

Magyar kutatók részvételével értek el fontos áttörést a felnőttkori leukémia terápiás lehetőségeiben

Egy nemzetközi együttműködésnek sikerült áttörést elérnie az egyik leggyakrabban előforduló felnőttkori leukémia, az ún. akut mieloid leukémia terápiás lehetőségeinek kialakításában. A magyar részvételrel, az NKFI Hivatal támogatásával 2015 óta folyó kutatás vezetőjével, dr. Keserű György Miklóssal beszélgettünk a kutatás előzményeiről, jelentőségéről, az eddigi eredmények részleteiről és a leukémia egyik legrosszabb prognózisú fajtájának gyógyítási lehetőségeiről.

Az MTA Természettudományi Kutatóközpont Gyógyszerkémiai Kutatócsoportja is részt vesz abban a kutatási programban, amely az osztrák Richard Moriggl (Ludwig Boltzmann Rákkutató Intézet, Bécsi Állatorvostudományi Egyetem) vezetésével és Patrick Gunning (Torontói Egyetem) kutatócsoportja közreműködésével a felnőttkori akut leukémiák leggyakrabban jelentkező formája, a csontvelői eredetű vérképző sejteket érintő akut leukémia terápiás lehetőségeinek megújítását tűzte ki célul.

A vérképzőszervi daganatok kialakulásának vizsgálatában 2007-ben sikerült nagyon fontos eredményt elérni: a vérképzőszervi daganatok nagy részében kimutatták egy fehérje (kódnevén JAK2) bizonyos mutációját. Ez azért fontos, mert még a betegség tényleges tünetei előtt egy gyors vérvizsgálat alapján az esetek több mint 90 százalékában következtetni lehet arra, hogy rákos megbetegedésről van szó.

Ezzel a mutáns fehérjével foglalkozott Peter Sayeski amerikai kutató, amikor megkereste Keserű György Miklósét, hogy egy általuk kidolgozott eljárással segítsenek hatékony gátlószert kifejleszteni. Ebben az eljárásban azt használják ki, hogy az egyes fehérjék felületén egyedi barázdák, bemélyedések találhatók, mely barázdákhoz egyéb molekulák tudnak kapcsolódni. „Mi olyan módszereket fejlesztettünk, amelyek segítik e bemélyedések megtalálását, illetve azt próbáljuk megmondani, hogy milyennek kell lennie az adott molekulának ahhoz, hogy egy ilyen bemélyedésbe jól, erősen illeszkedjen” – mondta Keserű György Miklós. A legfontosabb céljuk az volt, hogy sikerüljön egy olyan molekulát találni, amely elég erősen kapcsolódik az adott fehérjéhez, lehetőség szerint úgy, hogy a többi (nem mutáns) fehérjéhez viszont nem képes kapcsolódni, és így gátolni sem tudja őket.

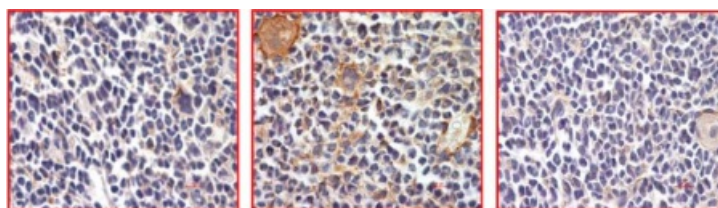
300 ezerből 52

Ekkor kezdődött el az együttműködés Peter Sayeskiel, aki azzal bízta meg a magyar kutatókat, hogy modellezzék az akkor felfedezett fontos fehérje szerkezetét, és próbáljanak egy hozzá jól kapcsolódó molekulát találni. Az amerikai adatbázisban lévő 300 ezer molekulát végigpróbálva találtak 100 olyat, amelyik potenciálisan megfelelő lehetett, ezekből aztán 52-t sikerült kísérletileg is tesztelni. Ebből az 52-ből találtak végül egyet, amelyikről először sikerült kimutatni, hogy:

- hatékonyan gátolja a mutáns fehérje működését;
- az egészséges fehérjék működését nem gátolja;
- leukémiás és más vérképzőszervi sejtvonalakból származó daganatoknál gátolja a sejtek osztódását és ezzel a betegség kifejlődését;
- a vegyület hatásos állatkísérletekben;
- a vegyület hatásos emberi csontvelőmintákon is.

„Mivel ez volt az első olyan molekula, amelyik csak az onkogén, azaz mutálódott fehérje működését gátolta, elképesztően hasznos kutatási eszköz lett” – mondta Keserű György Miklós. Bár ebből a konkrét molekulából gyógyszer nem készülhetett, nagyon fontos eszközt adott a tudósok kezébe a további kutatásokhoz.

2015-ben Richard Moriggl, az osztrák Ludwig Boltzmann Rákkutató Intézetből egy pályázat során Sayeski közvetítésével került kapcsolatba Keserű György Miklós és Bajusz Dávid csapatával. Morigglék alapvetően egy másik, STAT5 nevű fehérjét tanulmányoztak addig alaposabban, ám ez a két fehérje együttesen alkot egy úgynevezett jelátviteli utat: ennek a felső részét képezi a JAK2, amellyel a magyar csapat foglalkozott, míg az alsó részt az osztrák csapat vizsgálta. Észrevették, hogy a JAK2 korábban felfedezett mutációját jelentősen növeli a fehérje aktivitását a STAT5 fehérjén, amely így egy meghatározó útja az akut mieloid leukémia kialakulásának is. Ez a fajta leukémia adja a felnőttkori leukémiák egyharmadát, és ez a legrosszabb prognózisú fajta, hiszen az öt éves túlélési arány mindössze 26 százalék. Ezért az elmúlt három évben az ígéretes kutatási tervek miatt a [Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal felfedező kutatásokat támogató programjában több mint 40 millió forinttal finanszírozott kutatást](#) kiterjesztették a STAT5 fehérjére is.



STAT5 gátlás csontvelőben

Speciális, mégis sok mindenre jó lehet

2018 februárjában a Nature leukémiával foglalkozó szaklapjában [megjelent tudományos publikációban](#) az osztrák, magyar

és kanadai kutatókból álló csapat egy új és hatékony STAT5-gátlószer fejlesztéséről számoltak be, amely sikeresen megakadályozta a sejtosztódást és a sejtnövekedést az akut mieloid leukémia sejtvonalain és az akut mieloid leukémia állatmodelljében is. „Azért volt különösen nehéz dolgunk, mert a STAT5 fehérjén rendkívül kevés és kicsi barázda és bemélyedés található, ezért nagyon nehéz volt megtalálni azt a molekulát, amely megfelelően erősen képes rajta megtapadni.” A most kifejlesztett gátlószer azért különösen jó, mert specifikus, azaz a többi – szervezetben fontos szerepet betöltő – STAT és egyéb fehérjét nem bántja, kizárólag a tumorsejteket pusztítja el.

A hatásosságot leukémiás betegekből származó emberi sejteken is sikerült igazolni, és ez nemcsak leukémiákban teremthet új terápiás lehetőséget, hanem a konzorcium reményei szerint mindazokban a daganatos megbetegedésekben hatékony lehet, amelyekben a STAT-jelátvitel meghatározó szerephez jut. A vegyület közeljövőben induló klinikai fejlesztése és az Ausztriában, Magyarországon és Kanadában tovább folytatódó kutatások várhatóan arra is választ adnak, mely egyéb daganatos betegségekben nyithat új terápiás távlatokat a mostani felfedezés.

Pályázati projekt címe: Janus kináz (JAK) inhibitorok kutatása

Projekt száma: K 116904

Pályázati felhívás: Kutatási témapályázat – 2015/1 K, [sajtóközlemény](#), [támogatott projektek](#)

Időtartam: 2015. szeptember – 2019. augusztus

Projektvezető: Keserű György Miklós (MTA TTK)

A támogatás összege: 40,780 millió Ft