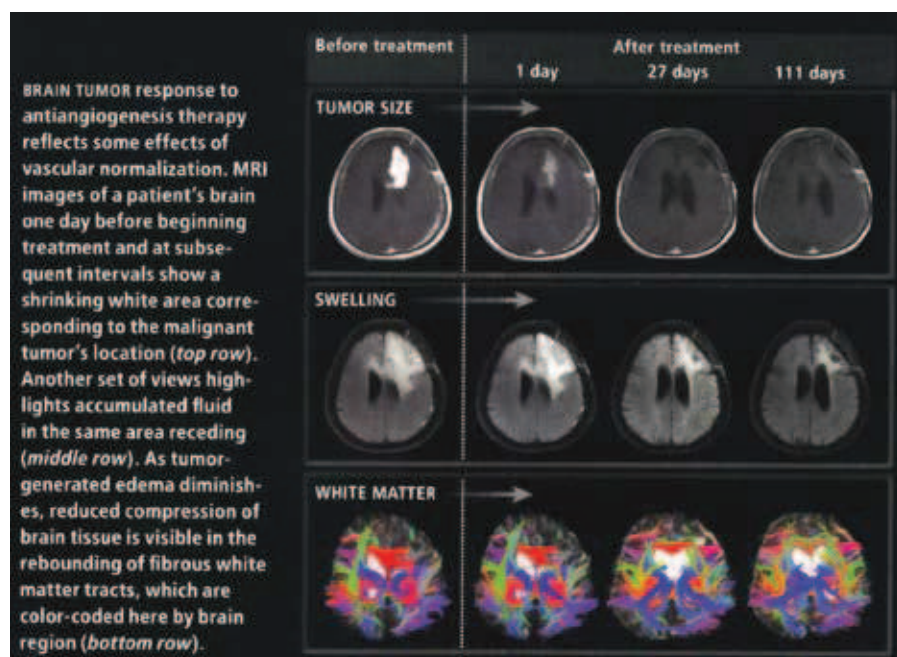
Neovaszkularizáció

A tumorokban olyan gének „kapcsolnak be”, amelyek egy új érhalozat (vaszkulátúra) kiépülését idézik elő. Ezek struktúrája azonban sokkal szabálytalanabb: a nagyobb erek random módon kapcsolódnak egymással és a

kisebb erekkel. A daganatnak lesznek olyan részei is, amelyekben egyáltalán nem található érhalozat. Ez az érrendszer nemcsak rendszertelen felépítésű, de struktúrájában és működésében is aberráns képet mutat. Egyes erekben fokozott áramlás figyelhető meg, míg másokban kifejezetten lassú az áramlás. Sőt olyan erek is vannak, amelyekben fordított irányú az áramlás. Az erek felépítése többnyire a vénákra jellemző szerkezetet mutatja. Az érrendszer fala olykor rendkívül elvékonyodott, máskor pedig olyannyira



Makuláris retina degeneráció (AMD)



Daganatszövet normalizálódása antiangiogenezis kezelés hatására

Dr. Papp István¹, Dr. Hollósi Ferenc²,
Dr. Szentesi Margit³

¹Százhalom Egészségügyi Központ,
Százhalombatta

²PRG Kft.

³Budai Irgalmasrendi Kórház,
Reumatológia Tanszék

megvastagodott, hogy a gyógyszerek nem tudnak áthatolni. A subendothelialis membrán azonban sokszor nem teljes, mert a tumorsejtek állandóan lebontják. Olyan erek és szinuszok is vannak, amelyeknek falát maguk a daganatsejtek képezik.

Ezek a rendellenességek jelentősen megnehezítik a tumorelles gyógyszerek bejuttatását a megfelelő szövetekbe. A tumoros szövetben a gyógyszerbehatolás és -lebomlás teljesen rendszertelen és egyenetlen. A daganatos erek pórusai elérhetik az 1-2 mikron nagyságot, ami azt jelenti, hogy százszor nagyobbak, mint az egészséges erek pórusai. Ennek az eredménye, hogy az ér lumenen belüli nyomása magasabb, mint a körülötte levő szöveteké; így a folyadék könnyen átpréselődhet a sejtek és szövetek közé az interstíciumba (leaky tumor), amely a tumoros szövetek duzzanatát idézi elő.

Mivel a tumorban nincsenek nyirokerek, a felgyülemlett folyadék (ödéma) csökkentése nehezített.

De addig is, míg a daganatos érben kialakult nyomásgradiens kiegyenlítődik az őt körülvevő szövetek közötti nyomással, a nagy mennyiségű intersticiális folyadék miatt a gyógyszerek nem érik el a daganatos sejteket.

Ez a folyamat az agydaganatoknál a legszembetűnőbb, ahol a tumoros szövet vízenyős duzzanatát a koponyacsont limitálja. Ez akár életveszélyes állapotot is előidézhet (beékelődés). Az új érhalózat megjelenése (neovaszkularizáció) és a folyamat fokozódása diagnosztikus értékű lehet. Retinoblasztoma esetén fokozott vaszkularizáció észlelhető a szivárványhártyában; méhnyakrákban kolposzkóppal felismerhető a fokozottabb érrajzolat; míg a csontban a fájdalom mellett áttétképzésre (csontmetasztázis) utalhat.

A tumorból kipréselt nagy mennyiségű folyadék azt is előidézheti, hogy tumor-generálta fehérjék, enzimek, és más hírvivő molekulák mellett maguk a tumorsejtek is bejuthatnak a vér- és nyirokkeringésbe. Ez lehet az egyik magyarázata a tumorsejtek idegen szövetekbe való szóródásának.

A tumorszövet kaotikus erezettségének és az erek veszélyes folyadékki-cserélődésének köszönhetően sajátos mikrokörnyezet (microenvironment) alakul ki a daganatban. Ennek legfontosabb jellemzője, hogy a sejtek oxigén-ellátása tökéletlenné válik. Hipoxiával (alacsony oxigénnyomással),

ödémával és magas savassággal kell számolni.

A hipoxia és savasság a tumorsejteket hajlamossá teszi arra, hogy rendszertelen ér- és nyomásviszonyaikat feladva – a jobb körülmények és a „szebb jövő” reményében elvándoroljanak. A tumorszövethez érkező immunsejtek, amelyeknek feladata lenne, hogy eltakarítsák a „megbomlott” sejteket – a savas és oxigén-szegény környezetben – nem tudnak megfelelően működni.

A szervezet védekező sejtjei csak oxigéndús és tápanyagokkal jól ellátott közegben tudnak megfelelően működni, akárcsak a ráksejtek elpusztítására a szervezetbe juttatott kemoterápiás molekulák. Mintha a rákos sejt direkt (?) olyan burkot képezne maga körül, amely „védelmet” biztosít számára...

A bekapcsolt onkogének, illetve kikapcsolt tumorszupresszor gének révén, valamint a telomerázok termelésének köszönhetően a tumor halhatatlanságra (immortalitás) tehet szert.

Fontos kérdés, hogy a tumor mikrokeringésének normalizálásával meggyógyíthatnánk-e a rákot? Rendbe tudnánk-e szedni a szöveteknek ezt a megbolydult belső környezetét? Elképzelhető volna, hogy a kaotikus állapot rendbetétele (hipoxia megszüntetése, savasság csökkentése, aberráns érrendszer normalizálása) már önmagában elégséges volna?

Molekuláris faktorok szerepe

A normál érképzésben szerepet játszó vaszkuláris endoteliális faktor (VEGF) kulcsszerepet játszik az egyensúlyi állapotok fenttartásában. Amikor a Harvard Egyetem kutatója *Harold Dvorak* felfedezte a VEGF-et, először még *vaszkuláris permeabilitási faktornak* nevezte, hiszen ez az endoteliális sejtek proliferációjában játszik szerepet az érrendszer belső sejtfelszíneinek kialakítása révén. Nagy mennyiségben adva növeli az erek átteresztőképességét. Egészséges érpályákban a VEGF aktivitását más, az angiogenezisben szerepet játszó további molekulák szabályozzák. Ilyen például a trombospondin, amelynek elsődleges feladata az, hogy gátolja az erek növekedését.

Az érrendszer növekedése a növekedési faktorok (growth factors: VEGF, bFGF, TGF β , PDGF, TNF α , IFN γ) és gátlási faktorok (inhibitors: trombospondin, angiostatin) befolyása alatt

áll. Olyan esetben, ha új erekre van szükség, akkor a növekedési faktorok termelése van túlsúlyban; az inhibitorok képződése pedig gátlás alá kerül (trombospondin termelése jelentősen csökkent szintet mutat a tumoros szövetekben).¹

A tumoros szöveteket azonban „egyensúlytalanság” jellemzi: az érrendszer túlzottan és rendszertelenül növekszik, amely elsősorban a VEGF fokozott termelődésének tulajdonítható. A VEGF gátlása megakadályozhatja ezt a folyamatot, amely így a daganat érellátásának normalizálódásához vezethet.

A tumorok képesek arra is, hogy az ellenőrző folyamatokat kikerüljék.

A sorozatos sejtosztódás során géneket, sőt kromoszómákat is elveszíthetnek (pl. Burkitt-limfómában), de olyan géneket is bekapcsolhatnak, amelyek „alvó” kategóriába sorolhatók. Az érújdonképzéshez (neoangiogenezis) fibroblaszt növekedési faktorokat (basicFGF, Fibroblast Growth Factor) termelhetnek, amelyek hatása hasonló a VEGF-hez.

Lépések a VEGF ellen

1995-ben már kifejlesztettek olyan antitestszerű gyógyszereket, amelyeknek szerepe a VEGF kikapcsolása (neutralizálása). Ezek a VEGF-inhibitorok a VEGF termelődést, vagy annak endoteliális sejtekhez való kapcsolódását akadályozzák. Mintegy „időt hagyva” az érrendszernek lehetőséget kínál arra, hogy normalizálódjon és mind jobban hasonlítson az egészséges szövetek érrendszerére. Már a folyamat elején olyan erek jönnek létre, amelyek kevésbé átteresztőek, kevésbé kitágultak, és kevésbé kanyargósak.

Az angiogenezis-gátlás hatására a tumorok működése megváltozik: csökken bennük az intersticiális folyadék mennyisége, oxigénellátottságuk és anyagcseréjük fokozódik, továbbá a gyógyszer-molekulák felszívódása is javul. 1990-től a sikeres állatkísérleteknek köszönhetően elkezdődtek a humán kísérletek is. Azzal az örökös félelemmel fogtak neki a kísérleteknek, hogy az *in vitro* eredmények vajon „áttehetőek-e” az *in vivo* viszonyok közé. Ezekre az évekre tehető azoknak az angiogenezis-gátló gyógyszereknek a kifejlesztése is, amelyek a tumoros érrendszert akarták elpusztítani. Eddig mindent az 1971-es Harvard Egyetemen kidolgozott *Judah Folkman* elméletre alapoztak: ha a tumor

érrendszerét elpusztítjuk, akkor a tumor is „éhen hal”.²

Az említett gyógyszert (bevacizumab, Avastin néven)³ az FDA 2004-ben engedélyezte. Ez egy VEGF-neutralizáló antitest, amelyet az angiogenezis gátlására fejlesztettek ki. A laboratóriumi és klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a gyógyszer jelentősen csökkenti az erek számát mind az állati, mind az emberi tumorszövetekben. A szokványos kemoterápiával együttadva jelentősen javította a vastagbélrákos betegek túlélését.

Itt azonban felmerülhet egy ellentmondás az olvasó számára: ha egy az érrendszert destruáló gyógyszert adunk a betegnek – mely megnehezíti a kemoterápiás szerek bejutását a tumorba –, akkor hogyan lehetséges, hogy azt a tumorgátló szerrel együttadva hatékony? A gyakorlat azt mutatta, hogy a VEGF gátlása (mely 30-50%-kal csökkentette a tumor vérrellátását) érzékenyebbé tette a tumorokat a kemoterápia számára, mely elsősorban az osztódó sejteket vette célba. A VEGF-inhibitorok bár gátolták a tumorok vaszkulogenezisét, egyben javították annak státusát: a tumor érrendszere és anyagcsereje kevésbé válik abnormálissá, és a kemoterápiás szerek is jobban eljutnak a célsejtekhez.

A helyzet bizonyos mértékű „normalizálódásáról” van tehát szó. A felpergett érrendszer gátlódik és az élettani folyamatok normalizálódnak. Ennek révén az immunsejtek is, és a gyógyszerek is jobban eljutnak a nehezen megközelíthető tumoros szövetekbe.

Mégis mi lehet az oka, hogy az anti-angiogenezis terápia nem 100%-ban sikeres? Ennek vélhetőleg az az oka, hogy a tumor a teljes pillanatnyi neovaszkularizációját el tudja pusztítani és az új ágakat tud képezni és a tumorba történő penetrációt más módszerekkel is akadályozhatja. A VEGF kikapcsolása után más, hasonló hatású faktorokat termelhet, mint például a fibroblaszt-növekedési faktort (bFGF). Az angiogenezist gátló gyógyszerekkel szemben rezisztencia léphet fel.⁴

A klinikai gyakorlatban azonban tudnunk kellene, hogy az antiangiogén terápia mikor válik annyira hatékonyá, hogy a kemo- vagy radio-terápiás eljárások már elkezdhetőek? Nevezhetnénk ezt egy „normalizációs ablaknak” is; azt a pillanatot kellene megragadni, amikor be lehet lépni

az ablakon és elkezdhető a kemo- és radioterápia. Kétségtelen, hogy ennek az időszaknak a meghatározásában, és a terápiás kombinációk összeállításában nagy segítségre lennének azok a biomarkerek, amelyek információt adnak a tumor anyagcsere-állapotáról. A tumor növekedését illetve méretének csökkenését számos protein megjelenése jelzi a vérben és/vagy a vizeletben, amelyek vizsgálata szintén diagnosztikus értékű lehet.

Következtetések

Az angiogenezis-gátló gyógyszereket tehát azért adjuk, hogy normalizáljuk az érrendszert, és más beavatkozások sikerességét növeljük. Ez egy lehetőséget kínál arra, hogy a tumorokat több oldalról is megtámadjuk. Felderítetlen terápiás területet képeznek azok a betegségek, amelyekben az érrendszer feljavítása elsődleges terápiás célpont: az említett makula-dege-

neráció, vagy az ateroszklerózishoz kapcsolódó betegségek hosszú sora.

30 évvel ezelőtt csak azt észleltük, hogy a tumorszövetekben az érrendszer rendkívül kanyargós, szabálytalan, rosszul strukturált. Későbbiekben betekintést nyertünk a kiegyensúlyozatlan génállományra, kariogramra; tumorszupresszor és onkogén mechanizmusokba, növekedési és gátló faktorokra.

A jelenlegi orvosi biokémia egyik csúcsteljesítménye a vaszkuláris faktorok szerepének tisztázása, és működésük terápiás célú befolyásolása.

Irodalomjegyzék:

1. Kopper L.: *Az onkológia alapjai*. Medicina Könyvkiadó, 1997.
2. Jain RK, Peter Carmeliet: *Vessels of Death or Life*. Scientific American, Dec 2001.
3. Katzung BG: *Basic and Clinical Pharmacology*. 10th Edition, McGraw-Hill, 2007.
4. Jain RK: *Taming vessels to treat cancer*. Scientific American, Jan 2008.