

A methotrexát újabb hatásmechanizmusának igazolása objektív laboratóriumi módszerekkel

Bartyik Katalin és munkatársai közleményének kivonata

Bizonyos toxikus hatású endogén anyagok keletkezésében újabban különös jelentőséget kapott a glikolízis folyamata során képződő metilglioxál. A glikáció, a metilglioxál fehérjékhez kötődése során progresszív glikációs végtermékek (advanced glycation endproducts, AGE) keletkeznek. Ma már biztosan tudjuk, hogy ezek az anyagok meghatározó szerepet játszanak az akut és krónikus betegségekben, különösen diabetes mellitusban. Malignus tumorokban is igazolták a metilglioxál fokozott képződését. A tumorsejtek fokozott anyagcserét folytatnak, s így nagy mennyiségben termelik ezt az anyagot. A metilglioxál felhalmozódása apoptózishoz vezet. Ennek kivédésére a tumorsejtek glioxalázrendszerüket aktiválják.

A metilglioxál detoxifikálásában a glioxalázrendszer

játssza a legfontosabb szerepet. Két enzim – a glioxaláz I és II – hatására a toxikus metilglioxálból d-laktát képződik (1. ábra). A szerzők egy korábbi vizsgálatukban felvetették, hogy a tumoros és gyulladásos megbetegedések terápiájában alkalmazott methotrexát befolyásolja a glioxalázrendszer aktivitását. A methotrexát feltehetően gátolja ezt a védekezőmechanizmust, s ez a gátlás játszik szerepet a citosztatikum tumorelles, illetve valószínűleg annak toxikus hatásában is.

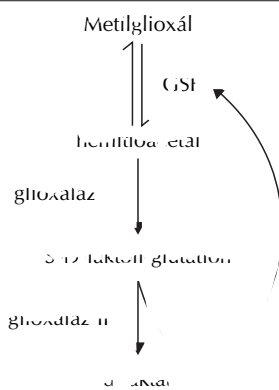
E feltevések alapján az várható, hogy leukaemiás betegekben a d-laktát-szint – a glioxalázrendszer aktiválódásának jeleként – emelkedik, methotrexátkezelés hatására pedig csökken. Ennek tisztázására a szerzők akut lymphoid leukaemiában szenvedő tíz beteg négy egymást követő methotrexátkezelése (5 g/m²/24 h) során *in vivo* vizsgálták a metilglioxál metabolizmusát. Az akut lymphoid leukaemiában szenvedő betegek vérében a d-laktát-szint szignifikánsan emelkedett az egészséges kontrollcsoportéhoz képest (p<0,02), majd a methotrexátkezelés hatására jelentős csökkenést észleltek (p<0,001).

További, *in vitro* körülmények között végzett vizsgálatokban – humán vörösvértest-hemolizátum alkalmazásával – igazolták, hogy a methotrexát gátolja a glioxaláz I aktivitását. Vagyis a d-laktát-szint csökkenése a methotrexáttal kezelt leukaemiás betegek vérében a metilglioxál-metabolizmus gátlásának a következménye. Azokon a betegeken, akiken a methotrexátkezelés során mellékhatások léptek fel, a glioxaláz enzim gátlása is kifejezettebb.

A progresszív glikációs végtermékek meghatározó szerepet játszanak az akut és krónikus betegségekben, diabetes mellitusban, malignus tumorokban.

1. ÁBRA

A metilglioxál detoxifikálása



GSH: redukált glutation

dr. Bartyik Katalin, dr. Turi Sándor, dr. Orosz Ferenc, dr. Karg Eszter:

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika, H-6726 Szeged, Korányi fasor 6.
A teljes közlemény: Methotrexate inhibits the glyoxalase system in vivo in children with acute lymphoid leukaemia.
Eu J Cancer 2004;40:2287-92.