

Alfa1-H v intravezikální léčbě uroteliálního karcinomu močového měchýře – efekt eskalace dávky na zvířecím modelu a toxicita

A. Brisuda¹, J. Háček², J. Horňák¹, H. Novotná¹, C. Svanborg³, M. Babjuk¹

¹ Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

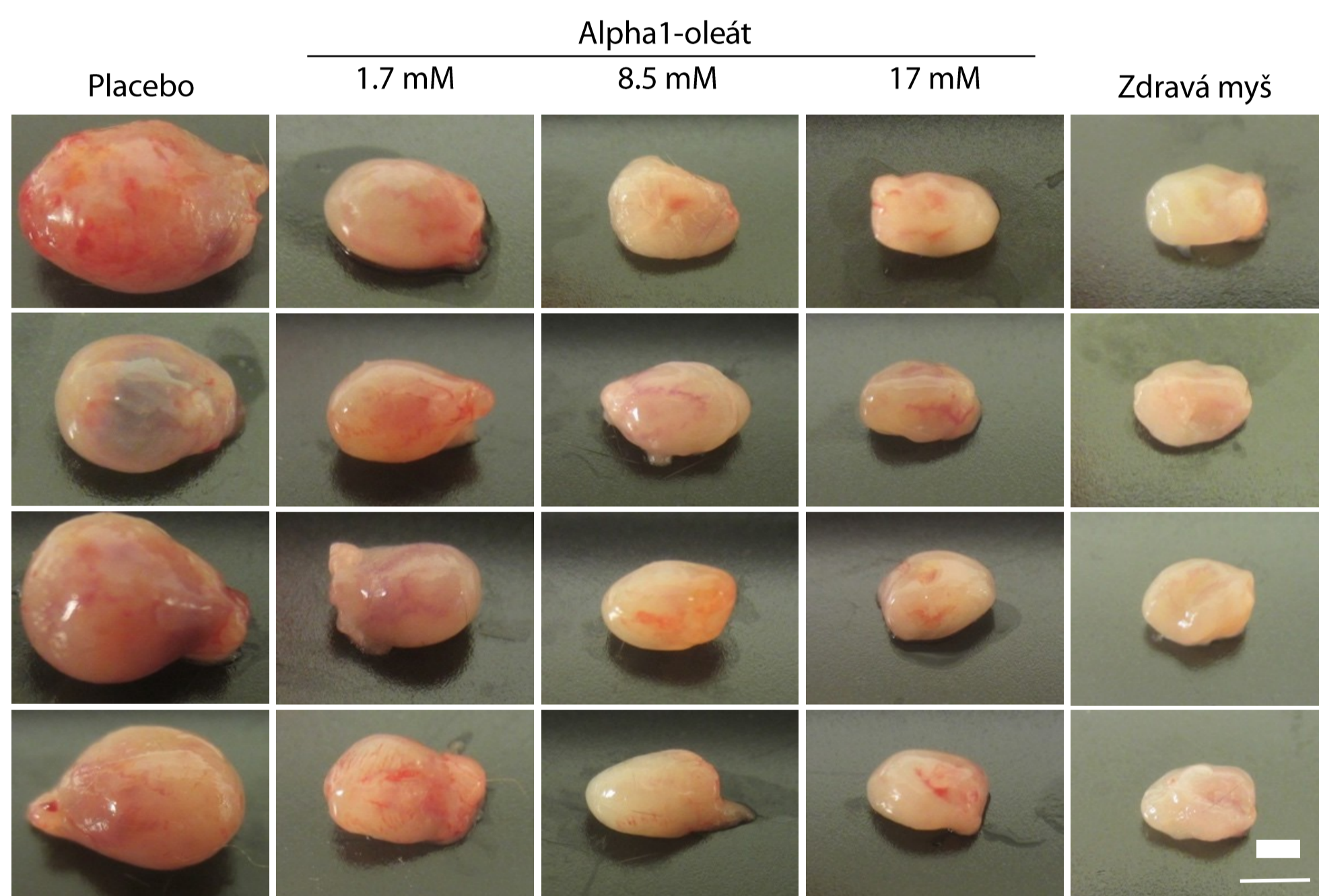
² Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

³ Oddělení mikrobiologie, imunologie a glykobiologie, Institut laboratorní medicíny, Univerzita Lund, Švédsko

Úvod

HAMLET (Human alfa-lactalbumin made lethal to tumour cells) je komplex alfa-laktalbuminu a kyseliny olejové (alfa1-oleát či alfa1-H), který ničí nádorové buňky in vitro i in vivo tím, že u nich aktivuje apoptózu. Zdravé diferencované buňky jsou vůči účinku HAMLET rezistentní. V současné době na naší klinice probíhá studie fáze I/II testující bezpečnost a efektivitu Hamlet na pacientech s nádory močového měchýře stádií <T2. V tomto sdělení prezentujeme efektivitu eskalace dávky intravezikálně podaného alfa1-oleátu a jeho toxicitu u myši a králíků.

Obr. 1. Preparáty myších močových měchýřů



Metody

Obě části studie byly schváleny lokálními etickými komisemi pro zvířecí experimenty. Efekt eskalace dávky byl testován na 5-6 myších (vždy 4 experimenty na dávku), z nichž u 4 byl intravezikálně inokulován nádor MB49 a následně vždy 5x aplikován Hamlet (koncentrace 1,7 mM, resp. 8,5 mM, resp. 17 mM) a placebo. Zdravé myši sloužily jako kontroly. Po usmrcení myši byla vyhodnocena velikost nádoru a měchýře makroskopicky a mikroskopicky. Dále byla imunohistochemicky zhodnocena aktivita Ki67, cyklinu D1 a VEGF a adsorpce alfa1-oleátu včetně genové analýzy v nádorové a zdravé tkáni. Toxicita byla dále testována na skupině zdravých 30 myši a 14 králíků (vždy polovina HAMLET a polovina placebo). K porovnání rozdílů byl použit Studentův test.

Výsledky

Měchýř po aplikacích nejvyšší dávky byl makroskopicky stejný jako měchýř zdravých myši a mikroskopicky byla potvrzena signifikantní redukce objemu nádoru v závislosti na podané dávce alfa1-H (Obr. 1, Graf 1). Dále byla prokázána signifikantní redukce aktivity 3 markerů ve tkáni nádoru v závislosti na dávce (cyklin D1 nedetekovatelný po instilaci 17 mM, $p < 0,01-0,001$; podobně Ki67 a VEGF s $p < 0,05-0,001$). To samé platilo pro adsorpci alfa1-H a také pro redukcii exprese genů v genové analýze, zejména těch účinkujících v onkogenezi. Zdravá sliznice u léčených myši s nádory byla intaktní, stejně tak jako byla nulová toxicita u zdravých myši a králíků.

Závěr

Výsledky této studie naznačují, že alfa1-H vykazuje dávkově závislý terapeutický efekt při intravezikální aplikaci u myších modelů s nádory, a to bez známek lokální a systémové toxicity.

Podpora: Projekt byl podpořen grantem nadace Sharon D Lund, Švédskou onkologickou společností, Lékařskou fakultou Univerzity Lund, nadací Söderberg, nadací Maggie Stephens, nadací Gunnar Nilsson Cancer, nadací Inga-Britt a Arne Lundberg, nadací HJ Forssman for Medical Research a Královskou fyziografickou společností.

Graf 1. Redukce velikosti a hmotnosti měchýře včetně velikosti nádoru proti placebo při instilaci 1,7 mM ($p < 0.001$), 8,5 mM ($p < 0.001$) a 17 mM ($p < 0.0001$) alfa1-oleátu.

