

Az emelkedett koleszterinszint kezelése immunterápiával

Tárgyszavak: vérkoleszterin; HDL; LDL; immunterápia; vakcina.

A szív- és érrendszeri betegségek kialakulásában több tényező játszik szerepet, ezek közé tartozik a vér magas koleszterinszintje. A koleszterin fehérjéhez kötve kering a vérben, ezek a zsír-fehérje komplex molekulák a lipoproteinek, melyeket sűrűség alapján különböztetnek meg. Léteznek a HDL (high density lipoprotein = nagysűrűségű lipoprotein) és az LDL (low density lipoprotein = kissűrűségű lipoprotein) lipoproteinek. A laboratóriumi vizsgálatok alkalmával ma már nemcsak az össz-koleszterinszintet határozzák meg, hanem ezt a két élettani szempontból fontos koleszterintartalmat is.

A szervezetben az LDL koleszterin szállítja a legtöbb koleszterint. Ha ennek értéke magas, akkor az erek falában megindul a meszesedés. Ez először ún. zsíros csíkokat hoz létre, később az érfal belső rétegének sejtjei, a vérlemezkék (trombociták) és egyéb tényezők együttes hatására az érfalban betüremkedések keletkeznek és az erek keresztmetszetét leszűkítő lerakódás (plaque) alakul ki. Idővel ez a képződmény megkeményedik, kifekélyesedik, és vérrögképződés indulhat meg, vagy az ütőér annyira beszűkül, hogy elzáródás lép fel. Ha ez a szív koszorúereiben zajlik le, akkor következik be a szívinfarktus.

A koleszterin másik frakciója a HDL koleszterin. A HDL koleszterin a vérből a májba szállítja a koleszterint, ezzel csökkenti a vér koleszterinszintjét. A kedvező hatás annál jobban érvényesül, minél nagyobb a HDL koncentrációja, tehát az érelmeszesedés elleni legfontosabb védőfaktor.

A kutatókat már hosszú ideje foglalkoztatja az a kérdés, hogy hogyan lehet a két koleszterin élettani szempontból kívánatos arányát elérni. A koleszterinszintet befolyásoló gyógyszerkészítmények első generációja a kétféle koleszterinre külön-külön hat. A 80-as évek második felében különböző országokban több felmérést végeztek a népesség körében. Az értékelés során meglepő felfedezésre bukkantak. Japánban azt találták, hogy több családban a családtagok vérében szokatlanul magas volt a HDL koncentrációja és alacsony az LDL szintje. A vizsgálatokból az is kiderült, hogy ezekben a családokban alig, vagy sohasem fordult elő szív- és érrendszeri megbetegedés.

Ebben az időben fedezték fel a koleszterilészter transzfer fehérje (cholesteryl ester transfer protein = CETP) genetikailag kódolt kettős szerepét.

A szabályozás következtében a HDL koleszterin egyrészt a vérből a májba szállítja a koleszterint, másrészt vissza is szállítja az LDL koleszterinhez. A koleszterinkör zárása biztosítja a vérben a koleszterinszint állandóságát és egyenletes eloszlását. A szervezet zavartalan működéséhez, a sejtmembrán bioszintéziséhez, a hormonok és egyéb létfontosságú anyagok előállításához szükség van kis mennyiségű koleszterinre.

A második generációs gyógyszerkészítmények a CETP-en keresztül fejtik ki hatásukat. Több nagy gyógyszergyártó cég, így pl. a Bayer, a Pfizer és a japán Tobacco olyan kutatási programot indított el, amelynek célja a CETP működését blokkoló *kismolekulájú vegyületek* felfedezése, amellyel maga a HDL-LDL koleszterin transzportfolyamat szabályozható. A cél az volt, hogy a koleszterin főként a HDL frakcióban maradjon, és az LDL frakcióba csak kis része kerüljön át. A gyógyszer csak diétával együtt hozott jó eredményt, továbbá mint minden gyógyszernél, itt is számolni kellett a mellékhatásokkal. Betegségmegelőzőként, amikor a magas koleszterinszint még semmilyen tünetet nem okoz, kevés ember mutat hajlandóságot diétázásra és gyógyszereszedésre.

A kutatásnak ebben a fázisában az Avant Immunotherapeutics cég (Needham, Mass., USA) kutatói teljesen új oldalról közelítették meg a kérdést. A kutatócsoportban belgyógyászok és immunológusok dolgoztak. Elképzelésük szerint a CETP működését az autoimmun betegséghez hasonló reakciót kiváltó *vakcina* segítségével is lehet szabályozni. A T-sejtek rendkívül pontosan felismerik a testidegen antigéneket, amelyekkel szemben azonnal támadásba lendülnek. Mivel az immunrendszer a test saját fehérjéit ismeri, azok nem váltanak ki ilyen reakciót. A feladat a következő volt: az *immunrendszer „becsapásával”* el kell érni, hogy a CETP testazonos fehérjéje az immunrendszer reakcióját váltsa ki, de az immunrendszer csak a HDL-LDL transzportot blokkolja.

Erre az időre esett, hogy a Columbia Egyetem egyik szív- és érrendszeri betegségekkel foglalkozó kutatójának sikerült beazonosítania a CETP-nek azt a 16 aminosavból álló egységét, amely meghatározó a CETP működésében. A vizsgálatok során az is kiderült, hogy ennek a fehérjének különleges szerkezete van, ami lényegesen eltér az eddig megismert természetes fehérjék szerkezetétől. Az immunrendszer „becsapásához” egy olyan vegyületet kellett találni, amelyet a szervezet nem ismer, és az immunrendszer reakcióját váltja ki.

Amerikában szinte mindenki megkapja a tetanusz elleni vakcinát, így kézenfekvőnek tűnt a következő megoldás: a Columbia Egyetemen beazonosított 16 aminosav-tartalmú CETP láncot és a tetanusz toxin 14 aminosavból álló láncát egy aminosav segítségével összekapcsolták, így létrehoztak egy 31 aminosavból álló peptidet. Az új hajtű alakú antigén igen stabil vegyületnek bizonyult. A kísérleti eredmények igazolták a kutatók elképzelését, így a kísérletek még nagyobb lendülettel folytatódtak. A fejlesztés mellett még egy

nyomás érv szól, nevezetesen az alkalmazás módja. Ez azt jelenti, hogy a vakcinához hasonlóan elég évente (és nem naponta) kétszer beadni, ezért sokkal drágábban értékesíthető gyógyszernek, nem pedig vakcinának hívják.

Néhány immunológiai buktató ellenére, ami az egységek összekapcsolásából adódott, végül a CETi-1 nevű vakcina igen erőteljes immunológiai reakciót váltott ki mindkét esetben (tetanusz és CETP). A nyulakkal végzett állatkísérletekben a HDL-szint 42%-kal nőtt, az LDL szint 24%-kal csökkent, és a sejtlezio területe 40%-kal csökkent. Megkezdődött az FDA (Food and Drug Administration = Élelmiszer és Gyógyszerellenőrzési Hivatal) engedélyéhez szükséges klinikai kipróbálás, ami jelenleg a II. fázisában tart. Ennek során határozzák meg az optimális dózist.

Az eredmények alapján a kutatók bizakodnak, hiszen a felmérések szerint Japánban a népesség egy része alacsony CETP aktivitással hosszú ideig, egészségesen él, vagyis maga az élet igazolja a feltételezés helyességét.

Az érlelmeszedés elleni vakcina alkalmazásának több előnye van. Első helyen kell megemlíteni, hogy az immunrendszer rendkívül pontosan céloz, vagyis ha a célvegyületet sikerül pontosan meghatározni, akkor mellékhatások nélkül ezzel a módszerrel érhető el a legjobb eredmény. Másik előny, hogy elegendő az évi kétszeri vakcináció.

(Haidekker Borbála)

Maeder, Th.: Down with the bad, up with the good. = Scientific American, 286. k. 2. sz. 2002. p. 22–23.

Tinnegan, Y.; Williams, Ch.: Low-fat balancing act. = Chemistry and Industry, 2001. 1. sz. jan. 2. p. 12–14.

EGYÉB IRODALOM

Punt, P. J.; Conesa, A. stb.: Filamentous fungi as cell factories for heterologous protein production. (Fonals gombák mint sejtgyárak heterogén fehérjék termelésére.) = Trends in Biotechnology, 20. k. 5. sz. 2002. p. 200–206.

Jonsbu, E.; McIntyre, M. stb.: The influence of carbon sources and morphology on nystatin production by *Streptomyces noursei*. (A szénforrás és a morfológia hatása a *Streptomyces noursei* nisztatintermelésére.) = Journal of Biotechnology, 95. k. 2. sz. 2002. máj. 9. p. 133–134.

Varga Zs.; Juhászné Román M.; Tóth Á.: Fermentált tejkészítmények előállításának lehetőségei laktóz intoleranciában szenvedő betegek számára. = Élelmezési Ipar, 56. k. 3. sz. 2002. p. 75–79.

Marešová, H.; Štěpánek, V.; Kyslík, P.: A chemostat culture as a tool for the improvement of a recombinant *E. coli* strain over-producing Penicillin G acylase. (Penicillin G acilázt túltermelő rekombináns *E. coli* törzs kemosztátban való tenyésztése.) = Biotechnology and Bioengineering, 75. k. 1. sz. 2001. okt. 5. p. 46–52.