

OXIGÉN HATÁSA A SEJTEK
TÚLÉLÉSÉRE.

SUGÁRHATÁST MÓDOSÍTÓ
VEGYÜLETEK ÉS ELJÁRÁSOK

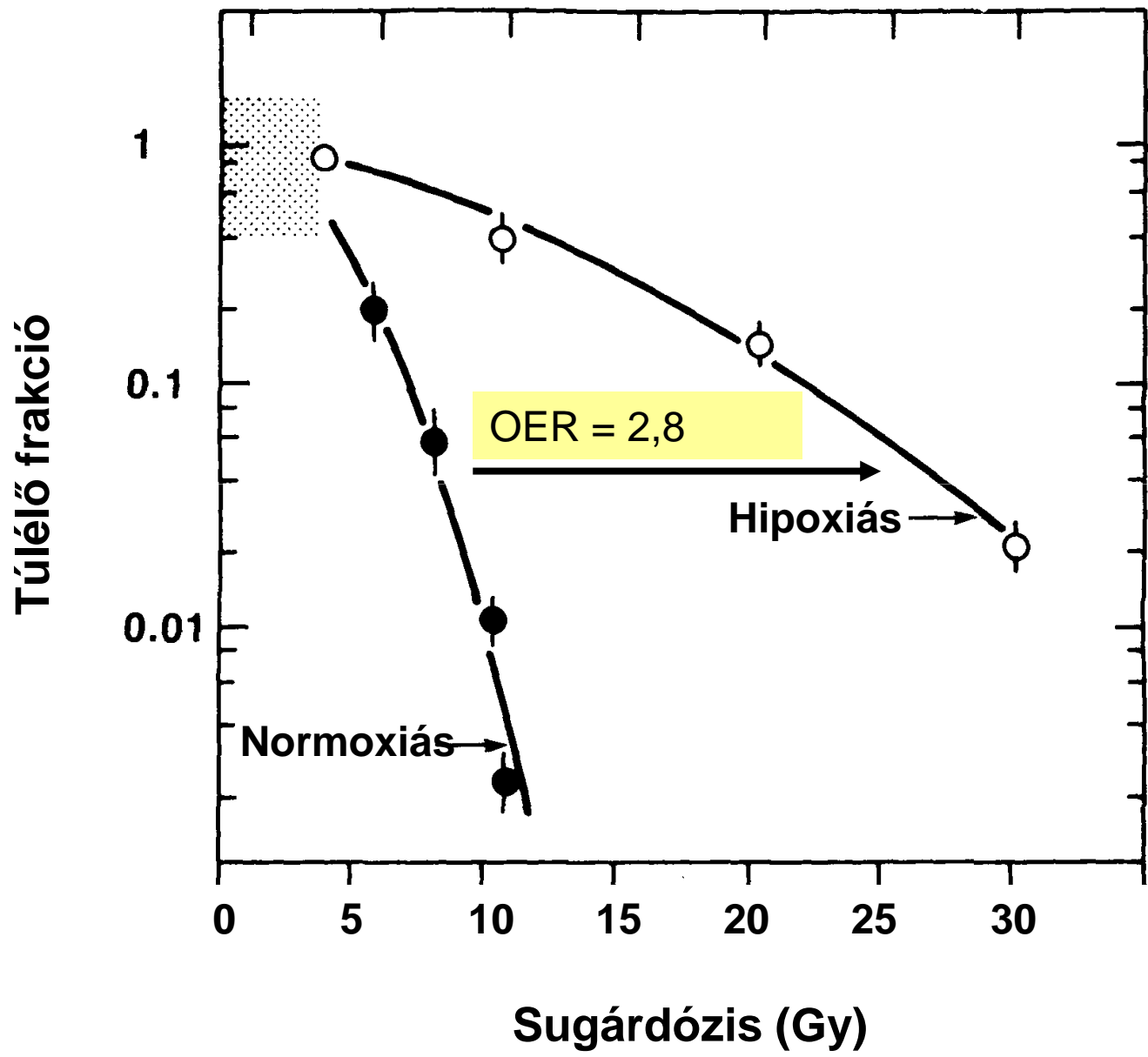
OXIGÉN HATÁSA A SEJTEK TÚLÉLÉSÉRE

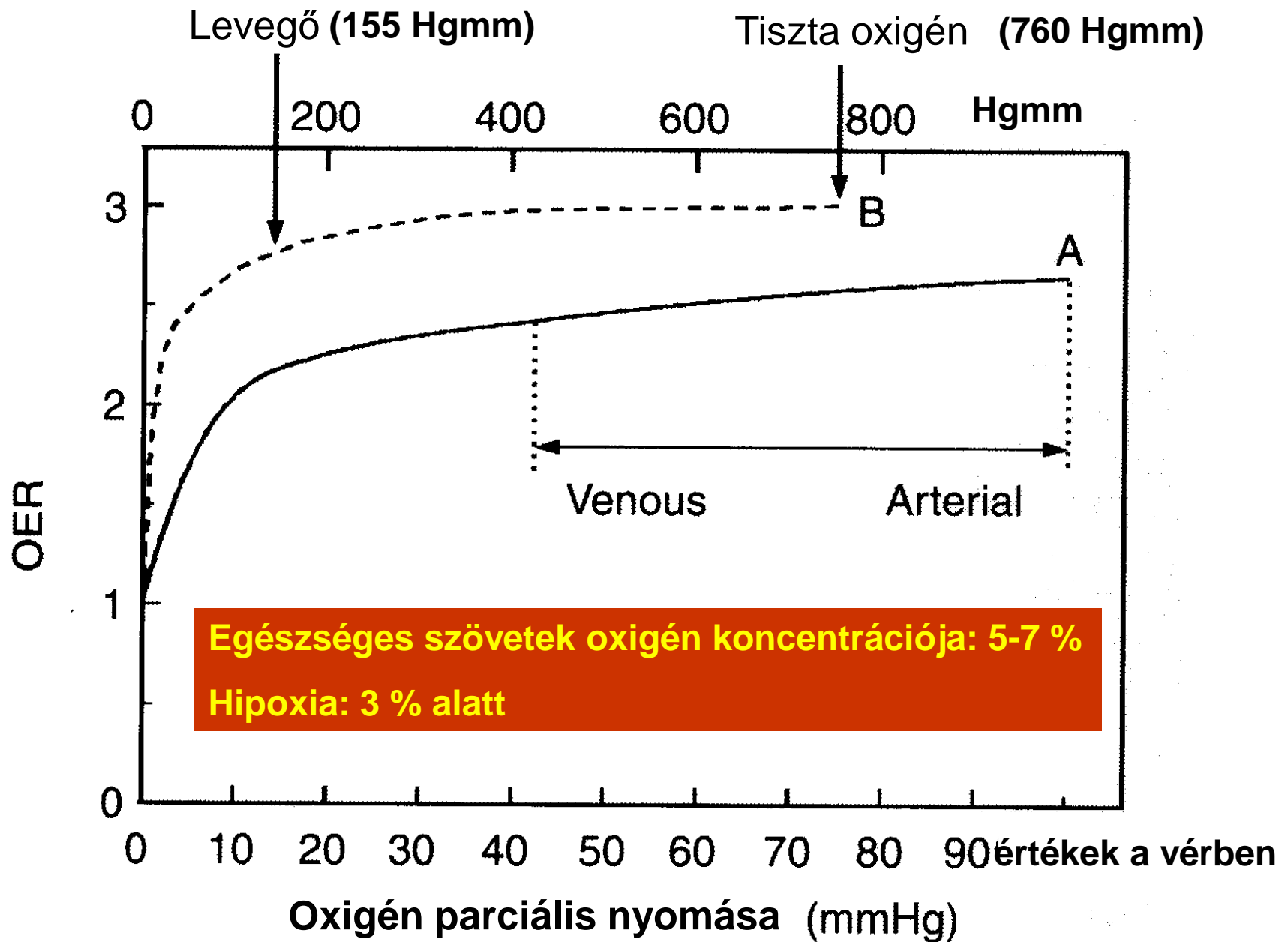
Oxygen enhancement ratio (OER)

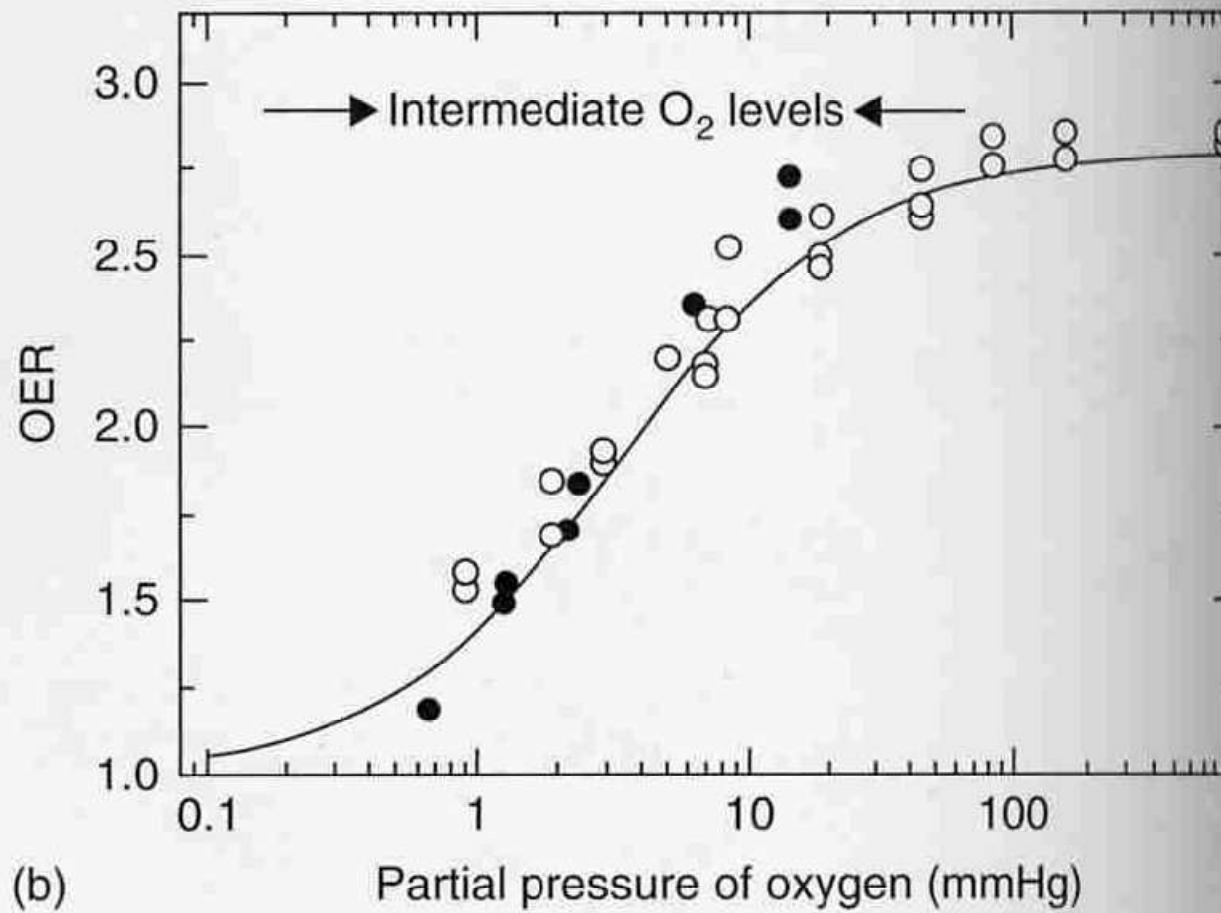
Kifejezi az oxigén sugárérzékenyítő hatását

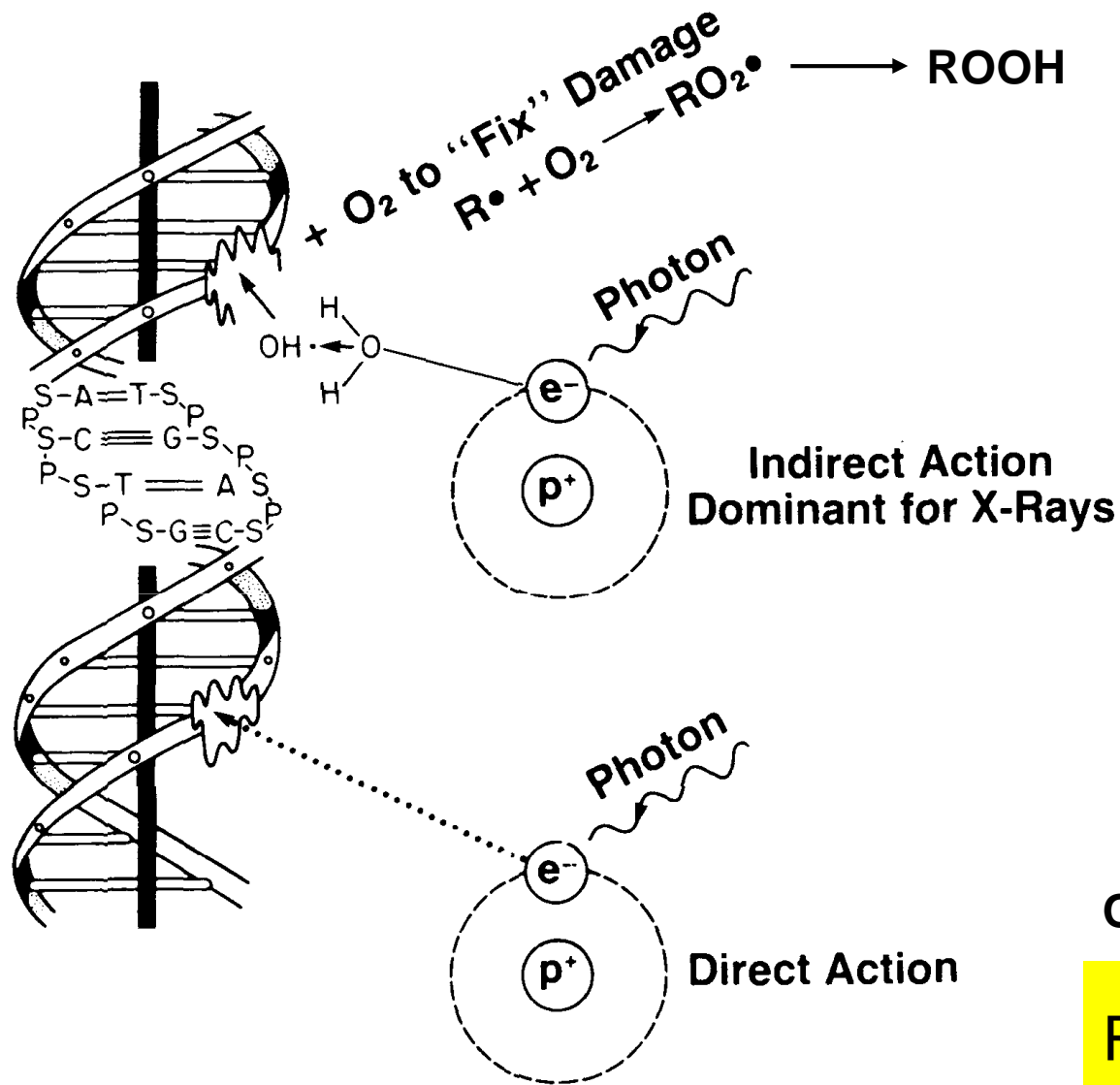
= sugárdózis hipoxiában/sugárdózis normoxiában
azonos biológiai hatás eléréséhez

Jellegzetes OER érték: 2.8-3

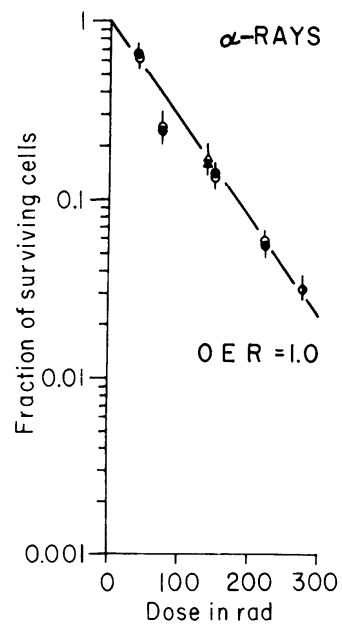
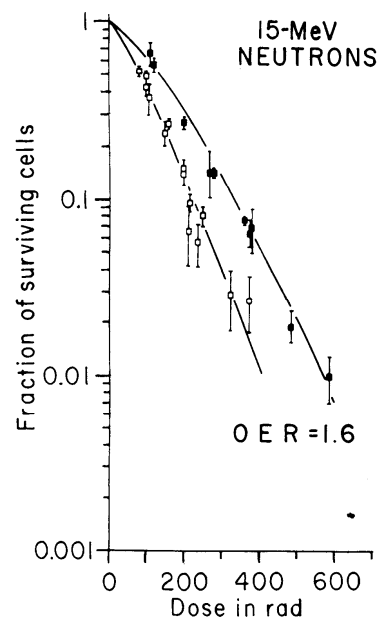
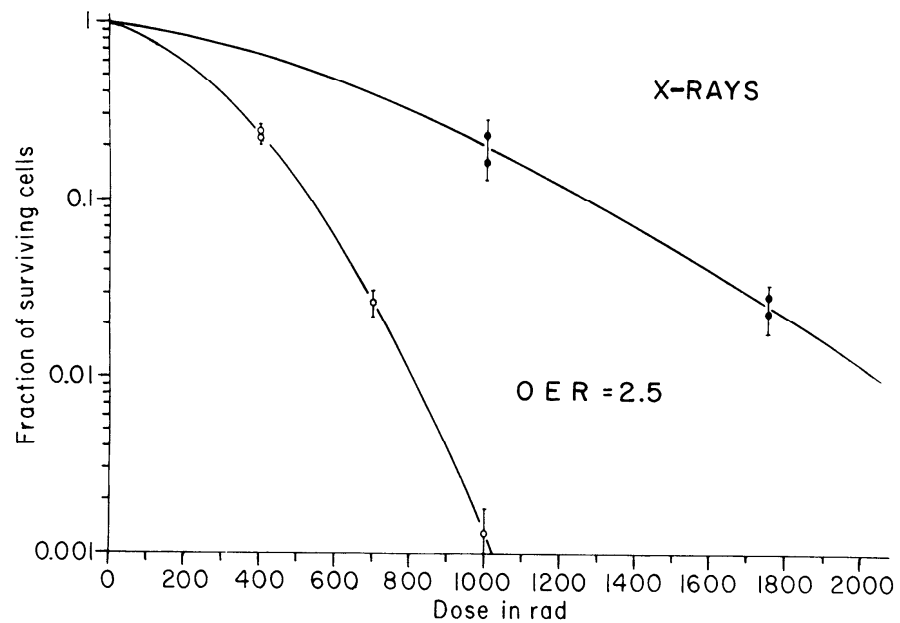








Oxigén a besugárzás pillanatában legyen jelen!



Vagyis:

A jól oxigenizált szövetek sugárérzékenyek

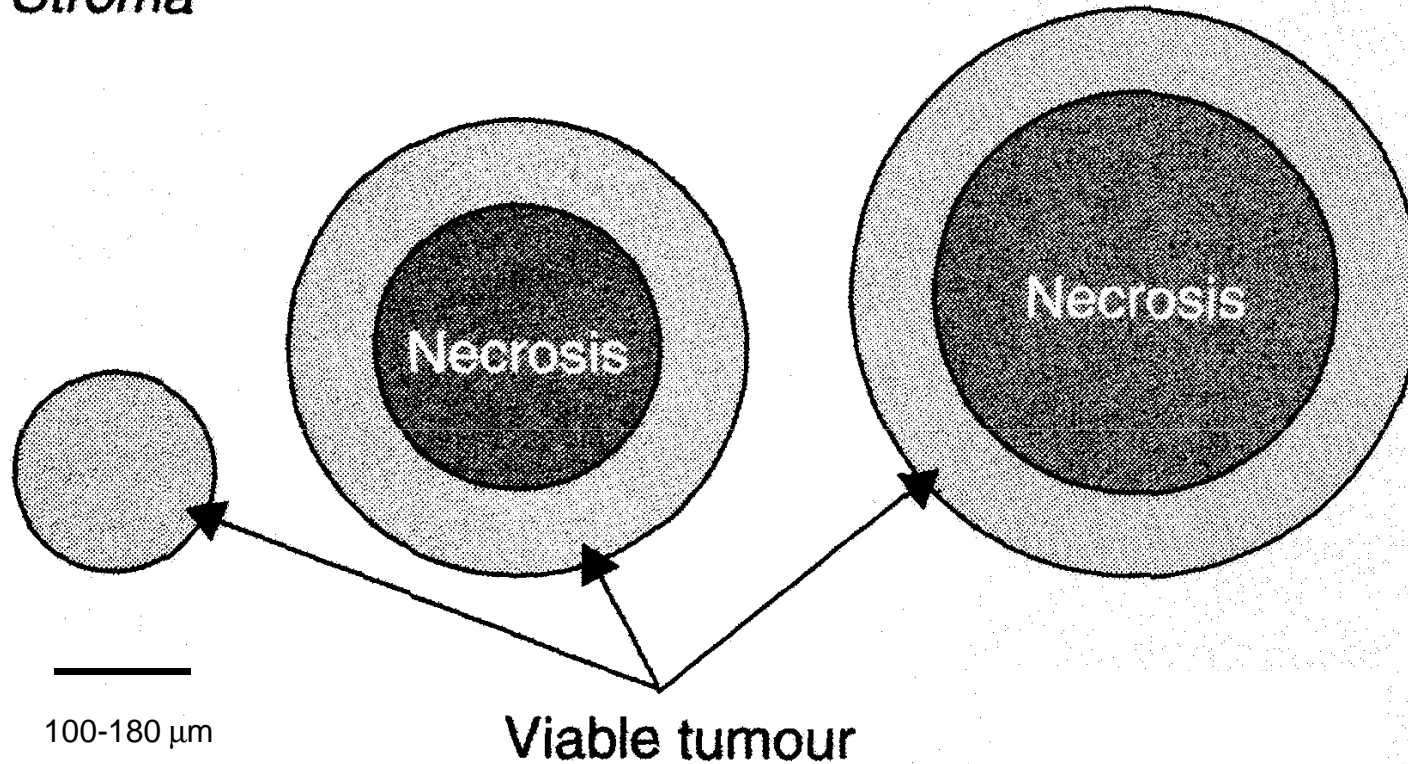
Hipoxiás szövetek sugárrezisztensek

Eltérő mértékű hipoxia jellemzően jelen van:

- Normális szövetekben (pl. porcok, bőr, retina)
- Daganatos sejtekben, szövetekben

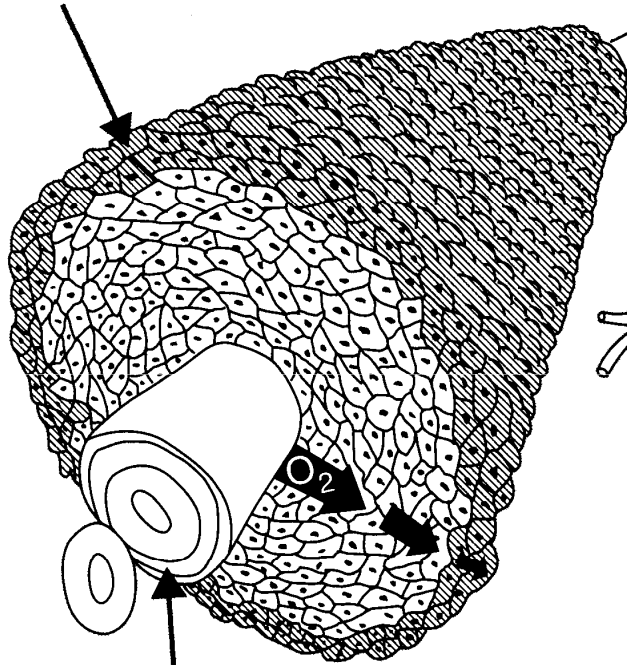
- A daganatsejteknek a hipoxiával szembeni toleranciája eltérő!

Stroma



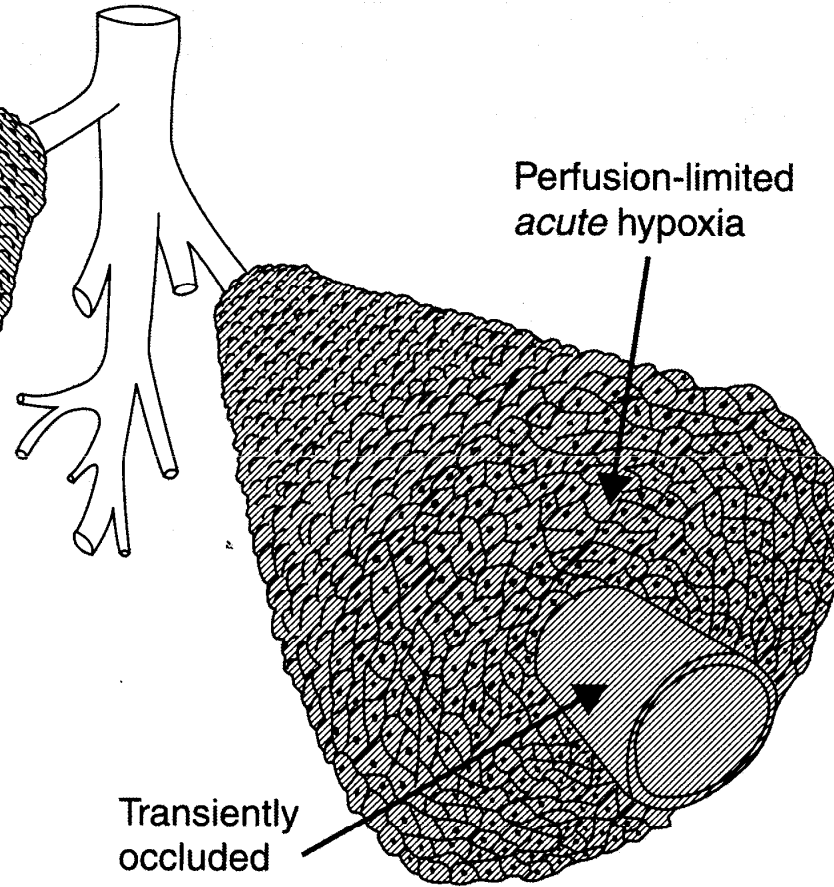
Általában az 1 mm-nél kisebb átmérőjű daganatokban nincs hipoxia, e méret felett már részleges hipoxia megfigyelhető.

Diffusion-limited
chronic hypoxia



Functional
blood vessel

Perfusion-limited
acute hypoxia

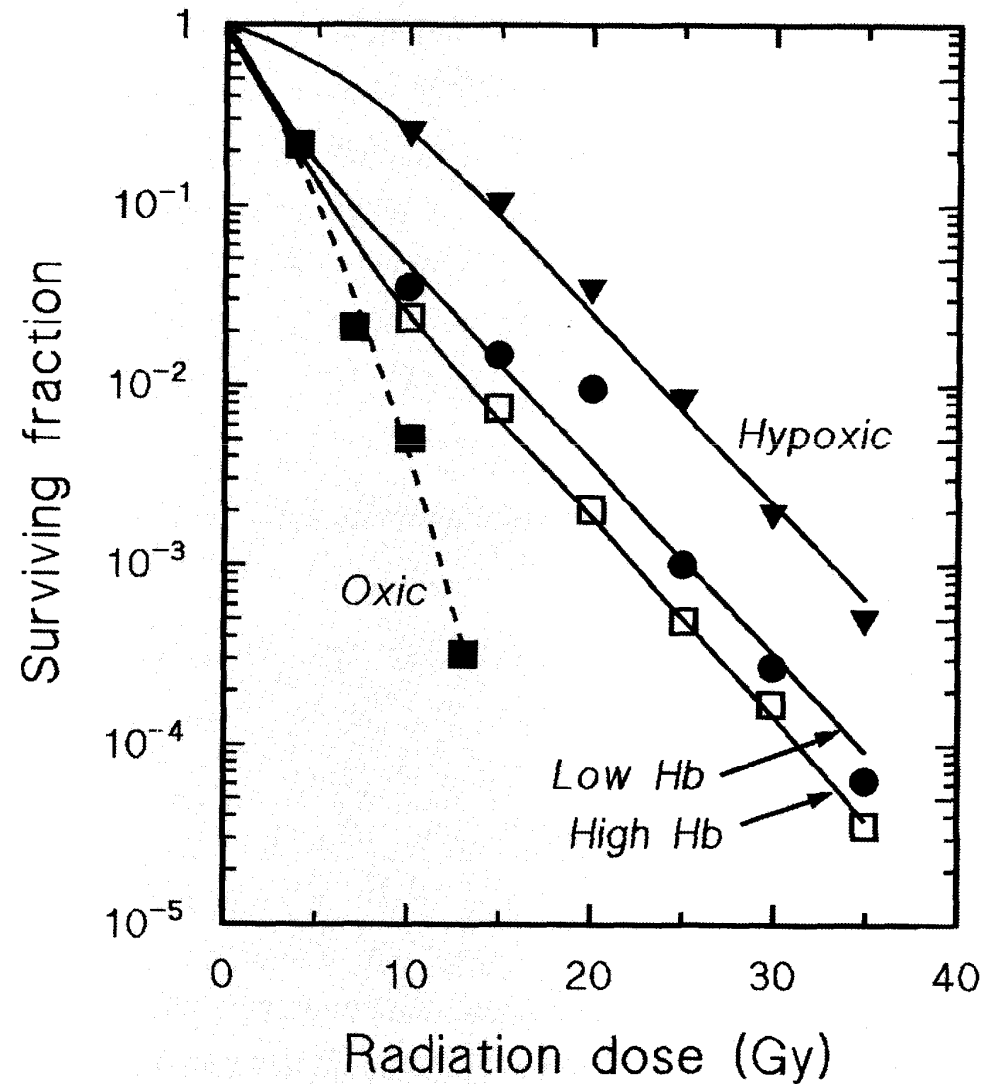


Transiently
occluded
blood vessel

Akut hipoxia okai:

- vérsejtek vagy tumorsejtek elzárják az ereket
- erek kollabálása a magas intersticiális nyomás hatására
- vazokonstrikció a közeli arteriolákban

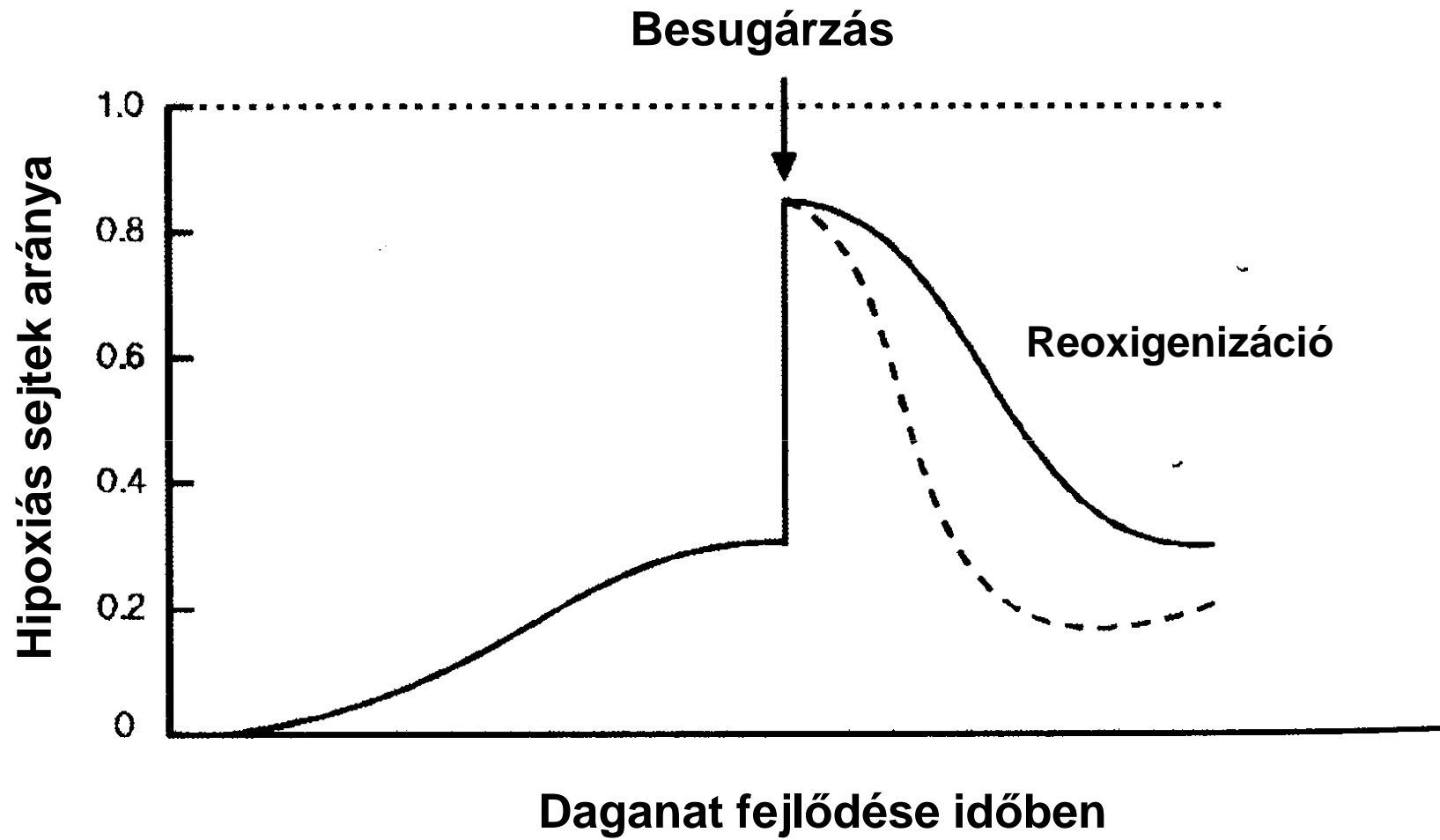
Hipoxia kísérletes tumor modellekben

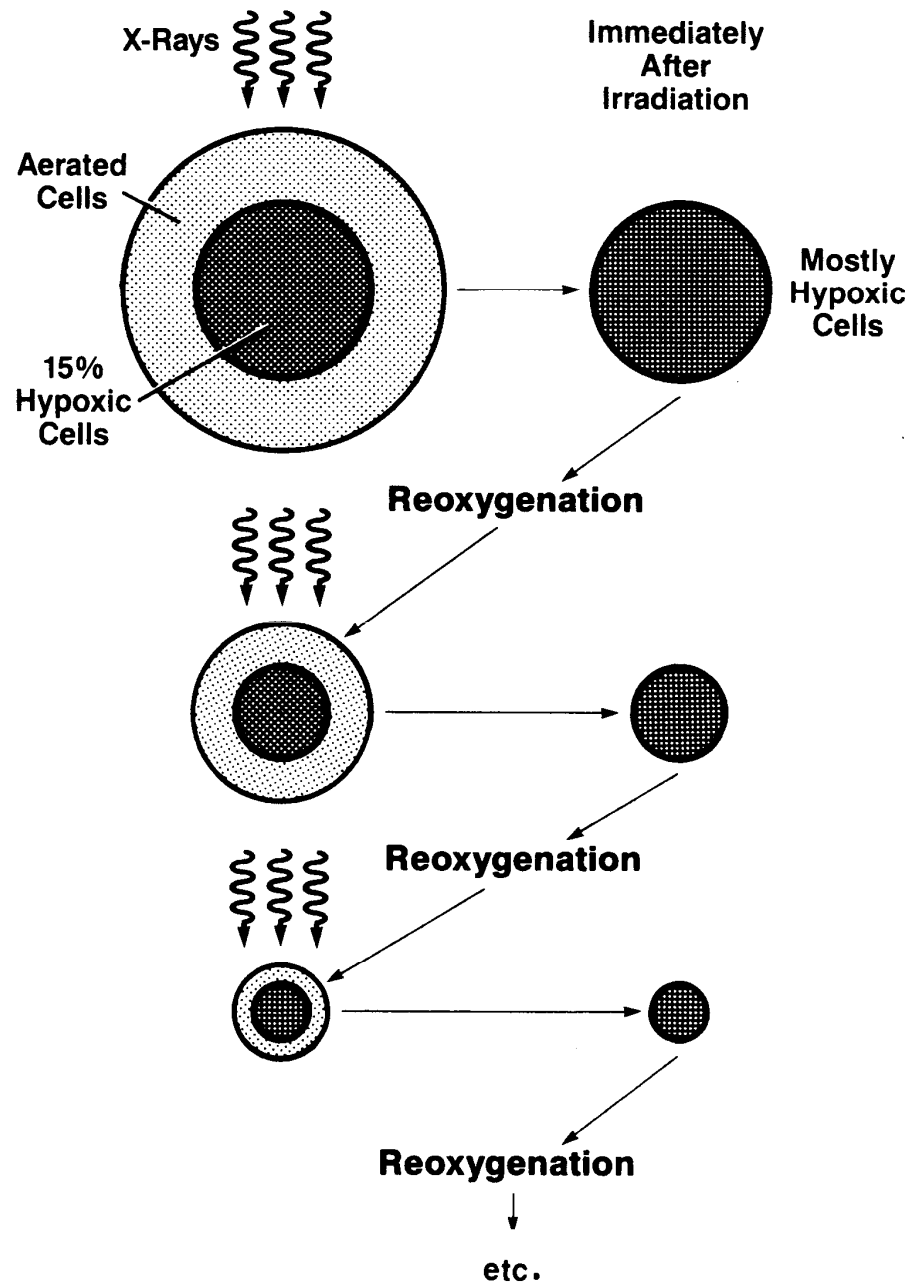


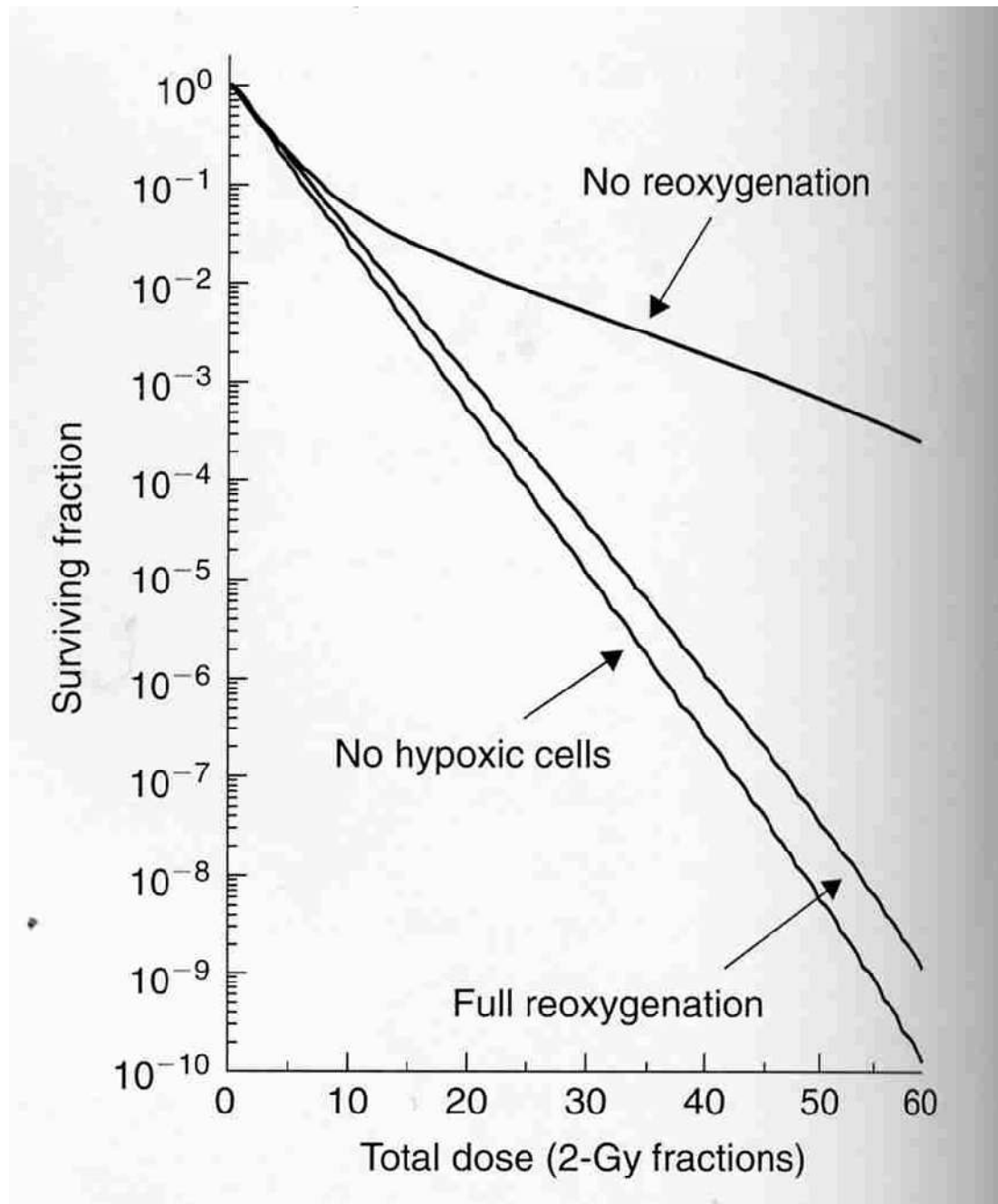
Hipoxia mérése humán daganatokban

- Daganatok vérellátásának a mérése (az oxigén ellátottság mértéke szorosan összefügg a szövetek vérellátottságával)
- A hemoglobin oxigénnel való telítődöttségének mértéke (ez szabályozza, hogy milyen mértékben jusson el az oxigén a daganat sejtekhez)
- A daganat metabolikus aktivitása (ez hipoxiás körülmények között megváltozik)
- A DNS károsodás mértékének becslése (hipoxiás sejtekben a DNS károsodás mértéke kisebb, mint normoxiás sejtekben azonos dózisú besugárzás hatására)
- Hipoxiás markerek kimutatása a daganatsejtekben (bizonyos nitro-aromás vegyületek hipoxiás körülmények között redukálódnak és a hipoxiás sejtekhez kötődnek, amelyek immunhisztokémiai módszerekkel kimutathatóak)
- A daganaton belül az oxigén parciális nyomásának a becslése

Mi történik a daganatok
sugárterápiája során?





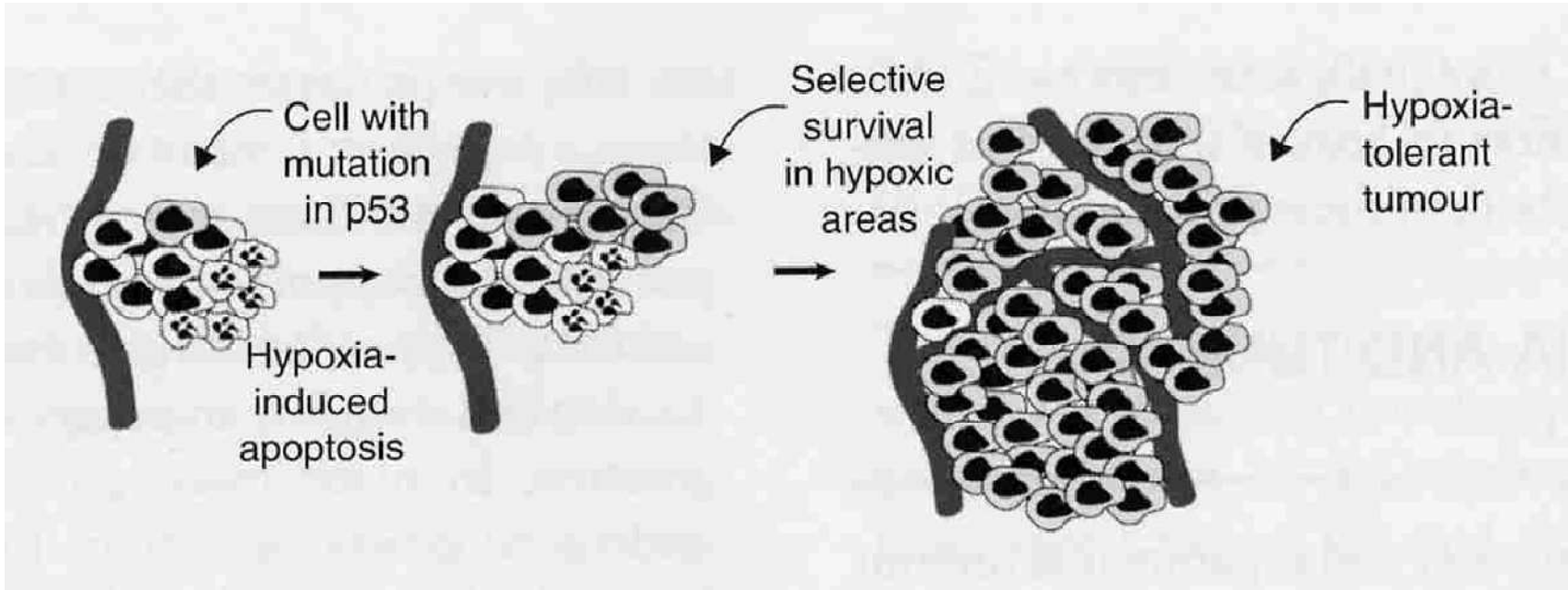


Reoxigenizációért felelős mechanizmusok:

- Időlegesen elzáródott erek ismét permeábilissá válnak percek
- Károsodott sejtekben a sejtlégzés mértéke csökken percek-órák
- Sejtek isémiás pusztulása órák
- Besugarazott sejtek pusztulása mitotikus sejthalállal órák
- Elhalt sejtek felszívódása, daganat átmérő csökkenése napok

A hipoxia fokozza a daganatok malignitását az alábbi mechanizmusok révén:

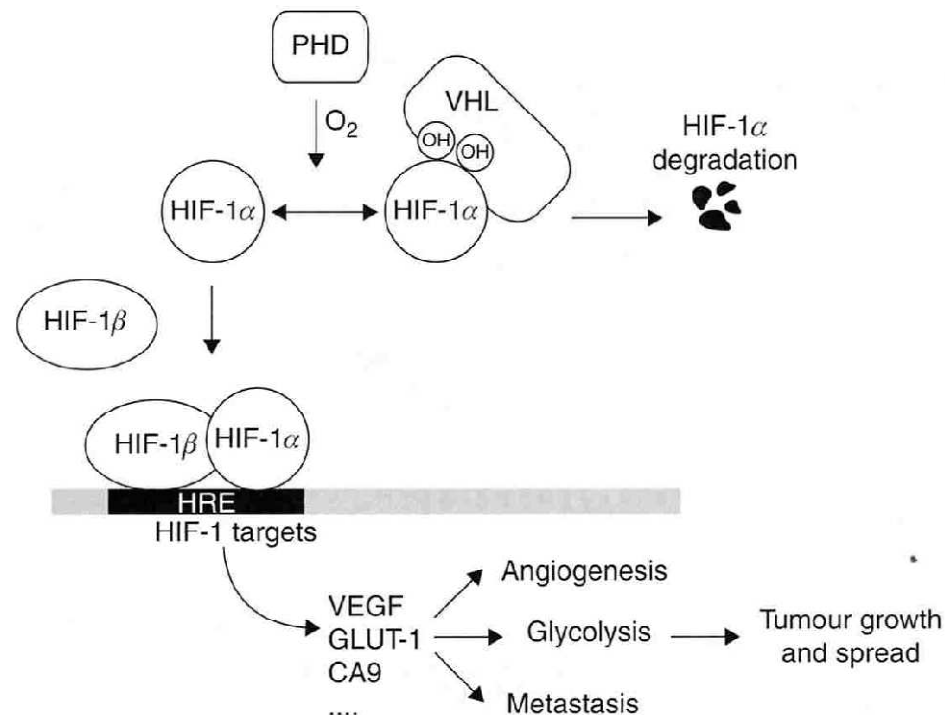
1. - bizonyos fiziológias válaszreakciókat aktivál:
 - fokozza az anaerob glikolízis mértékét
 - fokozza az angiogenezist (új erek képződését)
2. – olyan mikrokörnyezetet teremt, amely kedvez a hipoxia (és egyéb stressz faktorok!!) iránt toleráns daganatsejtek szelektív túlélésének
3. – rontja a sejtek DNS károsodást javító rendszerét, ezáltal genetikai instabilitást okoz, illetve elősegíti annak fennmaradását
4. – módosítja számos gén transzkripcióját
5. –csökkenti (differenciáltan!) a fehérje szintézist az mRNS transzlációjának a gátlásával

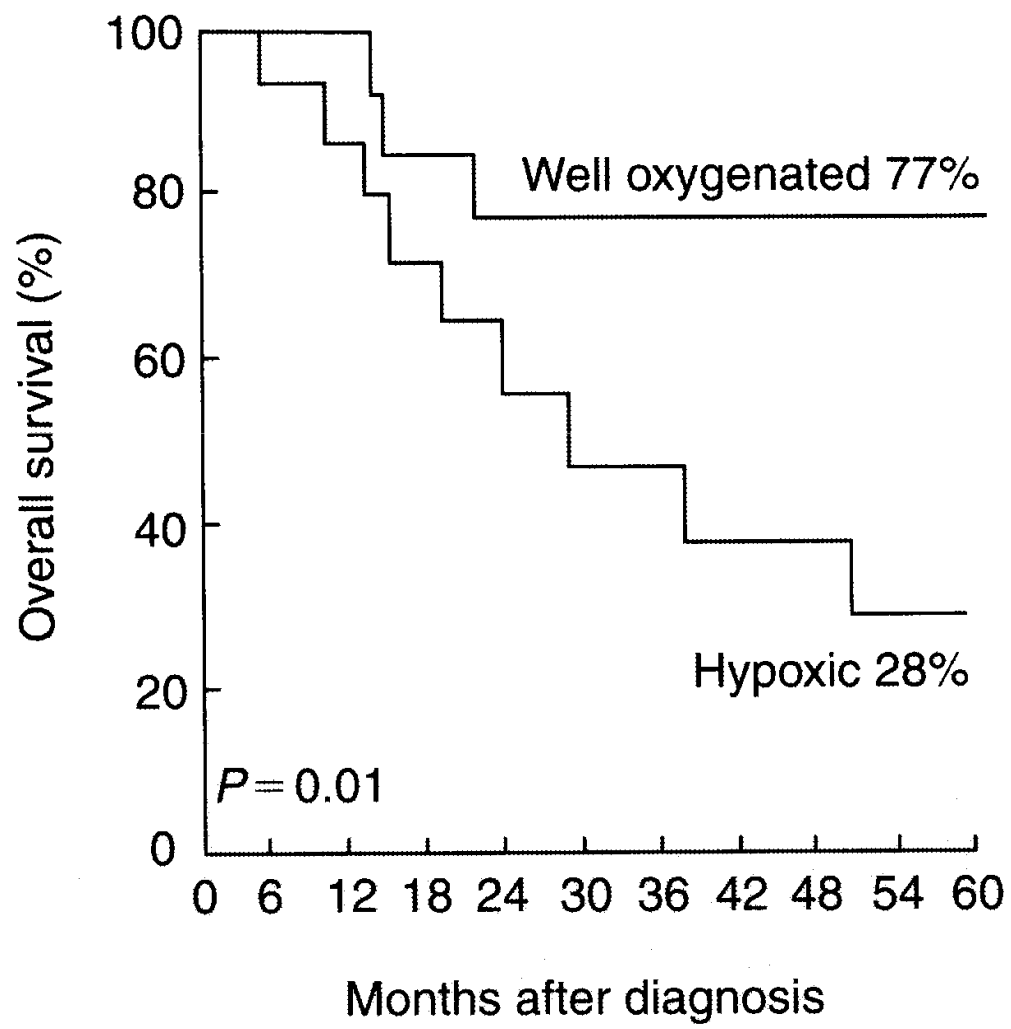


Glucose-regulated proteins
Redox stress enzymes/molecules
Metabolic enzymes
Transcription factors and signalling molecules
Growth factors/receptors/cytokines

ORP80 (GRP78), ORP100 (GRP94)
ORP33 (haemoxygenase I), ORP7 (metallothionein IIA)
ALDA, PGK1, PKM, PFKL, LDHA
cJun, cFos, Jun b, AP-1, p53, NF- κ B, RB, HIF-1, SP-1, PKC
EPO, VEGF (VPF), ET-1, EGFR, PDGF- β , IL-1 α , GADD45, GADD153

HIF-1





Sugárérzékenyítő vegyületek és eljárások

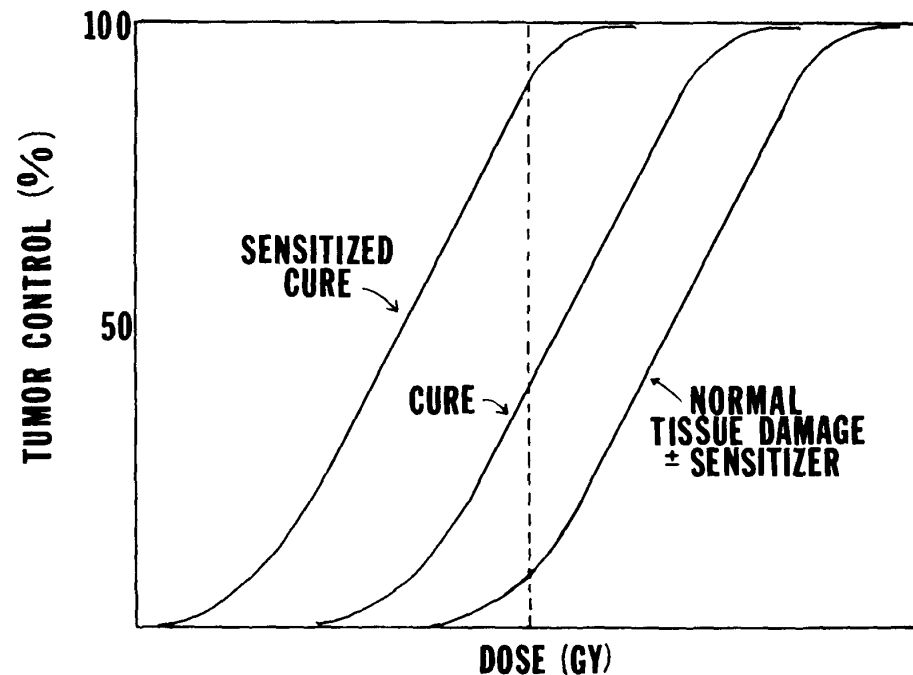
Cél: daganatok sugárérzékenységének SZELEKTÍV növelése

Olyan eljárások, amelyek:

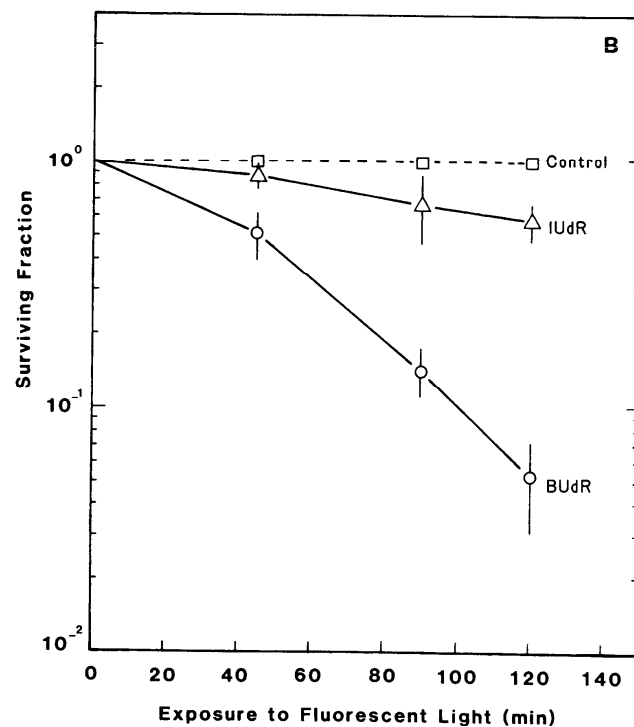
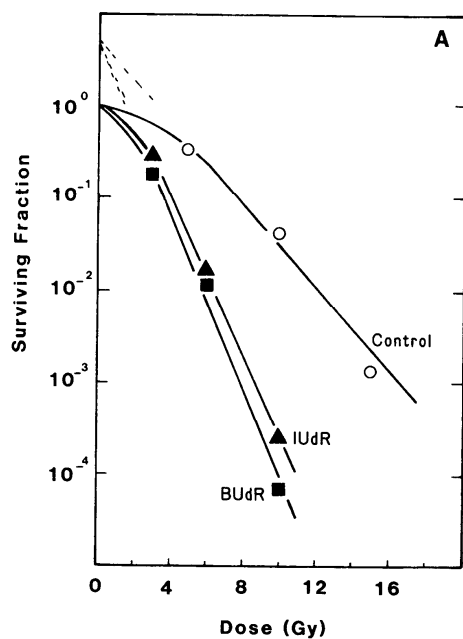
- csökkentik a daganatokban a hipoxiás sejtek arányát az oxigén hozzáférhetőségének a növelésével
- a sejteket érzékenyebbé teszik a sugárzás iránt
- szelektíven pusztítják el a hipoxiás sejteket

**Sugárérzékenyítési tényező
(sensitizer enhancement ratio):**

**Sugárdózis sugárérzékenyítő
hiányában/Sugárdózis
sugárérzékenyítő jelenlétében**



- 1. Hiperbárikus oxigén/karbogen belélegeztetés mellett végzett sugárterápia
- 2. Halogénezett pirimidin származékok
 - timidin analógok, amelyek beépülnek a DNS láncba
 - csak osztódó sejtekre hatnak (szelektivitás)
 - minél nagyobb mennyiség épül be, annál fokozottabb a hatás
 - Br és I származékok

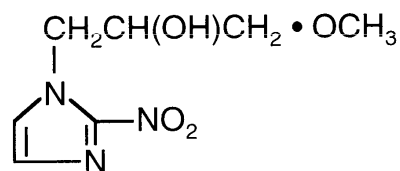
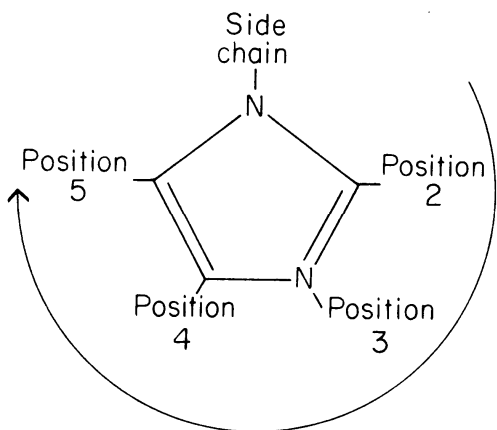


3. Hipoxiás sejtek szelektív szenztizálása

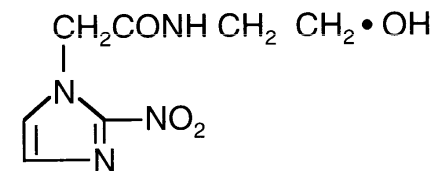
Bioreduktív szerek

- különböző fokú elektron affinitással rendelkező vegyületek, amelyek oxigén mimetikumok
- szövetekben nehezebben bomlanak le, mint az oxigén, képesek távolabbra diffundálni és a hipoxiás zónába is eljutni

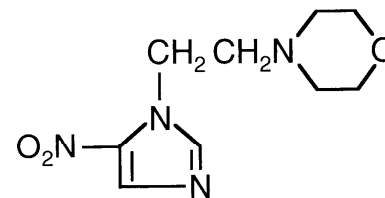
Nitroimidazol származékok



Misonidazole

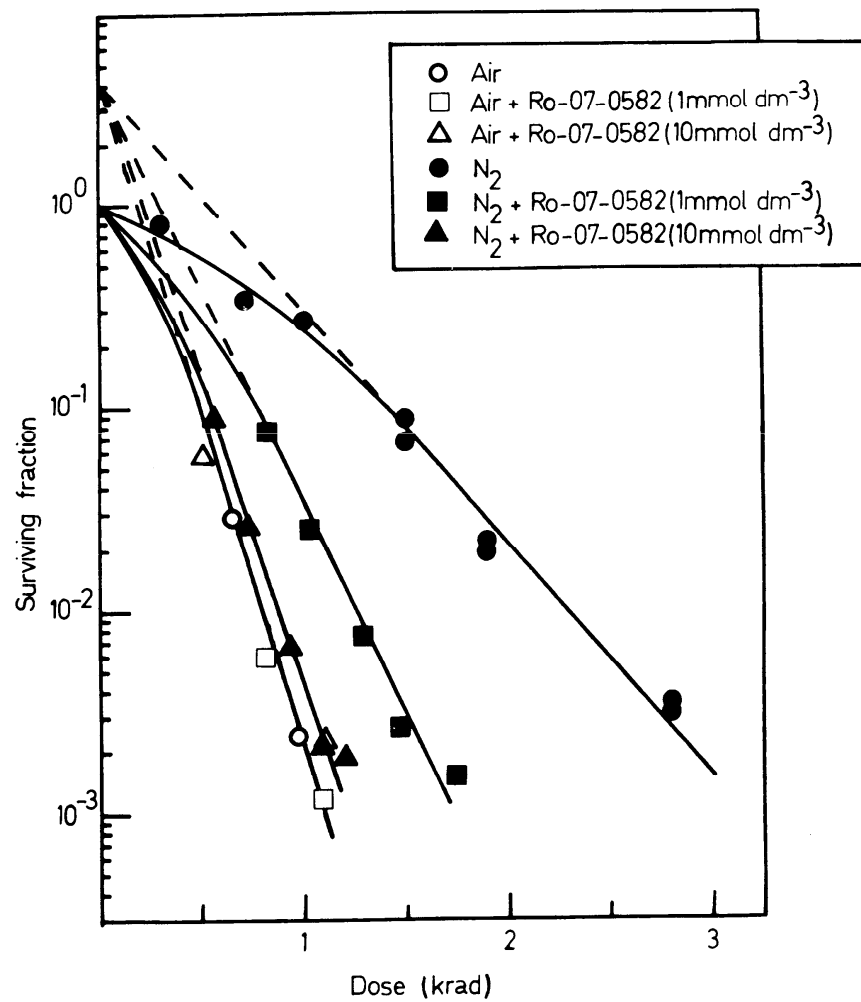


Etanidazole

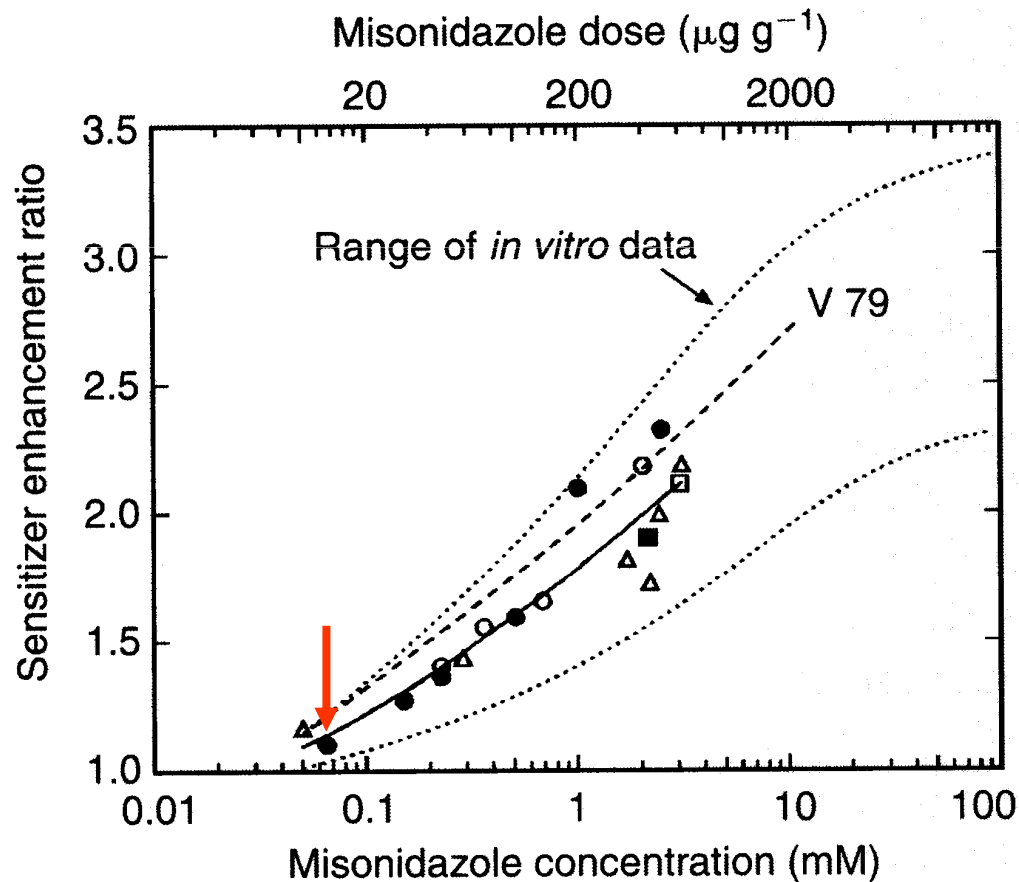


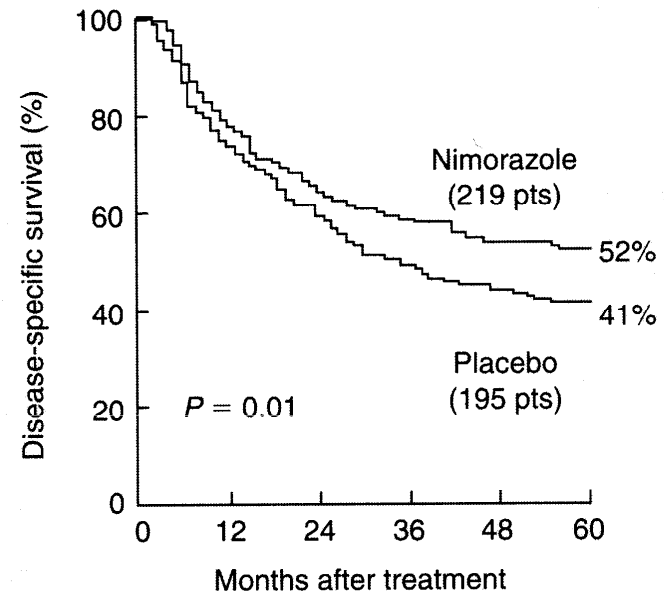
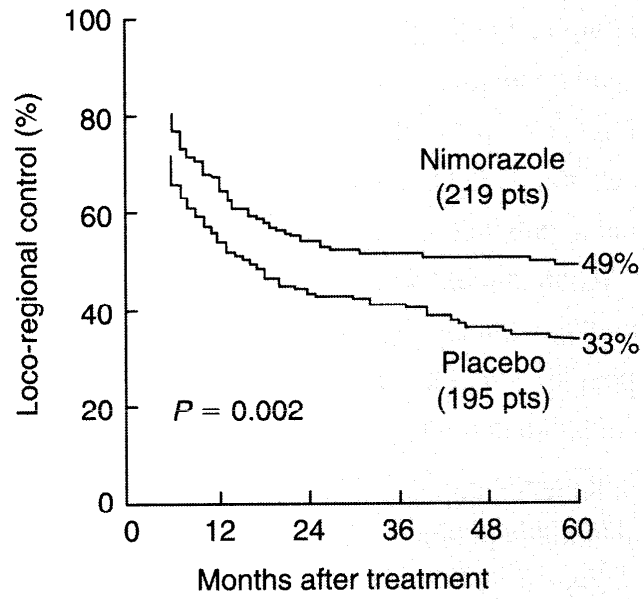
Nimorazole

Misonidazol sugárérzékenyítő hatása



- Misonidazol nem vált be, mivel a szer neurotoxicitása miatt a terápiásan alkalmazható dózisok (0,5 g/m²) a sugárérzékenyítő dózis alatt maradtak





4. - Hemoglobinszint emelése (transzfúzió vagy eritropoetin adása)

Dohányzó betegeknél (csökkent oxigénkötő kapacitás) a sugárterápiára adott válasz rosszabb volt, mint nem-dohányzó betegeknél.

5. – Akut hipoxia kivédése nikotinamiddal (B3 vitamin analóg)

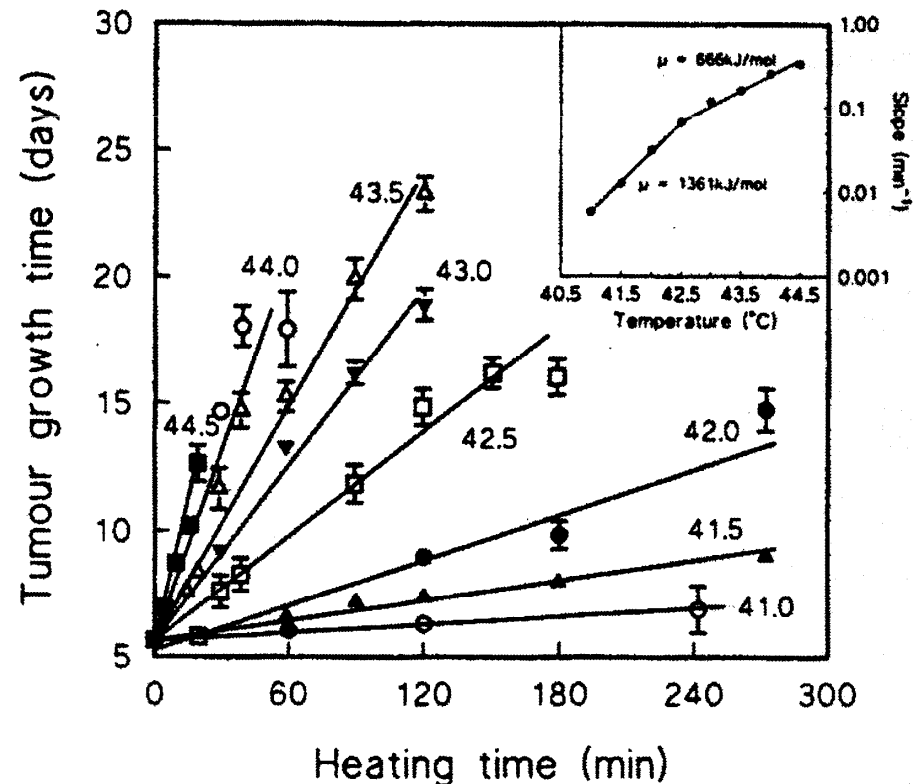
Megakadályozza a daganatot ellátó erekben a véráramlás fluktuációját

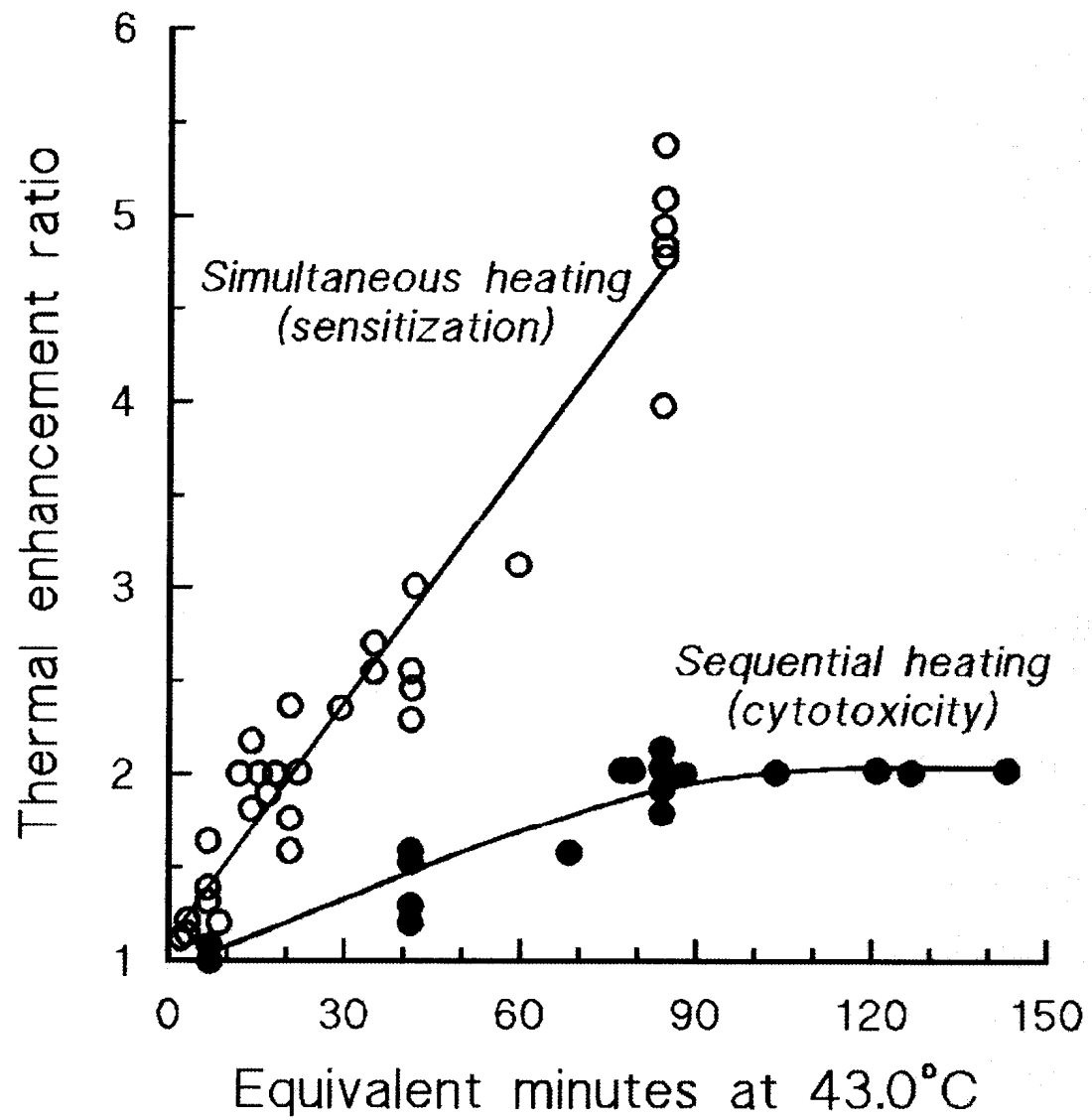
A krónikus hipoxia ellen ható eljárásokkal kombinációban mutatott jó eredményeket.

6. -Hipertermia

-Tumorer vérellátása rosszabb, mint az egészséges szöveteké. Ezért itt a csökkent „hűtés” miatt magasabb hőmérsékleteket lehet elérni, mint a környező szövetekben.

-- Tumorerban levő hipoxiás sejtek környezete alacsony pH-jú savas közeg, ahol a sejtek fokozottan érzékenyek a hőhatásra

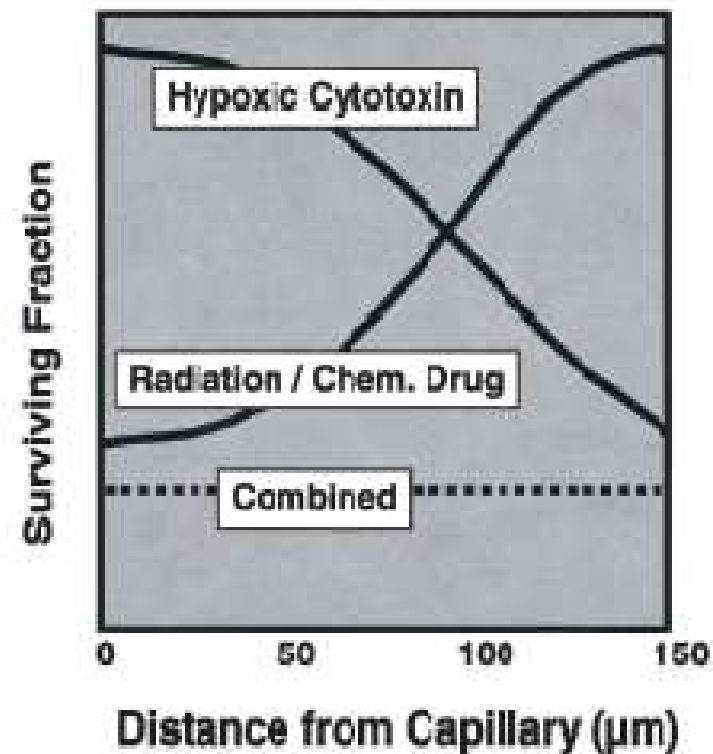
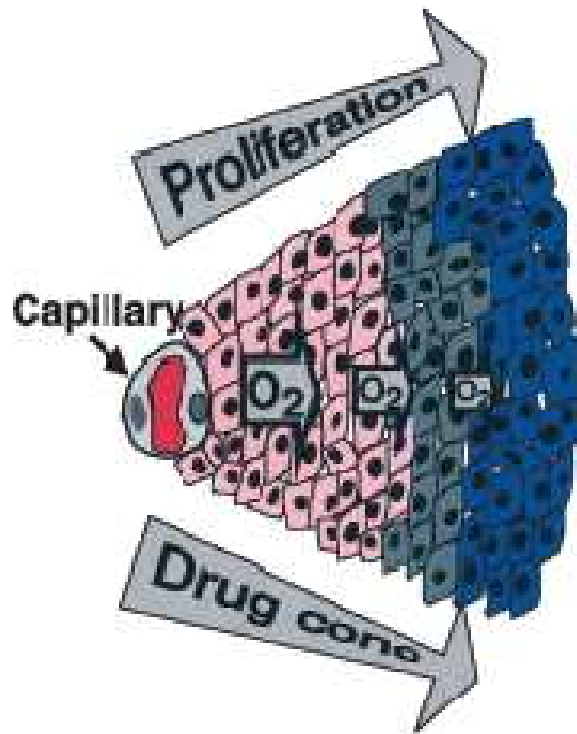




7. - Bioreduktív szerek (hipoxiás citotoxinok)

„Előnyt kovácsolnak a hipoxiából” – szelektíven pusztítják a hipoxiás sejteket

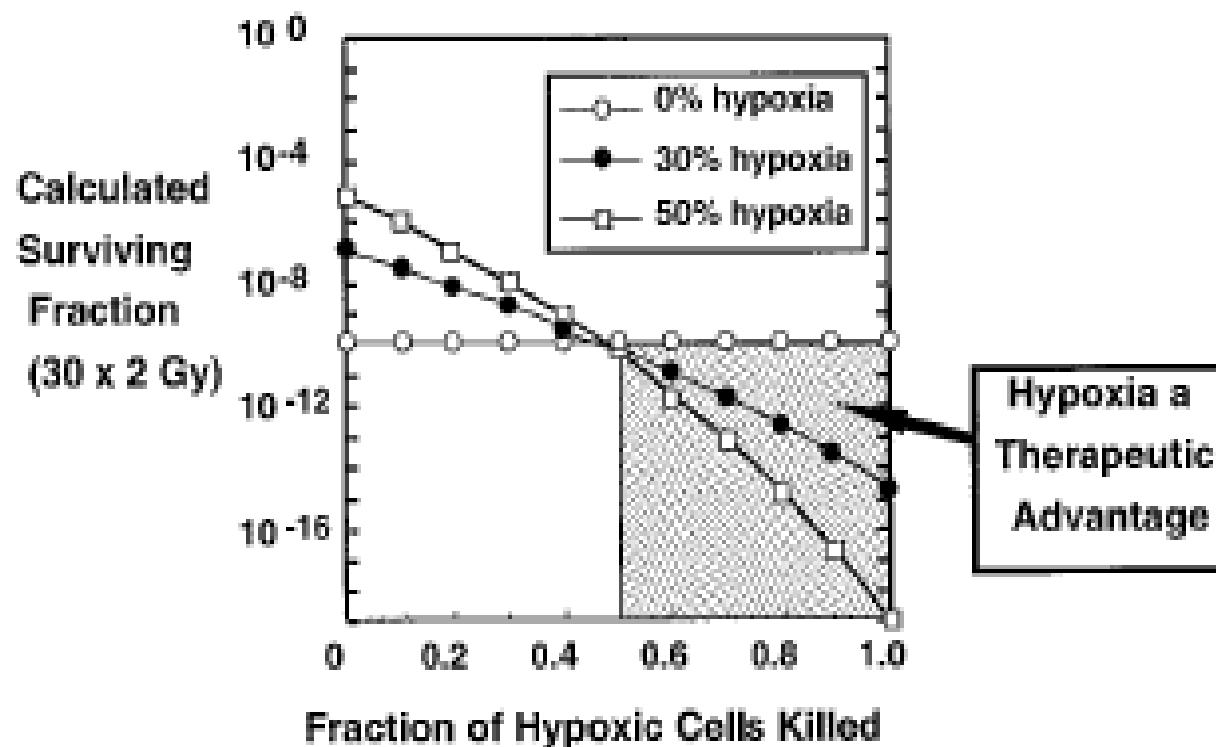
(csak oxigén hiányában hatnak, oxigén jelenlétében hatásuk kevésbé/egyáltalán nem érvényesül)



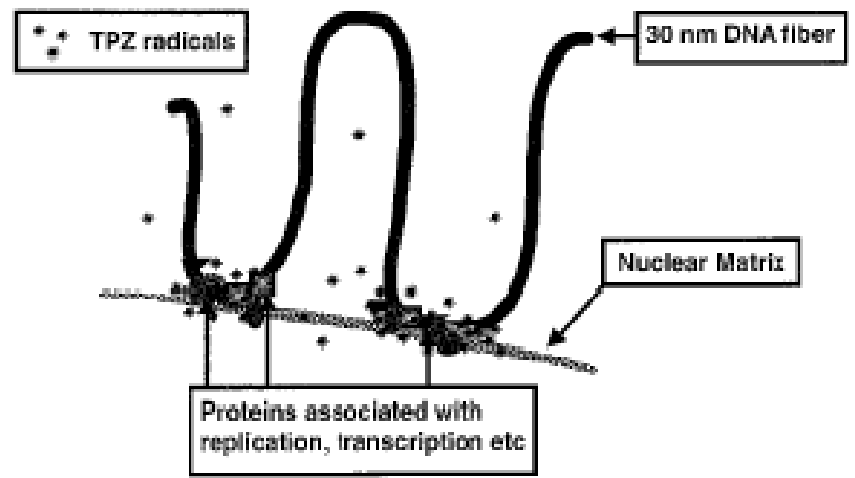
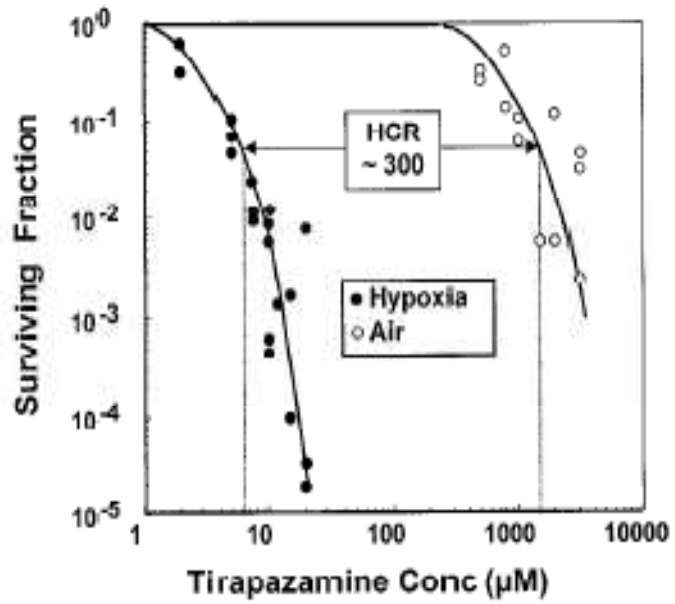
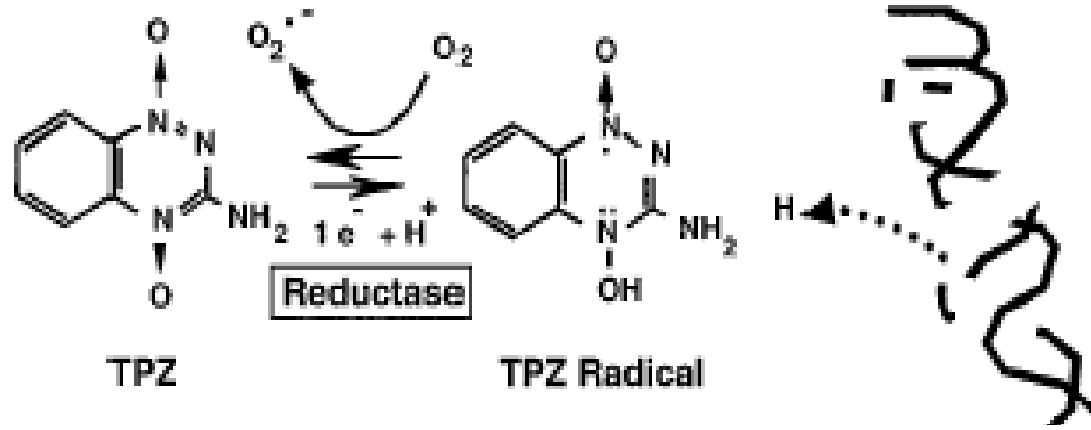
Hipoxiás citotoxinok előnye:

1. Szelektíven ölik a kemo és sugárterápiával szemben fokozottan rezisztens hipoxiás sejteket
2. Daganatokra jellemző akut hipoxia fokozza hatásukat

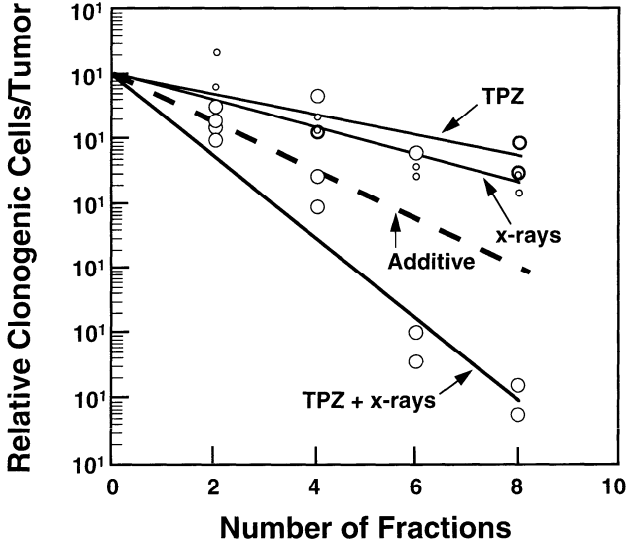
Ideális hatás kifejtéséhez valamennyi frakció előtt kell alkalmazni



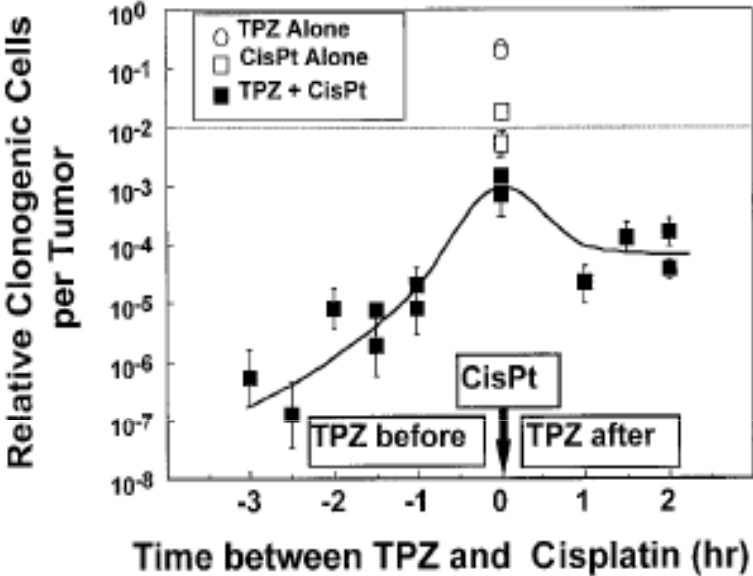
TIRAPAZAMINE (TPZ)



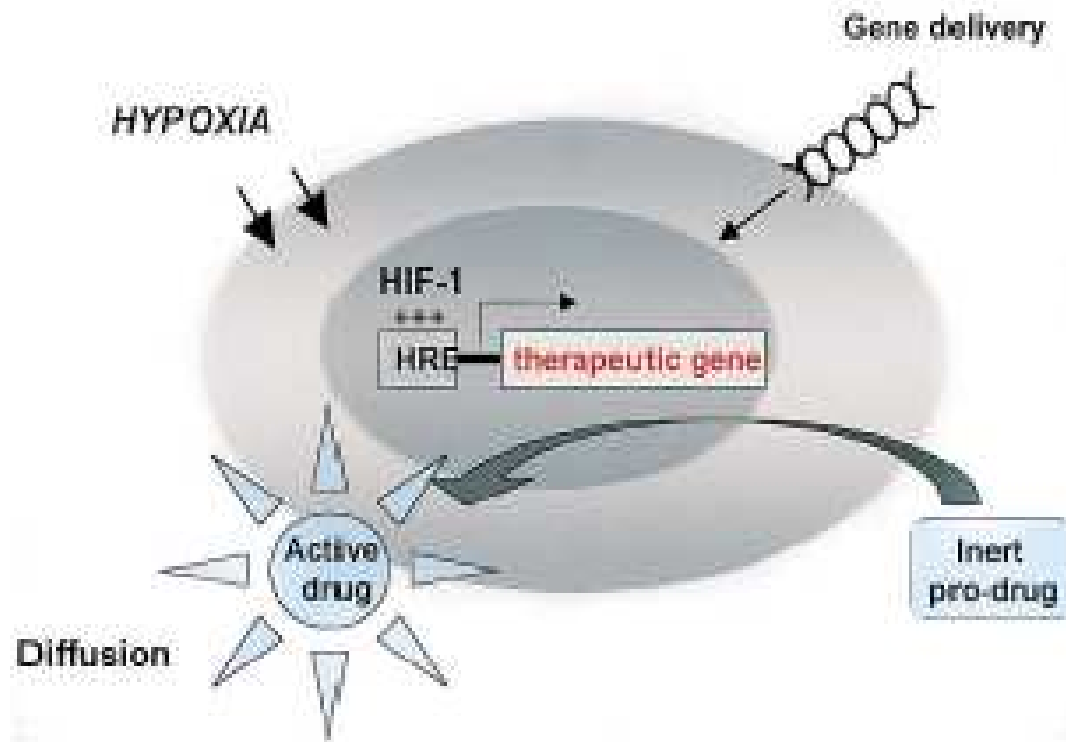
TPZ és besugárzás

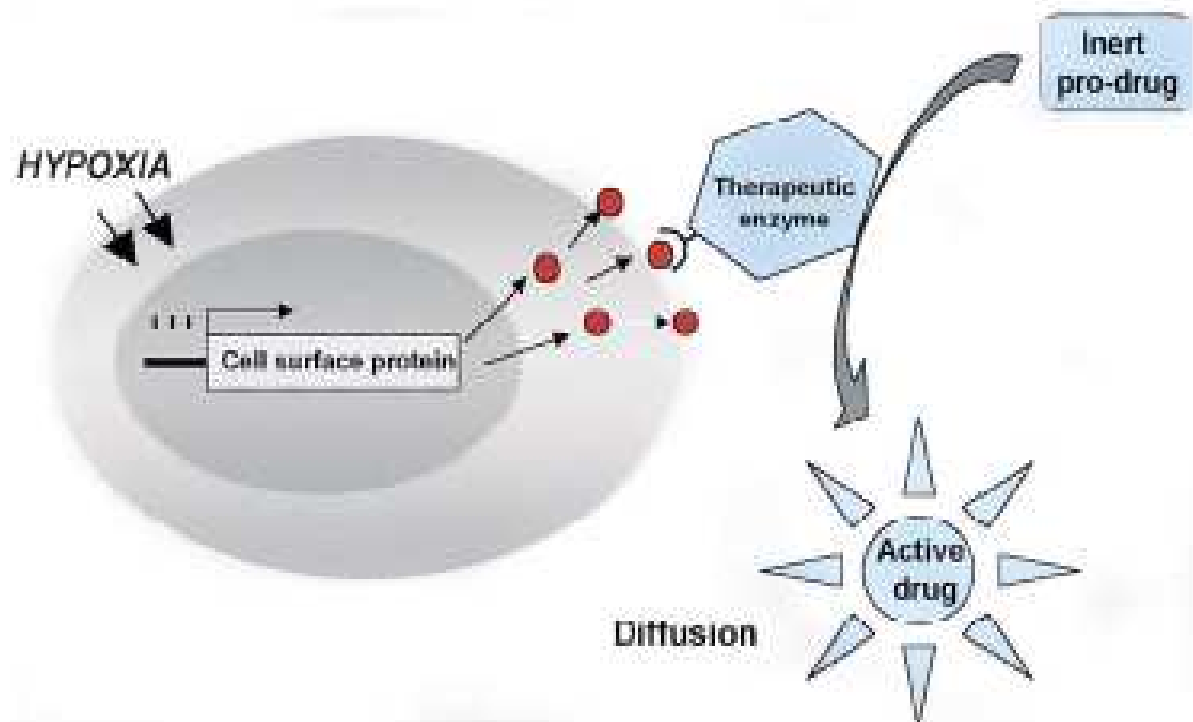


TPZ + Cisplatin



8. - Génterápiás módszerek: Hipoxia által kontrollált génterápia

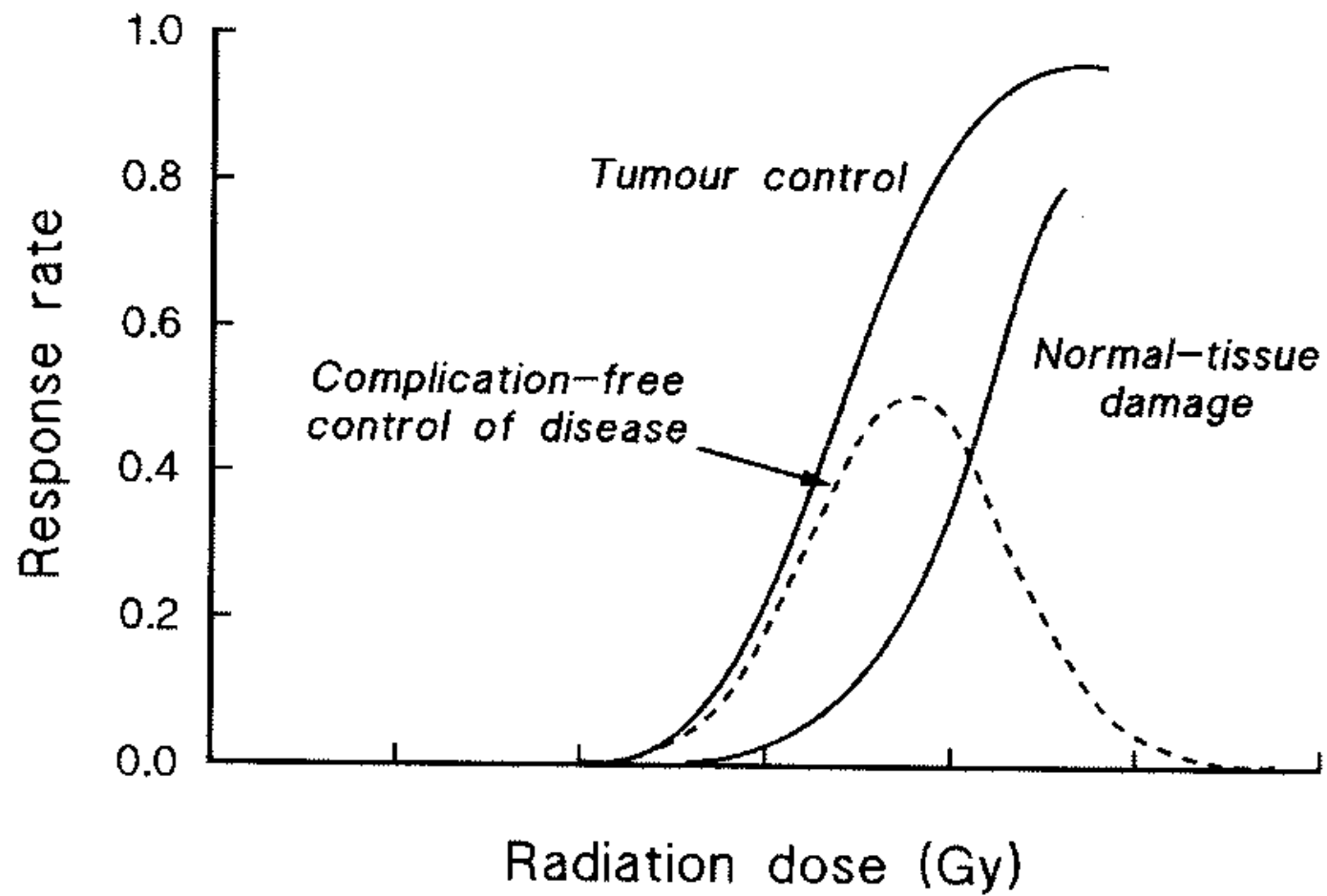


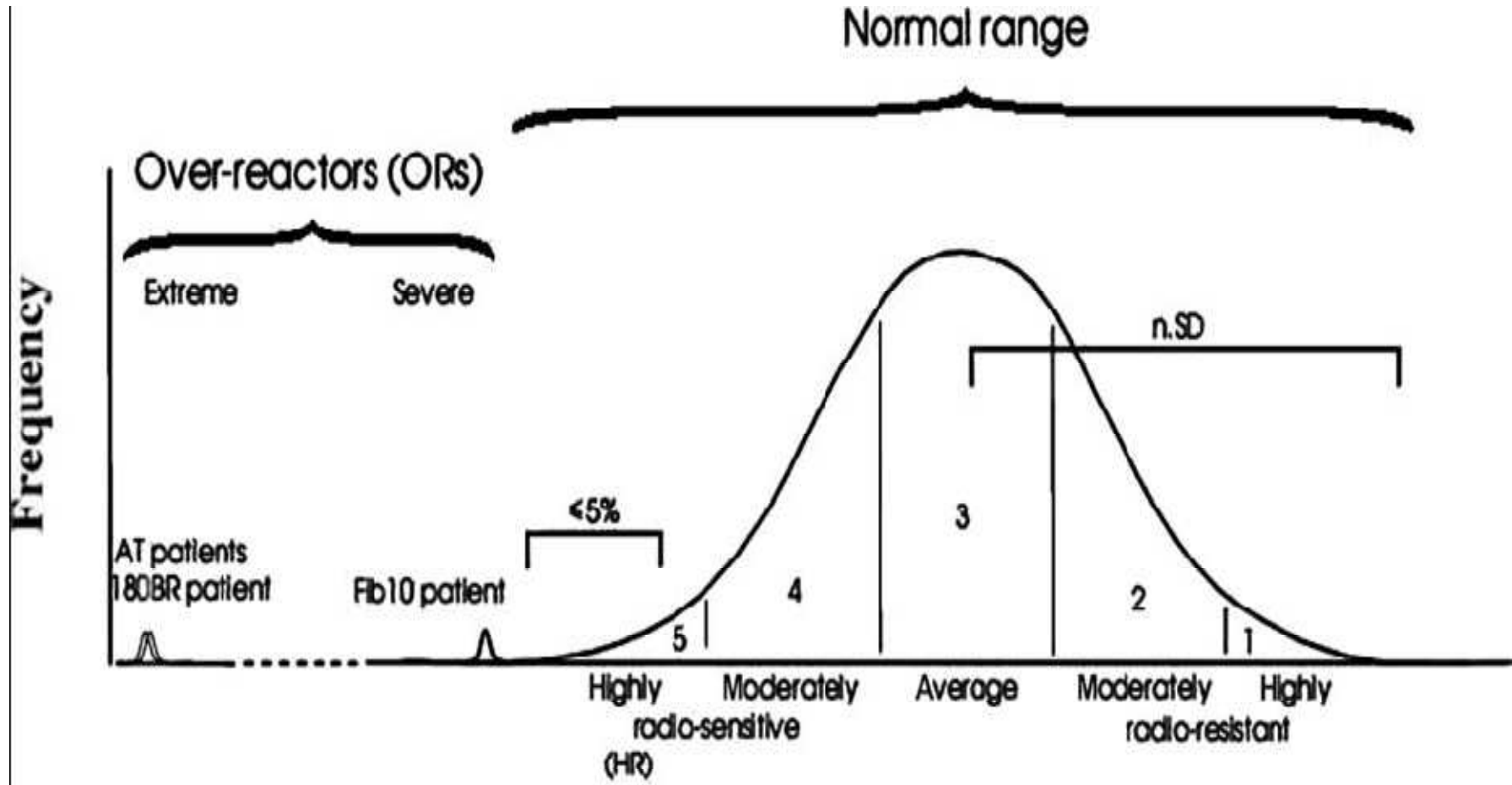


9. -Tumor vérellátására ható terápiák:

- angiogenezis (új erek képződése) gátlása
- már meglévő érhálózat szelektív károsítása

SUGÁRVÉDŐ ANYAGOK





← Sensitive Resistant →

Idealised normal tissue response - relative scale

Egészséges szövetek károsodását befolyásoló tényezők:

- kor
- dohányzás
- táplálkozási szokások
- hemoglobin szint
- társbetegségek (cukorbetegség, magas vérnyomás)
- fertőzések
- immunrendszer gátlásával járó állapotok
- autoimmun betegségek
- a besugározott szervek organikus elváltozásai
- pigmentáció zavarai
- GENETIKAI HÁTTÉR

Mit lehet tenni?

1. Megfelelő sugárterápiás eljárások alkalmazása
2. Sugárvédő vegyületek alkalmazása
3. Celluláris/molekuláris mechanizmusokra célzottan ható terápiák alkalmazása
4. Egyéb eljárások

Sugárvédő vegyületek

Dose reduction factor (DRF)

$$\text{DRF} = \frac{\text{sugárdózis sugárvédő vegyület jelenlétében}}{\text{sugárdózis sugárvédő vegyület hiányában}}$$

Elvárások:

1. Toxicitás elfogadható
2. Jó sugárvédő hatás (magas DRF)
3. **SZELEKTÍV** (csak az egészséges szövetet védi, a tumort nem)
4. Könnyen kezelhető

Hatásmechanizmus:

Ionizáló sugárzás során keletkezett szabadgyökök semlegesítése

Természetes sugárvédő anyagok: szulfhidril vegyületek, pl cisztein

Szintetikus sugárvédő vegyületek: az SH csoportot foszfát csoporttal fedték le

AMIFOSTINE (WR-2721, Etyol)

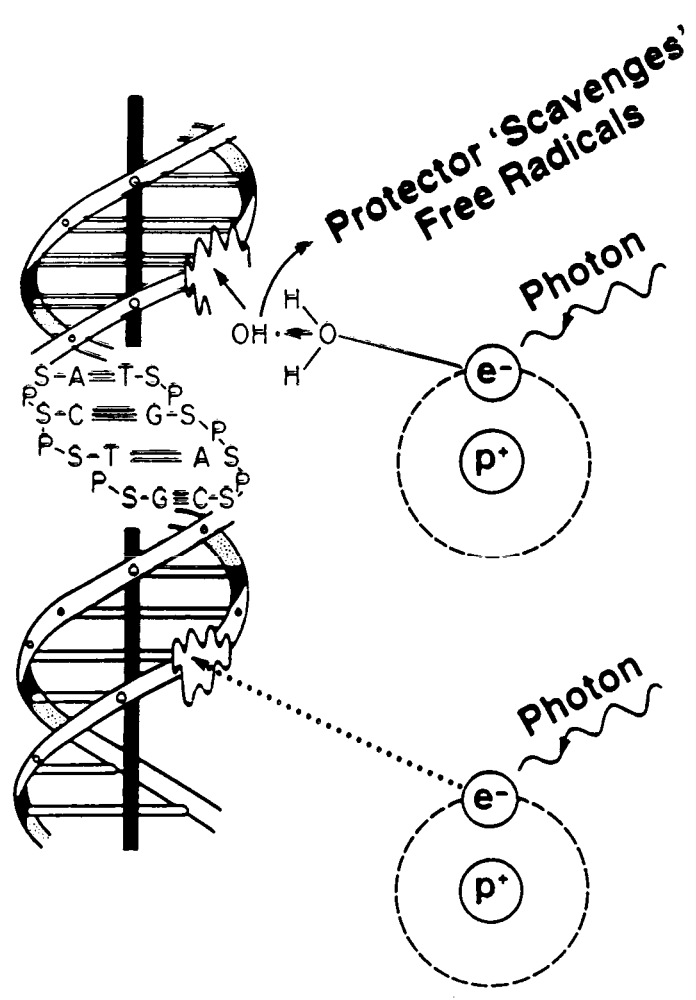
Sugár- és kemoterápiás szerek citotoxikus hatása ellen is véd

Farmakokinetika:

- Hidrofil, iv adás esetén a vérben a félélet ideje 1-3 perc
- Különböző szövetekbe való bejutása és kiürülése eltérő
- Alapállapotban inaktív, aktivációjához defoszforilálódnia kell. Aktivációja:
 - spontán hidrolízissel
 - **szöveti alkalikus foszfatáz** révén (optimális pH:8-9)

Hatásmechanizmus:

1. szabadgyök fogó (oxigénnel kompetícióban), \Rightarrow sugárvédő hatás jelentős mértékben függ a szöveti oxigén parciális nyomásától
2. közvetlenül is reagál az oxigénnel, helyi hipoxiát hoz létre
3. hidrogéndonor, elősegíti a DNS lánc kémiai javítását
4. elősegíti a DNS lánc becsomagolódását, csökkentve a szabadgyökök hozzáférését a DNS lánchoz
5. ? Befolyásolja a DNS szintézist, repairt, gén expressziót, sejt ciklusban való progressziót \Rightarrow antimutagén hatás



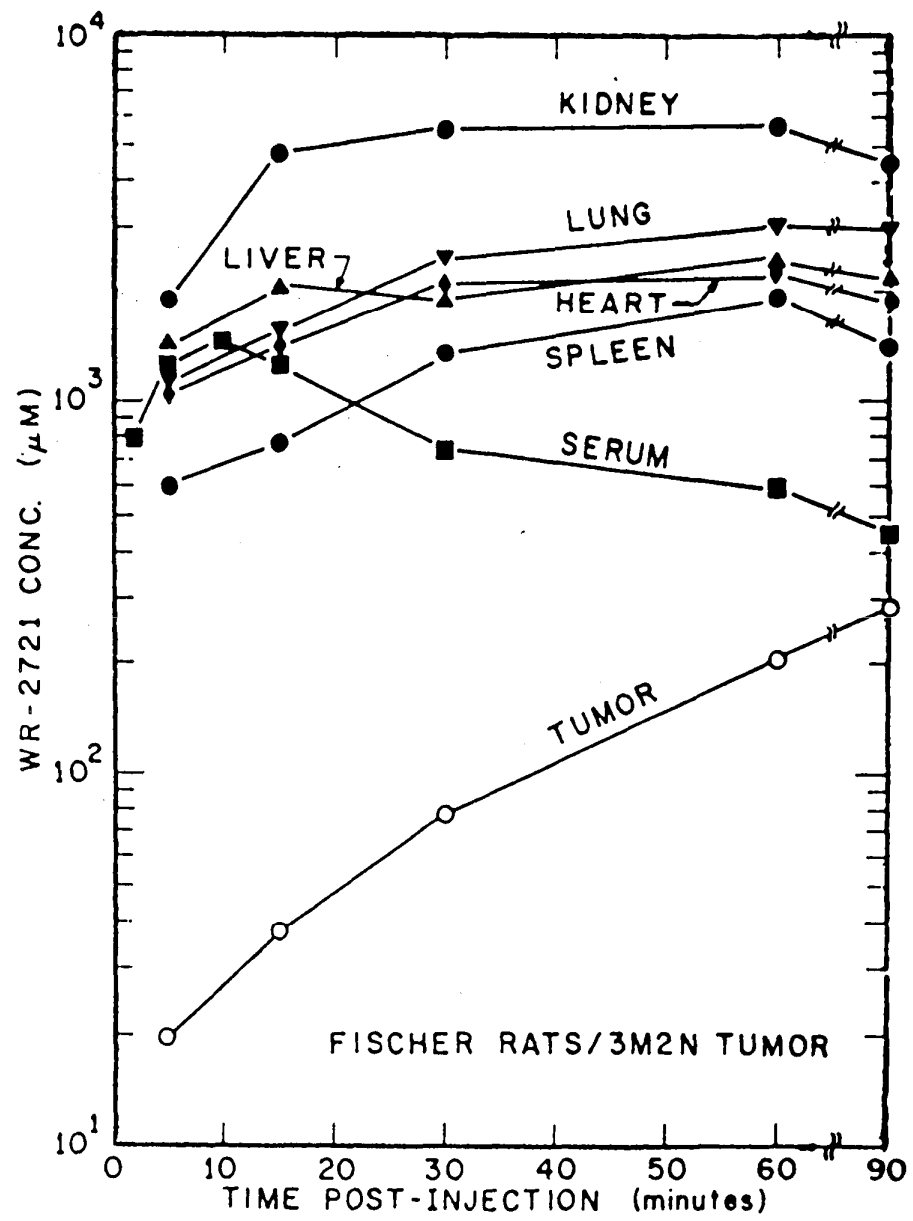
<i>Tissue</i>	<i>Protection Factor</i>
Salivary gland	2.3-3.3
Bone marrow	1.8-3.0
Jejunum	1.5-2.1
Skin	1.4-2.1
Testis	1.5-1.6
Lung	1.2-1.4
Kidney	1.3-1.5
Bladder	1.3-1.5
Tumors	1.0-2.8

Inhomogén eloszlás szöveten belül

⇒ eltérő védő hatás

Miért szelektív az Amifostine?

1. Tumoros szövetben alacsonyabb az alkalikus foszfatáz aktivitása (savas környezet)
2. Abnormális érrendszer a daganatokban
3. Hipoxia



Mellékhatásai: dózisfüggő

- hipotenzió(!),
- émelygés, hányás
- aluszékonyság
- fémes íz
- tranziens hipokalcémia

Fej-nyaki daganatokban xerostomia és akut mucositis
kivédése

Kismedencei besugárzás: rectum karcinoma

Mellkasi besugárzás tüdő karcinómákban pneumonitis,
tüdő fibrózis, esophagitis kivédése

Tapasztalatok:

Szelektív hatás állatkísérletekben nem egyértelműen bizonyított,
emberi alkalmazásnál az eddig kezelt esetszám viszonylag kicsi

Klinikai alkalmazás:

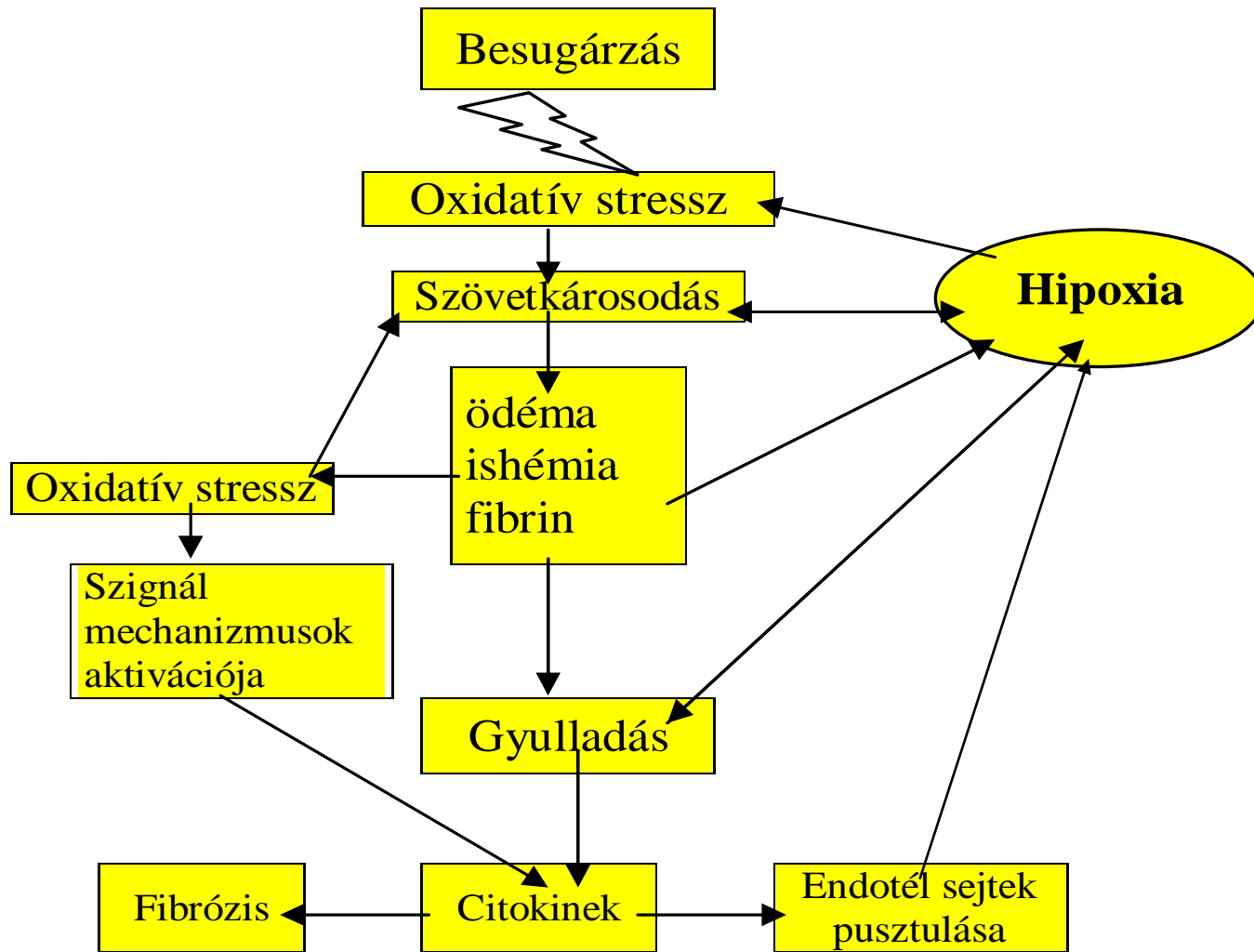
fej-nyaki daganatokban xerostomia kivédésére,
mucositis
diszfágia
cisztitis
pneumonitis
iv/szubkután
kemoradioterápia

kockázati tényező lehet a daganatra kifejtett esetleges sugárvédő hatás

Új, kísérleti fázisban levő sugárvédő anyagok:

- *Bowman Birk proteáz gátló*
Daganat-szelektív, mivel hatásához ép p53 szükséges
DNS-repair mechanizmusokat stimulálja
- *Hoechst 33342*
Agyi endothél sejtek szelektív védelme
- Ginseng
- Aloe származékok
- Melatonin

Celluláris/molekuláris mechanizmusokra
célzottan ható terápiák



Termelődő citokinek és növekedési faktorok:

Akut fázis: gyulladás – IL-1, TNF α , IL-8

Szubakut fázis: szöveti repair – EGF, TGF α , TGF β , FGF7, FGF10 (KGF)

Krónikus fázis: fibrózis – TGF β , PDGF, VEGF, FGF1,2

Citokinek és növekedési faktorok

1. Akut, gyulladásos fázis gátlása:
 - szolubilis antitestekkel: **anti IL-1, IL-8, anti-TNF- α**
 - szolubilis receptorokkal (génterápia)
1. Fibrózist és krónikus gyulladást elősegítő citokinek gátlása
TGF β gátlás:
 - szolubilis receptorokkal, antitestekkel
 - TGF β sejten belüli effektorainak (Smad rendszer) gátlásával**
 - SOD**
 - ACE gátlók**
 - talidomid (bFGF, VEGF, TNF α)**
 - szteroidok**
2. „Sejtvédő” hatással rendelkező citokinek adása közvetlenül a besugárzás előtt:
FGF7, KGF, GM-CSF, EGF, PDGF
FGF7
 - epiteliális sejtek (hepatocit, pneumocita, uroepitél sejtek, keratinocita, enterocita) proliferációja és differenciációja
 - Hatásai: fokozza az epiteliális réteg vastagságát, aktiválja a bőr, szájüreg és bél sejtjeinek az antioxidáns génjeit, fokozza a mucin termelődést a vékony és vastagbélben
 - preklinikai és klinikai kísérletek orális és GI mucositis, tüdő fibrózis, cystitis kivédéséreKGF, GM-CSF – xerostomia profilaxis

Oxidatív stressz csökkentése

Célja: szövetekben fellépő krónikus hipoxia és krónikus szabadgyök képzés csökkentése

Szuperoxid diszmutáz (SOD), mint természetes gyökfogó

Három formában létezik: mitokondriális, citoplazmatikus, extracelluláris. Mindhárom véd.

Cu/Zn/MnSOD csökkentette a sugárterápia okozta tüdő fibrózist emberben is. Gátolja a TGF β termelődést!

SOD génterápiás alkalmazása

!! Hosszútávú terápia!!

- ACE gátlók:
 - sugárzás okozta nefropátia, illetve pneumopátia kivédésében

Mechanizmus: ?

- antifibrinogén és gyulladás csökkentő hatás
- csökkentik az endotélsejtek károsodásainak következményeit (csökkent proliferáció, gátolt TGF β szint emelkedés)

Egyéb eljárások:

1. Pentoxifillin
 - elősegíti a sugárzás okozta lágy szövetek nekrozisának és fibrózisának a gyógyulását
2. Többszörösen telítetlen zsírsavak
3. Vérellátás javítás
4. Sejtkárosodás csökkentése