

11. ÉVFOLYAM 1. KÜLÖNSZÁM



KÜLÖNLENYOMAT, 2001. FEBRUÁR

---

# LEGE ARTIS MEDICINÆ

ÚJ MAGYAR ORVOSI HÍRMONDÓ

---

ALAPÍTVÁ 1990-BEN A MAGYAR ORVOSLÁS TUDOMÁNYOS ÉS MŰVÉSZI SZÍNVONALÁNAK EMELÉSÉRE,  
A NEMZET EGÉSZSÉGI ÁLLAPOTÁNAK JOBBÍTÁSÁRA.

Az Avemar-kutatások összefoglalói

A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság  
I. Kongresszusán elhangzott előadások alapján

# Az Avemar-kutatások összefoglalói

A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság  
I. Kongresszusán elhangzott  
előadások alapján

2000. november 10–11.

## Az Avemar-kutatások összefoglalói

Az Avemar-kezelés apoptózist indukál, és a sejtfelszíni MHC I-fehérjék mennyiségének csökkenését okozza tumoros fehérvérsejteken

Fajka-Boja R. \*, Hidvégi M. \*\*, Ion G. \*, Székely Szűcs K. \*, Demydenko D. \*, Monostori É. \*

\*Limfocita Szignáltranszdukciós Laboratórium, Szegedi Biológiai Központ, MTA, Szeged

\*\*Műszaki Egyetem,

Biokémiai és Élelmiszeripari Tanszék, Budapest

A magyar kutatók által kifejlesztett, benzokinontartalomra standardizált, fermentált búzacsírákivonat (márkanév: Avemar) in vivo gátolja a tumornövekedést és a metasztázis kialakulását. A szerzők az Avemar sejtbiológiai és molekuláris hatásmechanizmusát vizsgálták tumorsejteken. Emberi tumoros lymphocyták Avemar-kezelése a fő hisztokompatibilitási komplex I. osztályába tartozó molekulák (MHC-I) mennyiségének csökkenését okozta. Az Avemar indukálta apoptózist a sejtek DNS-tartalmának csökkenésével, illetve a korai apoptotikus markernek, a foszfatidil-szerinnek a membrán külső felületére történő átrendeződésével követték nyomon. Az Avemar egészséges perifériás lymphocytákon nem stimulált apoptózist, és az MHC I-molekulák mennyisége is kevésbé csökkent, mint a tumoros sejteken. Korai biokémiai események előzték meg a késői sejtválaszokat: specifikus intracelluláris fehérjék dóziszfüggő tirozinfoszforilációja és az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -koncentráció növekedése (az extracelluláris térből beáramló  $Ca^{2+}$  révén).

A szerzők eredményeikből azt a következtetést vonták le, hogy az Avemar hatására csökken a tumorsejtek MHC I-expressziója, és feltételezésük szerint ezzel párhuzamosan fokozódik a daganatsejtek érzékenysége a természetes ölsejtek aktivitásával szemben. Emellett az Avemar a tumorsejtek programozott halálát, apoptózist indukál. Mind az MHC-fehérjék expressziójának csökkenését, mind az apoptózist megelőzi és szabályozza az intracelluláris fehérjék foszforilációs állapotának változása és az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -szint emelkedése.

Az Avemar hatása a myeloid sejtekben a gyulladáskeltő citokinek termelésére és a Ras onkogén által szabályozott sejtaktiválódásra

Kiss-Tóth E. \*, Qvarnstrom E. \*, Dower SK. \*, Hidvégi M. \*\*, Duda E. \*\*\*, Nagy T. \*\*\*

\*Functional Genomics Group,

Division of Genomic Medicine,

University of Sheffield, Royal Hallamshire Hospital, M floor, Sheffield S10 2JF, United Kingdom

\*\*Műszaki Egyetem,

Biokémiai és Élelmiszer Technológiai Tanszék, Budapest

\*\*\*MTA SZBK Biokémiai Intézet, Szeged

Kísérletes megfigyelések szerint a búzacsírából fermentált benzokinont tartalmazó készítmény, az Avemar befolyásolni képes a macrophagok lipopoliszacharid (LPS, endotoxin) és/vagy forbolészterek (például PMA) által kiváltott aktiválódását. Az Avemar, LPS-sel vagy PMA-val együtt adva, fokozza a myeloid sejtek aktiválódását, gyulladáskeltő citokinek felszabadulását eredményezve. Az Avemar hatása 300 mg/ml szintig koncentrációfüggő. 500 mg/ml felett alkalmazva az Avemar gátolja az aktiválódott myeloid sejtek proliferációját, illetve túlélését. Feltehetőleg a macrophagok sem képesek tolerálni a saját maguk által termelt toxikus anyagok magas koncentrációját.

Avemar hatására a kapillárisok microvascularis endothelsejtjeinek felületén az ICAM-1 sejtadhaesiós molekula expressziója figyelhető meg; ha az Avemart TNF-fel együtt adják, ez tovább fokozódik, ugyanakkor a készítmény nem váltja ki a másik sejtadhaesiós fehérje, a VCAM-1 termelődését, és nem befolyásolja a TNF által kiváltott indukció mértékét sem.

Az Avemar jelátviteli folyamatokra gyakorolt hatását a modellrendszerként használt HeLa-sejteken vizsgálták, transzkripciósfaktor-függő riporterek aktiválódása révén. Az Avemar koncentrációtól függő mértékben fokozta a stresszkinázok működését, ami az AP-1 és az NF $\kappa$ B transzkripciósfaktorok aktiválódását eredményezte. Ezzel ellentétben, a proteinkináz A- (PKA-) függő jelátviteli folyamatokat az Avemar nem befolyásolta.

Az MSC-vel végzett kiegészítő immunmoduláció középtávú eredménye a colorectalis carcinoma és áttéteinek sebészi kezelésében

Jakab F. \*, Mayer Á. \*\*, Hoffman A. \*\*\*, Hidvégi M. \*\*\*

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki Utcai Kórház,

\*Sebészeti-Érsebészeti Osztály,

\*\*Onkoradiológiai Osztály,

\*\*\*Biomedicina Rt.

Bevezetés: Az MSC (kódjelölés) újonnan felfedezett, gyógyító hatását illetően jelenleg kiértékelés alatt

álló szupportív készítmény a rosszindulatú daganatos betegekben szenvedők számára. A laboratóriumi és az állatkísérletes vizsgálatok az MSC széles skálájú immunmoduláló hatására utaltak, az immunrendszer helyreállítására irányuló és áttétképzést gátló hatása mellett. Korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy az MSC ezen hatásai a sejtproliferáció és -adhaesio gátlásán, az apoptózis fokozásán, valamint az antioxidatív képesség növelésén alapultak. Jelen, folyamatban lévő vizsgálatok arra is utalnak, hogy az MSC részlegesen (átlagosan 50%-kal) csökkenti a daganatsejt glukóz-metabolizmusát, a szénhidrát-metabolizmust a pentóz ciklus irányába tolva. A szerzők rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedőkön végzik az MSC klinikai értékelését.

**Célkitűzések:** A szerzők a colonreszekcióval, valamint májmetasztázis esetén mono-, illetve multisegmentectomiával kezelt, előrehaladott colorectalis carcinómában szenvedő betegeknél elemzik a posztoperatív szakban, orálisan adott MSC hatását a betegség progressziójára, illetve a túlélésre. Elemzik az MSC mellékhatásait.

**Betegek és módszer:** A betegeket véletlen besorolással osztották az MSC-t kapók, illetve nem kapók csoportjára. Mindkét csoportba bevontak tíz, májreszekción átesett beteget is. Az utánkövetés során (1, 4, 8, 12 és 24 hónap múlva) laboratóriumi, ultrahang-, s szükség esetén egyéb specifikus (CT, MR, FNAB, szcintigráfia, second look műtét, staging laparotomia és reszekció) vizsgálatokat végeztek. A progresszió felmérésére előre meghatározott klinikai pontrendszert alkalmaztak. A statisztikai értékelést  $\chi^2$ -teszt, F-próba, korrelációs koefficiens segítségével végezték. Az utánkövetési idő  $18 \pm 4$  hónap volt a tanulmányban.

**Eredmények:** Az átlagos TNM az MSC-ben részesülőknél előrehaladottabb, mint a kontrollcsoportnál. Az MSC-t kapó csoportban (a kontrollal összehasonlítva) a progresszió, a diagnózistól és a beteg vizsgálatba vonásától számított túlélési idő szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult, a metasztázisképződést pedig kisebb fokúnak találták. Az MSC nagy valószínűség szerint semmilyen gátló hatást nem fejtett ki a lokális recidívák keletkezésére. Mellékhatást nem észleltek.

**Következtetések:** Ebből a középtávú, kohorsz tanulmányból az derül ki, hogy az MSC gátló hatású a metasztázisképzésre, azonban a pontos hatásmechanizmus még meghatározandó. Hosszabbodó túlélés és lassú progresszió várható a palliatív immunmodulátor MSC adagolásával az előrehaladott colorectalis tumoroknál. Ez a kiegészítő terápia a jövőben a szervtakarókos reszekciók kivitelezésében is segítséget nyújthat.

**Korai tapasztalatok fej-nyaki tumoros betegek Avemarral végzett kiegészítő kezeléséről**

Ribári O.\*, Almay K.\*, Hoffmann A.\*\*,  
Hidvégi M.\*\*\*

\*Országos Fül-Orr-Gégészeti Intézet, Budapest

\*\*Biomedicina Rt., Budapest

\*\*\**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Biokémiai és Élelmiszertechnológiai Tanszék, Budapest*

A szerzők klinikájukon egy éve alkalmazzák az Avemart rosszindulatú fej-nyaki daganatban szenvedő betegek kezelésében. A készítményt az ismert terápiás lehetőségek (műtét, sugárkezelés, kemoterápia) mellett adják.

Betegeik döntő többsége gége-, illetve garattumorban szenved. Hozzájuk képest kis számban kezeltek csont-, nyálmirigy-, illetve egyéb lágyszövetes daganatos betegeket. A szövettani diagnózis az esetek 80%-ában laphámák.

Az Avemart legtöbbször műtét után, tumormentes betegeknek kezdték adni. Kisebbszámban olyan betegeknél is alkalmazták, akiknél műtét nem jöhetett szóba, ilyenkor a sugárkezelést egészítették ki vele. 1999. január óta 50 beteg kezelését kezdték el.

A daganat méretét, esetleges kiújulását, illetve az áttétek megjelenését, növekedésük ütemét képalkotó eljárásokkal (ultrahang, CT, MR) követték nyomon. Ezenkívül vizsgálták a betegek általános állapotát (étvágy, testsúly, laboratóriumi értékek). Betegségük szubjektív megítélését, vagyis az életminőségükről alkotott véleményüket kérdőívvel regisztrálták.

Az Avemart rendszeresen szedő tumoros betegek étvágya javult, a cachecticussá vált betegek testtömege rövid idő alatt 2-5 kg-mal nőtt. Általános állapotuk, erőnlétük saját elmondásuk alapján javult a készítmény szedését követően. Kellemetlen vagy káros mellékhatást nem tapasztaltak. Azok közül, akik a műtétet követően kezdték szedni az Avemart, sokan jelenleg is tumor- és áttétmentesek. Közülük többen a műtét után sugárkezelésben is részesültek.

Négy, igen előrehaladott áttétes daganatos betegnek is adtak Avemart, közülük két beteg állapota az eltelt egy év alatt nem romlott, a tumor, illetve az áttét mérete változatlan maradt, a betegek állapota stabil, más kezelést nem alkalmaztak náluk.

A szerzők külön kiemelik hat, rosszindulatú nyálmirigydaganatos betegük esetét. Nekik a műtétet, illetve besugárzást követően kezdtek Avemart adni. Öt beteg CT-vel igazoltan tumor- és áttétmentes. A hatodik beteg előrehaladott nyálmirigy-tumora már nyaki áttétet adott, a beteg műtéten és teljes dózisu sugárkezelésen esett át. Hathetente citosztatikus kezelést alkalmaztak, emellett kezdte el szedni az Avemart. Azóta a primer daganat és az áttét mérete változatlan, fél éve nem kapott újabb citosztatikus kezelést. Az ő testtömege 5 kg-mal nőtt.

A szerzők hangsúlyozzák, hogy az Avemart alkalmazásával szerzett tapasztalataikat egyelőre klinikai megfigyelésnek tekintik. Ennek alapján az említett terápiás lehetőségek mellett hasznosnak tartják az Avemart kiegészítő alkalmazását a fej-nyaki daganatos betegek gyógyításában.



1. táblázat. Az Avemar kemopreventív hatásának vizsgálata patkányok azoximetánnal indukált vastagbél-daganata esetén

Kezelés (állatszám)	Vastagbél-tumoros állatok száma	Átlagos tumorszám állatonként (átlag ± SEM)	Átlagos tumorrátmérő, mm (átlag ± SEM)	Megjegyzés
Vízkontroll (10)	0	0	0	–
Avemar (9)	0	0	0	–
Azoximetán (47)	39 (83%)	2,13±0,21	2,21±0,12	1 vékonybél-tumor, 1 vesetumor
Avemar + azoximetán (29)	13 (44,8%)*	1,3±0,17**	2,35±0,25***	–

\*  $p < 0,001$  ( $\chi^2$ -próba); \*\*  $p < 0,004$  (Student-t-próba); \*\*\* nem szignifikáns

### Avemar-kezelés hatása subletalisán besugárzott vagy ciklofoszfamiddal kezelt egerek leukocyt-, thrombocyt- és reticulocytaregenerációjára

Gidáli Júlia\*, Hidvégi Máté\*\*, Fehér Imre\*, Lapis Károly\*\*\*

\*Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest,

\*\*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Biokémiai és Élelmiszertechnológiai Tanszék, Budapest,

\*\*\*Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Rákkutató Intézet, Budapest

A szerzők Avemar (búzacsíra-kivonat) hatását vizsgálták subletalisán (3,5 Gy) besugárzott vagy 200 mg/ttkg ciklofoszfamiddal kezelt BDF1 egereken. A per os adott 3,0 G/ttkg Avemar ismételt adása után a kezelt normál egerek leukocytaszáma kissé emelkedett, a thrombocytaszám nem változott. Az ismételt vérvételek miatt a reticulocytaszám szignifikánsan növekedett az Avemarral kezelt egereken.

Az Avemarral kezelt besugárzott egereken nem tapasztaltak jelentős különbséget a leukocytaszám regenerációjában a besugárzott, de nem kezelt kontrollhoz képest. A thrombocytaszám regenerációja a kezelt csoportban szignifikáns emelkedést mutatott a nem kezelt csoporthoz képest a 7. posztirradiációs napon, 21 nappal a sugárexpozíció után már megközelítette a kontrollszintet. A ciklofoszfamiddal kezelt egereken hasonló regenerációs kinetikát tapasztaltak: a leukocytaszám hét nappal a ciklofosz-

famidkezelés után mind az Avemarral kezelt, mind a nem kezelt csoportban elérte a normális értéket. A thrombocytaszám regenerációja az Avemarral kezelt csoportban gyorsabb regenerációt mutatott. A reticulocytaszám regenerációja az Avemarral kezelt, besugárzott csoportban a desztillált vízzel kezelt csoporthoz képest korábban indult. A regenerációs túlfutás (overshoot) a kezelt és kezeletlen csoportban hasonlóan bizonyult, de 21 nappal a sugárexpozíció után jelentősen magasabb értéket mutatott az Avemarral kezelt egereken.

### Az Avemar kemopreventív hatású az azoximetánnal indukált vastagbél-daganat esetén, patkányoknál

Zalatnai A.\*, Hidvégi M.\*\*\*, Szende B.\*, Lapis K.\*

\*Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

\*\*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Biokémiai és Élelmiszertechnológiai Tanszék, Budapest

A szerzők az Avemar hatását vizsgálták a vastagbél-daganatok kialakulására, négyhetes, beltenyészett, F-344 hím patkányoknál. A vastagbél-daganatokat azoximetános kezeléssel idézték elő. A kísérletek nyolc hónapig tartottak. Az állatokat éterbódításban kivéztették, majd a mellüregi és a hasi szerveken teljes körű boncolást végeztek, a vastagbelet részletes makroszkópos és szövettani vizsgálatoknak vetették alá. Eredményeiket az 1. táblázatban foglalták össze.

Kiadja: Literatura Medica Kiadó  
 Felelős kiadó: Cserni Tímea ügyvezető igazgató  
 A szerkesztőség és a kiadó címe: 1027 Budapest, Frankel Leó u. 11.  
 Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603  
 Telefon: 316-4556, 316-4598, fax: 316-9600,  
 e-mail: litmed@elender.hu

Nyomdai munkálatok:

VESZPRÉMI NYOMDA RT.

Felelős vezető: Erdős András vezérigazgató