

Glutathion v onkologii

MUDr. et RNDr. Giovanna De Luca,
endokrinolog, Řím, Itálie

Chemoterapeutika a endogenní GSH

Toxicita chemoterapeutik je způsobena zejména nedostatkem specifity působení (tj. rozlišení mezi normálními a nádorovými buňkami).

Několik pozorování naznačuje, že glutathion (GSH) může chránit před toxickými účinky některých protinádorových látek. Chemoterapeutika snižují hladinu endogenního GSH na tkáňové a buněčné úrovni, čímž se zvyšuje nádorem vyvolaný oxidativní stres. Naopak nádorové buňky odolné vůči chemoterapeutickým lékům obsahují vysoké množství tohoto peptidu.

Tyto údaje naznačují, že toxicita cisplatinu a dalších protinádorových léčiv je alespoň částečně ovlivněna prostřednictvím vztahu s endogenním glutathionovým systémem.

GSH v léčbě toxicity způsobené cisplatinou

Cisplatinu je alkylační látka považovaná za jedno z neaktivnějších chemoterapeutik, která se v mono- a polychemoterapii využívá pro léčbu různých typů solidních nádorů.

Jeho klinická účinnost se připisuje tvorbě vysoce reaktivních elektrofilních meziproductů, které jsou schopny vytvářet kovalentní vazby s cílovými nukleofilními endogenními molekulami obsahujícími -SH skupiny, jako jsou například zbytky guaninu v nukleových kyselinách.

Nicméně cisplatinu a příbuzné sloučeniny jsou toxické pro nervový systém a vykazují preferenční absorpci v míšních nervových uzlinách, což vede v závislosti na podané dávce k neuropatii dlouhých vláken projevující se periferní neuropatií. Cisplatinu a příbuzné sloučeniny jsou vysoce toxické také pro ledviny, kde se snižuje rychlost glomerulární filtrace a vyvolává se tubulární poškození. Mohou také způsobit myelosupresi a ototoxicitu.

Vzhledem k tomu, že toxicitu cisplatinu lze přičíst vazbě jejích meziproductů k thiolovým skupinám membránových proteinů, GSH může soutěžit s těmito proteiny pro vazbu k cisplatině a tak modulovat její toxicitu, a to jak v periferní nervové soustavě, tak na renální úrovni.

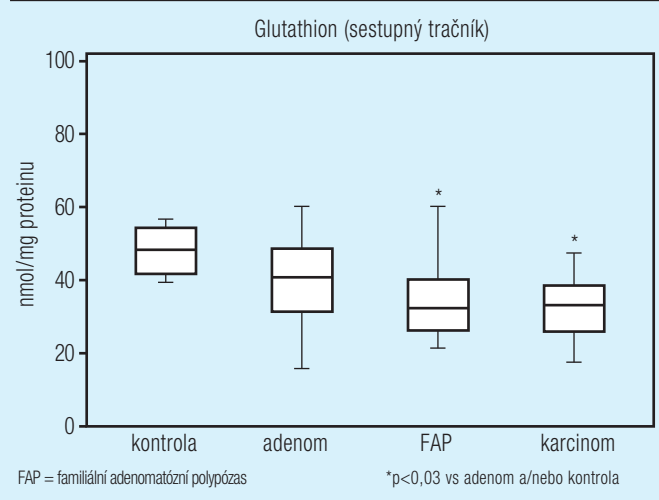
Extracelulární GSH nemůže procházet přes buněčnou membránu, a proto není využit většinou buněk s výjimkou tkání s vysokou expresí gama-glutamyltranspeptidázy na povrchu buněčné membrány, tedy enzymu který hydrolyzuje GSH na aminokyselinové složky, které se posléze mohou přesunout do buněk. Nejběžnější nádorové histotypy vykazují velmi nízké hladiny tohoto enzymu a to vysvětluje jak selektivitu cytoprotektivního účinku GSH na normální tkáň, tak skutečnost, že GSH neinterferuje s intracelulárním působením cisplatinu na nádorové buňky.

Byla pozorována zajímavá významná souvislost nízké hladiny aktivity GSH/GSH S-transferázy (GST) ve střevě s vysokým klinickým rizikem rozvoje kolorektálního karcinomu. Hladiny glutathionu a enzymová aktivita GST v normální sliznici tlustého střeva byla výrazně nižší u pacientů s karcinomem nebo s familiální adenomatózní polypózou v porovnání

s pacienty s adenomy nebo u zdravých kontrol ($p < 0,03$) což naznačuje, že nízká detoxikační kapacita GSH u normální sliznice tlustého střeva může přispět k riziku vzniku kolorektálního karcinomu (Obr. 1)⁽¹⁾.

Také u pacientů s cirhózou jater a hepatocelulárním karcinomem byly pozorovány změny jak v hladině GSH, tak aktivitě na GSH závislých enzymů v jaterní tkáni, a také nevyvážený antioxidační systém (Tab. 1)⁽²⁾.

Obr. 1 Nízká glutathionová detoxikační kapacita v tlustém střevě u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku kolorektálního karcinomu (Grubben M. 2006; mod.).



Pozorované snížení hladin GSH, GST, GSH-Px a GSH-R v cirhotické tkáni a tkáni jater postižených tumorem v porovnání s oblastmi zdravé jaterní tkáně bylo doprovázeno výrazným zvýšením hladiny malondialdehydu (MDA), což podporuje hypotézu, že oxidativní stres hraje důležitou roli ve vývoji těchto jaterních patologických stavů. Závěry těchto studií potvrzují, že snížená schopnost neutralizovat reaktivní radikály (ROS) může napomáhat rozvoji onkologických nemocnění.

Experimentální studie prokázaly, že GSH je účinné léčivo pro profylaxi nefro- a neurotoxicity cisplatinu, bez toho, že by zasahoval do jejího protinádorového účinku a bez dalšího zvyšování toxicity⁽³⁾. Na základě těchto výsledků bylo provedeno několik klinických studií ke zhodnocení účinnosti podávání GSH v prevenci toxicity cisplatinu. Většina těchto studií byla provedena u nemocných s časným nebo pokročilým karcinomem ovaria, žaludku nebo kolorektálním karcinomem⁽⁴⁾, s nádory hlavy a krku, karcinomem močového měchýře a u pacientů s malobuněčným plicním karcinomem⁽⁵⁾. Mezi hlavní cíle studií patřila prevence neurotoxicity, nefrotoxicity a hematologické toxicity.

Důležitá klinická studie zahrnující 151 pacientek s karcinomem ovaria byla zaměřena na zhodnocení kapacity GSH zvýšit možnost podávání cisplatinu v opakovaných cyklech ve standardní dávce 100 mg/m² a to bez nutnosti snížení dávky z důvodu toxicity⁽⁶⁾. Výsledky této studie ukazují, že přidání i.v. GSH v dávce 3 g/m² po dobu 20 minut bezprostředně před podáním cisplatinu zvýšilo procento pacientů, kteří dokončili 6 cyklů léčby v porovnání s placebem (58% vs 39%; $p = 0,04$) (Obr. 2), se sníženou nefrotoxicitou hodnocenou na základě stanovení clearance kreatininu⁽⁶⁾. Podávání GSH měla tendenci zvýšit procento kompletních nebo dílčích

Tab. 1 Glutathion a hladina malondialdehydu a aktivita enzymů souvisejících s GSH u cirhózy jater, hepatocelulárního karcinomu a přilehlé normální jaterní tkáni (Czeczot H. 2006; mod.).

Sledované parametry	Cirhóza	Hepatocelulární karcinom	Zdravá játra
GSH $\mu\text{mol/mg}$ proteinu	3.45 \pm 2.11	4.62 \pm 2.94*/**	5.52 \pm 3.27
MDA nmol/mg proteinu	0.102 \pm 0.036	0.154 \pm 0.06*/**	0.087 \pm 0.038
Non-Se-GSH-Px $\mu\text{mol/min/mg}$ proteinu	0.074 \pm 0.039	0.045 \pm 0.021*/**	0.062 \pm 0.02
Se GSH-Px $\mu\text{mol/min/mg}$ proteinu	0.023 \pm 0.008	0.021 \pm 0.009*	0.031 \pm 0.015
GST $\mu\text{mol/min/mg}$ proteinu	0.047 \pm 0.023	0.019 \pm 0.012*/**	0.03 \pm 0.013
GSH-R $\mu\text{mol/min/mg}$ proteinu	0.049 \pm 0.024	0.05 \pm 0.019*	0.037 \pm 0.017

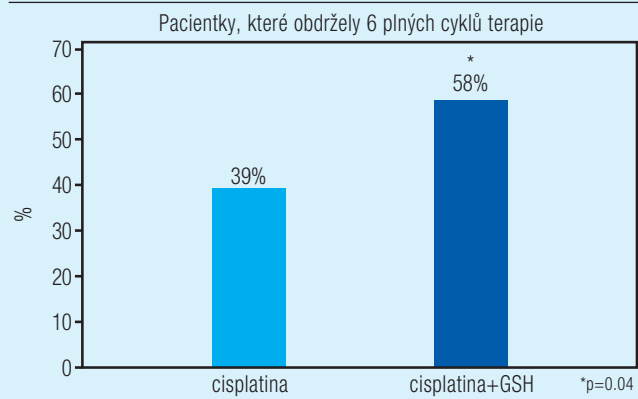
*p 0,05 v porovnání s kontrolní tkáni (v přilehlé normální jaterní tkáni)

**p <0,05 v porovnání s cirhotickou tkáni

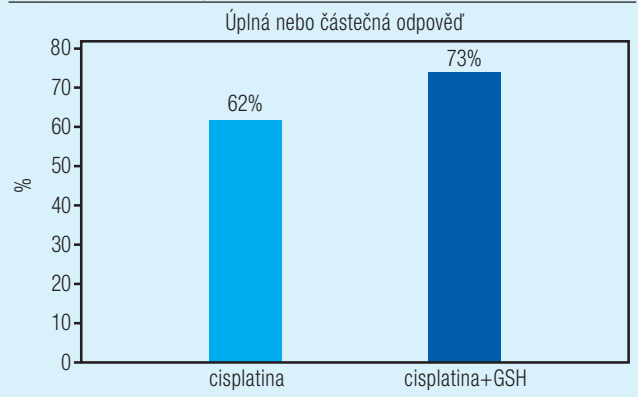
odpovědi v porovnání s placebem (73 % vs 62 %, n.s.) což znamená, že neovlivňovala protinádorový účinek cisplatinu (Obr. 3)⁽⁶⁾. GSH zlepšil kvalitu života pacientů, jednoznačný příznivý účinek byl pozorován u periferní neurotoxicity, deprese, zvracení, poruch soustředění, účasti na normálních denních aktivitách a nefrotoxicitě (Obr. 4).

Randomizovaná, dvojitě zaslepená kontrolovaná studie byla provedena s cílem posoudit neuroprotektivní účinek GSH na chemoterapii založené na cisplatině u 50 pacientů s pokročilým karcinomem žaludku⁽⁴⁾. Výsledky ukázaly schopnost GSH v dávce 1,5 g/m² podaného i.v. během 15 minut bezprostředně před i.v. podáním cisplatinu (40 mg/m²) a 600 mg i.m. během 2. až 5. dne snížit výskyt neuropatie stupně II-IV v porovnání s placebem. Po 9 týdnech se u žádného pacienta ve skupině léčené GSH neprojevovaly klinické projevy neuropatie, zatímco se tyto projevy vyskytly u 16 pacientů ve skupině placebo (0% vs 16 %, p = 0,0001). Po 15 týdnech léčby se projevila neuropatie u 4,2 % ve skupině GSH v porovnání s 72,2 % pacientů ve skupině placebo (p=0,0001) (Obr. 5)⁽⁴⁾. Neuropatie ve skupině GSH byla podstatně méně závažná (55).

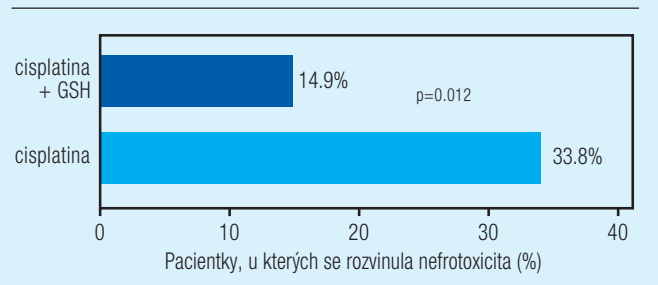
Obr. 2. Glutathion snižuje toxicitu a zlepšuje kvalitu života žen s karcinomem ovaria léčených cisplatinou: výsledky dvojitě zaslepené randomizované studie (Smyth J.F. 1997; mod.).



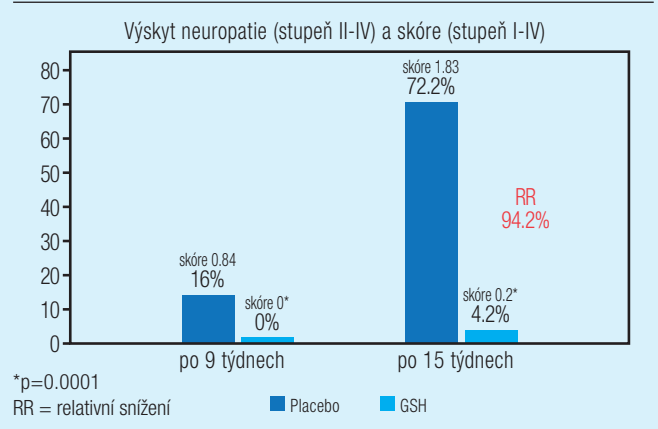
Obr. 3. Glutathion snižuje toxicitu a zlepšuje kvalitu života žen s karcinomem ovaria léčených cisplatinou: výsledky dvojitě zaslepené randomizované studie (Smyth J.F. 1997; mod.).



Obr. 4. Glutathion snižuje toxicitu a zlepšuje kvalitu života žen s karcinomem ovaria, léčených cisplatinou: výsledky dvojitě zaslepené randomizované studie (Smyth J.F. 1997; mod.).



Obr. 5. Neuroprotektivní účinek redukovaného glutathionu na chemoterapii cisplatinou u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku: randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (Cascinu S. 1995; mod.).



Literatura

1. Grubben MJ, et al. Eur J Clin Invest 2006;36:188-192.
2. Czeczot H, et al. Acta Biochimica Polonica 2006;53(1):237-241.
3. Zunino F, et al. Chem Biol Interact 1989;70:89-101.
4. Cascinu S, et al. J Clin Oncol 1995;13:26-32
5. Schmidinger M et al. Wien Klin Wochenschr2000; 112(14):S17-623.
6. Smyth JF, et al. Ann Oncol 1997;8:5S9-573.

Další literatura u autorky.

Pokračování příště