

# A kémiai és biológiai sugárvédő anyagok humán alkalmazásairól

Uray Zoltán

*Erdélyi Múzeum Egyesület / Transylvanian Museum Society, Természettudományi Szakosztály / Dept. of Life Sciences, RO-400009 Kolozsvár / Cluj-Napoca, Napoca 2-4, uray@mail.dntcj.ro*

## Kivonat

A citoprotektív anyagokat azzal a céllal adminisztrálják az onkológiai sugár- illetve kemoterápiával kezelt betegeknek, hogy szelektíven megvédjék az egészséges, nem tumoros, szöveteket és szerveket, a kezelések káros mellékhatásaitól.

A citoprotektív anyagok (farmakonok) használatának a jelentősége abban áll, hogy csökkentik a terápiás sugárdózis optimális nagyságát limitáló, szöveti és szervi reakciókat, anélkül, hogy befolyásolnák (csökkentenék) a kezelések tumorelles hatását. Dolgozatunkban részletesen ismertetjük a klinikumban alkalmazott sugárvédő anyagok szerepét a szupportív terápiában, valamint rövid áttekintést adunk a timuszkivonatok és a hematológiai növekedési faktorok alkalmazási lehetőségeiről.

**Kulcsszavak:** sugárvédő vegyületek, timusz kivonatok, kolónia stimuláló faktorok, farmakológia, klinikai alkalmazások

A rákellenes sugár- és kemoterápia nemcsak a daganatos, hanem az egészséges sejtekre és szövetekre is citotoxikus. Ez a tény egy szűk terápiás indexet eredményez, mert a kedvezőtlen,

káros mellékhatások gyakran korlátozzák az optimális daganatellenes kezeléseket (Eckhárdt 1998, Kooper 1997).

Az utóbbi évtizedben a nagy dózisú kombinált-kemoterápia és a magasabb dózisokat alkalmazó sugárterápia gyakorlatának elterjedésével egyre nagyobb problémát jelent a vérképzőszervi és más nemkívánt, káros mellékhatások fellépése és kezelése (Eckhárdt 1998, Köteles 2002).

Olyan stratégiák váltak szükségessé melyek lehetővé teszik az agresszivebb, nagyobb dózisú daganat kezeléseket, de ugyanakkor szelektíven csökkentik az egészséges szövetek és szervek sérüléseit (Eckhárdt 1998).

A sugár és a kemoterápia hatékonyságának fokozásában jelentős szerepet kap a szupportív (támogató) terápia. A szupportív kezelés lényege a daganatos betegséggel kapcsolatos összes panasz és szövödmény mérséklése és gyógyítása. A szupportív kezelés a daganatos beteg körül egy olyan hatalmas védőernyőnek tekinthető, amely alatt elfér a paraneopláziás tünetek kezelése, a sugárterápia és a kemoterápia káros, toxikus mellékhatásainak a mérséklése és kezelése, a fertőzések megelőzése és kezelése, a fájdalom enyhítése, a hematológiai, keringési, gyomor-, bél rendszeri, légúti, vese és egyéb komplikációk megelőzése és kezelése, a daganatos beteg rehabilitálása és palliációja (Eckhardt 1998).

A szupportív terápia a malignus kórképpel, annak sebészi, sugaras és kemoterápiás kezelésével járó káros mellékhatások mérséklésével elősegíti az oki kezelések hatásosságát és jeletősen javítja a beteg életminőségét és gyógyulási kilátásait (Kooper 1997).

A támogató terápia széles és változatos eszköztárában az antibiotikumok, a hányáscsillapítók, a fájdalomcsillapítók, a máj, a szív, és az idegrendszer gyógyszerei mellett fontos szerepet töltenek be a citoprotektív készítmények. A citoprotektív anyagoknak elnevezett gyógyszerek, készítmények, csoportjában nagyszámú, kémiai és biológiai szempontból igen változatos anyagok tartoznak. Osztályozásuk még megoldatlan, de a velük szembeni követelmények egységesek. Az ideális citoprotektív anyagok szelektálnák a daganatos sejteket, lényegesen csökkentenék a sugár, illetve a kemoterápia káros mellékhatásait az egészséges szövetekben, nem befolyásolnák a daganatkezelések hatásosságát a daganatos szövetekben, jól tolerálhatók és minden formában, orálisan, intravénásan és intramuszkulárisan adminisztrálhatók lennének (Kooper 1997, Uray 1981).

A szelektív sugár- és kemoprotekció megvalósításának a lehetőségét a kísérleti sugárbiológiával, illetve a citoprotektív anyagok csoportjába tartozó sugárvédő anyagokkal foglalkozó kutatók ismerték fel először és hívták fel a figyelmet a radioprotektorok klinikai alkalmazásának a szükségességére (Weiss és Simic 1987). Az alábbiakban a sugárvédő anyagokkal elért kísérleti és klinikai eredményeket ismertetjük a teljesség igénye nélkül.

A sugárvédő anyagok kutatásának fontosságát az ionizáló sugárzások egyre szélesebb körű alkalmazása (katonai, erőművi, ipari, orvosi, kutatási, stb.) tette szükségessé. Az 1950-es éveket követően már megindultak azok a kutatások melyeknek célja elsősorban az volt, hogy a nukleáris balesetek, illetve a nukleáris fegyverek által okozott sugársérüléseket kémiai-gyógyszeres úton mérsékeljék (Bacq 1965, Thomson 1962).

Az így kialakult gyógyszer csoportot nevezték el sugárvédő anyagoknak, radioprotektoroknak, vagy radioprotektív anyagoknak. 1949-ben Patt és mtsai.

közölték le először, hogy az élő sejtek, szövetek, kísérleti állatok, kémiai-gyógyszeres sugárvédelme egyáltalán lehetséges, és ezzel új fejezetet nyitott meg a sugárbiológiában (Akerfeldt 1963, Thomson 1962).

Patt és *mtsai.* (1949) a cisztein sugárvédő hatását vizsgálták, 8 Gy Rx–el egésztest besugárzott patkányokon.. A ciszteint 875 mg/kg dózisban, besugárzás előtt 10–15 perccel, i.p. adminisztrálták, és 30 nap múlva a kezelt csoportnál 80%-os, a kezeletlen, kontrol csoportnál 5%–os túlélést értek el. 1951–ben Bacq és *mtsai.*(1965) a primer aminocsoportot tartalmazó vegyület jelentős sugárvédő-hatását mutatták ki. Az általuk előállított ciszteamin (mercaptoetilamin, MEA) hatásvizsgálata azt bizonyította, hogy az olyan vegyületekkel, amelyekben a szabad tiol és a primer aminocsoport is megtalálható, nagyobb sugárvédő hatás érhető el.

1955–ben Doherty és Burnet az AET, S–2–aminoetilzotironium–Br.HBr, jelentős sugárvédő hatásáról számoltak be. A cisztein és a diszulfidja a cisztin, a ciszteamin és a diszulfidja a cisztamin, az AET, a glutation, és a merkaptopropionil–glicin (MPG) sugárvédő hatása a hatvanas évekig beigazolódott. Az azóta eltelt négy évtized kutatási eredményei alapján elmondható, hogy a ma ismert leghatékonyabb sugárvédő vegyületek aminotiol vegyületek illetve származékok, és ciszteamin származékoknak tekinthetők, mivel bennük a fő funkcionális elemként megtalálható a merkaptoetilamin struktúra. A felsorolt első generációs aminotiol sugárvédő anyagok mellett, hogy a gyógyszeres sugárvédelem első, humán (katonai, és klinikai) célokra való kísérleti alkalmazásának eszközeivé váltak, igen jelentősen hozzájárultak a további gyógyszerfejlesztések főbb irányainak kijelöléséhez (Altman és *mtsai.* 1970, Bacq 1965, Hall 2000, Nias 2000).

A sugárvédő hatás és a kémiai szerkezet kapcsolatainak a vizsgálata két fontos felismeréshez vezetett. Az első az volt, hogy az optimális sugárvédő hatáshoz nélkülözhetetlen a szabad, vagy felszabadítható tiol csoport, melyet nem több, mint három szénatom választ el egy erősen bázikus amino, vagy mint az AET esetében a guanidin csoporttól. A második felismerés szerint a sugárvédő molekulán belül a kénatom szubsztitúciója olyan funkcionális csoporttal, amely a szervezeten belül metabolikusan (enzimatikusan) eltávolítható és ezáltal eredményezi a szabad tiol vegyületet, az esetek nagy részében a sugárvédő hatékonyság növekedéséhez, a farmakológiai tulajdonságok pozitív módosulásához, és a toxicitás csökkenéséhez vezet. A nitrogénhez kapcsolt szubsztituensek úgyszintén a sugárvédő hatás módosulását eredményezik. Akerfeldt és *mtsai* (Akerfeldt 1963) valamint, Yuhas és *mtsai.* (Yuhas és Storer 1969) kutatásainak alapján, a kénatom szubsztitúciója foszfát csoporttal, a sugárvédő anyagok ma ismert leghatékonyabb, és humán használatra alkalmas csoportját, a foszforotioátoknak az előállítását eredményezték. E vegyület-csoportot nevezzük a második generációs sugárvédőknek, melyeknek a

legegyszerűbb képviselője a cisztafosz (WR–638) és a mindezig leghatékonyabb, a klinikai onkológiában sikeresen felhasználható gammafosz (WR–2721) vagy ethiofos, illetve amifosztin. Kémiai neve S–2–(3–aminopropilamino)–etilthiofoszforsav.(C<sub>5</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS).

A korábbi sugárvédőkhöz hasonlítva az amifosztin jelentős előrelépést jelent, mind a sugárvédő hatékonyság növekedésében, mind a toxicitás csökkenésében. A Röntgen és gamma sugarakkal besugárzott egereknél a pareneterálisan adott amifosztinnal jóval nagyobb sugárvédő hatás érhető el mint az eddig ismert aminotiolokkal (DRF 3) (Weiss és Simic 1987).

Az amifosztin a mai napig a leghatásosabb sugárvédő, mely eredményesen alkalmazható az onkológiai sugár– és kemoterápia káros mellékhatásainak a mérséklésére, az egyedüli citoprotektor melyet az amerikai FDA (Food and Drug Administration) klinikai használatra alkalmas gyógyszerként hivatalosan elismert (Eckhardt 1998, Hall 2000, Kooper 1997, Nias 2000, Steel 1997, Tubiana és *mtsai*. 1986, Uray 2000).

A preklinikai állatkísérletekben a sugárvédő hatás vizsgálatának legelfogadottabb kritériuma a halálos dózissal egésztestbesugárzott állatok 30 napos túlélése (DL–100/30). A tesztet a maximálisan tolerálható sugárvédő dózis, és a sugárzás előtti adminisztrálás optimális időpontjának a meghatározására használják. Jó védőhatás esetén, meg kell határozni a sugárvédő dózis redukciós faktorát (DRF) mely nem más mint a sugárvédővel kezelt állatok félhalálos dózisének (DL–50/30) és a kezeletlen, kontrol állatok félhalálos dózisének a viszonyzáma. Ha a DRF=1 nincs védőhatás, ha 1,2 gyenge, ha 1,5 közepes, ha 2,0 jó sugárvédő hatásról beszélünk. A dózis redukciós faktor ( mely mindig az állatok túlélésére vonatkozik) mellett használatos a dózis modifikáló faktor (DMF) is, mely a szervezeten belül kialakult különböző szintű (sejt, szövet, szerv) sugársérüléseket értékeli a kvantitativan meghatározható citológiai, biokémiai eredmények alapján, a kezelt és a nemkezelt állatcsoportoknál.Értékei megegyeznek a dózis modifikáló faktor értékeivel (Altman és *mtsai*. 1970, Hall 2000, Nias 2000, Nygaard és Simic 1983, Steel 1997).

Az amifosztin állatkísérletekben ( egér, patkány, kutya, majom ) kimagaslóan a leghatásosabb sugárvédő anyagnak bizonyult. Az eddig kimutatott sugárvédőkkel maximálisan 1,9–2,0–es DRF volt elérhető. amifosztinnal, ha 500 mg/kg–t intraperitonálisan adminisztrálnak, 10–15 perccel a sugárzás előtt 2,7–2,9 DRF érhető el egereknél. A dózis csökkentésével 400–, illetve 300 mg/kg esetén,a DRF értékei 2,1 illetve 1,7– re esnek.

Ez a kiváló sugárvédő hatás csak az alacsony lineáris energia transzferű (LET) Rx és gamma sugárzásokra érvényes. A neutronokkal vagy protonokkal besugárzott egereknél maximális körülmények között 1,1–1,2 DRF volt elérhető .Ez a tény, je-

lentősen csökkenti az amifosztin katonai, reaktorbaleseti, ürutazási alkalmazásának fontosságát (Weiss és Simic 1987).

A sugárvédő anyagok humán felhasználásának egyik igen fontos tényezője az adminisztrálás formája. Minden célra, a legmefelelőbb megoldás az orális bevitel lenne. Sajnos, a jelentős sugárvédők esetében az orális bevitel a sugárvédő hatás szignifikáns csökkenését vonja maga után. A maximálisan elérhető DRF 1,1 és 1,4 között váltakozik, ha az amifosztint 300 illetve 400 mg/kg dózisokban, 10–20 perccel a besugárzás előtt, per os adminisztráljuk az egereknek. A per os bevitel csökkent sugárvédő hatását, az amifosztin, vagy más szulfhidril sugárvédőknek a gyomorban való savas hidrolizisával, valamint a bélfalban való enzimatis defoszforilálásával, és a visszaniemredukálódó difulfidok keletkezésével magyarázzák (Hall 2000, Sugahara 1984, Weiss és Simic 1987).

Az amifosztin eloszlása (halmozódása) a normál szövetekben nem egyenletes. Legjobban halmozódik a sugárzással szemben legérzékenyebb szövetekben, következésképpen ezeket szelektíven védi. A csontvelőre számított dózis modifikáló faktor (DMF) 2,3, a jejunumra 1,5–2,1, a nyelőcsőre 1,4–1,7, a bőrre 1,4–2,1, a parotisra 2,5, a tesztiszra 1,5–1,6 között változik. Az amifosztin jelentős védelmet nyújt a késői sugárhatások ellen, így a tüdőfibrózisok előfordulását 1,2–1,4, a bőrkontrakturákat 1,5, a késői epilációt 2,1, a parotis fibrozist 2,3, az izomatrofiát 1,8 –as DMF–vel csökkenti (Eckhárdt 1998, Kooper 1997, Weiss és Simic 1987).

Az amifosztin onkológiai szempontból előnyös tulajdonságaként kel megemlíteni azt is, hogy adásával az ép szövetek szelektív sugárvédelme biztosítható azáltal, hogy a hipoxiás szolid–daganatos szövetekbe nem, vagy igen alacsony mennyiségben jut be. Ez nagy mértékben növeli a terápiás értékét, mert alkalmazásával a rákos daganatok sugárterápiájának a hatékonyságát növelni lehet az ép szövetek relatív sugárvédelmének biztosítása mellett (Eckhárdt 1998, Kooper 1997, Weiss és Simic 1987).

Az amifosztin szelektív sugárvédő hatását több, meghatározó farmakológiai és biokémiai tulajdonságával magyarázzák. Az első, hogy a tiofoszfát típusú vegyületek elsősorban az oxigénnel relatív jól ellátott sejtekre hatnak ezért az amifosztin jól alkalmazható a sugárterápiában az egészséges, jól oxigenált szövetek védelmére (Kooper 1997).

A második, talán legfontosabb, már említett tényező az, hogy az amifosztin a hipoxiás daganatos szövetekbe nem, vagy nagyon kis mértékben épül be. Ennek a biokémiai magyarázata az, hogy az amifosztin egy foszforilált aminótiol vegyület, amely i.v. adminisztrálás után a sejtmembránokban lévő alkalikus foszfatáz hatására gyorsan defoszforilálódik és szabad tiol vegyületté alakul, neve WR–1065. Az amifosztin tehát egy pro–drog, melynek aktív alakja a WR–1065. A parenterálisan

adminisztrált amifosztin több mint fele 5–10 percen belül már tiol formában van jelen a keringésben és a szövetekben. Felezési ideje a plazmában 4–8 perc. A tiol forma gyorsan beépül a normális szövetekbe és szervekbe, elsősorban a vesékbe, a májba, a nyálmirigyekbe, a csontvelőbe, a tüdőkbe, a vékonybélbe és a szívbe. Maximális koncentrációját az említett szervekben 15–30 perc alatt éri el (Hall 2000, Nias 2000, Várterész 1966).

Az amifosztin enzimatiszta átalakítása, sejtmembránokon való átjutása, valamint halmozódása a szolid tumoros szövetekben, eltérő a normál szövetekéhez képest. A daganatos szövetek sejtmembránjában nagyon alacsony az alkalikus foszfatáz szintje (aktivitása), minek következtében az amifosztin nem tud defoszforilálódni, nem tud szabad tiollá alakulni. A normális szövetek sejtmembránjában lévő alkalikus foszfatáz koncentrációja 275-ször nagyobb mint a tumoros szövetekében. A normális szövetek jó vérellátása biztosítja az amifosztin maximális tarnszportját ezekben a szövetekben, szemben a gyengén vaszkularizált tumor szövetek hiányos vérellátásával. A normális szövetek neutrális pH-ja jobb beépülési lehetőségeket biztosít mint a tumoros szöveteknél gyakori alacsony pH-jú környezet (Sugahara 1984, Weiss és Simic 1987).

Fokozza a két szövettípus közötti halmozódási különbségeket az a felismerés is, mely szerint a szabad tiolok a normális sejtekbe aktiv tarnszporttal, a tumoros sejtekbe pedig diffúzió útján jutnak be. Mindezek az eltérő biokémiai, biológiai tulajdonságok azt eredményezik, hogy a normális szövetekben az amifosztin, illetve a WR-1065 koncentrációja 50–100 szorosán magasabb mint a tumoros szövetekben, következésképpen a normális szövetek sugárvédelme szelektíven, szignifikánsan magasabb (Köteles 2002, Weiss és Simic 1987).

Preklinikai kutatások alapján, számos sugárvédő hatású vegyület antimitogén és anti karcinogén hatásúnak bizonyult. A leghatásosabb védő vegyületek szulfhidril (SH) csoportot tartalmaznak, melyek gyökfogás és kémiai helyreállítás során diszulfidá vágy egy kevésbé hatásos gyökké alakulnak. Jelentős az a tény mely kimutatta, hogy az aminotiolok, a foszforotioátok a sejmagban a DNS közelében képesek felhalmozódni. A tiolvegyületek a DNS közelében néhány nanométer távolságban, mind a primer, 10–9 másodperc életidejű, nagy reakcióképességű, hidroxil és hidratált elektron gyököket, mind a szekunder, közepes reakcióképességű, hosszabb életidejű perhidroxil és szuperoxid gyököket képesek semlegesíteni.

A tiolvegyületek a sugárzások hatására keletkező szabadgyökök hatástalanításával, a kritikus target molekulák (DNS) károsodásait megelőzik, illetve csökkentik. Az amifosztin és a fontosabb tiol vegyületek citoprotektív, sugárvédő hatásmechanizmusában szerepet játszó főbb tényezők a következők:

– molekuláris szinten – a szabadgyökfogás, a hidrogén donáció, vegyes diszulfid képzés a target molekulával, kötődés a target molekulához, génstabilizálás (Altman és *mtsai.* 1970, Weiss és Simic 1987).

– biokémiai szinten – endogén tiolok /glutation/ felszabadítása, fémek, fémionok megkötése és semlegesítése, hipoxia, hipótermia és biokémiai sokk indukálása (Nygaard és Simic 1983, Weiss és Simic 1987).

– szervi szinten – a sejtregeneráció fokozása, a WR-1065 mielodiszpláziás szindrómában citostimuláns hatást gyakorol, adása növeli a betegek perifériás sejtszámait (Köteles 2002, Weiss és Simic 1987).

A sugárvédő anyagok humán alkalmazása ( klinikai és katonai ) már az ötvenes évek elején elkezdődött (Bacq 1965, Köteles 2002, Sugahara 1984, Tubiana és *mtsai.* 1986, Uray 1981, Uray és *mtsai.* 1985).

Bacq és munkatársai (Bacq 1965) humán toxikológiai, és onkoradiológiai vizsgálataik során meghatározták a ciszteamin maximálisan tolerálható sugárvédő dózisait, melyek per os adagolás estében 5–10 mg /kg, intravénás adminisztrálás esetében 2–4 mg/kg között váltakoztak. A besugárzás előtti optimális adminisztrációs időpontok per os adagolás esetén 20–30 percnél, az intravénás adagolás esetén 10–15 percnél bizonyultak.

1952 és 1980 között sok kutató igyekezett a ciszteamin pozitív, sugárvédő hatásait a legváltozatosabb tesztek segítségével kimutatni, különösen az onkológiai radio- és kemoterápia területén . A biztató irodalmi adatok ellenére, a per os adagolási forma 5mg/kg. esetében nem, vagy alig kimutatható védelmet biztosított, 10–13 mg/kg. esetében a sugárvédelem, hematológiai és genetikai tesztek segítségével érzékelhető volt, de ennél a dózisonál a toxikus mellékhatások ( hányinger, hányás, vérnyomás ingadozás, izzadás, rossz közérzet, adinámia) már enyhébb, vagy súlyosabb formában jelentkeztek és negatívan befolyásolták a kezelések menetét.

A kolozsvári Onkológiai Intézetben végzett kutatásaink során, a sugárkezelés alatt álló méhrákos betegeknek per os, napi 5 mg/kg. ciszteamin adtunk 30 perccel a besugárzás előtt, a sugárterápia 30 napos időtartama alatt. A dózist a betegek jól tolerálták, de érzékelhető, hematológiai tesztekkel kimutatható védőhatást nem értünk el (Uray 1981, Uray és *mtsai.* 1985, Uray 2000.).

Nem hozott áttörést az AET klinikai alkalmazása sem. A besugárzás előtt 30–60 perccel per os adminisztrált 5–10 mg/kg. AET relativ jól tolerálhatónak bizonyult, de védőhatása nem volt jelentős. A 10–20 mg/kg közötti dózisok per os adagolása után, a sugárvédő hatás kimutatható volt, de ennél a dózisonál, a nemkívánt mellékhatások ( hányinger, hányás, bőrpír, tachikardia, dispnea, izzadás, diaré, sokkos állapot) változó súlyossággal megjelentek. (Utley és *mtsai.* 1976).

A klinikumban sokan próbálkoztak az AET intravénás alkalmazásával is, a kutatók többsége 5–10 mg/kg nagyságú dózisokat 30 percen át tartó lassú perfúzió formájában adminisztrálta a sugárzás előtt. Az eredmények valamivel jobbak voltak mint a per os adagolás esetében, de itt is a toxikus mellékhatások megkérdőjelezték az AET terápiás értékét. Az állatkíséletekben alkalmazott 400 mg/kg optimális sugárvédő dózisokat összehasonlítva a humán klinikumban alkalmazható 10 mg/kg maximálisan tolerált dózissal, érthetővé teszi a klinikumban tapasztalt jóval szerényebb sugrvédelmi eredményeket (Sugahara 1984, Uray 1981, Uray és *mtsai.* 1985).

A klinikumban alkalmazott a két klasszikus sugárvédő mellett megemlítjük még a Thiolát (MPG) a mercaptopropionil–glicint, melyet 250–300 mg/kg. dózisban, i.v. vagy i.m. úton adminisztráltak, 15–30 perccel a sugárzás előtt. A Thiola előkezelés csökkentette a sugárterápia okozta leukopéniát, limfopéniát, és az AET-nél kevesbé toxikusnak bizonyult (Sugahara 1984, Weiss és Simic 1987).

Több szerző kedvező eredményekről számolt be a glutation, / Tationil/ klinikai felhasználásával kapcsolatosan. A glutationt 300 mg/kg. dózisokban, i.v. vagy i.m. úton, a besugárzás előtt 20–30 perccel adminisztrálva a radioterápiás betegeknek, pozitív védőhatás volt kimutatható a leukopenia és limfopénia mérséklésében (Uray 1981, Uray és *mtsai.* 1985, Weiss és Simic 1987).

Az Onkológiai Intézetben végzett kísérleteink során, 3,5 Gy-vel egésztest besugárzott patkányokat, 5 napon át kezeltünk 1000 mg/kg glutationnal. A 10–ik és a 15–ik napon szaktifikált állatoknál a sugársérült hematopoezis és spermatogenezis szignifikáns regenerálódását mutattuk ki a kezelt állatoknál. (Uray 1981, Uray és *mtsai.* 1985, Uray 2000).

Számos kutató több tízéves munkája nem tudta megvalósítani a klasszikus sugárvédők alkalmazásával a kívánt terápiás indexet. A WR–2721 preklinikai vizsgálatainak eredményei új távlatokat nyitottak a klinikai sugárbiológiában. A korábbi sugárvédőkhöz hasonlítva az amifosztin jelentős előrelépést jelentet a sugárvédő hatékonyság növelésében, a toxicitás csökkentésében és az ép szövetek szelektív védelmében (Weiss és Simic 1987, Yuhas és Storer 1969).

Az amifosztin jelenleg világszerte klinikai kipróbálás alatt áll. Egészséges önkénteseken és daganatos betegeken egyaránt, meghatározták az intravénás infúzió formájában adott amifosztin elfogadhatóan tolerálható, terápiás dózisát, ami 700–800 mg/m<sup>2</sup> között váltakozik, ha a gyógyszert i.v. 15–20 perc alatt adminisztrálják (Altman és *mtsai.* 1970, Hall 2000)

Frakcionált sugárterápia esetében, naponta, 15–30 perccel a besugárzás előtt, 200–300 mg/m<sup>2</sup> amifosztin i.v. adminitrálását tartják optimálisnak. (Weiss és Simic 1987)



Kemoterápia esetében, 30 perccel a kemoterápia előtt, 740–910 mg/m<sup>2</sup> amifosztin i.v. adminisztrálását tartják a legmegfelelőbbnek (Hall 2000, Weiss és Simic 1987).

Az eddigi sugárterápiás eredmények azt mutatták, hogy az amifosztin a fenti dózisok mellett, a napi besugárzások előtt alkalmazva, szignifikánsan védi a daganat körüli ép szöveteket melyek sugárkárosodása sokkal enyhébb az amifosztinnal nem kezelt betegekhez viszonyítva..Különösen jó eredményeket értek el a feji és nyaki daganatok sugárterápiája által okozott mellékhatásainak (xerostomia, mukositis, a nyálmirigyek, a bőr sugársérülésének) mérséklésében, de más terápiás kezeléseknél is, a csontvelő, a gyomor–bél traktus, a tüdők, a vesék, a máj, a spermatogoniumok, a hajhagymák jelentős sugárvédelmét mutatták ki. Az amifosztin nem védi a központi idegrendszert a sugárártalomtól (Köteles 2002, Weiss és Simic 1987).

Az amifosztin az első sugárvédő vegyület, melynek védőhatása parenterális adminisztráció esetében jól értékelhető, de per os adása estén a sugárvédő hatása jóval gyengébb (Köteles 2002).

Sikeresnek mondható az amifosztin alkalmazása a kemoterápiában. A citosztatikus kezelés előtt 30 perccel megkezdett, és 15 percig tartó infúzióban adminisztrált 500–800 mg/m<sup>2</sup> amifosztin, szignifikánsan csökkentette a Cyclofoszfamid mielo, neuro és oto toxicitását, a Carmusztin mielo és neuro toxicitását, a Mitomycin –C mielo, uro és tüdő toxicitását, a Cisplatin neuró, nefro, és oto toxicitását, a Bleomycin és a nitrozureák tüdőfibrózist okozó hatását, az Anthracyclinek kardio és mielo toxicitását, a Vinka alkaloidák, a Taxol, az Ara –C neuró és mielo toxicitását.(Eckhardt 1998, Kooper 1997, Tubiana és *mtsai*. 1986, Weiss és Simic 1987).

Az amifosztin az első széles spektrumú citoprotektív vegyület, amely mind a radioterápiás, mind a kemoterápiás kezelések számára nagyobb dózisú kezelési lehetőségeket biztosít a káros mellékhatások mérséklése mellett.

Az amifosztinnal végzett preklinikai és klinikai, toxikológiai és farmakológiai vizsgálatok során kumulatív vagy irreverzibilis toxicitást nem mutattak ki. Az amifosztin magasab, 500–700 mg/m<sup>2</sup> dózisainak i.v. adminisztrálása után egyénekenként számos mellékhatás figyelhető meg, melyek közül legjelentősebbek a hányinger, a hányás, a 20 Hgmm–t meghaladó vérnyomásesés, ritkán hipokalcémia. Ezeket a nem kívánatos mellékhatásokat klinikai körülmények között jól kézben lehet tartani (Köteles 2002, Sugahara 1984, Weiss és Simic 1987).

A citoprotektív anyagok kutatása, újabb hatásosabb anyagok kimutatása és klinikai alkalmazása, számos laboratórium központi témáját képezi. A cél, jobb orális hatékonyságú és toxikus mellékhatások nélküli sugárvédők előállítására. Az amifosztin jelentős áttörést jelentett az onkológiai sugár- és kemoterápia számára,

ahol az alkalmazása lehetővé tette a hatékonyabb, magasabb dózisú kezeléseket az egészséges szövetek szelektív védelme mellett. (Eckhárdt 1998, Kooper 1997, Weiss és Simic 1987).

Az újabb, hatásosabb sugárvédők, citoprotektorok, kifejlesztésének a következő kritériumoknak kellene eleget tennie, –

- nyújtson hatékony, és relatív tartós védelmet egyaránt a kis, és a nagy LET-értékű sugárzásokkal szemben. Legalább felére csökkentse a sugárzások káros hatásait a szervezetben.

- legyen hatásos a sugársérülés elszívódása utáni terápiás alkalmazás esetén is .

- könnyen alkalmazható gyógyszerformában kerüljön kiszerezésre. A parenterális alkalmazási formák mellett, a jelenlegi kivánalmak a per os alkalmazást tartják előnyösebbnek..

- ne legyen toxikus, ne rontsa a fizikai, szellemi tejesítőképességet, mellékhatásai a lehető legenyhébbek legyenek.

- legyen ismételtelen alkalmazható, de a szervezetben ne kumulálódjon.

- legyen együtt alkalmazható más, a klinikumban és a nukleáris katasztrófák körülményei között leggyakrabban használt más gyógyszerekkel.

- legyen kémiailag stabil, kiszerezési formájának, csomagolásának, több éves tárolhatóságot kell biztosítania.

- ne okozzon gyógyszer abuzust.

- legyen antimutagén és antikarcinogén hatású.

- felszívódása legyen gyors, és főleg a sugárzással szemben legérzékenyebb szövetekben halmozódjon.

- a daganatos szövetekbe ne, vagy nagyon alacsony koncentrációban halmozódjon..

Az eltelt 50 év eredményeinek értékelése alapján kijelenthetjük, hogy ma még nem rendelkezünk olyan sugárvédő vagy citoprotektor készítménnyel amely az előbbieken felsorolt követelményeknek minden szempontból megfelelne. (Weiss és Simic 1987).

A sugárvédő és a citoprotektív vegyületek eddigi eredményei biztatóak, de újabb kutatási és gyógyszerfejlesztési feladatok várnak a kémikusokra, orvosokra, gyógyszerészekre és a biológusokra, az ideális sugárvédők, vagy sugárvédő kombinációk kifejlesztésének igénye miatt, melyeket az eddigieknél sikeresebben alkalmazhatnának a klinikumban és a baleseti sugársérülések esetében (Weiss és Simic 1987).

Az utóbbi években a szupportív terápiában igen eredményesen alkalmazták a biológiai– válaszmódosítókat, nevezetesen a timus kivonatokat (hormonokat), a

hematopoetikus növekedési faktorokat, az interleukinokat, az interferonokat, a melatoninint, valamint a Mesnat, a Dextrazoxanet, a Leukovorint és a dietilditiokarbamátot (Hall 2000, Uray 2000, Weiss és Simic 1987).

A timus epithelsejtjei által termelt polipeptidek, a thymosin, a thymopoetin, a thymostimulin, a thymomodulin (Leucotrofina), a csontvelőműködés elégtelensége esetén serkentik a hemopoetikus őssejtek proliferációját, részt vesznek a limfocita populációk regenerációjában, a T – limfociták differenciálódási és érési folyamatainak a normalizálásában. A hám eredetű daganatok egész sora ismert, melyekben a timus készítményeket kiegészítő terápiaként alkalmazták. Számos szerző számolt be az emlő, a tüdő, a máj, a pajzsmirigy, a szájüregi és nőgyógyászati rákos megbetegedések sugár– illetve kemoterápiás kezelése során tapasztalt sikeres alkalmazásukról. (Eckhárdt 1998, Uray 2000). A thymomodulint (Leucotrofina) eredményesen alkalmaztuk a sugárterápiás kezelés alatt álló, mell és méhrákos betegeinknél a kolozsvári Onkológiai Intézetben (Uray 2000). A thymus készítmények helyreállítják a daganatos betegek csökkent immunfunkcióját, jelentősen mérsékelik a sugár és a kemoterápia káros mellékhatásait, javítják a betegek általános állapotát és túlélési idejét. (Eckhárdt 1998, Uray 2000).

A hematopoetikus növekedési faktorok közül a szupportív terápiában a granulocita kolóniastimuláló (G–CSF), a granulocita–makrofág kolóniastimuláló (GM–CSF) faktorokat, és az eritropoetint (EPO), alkalmazzák. A G–CSF és a GM–CSF fő javallata a citosztatikus kezelések okozta neutropénia kezelése és a csontvelő–átültetés utáni regeneráció elősegítése. A sugárbaesetek esetén célszerűnek látszik a hematopoetikus növekedési faktorok alkalmazása (Eckhárdt 1998).

A sugárvédő anyagok, a thymus kivonatok és a hematopoetikus növekedési faktorok kombinált alkalmazása új lehetőségeket kínál a szupportív terápia optimalizálása területén.

A kémiai–biológia humán sugárvédelem optimális megoldása a XXI–ik század kutatóira vár.

## **Human use of chemical and biological radioprotectors**

### **(Summary)**

Cytoprotectant drugs are administered to protect normal tissues and organs selectively from the damaging effects of certain radiation treatment, and chemotherapy drugs, and disease processes. The utility of cytoprotectant drugs is related to their ability to minimize dose–limiting adverse effects of radio– and

chemotherapy, without diminishing the anticancer effect of treatment, or markedly adding to the toxicity of therapy.

We present especially the role, and the utility of the radioprotective substances in the supportiv therapy, and the impotance, and therapeutic potential of thymic extracts and hematological growth factors (Colony–stimulating factors).

### Irodalomjegyzék

- Akerfeldt, S. (1963): Radioprotective effects of S–phosphorilated thyols. *Acta Radiol.*, 1: 465–471.
- Altman, K., Geber, G. B., Okada, S. (1970): *Radiation Biochemistry I–II*. Academic Press, New York, London.
- Bacq, Z. M. (1965): *Chemical protection against ionizing radiation*. Charles C. Thomas Publ. Springfield, U.S. A.
- Doherty, D. G., Burnet, W. T.(1955): Protective effect of AET–Br.HBr and related compounds against X–radiation death in mouse. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 89: 312–316.
- Eckhárdt, S. (szerk.) (1998): *A felnőttkori daganatos betegségek gyógyszeres kezelése*. Medicina könyvkiadó Rt., Budapest.
- Hall, E. J. (2000): *Radiobiology for the radiologist*. Lippincott Williams and Wilkins, Publ. New York–London.
- Kooper, L. (szerk.) (1997): *Az onkológia alapjai*. Medicina könyvkiadó Rt., Budapest.
- Köteles, Gy. (szerk.) (2002): *Sugár–egészségtan*. Medicina könyvkiadó Rt., Budapest.
- Nias, A. H. W. (2000): *An introduction to radiobiology*. J.Willey and Sons, New York..
- Nygaard, O. F., Simic, M. G.(szerk.) (1983): *Radioprotectors and anticarcinogens*. Academic Press, New York.–London.
- Patt, H. M., Tyree, E. B., Straube, R. C., Smith, D. E. (1949): Cistein protection against X–irradiation. *Science*, 110: 213–216.
- Steel, G. G. (1997): *Basic clinical radiobiology*. Arnold Edit., London.
- Sugahara, T. (szerk.) (1984): *Modification of radiosensivity in cancer treatment*. Academic Press.Inc., New York–London.
- Thomson, I. F. (1962): *Radiation protection in mammals*. Reinhold Pub. Corporation, London.

- Tubiana, M., Dutreix, I., Wambersie, A. (1986): Radiobiologie. Hermann Ed., Paris.
- Uray, Z. (1981): Aspecte privind aplicatiile in clinica oncologica a substantelor radioprotectoare. *Oncologia*, 20(4): 241–252.
- Uray, Z. (2000): Sugársérülések mérsékelése kémiai és biológiai anyagokkal. In: Székfoglalók a Magyar Tudományos Akadémián 1995–1998, MTA kiadó, Budapest, pp. 1–36.
- Uray, Z., Ban, C., Maniu, M. (1985): Toxicological and radiobiological studies concerning the clinical use of radioprotective drugs. In: Timar, M. (szerk.): Drug toxicity. Edit. Medicală, Bucureşti, pp.39–50.
- Utley, I. F., Phillips, T. L., Kame, L. I. (1976): Protection of normal tissues by WR-2721. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1: 699–703.
- Várterész, V. (szerk.) (1966): Strahlenbiologie. Akadémiai Kiadó, Budapest.
- Weiss, I. F., Simic, M. G.(szerk) (1987): Perspectives in radioprotection. Pergamon Press, Oxford, New York.
- Yuhas, J. M., Storer, I. B. (1969): Chemoprotection against three modes of radiation death in the mouse. *Int. J. Radiat. Biol.*, 15: 233–237.