

# Az Avemar hatásmódja (2) – immunológiai hatások

TELEKES ANDRÁS DR., HIDVÉGI MÁTÉ DR.

*Biomedicina Rt., Budapest*

**BEVEZETÉS** Előző közleményünkben (1) összefoglaltuk az Avemar néven Magyarországon is forgalomban lévő erjesztett búzacsíra kivonat rákellenes hatásait bizonyító állatkísérletes és klinikai eredményeket. Az alábbiakban a készítmény immunológiai hatásait ismertetjük.

**IMMUNOLÓGIAI HATÁSOK** Az Avemar immunológiai hatásai többszörösek. Bőrszövetek átültetése után a leleőkődési idő jelentősen csökkent az Avemarral kezelt és csecsemőmirigyüktől megfosztott egerekben az ellenőrző (ugyancsak csecsemőmirigyüktől megfosztott) csoporthoz viszonyítva (2). Mivel a befogadó szervezetben az átültetett szövetrel szembeni válasza elsősorban a sejt immunválaszon alapul, ez az eredmény arra utal, hogy Avemar hatására a sejt immunválasz nagymértékben fokozódik. Ennek az adja a jelentőségét, hogy a szervezet természetes daganatellenes immunválasza ugyancsak a „sejtes” immunrendszer működésén alapul. Az elsődleges daganatellenes sejt immunválasz az NK (natural killer, természetes ölősejtek) működésének függvénye. Ezeknek a sejteknek a tevékenységét az MHC-I (main histocompatibility, fő hisztokompatibilitási) antigének csökkent szintje fokozza. Az MHC-I antigének sejtfelületén való jelenléte biztosítja az immunsejtek részére az adott sejt sajátként történő felismerését és elfogadását. Az MHC-I antigének minden sejtmaggal rendelkező sejt felületén megtalálhatók. Az MHC-I molekulagyüttes a sejten belül eredetű fehérjék peptid töredékeit is tartalmazza, amelyek az MHC-I alfa és béta mikroglobulin peptidláncok kapcsolódását és térszerkezetét biztosítják. Az MHC-peptid együttes felismerése az immunsejtek által az immunválasz alapvető mozzanata. Az Avemarral kezelt Jurkat T-sejtes és Raji Burkitt-limfóma sejtek felületén csökken az MHC-I molekulák kifejeződése, az előbbiekben 90%-kal, az utóbbiakban 69%-kal (3-5). Ez, a kezelés hatására bekövetkező jelentős mértékű MHC-I antigénszint csökkenés elősegíti a daganatsejtek NK-sejtek által történő elpusztítását.

*Levelezési cím:*

**Dr. med. habil. Hidvégi Máté**

Biomedicina Rt.

1137 Budapest, Szent István park 18.

Távbeszélő: (36 1) 266 1023 Távmasoló: (36 1) 266 1026

Villanyposta: hidvegi@biomedicina.com

A daganatellenes természetes immunválasz második legfontosabb „vonala” az egymagvú falósejtek (makrofágok) működésén alapul. Ezek a falósejtek minden szervben és szövetben előfordulnak. Fő feladatuk a sejtfalás (fagocitózis) és biológiailag hatásos molekulák (oxigén gyökök, citokinek) termelése. Az egymagvú falósejtek által termelt legfontosabb citokin, a daganatellenes védekezés fő közvetítője a TNF-a (tumornekrózis faktor alfa), amely helyi gyulladásokban és az összetapadási folyamatokban is alapvető szerepet játszik. A TNF-a mind közvetlen (apoptózis kiváltása, oxigén gyökök termelése), mind közvetett (daganatok érzékelésének gátlása, egyéb daganatellenes sejt válaszok fokozása) módon képes a daganatsejtek elpusztítani. Az Avemar, emberi THP-1 mieloid leukémia sejtvonalon, a lipopoliszaharid és forbol-mirisztin acetát együttes adásával ingerelt daganatsejtek TNF-a termelését mennyiségfüggő módon fokozta.

Az immunglobulinszerű ICAM-1 (intracelluláris adhéziós molekula, CD54) a sejtek közötti kapcsolódásban vesz részt, és szerepet játszik a fehérvérsejtek érpályából történő kivándorlásában. Az immunsejtek eljutása a gyulladás/daganat helyéhez alapvető része a hatékony immunválasznak. A TNF-a fokozza az ICAM-1 molekulák termelődését, elősegítve a limfociták „célközébe” jutását. Az Avemar önmagában is képes emelni az ICAM-1 molekulák szintjét, és ez a hatása szinergisztikus a TNF-a hasonló hatásával. Így az Avemar kettős módon (önmagában és az egymagvú falósejtek TNF-a termelésének növelésével) fokozza az ICAM-1 termelést, és így a daganatellenes fehérvérsejtek eljutását a daganat helyéhez (6-8).

A megfigyelt immunológiai hatások arra ösztönözték a kutatókat, hogy a daganatos immunválaszon túl egyes immunológiai modellekben is megvizsgálják az Avemar hatását. A patkányban kiváltható „adjuváns” ízületgyulladás az emberi reumás ízületgyulladás (reumathoid arthritis) egyik leggyakrabban alkalmazott kísérletes modellje. Ezen a modellen a 2 x 2,5 g/kg/nap adagolásban alkalmazott Avemar közel azonos hatékonyságot mutatott az indometacinnal és dexametazonnal (9-10). Ennek a rendkívüli gyulladásgátló hatásnak a folyamata még nem felderített, erre vonatkozóan további vizsgálatok vannak folyamatban. Figyelembe véve azt a tényt, hogy az Avemarnak a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy szteroidokkal összehasonlítva nincs mellékhatása, az Avemar ígéretes lehetőséget rejt magában a reumás ízületgyulladás kezelésére. Ezt a

várakozást alátámasztják az eddig végzett előzetes klinikai vizsgálatok is (11).

Kísérletesen előidézett SLE-ben (szisztémás lupus erythematosus) vizsgálták az autoantitest szinteket Avemar kezelés hatására egerekben. Valamennyi vizsgált ellenanyag termelődése jelentős mértékben csökkent, és az Avemar autoantitest termelést gátló hatása az Avemar kezelés abbahagyása után egy hónappal is kimutatható volt, sőt egyes ellenanyagok vonatkozásában a termelődés tovább csökkent (12). Ugyanez a vizsgálat további érdekességgel is szolgált, nevezetesen, az autoantitest termelés csökkenésének hátterében a Th1/Th2 citokinek termelődésének arányváltozása állt. Az Avemar hatására a Th2 citokinek termelődése ugyanis gátlódott, míg a Th1 citokineké fokozódott (13). Mivel a Th1 citokinek a sejtes, a Th2 citokinek a humorális immunválasz szabályozásában illetve „kivitelezésében” vesznek részt, ez a megfigyelés magyarázhatja az Avemar kezelés hatását mind az immunbetegségekben, mind a daganatos megbetegedésekben (14). A humorális immunválasz gátlása ugyanis jótékony hatású az autoimmun betegségek gyógyításában, míg a sejtes immunválasz serkentése a rosszindulatú daganatok leküzdését segíti.

A következő közleményben az Avemarnak az anyagcserére és a jelátviteli folyamatokra kifejtett hatásait ismertetjük.

#### **IRODALOM**

1. Telekes A, Hidvégi M. Az Avemar hatásmechanizmusa – rákellenes hatások laboratóriumi állatokban és daganatos betegekben. *Nőgyógyászati Onkológia* 2000; 5: 188-189.
2. Hidvégi M, Rásó E, Tömösközi-Farkas R, Lapis K, Szende B. Effect of MSC on the immune response of mice. *Immunopharmacology* 1999; 41: 183-186.
3. Jelentés „Az Avemar hatása az immunválasz korai eseményeire” c. munkáról. Magyar Tudományos Akadémia, Szegedi Biológiai Központ, Genetikai Intézet, Szeged, 1999.
4. Boja R, Székely Szűcs K, Ion G, Monostori É. Avemar hatása a leukémiás Jurkat T-sejtvonal jelátviteli folyamataira és életképességére. *Magyar Egészségpiac* 2000; 3(4): 120-121.
5. Boja-Fajka R, Hidvégi M, Ion G, Székely Szűcs K, Demidenko D, Monostori É. Az Avemar-kezelés apoptózist indukál, és a sejtfelszíni MHC I-fehérjék mennyiségének csökkenését okozza tumoros fehérvérsejteken. *LAM* 2001; 11(Suppl1): 1-32.
6. Jelentés „Az Avemar készítmény hatásának vizsgálatáról a tumor nekrosis faktor kiváltotta citotoxicitásra illetve immunsejtek indukált TNF termelésére” c. munkáról. Magyar Tudományos Akadémia, Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet, Szeged, 1999.
7. Duda E. Az Avemar hatása a falósejtekre és a kapillárisok endothel sejtjeire. *Magyar Egészségpiac* 2000; 3(8): 208-209.
8. Kiss-Toth E, Qwarnstrom EE, Dower SK, Hidvégi M, Duda E, Nagy T. Az Avemar hatása a myeloid sejtekben a gyulladáskeltő citokinek termelésére és a Ras onkogén által szabályozott sejtaktiválódásra. *LAM* 2001; 11(Suppl1): 1-32.
9. Jelentés „Az Avemar hatása az adjuváns arthritisre Wistar patkányokban” c. munkáról. Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, Szeged, 2000.
10. Falkay Gy, Blazsó G. Az Avemar gyulladásgátló hatása. A Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum tudományos ülése. Szeged, 2000 november 14.
11. Apáthy Á, Gaál M, Bálint G. Avemar kezeléssel szerzett tapasztalatok 14 reumatoid arthritises betegen. Klinikai jelentés. Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, E Reumatológiai Osztály, Budapest, 2000.
12. Ehrenfeld M, Blank M, Shoenfeld Y. AVEMAR – (MSC), a new benzoquinone-containing natural product, immunomodulates experimental model of systemic lupus erythematosus. *IMAJ* 2000; Suppl 2 2: 32.
13. Ehrenfeld M, Blank M, Shoenfeld Y, Hidvegi M. AVEMAR (a new benzoquinone-containing natural product) administration interferes with the Th2 response in experimental SLE and promotes amelioration of the disease. *Lupus* 2001; 10: 622-627.
14. Telekes A. AVEMAR – hatásmechanizmus. Az AVEMAR Rákkutatási Program újabb eredményei. Szimpózium. A Magyar Onkológusok Társágának 24. Kongresszusa. Budapest, 2001. november 22-24.