

Kommunikációs zavar a sejtekben

Lélegzetelállító távlatokat nyit meg a kutatók, illetve a gyógyítók előtt, azaz újfajta tudományos szemlélet, amely szerint betegségeink nagy részének hátterében kommunikációs zavar áll. A nemes egyszerűséggel jeltovábbítási terápiaként aposztrofált újfajta gyógymód alkalmazása során tulajdonképpen nem történik más - végtelenül leegyszerűsítve a dolgokat -, mint hogy "rendreutasítják" a hibásan működő, rosszul kommunikáló sejteket. A medicinakutatás eme új irányzatáról, eddigi eredményeiről és perspektíváiról dr. Kéri György professzort, a Semmelweis Orvostudományi Egyetem tanárát kérdezte munkatársunk.

ideál: *Professzor úr, miként született meg a jeltovábbítási terápia, s voltaképpen mi a lényege?*

Dr. K. Gy.: Az izraeli Alexander Levitzki professzort tekinthetjük a jeltovábbítási terápia névadójának és egyik úttörőjének, hiszen kb. 15 évvel ezelőtt ő és kutatóteamje hozta létre az első, jeltovábbítást és sejtosztódást gátló molekulákat. Majd az elmúlt években a molekuláris biológia és a fehérjekémia eredményei alapvető áttörést eredményeztek a legfontosabb betegségek mechanizmusainak megismerésében. Ezek az eredmények új perspektívákat nyitottak a gyógyítás számára is. A molekuláris betegségmechanizmusok megismerése nyomán ugyanis világossá vált, hogy betegségeink hátterében többnyire - 80-85%-os gyakorisággal - jeltovábbítási zavar, azaz sejten belüli és sejtek közötti - talán hozzátehetjük: egyénen belüli és egyének közötti - kommunikációs zavar található. Ilyen kóros jeltovábbítási mechanizmusokra vezethetők vissza a daganatos, bizonyos érrendszeri, gyulladásszerű, és emésztőrendszeri kórképek, számos központi idegrendszeri betegség, sőt a vírusos és bakteriális kórok jelentős része is. Ezen tudás birtokában érthető, hogy ma már világszerte a jeltovábbítási terápia vált a gyógyszerkutatás legfontosabb és legígéretesebb területévé.

Rendreutasítható sejtek

ideál: *Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai szerint az évi rákhalálozási görbe hazánkban az elmúlt 35 év során jelentős emelkedést mutatott, a férfiaknál 107%-os, míg a nőknél 65%-os növekedéssel. A daganat okozta halálozás terén férfiaknál az első, nőknél pedig a második helyet foglaljuk el. Így érthető, hogy nemcsak a szakemberek, hanem a laikusok körében is rendkívüli érdeklődés nyilvánul meg a jeltovábbítás-terápia iránt, hiszen az érintettek számára újabb esélyt jelenthet a felépülésre.*

Dr. K. Gy.: Való igaz, Magyarországon a vezető halálokok a daganatos, illetve a szív- és érrendszeri megbetegedések. A rák kialakulásának molekuláris mechanizmusait az elmúlt évek eredményei alapján elég jól megismertük. Mai tudásunk szerint a rosszindulatú daganatsejtek többlépcsős folyamat végeredményeként születnek. Ehhez nélkülözhetetlen egyrészt a génekben lezajló változások sorozata, többek közt bizonyos rákkeltő gének - más néven onkogének - aktivitásának fokozódása, illetve a gátló gének passzivitása, másrészt a sejtek közötti kommunikációs rendszer rendellenes működése. A rosszindulatú daganatsejt létrejöttének első lépései olyan változásokkal járnak, melyek folyamatos sejtosztódáshoz vezetnek. Ugyanakkor bizonyos sejtosztódási jelek - mint "túlélési faktorok" - megjelennek, s kikapcsolják a hibás sejtek ellen "rendszervédő", programozott sejthalált elindító mechanizmust. Tehát ezen sejtosztódási jelek gátlása, azaz a hibásan kommunikáló sejtek "rendreutasítása" a tumorterápia nagyon ígéretes, új útját jelentik.

ideál: *Tudna-e konkrét példát is mondani?*

Dr. K. Gy.: Hogyne! A koncepció sikerét fémjelzi, hogy 2001 májusában rekordsebességgel törzskönyveztek az USA-ban egy olyan gyógyszert, amely a krónikus myeloid leukaemiában (fehérvérsejteket érintő rák) szenvedő betegek daganatsejtjeiben megjelenő, hamis jelet produkáló fehérje - enzim - gátlószere, s amely az első olyan gyógyszer az általános klinikai gyakorlatban, amely 90%-os hatékonysággal gyógyít egy adott rákfajtát!

ideál: *Gondolom, kutatók százai dolgoznak azon, hogy új s még újabb, hasonlóan sikeresen alkalmazható hatóanyagokat találjanak...*

Dr. K. Gy.: Jelenleg több mint 200, a jeltovábbítási terápia egyéb területein alkalmazandó hatóanyag van már a klinikai fejlesztés valamelyik stádiumában. **Fő az egyértelmű kommunikáció!**

ideál: *Az imént említette a "rendszer védő stratégiának" tekinthető, programozott sejthalált. Mit jelent ez egészen pontosan?*

Dr. K. Gy.: A sejtek bizonyos génsérülések és a sejtek közötti kommunikációs kapcsolatok súlyos sérülései, ill. hiánya esetén, programozott sejthalál révén elpusztulnak, így védik a szervezetet a beteg sejtektől s azok elszaporodásának lehetőségétől. A normál sejt csak akkor osztódik, ha erre a rendszerből felhívást, üzenetet kap. A tumorsejt mimikálja ezt az üzenetet, halhatatlanságra tör, de ezzel elpusztítja a rendszert és önmagát is.

FONTOS! Tehát megfogalmazható az a filozofikusan sem jelentéktelen- és talán az emberi társadalomra is általánosítható - tétel, amely szerint az *élet alapmotívuma a tiszta kapcsolat, az egyértelmű kommunikáció, mivel a szélsőséges individualizmus, a mimikált, álságos kapcsolat, ill. kommunikáció végül is pusztulásához vezet.*

A sejtek közötti kapcsolatok hiányában a sejtek többnyire a saját maguk által termelt "halálmolekulák" közvetítésével a programozott sejthalál (apoptózis) aktivációja révén pusztulnak el. Ilyen mechanizmusok vannak például a központi idegrendszeri sejtpusztulásos betegségek- például az Alzheimer- és a Parkinson-kór - hátterében is. Másrészt a genotoxikus, illetve egyéb súlyos sejtkárosító hatásoknak kitett sejtek ugyancsak programozott sejthalállal pusztulnak el. A sejteknek ez az öngyilkos programja védi a sejtet és a szervezetet a mutációk (kóros átalakulás) begyűjtésétől, a negatív evolúciós hatásoktól, így példának okáért a rák kialakulásától is.

Az érlemeszesedés fő oka nem a vérzsírok emelkedése!

ideál: *Beszélgetésünk elején többféle olyan kórt is felsorolt, amely a hibás jeltovábbítás számlájára írható. Bevallom, engem nagyon meglepett, amikor az érrendszeri betegségeket említette, hiszen az már egyfajta automatizmus, hogy az érlemeszesedést leginkább a magas koleszterinszint számlájára írjuk.*

Dr. K. Gy.: A keringési rendellenességek hátterében is gyulladással és kóros sejtosztódási mechanizmusok húzódnak meg. Ezek szintén hibás jeltovábbítási mechanizmusokra, illetve sejt- és rendszerszintű kommunikációs zavarokra vezethetők vissza. Ugyanakkor az infarktus, illetve az agyvérzés is kapcsolódik az érlemeszesedés mechanizmusához. Az arterioszklerózis szövödményei az összes haláloknak kb. a felét teszik ki, ebből az elhalálozás egyharmada a 36 és 65 év közötti személyekre esik. Az arterioszklerózis által okozott halálesetek háromnegyede a koszorúvérőer-betegség számlájára írható. Az érlemeszesedéshez kapcsolódó betegségek a fő okai az állandó rokkantságnak is, és több kórházi betegnapért felelősek, mint bármely más betegség!

ÉRDEKES! Régebben úgy gondolták, hogy az arterioszklerózis a koleszterin és más lipidek (zsírok) lerakódásával kezdődik a verőér falában, többnyire a vér emelkedett lipidszintjének eredményeképpen. Jelenlegi ismereteink szerint viszont úgy tűnik, hogy a lipidlerakódás csak másodlagos szerepet játszik az atherogenesisben (érlemeszesedésben), és az *elsődleges irritálófaktor a plakkok képződésében a simaizomsejtek rendellenes osztódása az ér falban.* Az elektronmikroszkópos vizsgálatok is alátámasztják ezt az elképzelést. Arról tanúskodnak, hogy az ér fal simaizomsejtjeinek túlburjánzása a legkorábbi érlemeszesedés-elváltozás. A simaizomsejtek kóros osztódása viszont különböző, növekedési faktorok és sejtek közötti kommunikációs tényezők rendellenes működéseire, illetve bizonyos gyulladással kapcsolatos folyamatokra vezethetők vissza.

Átprogramozott sejtek

ideál: *És mi a helyzet a különböző vírusos betegségek esetében?*

Dr. K. Gy.: *A vírusok átprogramozzák a gazdasejt jeltovábbítási útjait, s ezzel arra kényszerítik a sejtet, hogy az a vírus életsiklusát szolgálja.* Ezeknek a jeltovábbítási utaknak az azonosítása teljesen új utat nyit a hatékony vírusellenes szerek kifejlesztésére, mivel a hagyományos gyógyszerek elől a vírusok mutációkkal ki tudnak térni, ám a gazdasejttel való kommunikálásának gátlása révén a vírus elveszti életterét, önreprodukciós lehetőségét.

JÓ TUDNI! Ne feledkezzünk meg a neurodegeneratív rendellenességekhez kapcsolódó kórképekről és ezek összetett mechanizmusairól sem! Kimutatható ugyanis, hogy a központi idegrendszeri betegségek során - például az *epilepszia és a skizofrénia esetében is - sejtek közötti kommunikációs rendellenességek vezetnek a betegség kialakulásához.* Ezek persze részben örökölt vagy szerzett génhibákra, illetve genomális rendellenességekre vezethetők vissza. Az Alzheimer esetében is egyrészt gyulladással kapcsolatos reakciók, másrészt sejtek közötti kommunikációs rendellenességek vezetnek az idegsejtekre lerakódó és a sejteket pusztító plakkok kialakulásához.

Az emésztőszervi betegségek molekuláris patomechanizmusa is nagyon összetett. Ilyen esetben - egyebek között - a különböző eredetű gyulladással kapcsolatos folyamatok és a helicobaktérium által megzavart kommunikációs rendszernek van igen fontos szerepe a kór létrejöttében.

ideál: *Sokféle betegségről esett már szó, de arról még nem beszélgettünk, hogy a különböző testi fájdalmaink is jeltovábbítási zavaroknak tudhatók-e be.*

Dr. K. Gy.: A neurogén gyulladás (ideggyulladás) mechanizmusa egy önerősítő ciklusban vezet súlyos kórképek kialakulásához. A különböző, például mechanikus okokra visszavezethető fájdalomérzet során az érző idegvégződésekből felszabaduló jeltovábbítási anyagok gyulladást indítanak el, ami újabb fájdalmat és ez újabb gyulladást okoz. Ennek az önerősítő ciklusnak a megszakítása tehát nem csak a tüneti kezelés és az életminőség miatt, hanem terápiás szempontból is nagyon fontos. Itt említeném meg, hogy az ilyen neurogén gyulladásos mechanizmusok játszanak fontos szerepet például az artritisz (ízületi gyulladás), illetve az asztma kialakulásában is.

Rendreutasító, új gyógyszerek

ideál: *Mindezek ismeretében úgy gondolom, hogy az eddigi gyógyszerkutatási trend is változóban van...*

Dr. K. Gy.: Valóban, a humán genom (génrendszer) feltérképezését követően a molekuláris biológusok feltételezik, hogy a kb. 32 000 génünköz közel 300 000 fehérje tartozik, és ezek a fehérjék a génekből sejten belüli és sejtek közötti kommunikáció, illetve regulációhatására keletkeznek. Figyelemre méltó, hogy ezen fehérjék kb. 25-30%-a vesz részt a jeltovábbításban, és ez igen komoly terápiás perspektívát jelent, mivel bizonyos kiténtetett szignálok számos megbetegedésben dokumentáltan sebességmeghatározó szerepet játszanak. *Betegségeink tehát ezen fehérjék, elsősorban bizonyos enzimek rendellenes működése révén alakulnak ki. Ezért a modern gyógyszerkutatás azt tűzte ki célul, hogy az egészséges és a beteg sejtek összehasonlításával beazonosítsa a betegség kialakulásában meghatározó szerepet játszó fehérjéket, és ezek rendellenes működését gátolja.*

ideál: *Véleménye szerint mennyi időre van szükség ahhoz, hogy a megemlített betegségek "rendreutasító" gyógyszereit kifejlesszék?*

Dr. K. Gy.: Bár az eltelt évek kutatási eredményeinek köszönhetően nagy mennyiségű tudás birtokában vagyunk, ám elmaradtunk a célmolekulákra ható gyógyszerek kifejlesztésében. Legalább még 10-15 év szükséges ahhoz, hogy a legfontosabb hatóanyagokat megtalálják.

ideál: *Végül, de nem utolsósorban meg kell említenem, hogy nemrégiben napvilágot látott hazánkban a Taylor & Francis angol-amerikai kiadóvállalat jóvoltából a "Molecular Patomechanisms and New Trend is Drug Research - Molekuláris patomechanizmusok és a gyógyszerkutatás új trendjei - című, angol nyelvű orvosi szakkönyv. Ennek a több mint hatszáz oldalas, rendkívül tartalmas és igényes műnek Ön és Tóth István professzor voltak a szerkesztői. Kiknek a figyelmébe ajánlaná a rangos nemzetközi tudósok, valamint több mint két tucat neves magyar orvos-biológus, illetve gyógyszerkutató munkájának eredményeit bemutató könyvet?*

Dr. K. Gy.: A könyv mottója - *Sickness comes from lost integrity...*, azaz: A betegség az egység hiánya... - jelzi a mű rendszerszemléletre épülő koncepcióját. Ez a szemlélet és az ehhez kapcsolódó, a jeltovábbítási terápia szempontjából tárgyalt molekuláris betegségmechanizmusok modern és alapos tárgyalása különlegessé és igen értékesé teszi ezt a könyvet. Ezért jó szívvel ajánlom a molekuláris betegségmechanizmusok iránt érdeklődő orvosok, gyógyszerészek, kutatók, valamint egyetemi és PhD-hallgatók számára.

ideál: *Köszönöm a beszélgetést!*

Czellér T. Erika

Ideál - Reforméletmód magazin 2003;15(9):37-39 Celsus Kft.

Kéri György 1950-ben született Budapesten. 1973-ban szerzett vegyészdiplomát az Eötvös Loránd Tudományegyetemen. 1994-től "a tudományok doktora". Számos egyéb elismerés mellett 1986-ban a Kiváló Feltaláló Díj arany fokozatát, 1992-ben pedig a DEBIO PEPTID AWARD-ot nyerte el (megosztva) az Interlaken-i Európai Peptid Szimposiumon "Új antitumor peptidhormon-származékok kifejlesztéséért". 1974-től mindmáig a Semmelweis Egyetem I. sz. Kémiai-biokémiai Intézetében a Peptidbiokémiai

Kutatócsoportban dolgozik, egyetemi tanár, az MTA doktora, tudományos tanácsadó, sok egyéb tisztsége mellett tagja az "Endocrine", valamint a "Letters in Peptide Chemistry" folyóiratok szerkesztőbizottságának.

Jeltovábbítási terápia - új irányok a modern gyógyszerkutatásban

(Kommunikációs zavarok a betegségek molekuláris mechanizmusainak hátterében)

Tanulmány

A jeltovábbítási terápia (meghonosodott angol kifejezéssel: szignál-transzdukciós terápia) koncepciója szerint a patológias állapotok jelentős része, így a daganatos betegségek, a különböző gyulladások, de az érlemeszedés és a neuro-degeneratív betegségek bizonyos típusainak hátterében is jeltovábbítási probléma, például fals proliferációs jelek állnak (Levitzky, 1994). Az elmúlt évek kutatásai nyomán világossá vált, hogy bizonyos jelátviteli utak kóros működése - az ebben involvált gének és fehérjemolekulák különböző eredetű defektusai révén - a legkülönbözőbb patológias állapotok kóroktanában játszanak meghatározó szerepet (Kéri - Tóth, 2002). Ezen kórállapotok közös jellemzője, hogy a hibásan működő átviteli egységek, például a legfontosabb jeltovábbítási mechanizmusnak tekinthető foszforilációt végző kináz enzimek "hibás" jeleket generálnak.

Ezek a fehérjék gyógyszerfejlesztési célpontoknak tekinthetők, s abban az esetben, amikor a betegség-mechanizmus hátterében a fehérjemolekula kóros működése igazolható, "validált célmolekuláról" beszélünk. A humán genom projekt után a "post-genomikus" érában egyre több ilyen szerkezetileg és működésében jól leírt terápiás célpont ismert, s várhatóan egyre több válik ismertté már a közeljövőben.

A humán genom kb. 32 ezer génjéhez az előrejelzések szerint kb. 250-300 ezer fehérje tartozik, amelyek transzkripció, illetve translációs reguláció és poszt-transzlációs modifikáció révén jönnek létre (jelátviteli hatás!). Figyelemreméltó, hogy e fehérjék kb. 20-25 %-a vesz részt a jelátvitelben.

A molekuláris pathomechanizmusok szempontjából fontos adat még, hogy a jelenleg forgalomban lévő gyógyszerek kb. 280 gén produktumára (az általuk kódolt fehérjére) hatnak, miközben a becslések szerint legalább 8 ezer gén produktuma lehet betegségkókozó. Az előbbieket szerint a kapcsolódó fehérjék száma ennek legalább tízszerese, és ezek jelentős része a jeltovábbításban vesz részt.

A jeltovábbítási terápia tehát igen komoly terápiás perspektívát jelent annak ismeretében, hogy bizonyos kitüntetett szignálok számos megbetegedésben dokumentáltan sebességmeghatározó szerepet visznek, illetve bizonyos proliferációs jelek mint "túlélési faktorok" jelennek meg.

A koncepció sikerét félmjelzi, hogy 2001 májusában rekord sebességgel került törzskönyvezésre az USA-ban egy, a krónikus myeloid leukémiában (CML) szenvedő betegek daganatsejtjeiben mutáció nyomán megjelenő fehérje (BCR-ABL kiméra kináz enzim) gátlószere. Ez a gyógyszer a "szignál-transzdukciós terápia" eszköztárában az általános klinikai gyakorlatba bevezetett első gyógyszer, és a valaha előállított legsikeresebb rákellenes gyógyszer, 90 %-os CML hatékonysággal. Ugyanakkor jelenleg közel kétszáz szignál-transzdukciót gátló molekula van világszerte a klinikai fejlesztés különböző fázisaiban, ami egyértelműen mutatja, hogy a szignál-transzdukciós terápia ma a modern gyógyszerkutatás frontvonalát jelenti. (A klinikai fejlesztési fázisban lévő anyagok között szerepel az egyik általunk előállított PDGF-RTK gátló molekula, mely amerikai fejlesztésben klinika III. fázisig jutott, míg egy antitumor somatostatin analógunk hazai fejlesztésben klinika II. fázisban van). (Kéri et al., 1996; Strawn et al., 1996)

A jeltovábbítási terápia és a sejtszintű kommunikáció

A jeltovábbítási terápia tehát a sejtszintű kommunikációban előforduló hibás jelek kijavítását célozza, a fogalmak tisztázása érdekében azonban felmerül a kérdés, hogy mennyiben nevezhetjük kommunikációnak a sejtek közötti és sejten belüli jeltovábbítást. A jeltovábbítás ugyanis nem azonos a kommunikációval, de amikor sejtek közötti jeltovábbításról beszélünk, ez alatt egyértelműen egyfajta kommunikációt értünk. A kommunikáció fogalma ugyanakkor ma már nagyon széleskörűen használt és nem egyértelmű fogalom. A kommunikáció fogalma a latin *communare* szóból ered, ami azt jelenti: közössé tenni. Tehát a kommunikáció mai szóhasználattal az információ közössé tételét jelenti, valóban közössé tenni valamit viszont csak kölcsönhatás során lehet. A kommunikáció fogalma a társadalomtudományokból került át a természettudományokba, illetve a biológiába, és számos, nem kellően tisztázott fogalom kapcsolódik hozzá. A telekommunikáció vagy például az irodalom mint kommunikáció nyilvánvalóan nem tekinthető kétirányú interaktív jelátadásnak, ugyanakkor a jeltovábbítási terápia szempontjából a sejtek közötti kommunikáción egy olyan interaktív, sőt kooperatív jelátadási folyamatot értünk, amely molekuláris vagy sejtes választ indukál. A sejtet folyamatosan rengeteg olyan molekuláris kölcsönhatás (információ) éri, ami a jel-zaj viszony szempontjából csak zajnak tekinthető, illetve ami jel, de nem indukál sejt választ, azaz nem tekinthető interaktív kommunikációnak. Egy kommunikációs rendszer akkor működik jól, ha a rendszer elemei között tiszta kommunikáció

zajlik, ha a közössé tett információ valós és releváns, és ha a rendszer egyedei összehangolt célorientált választ produkálnak.

Fölmerül a kérdés, hogy mi a jelentősége az élő rendszerek szempontjából ennek az ún. kooperatív interaktív kommunikációnak? Az élet alapmotívuma a kapcsolat, a kölcsönhatás. Ha egy sejtet kiveszünk a környezetéből és egyedül tápfolyadékba tesszük, hiába kap meg minden tápanyagot, elpusztul. Vannak bizonyos molekuláris biológiai technikák amelyekkel az egyedül álló sejt is életben tartható, de általában egy bizonyos mennyiségű sejtet együtt kell kitennünk az edénybe ahhoz, hogy életképes populáció (sejtkultúra) alakuljon ki belőlük. Ha általánosságban nézzük az élő rendszereket, világossá válik, hogy kommunikáció nélkül nincs élet, az élet lényegéhez tartozik a kölcsönhatás, az interakció, és ez bizonyos szinten elvezet egészen az evolúció fogalmáig. Az élet ökoszisztémás rendszerben zajlik, és a különböző szintű rendszerek fennmaradásának és "fejlődésének" alapja (a fejlődés fogalmát most nem részletezve egyelőre maradjunk a komplexitás növekedésénél) a rendszeren belüli és rendszerek közötti interaktív kooperatív kölcsönhatás, azaz az interaktív kommunikáció.

Rendszerbiológia (Systems biology)

Az egyed (jelen esetben a sejt) tehát az összetett jeltovábbítási rendszerek (interaktív kommunikáció) révén érzékeli az egész rendszer állapotát, és itt már eljutunk egyfajta holografikus, illetve holisztikus szemlélethez (a biológiai rendszerekben a holografikus szemlélet az információ tárolás holografikus elméletéből származik) amit egy taoista mondás is jól érzékeltet: "A tengerben benne van a csepp, és a cseppben benne van a tenger."

Mindezek alapján a jeltovábbítási terápiát helyesebb volna kommunikációs terápiának hívni, de sajnos ma már a signal transduction therapy fogalma lett elfogadott a nemzetközi szakirodalomban.

Ha a sejtek közötti kommunikáció fogalmát tárgyaljuk - hangsúlyozva, hogy ezen kommunikáció zavarai vezethetnek betegségekhez -, tisztáznunk kell, hogy milyen alapon tekintjük egy soksejtű szervezet sejtjeit kommunikációra képes egyedeknek. Bizonyos szemléletes és didaktív felfogás szerint a soksejtű szervezet egy jól szervezett sejttársadalomként fogható fel, ahol - amennyiben a rendszer egészséges - mindenki tudja és teszi a dolgát, szükségletei szerint részesedik és képességei szerint dolgozik, de nincs diktátúra, csak tiszta kommunikáció. Mit nevezünk tiszta kommunikációnak? A tiszta kommunikáció fogalmilag valós és releváns információk átadását jelenti, az emberi társadalomban ez az "igazat szól, és azt komolyan gondolja" kategóriája, az angol úgy mondja: "you mean it". A sejttársadalomban ha a rendszer egészséges, tiszta kommunikáció zajlik. Például ha az idegsejteknek cukorra van szükségük, és nincs elég cukor a vérben, akkor ezt közvetítő molekulákon keresztül jelzik az emésztőrendszernek és a májnak, és ez az üzenet valós, és csak addig áll fenn, amíg valóban szükség van rá. Amikor a sejtek a külső üzeneteket egymás között kis csatornákon továbbadják, ugyanazt az információt adják tovább, amit kaptak, vagy ha sejtszótódásra van szükség, ezek az üzenetek is valósak, és ha már nincs rá szükség, egy másik, szintén a valódi helyzetet tükröző üzenet például a kontakt hatások révén leállítja az osztódási üzenetet.

A baj mindig akkor kezdődik, amikor a rendszerben hamis kommunikáció jelenik meg. Egy normál sejt a szervezetben csak akkor osztódik, ha erre a rendszertől üzenetet kap (növekedési faktorok vagy például extracelluláris mátrix proteinek közvetítésével), a tumorsejt, illetve például számos proliferációs kórképben, illetve gyulladós folyamatban részt vevő sejt ugyanakkor mimikálja ezt az üzenetet, azaz hamis kommunikációt végez. A kérdés az, hogy mitől kezd egy vagy több sejt hamisan kommunikálni. Sokféle külső, illetve belső hatás vezethet a sejt, illetve a sejtek hibás működéséhez, ronthatja el, illetve zavarhatja meg a sejtek egy csoportjának kommunikációs rendszerét. Ha azonban a rendszer jó "kommunikációs állapotban" van, jól működik az immunrendszer, a hormonális rendszer, a kontakt hatások, a differenciációt indukáló faktorok stb., akkor a hamis üzenetet mimikáló vagy generáló sejtet a rendszer eliminálja, és nem fejlődik ki a patológiás állapot. A jeltovábbítási terápia célja a rendszer tiszta kommunikációs állapotának helyreállítása, amit elsősorban a hamis jelek gátlásával igyekszik megvalósítani, másrészt bizonyos "pozitív" jelek stimulálásával, például immun stimulánsok, neuromodulátorok, hormonok révén is elérhető a remélt egyensúlyi állapot.

Sejtkommunikáció és programozott sejthalál

A tisztán kommunikáló, egészséges rendszerben (sejttársadalomban) a sejtek odafigyelnek és vigyáznak egymásra, ugyanakkor az egyedi sejt maximálisan védi a rendszert, és képes önmagát is föláldozni a rendszer védelmében. Ha a sejt sérül, vagy sérülés miatt a környezetből hamis üzenetet kap, a környező sejtek és a szervezet egésze számos molekuláris kommunikációval próbálja őt segíteni abban, hogy a hiba ellenére is elláthassa feladatát, azaz "küldetését", mint például differenciált vesesejt vagy májsejt. Ugyanakkor, ha a sejt súlyosabb károsodást szenved például genomális szinten, ezt bizonyos sejten belüli fehérjék, például a p53 jelű fehérje érzékeli, és bekapcsolja

először a javító mechanizmusokat, az ún. "repair rendszert", ha ez nem elég, leállítja a sejtosztódást, és ha ez sem elég bekapcsolja a programozott sejthalált, hogy a hibás sejt ne szaporodjon, ne lehessen veszélyes a rendszerre. A tumorsejt ugyanakkor éppen úgy válik rosszindulatú daganatsejtté, hogy miközben hamis osztódási jelet generál, a folyamatos osztódás során begyűjti azokat a mutációkat, amelyek életképessé teszik egy öt kordában tartani igyekvő rendszerrel és kommunikációs közeggel szemben. A tumorsejt negatív evolúciójához szükség van a programozott sejthalál kikapcsolására, amit részben újabb hamis kommunikációval, részben mutációk begyűjtésével ér el. Érdekes módon hasonló mechanizmusokkal operál a vírussal fertőzött sejt is. A vírus ugyanis miközben megszállja és átprogramozza a gazdasejt kommunikációs rendszerét - hogy ezentúl már ne elkötelezett differenciált funkciót ellátó sejt legyen, hanem víruskiszolgáló sejt -, arra is vigyáz, hogy a sejt regisztrálva a behatolót és a génállomány sérülését, ne gyilkolhassa meg önmagát, ne haljon meg programozott sejthalállal. A vírus az uralma alá vont jeltovábbítási mechanizmusok alkalmazásával kikapcsolja a gazdasejt halálprogramját.

Külön érdekesség, hogy a sejttöngyilkosság ezzel a speciális programozott sejthalállal történik, aminek rendszerszempontból az az indoka, hogy a sejtpusztulás során nem keletkezik hulla, nem keletkezik bomlástermék, káros anyagok. Tehát a programozott sejthalál az inter- és intracelluláris kommunikációs rendszerek fontos végpontja, ami például a tumor és a vírusos betegségek esetében indukálható, viszont más típusú betegségek, például bizonyos gyulladáshoz vezető neurodegeneratív betegségek esetén a kommunikációs rendellenesség miatt bekapcsolt programozott sejthalál kikapcsolása a cél.

A jeltovábbítási terápia szorosan összekapcsolódik és ráépül a modern gyógyszerkutatás legfontosabb technológiáira, az úgynevezett racionális hatóanyagtervezésre, ugyanakkor ezzel összefüggésben a modern gyógyszerkutatás legfontosabb irányává a jeltovábbítási terápia megközelítése vált. Racionális hatóanyagtervezés alatt korábban elsősorban a célmolekula fehérje háromdimenziós szerkezete alapján történő hatóanyagmolekula-tervezést értették, manapság azonban ez a fogalom a modern gyógyszertervezés teljes folyamatát takarja, mely magába foglalja a molekuláris patomechanizmus ismeretében történő célmolekula-kiválasztást, a célmolekula validálását, a strukturális biológia, a molekuláris modellezés, a szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata, illetve farmakofor modell alapján történő hatóanyag kiválasztást és a hatástani, illetve farmakológiai optimalizációt. A jeltovábbítási terápia szempontjából kulcsképp a célmolekula-kiválasztás és validálás (Courtneidge - Plowman, 1998).

A jelenleg ismert molekuláris patomechanizmusok több mint 80 %-a jeltovábbítási zavarokra vezethető vissza, és az ezek alapján beazonosított folyamat-, vagy sebességmeghatározó célmolekulák döntő része is a jeltovábbítás területére esik (Kéri - Tóth, 2002).

A jeltovábbítási terápia legfontosabb célmolekulái az úgynevezett G-protein kapcsolt receptorok (GPCR) és a kináz enzimek. A GPCR-ok elsősorban hormonok, neurotranszmitterek és immun-mediátorok (citokinek) receptorainak jeleit közvetítik. Ligand hatására guanozin trifoszfátot (GTP-t) köt a fehérje, ami aztán GDP-vé hidrolizál, és közben a fehérje konformációja megváltozik. A kinázok foszforilező enzimek, amelyek elsősorban a tirozin, threonin, illetve a szerin nevű aminosavakra visznek rá egy foszfátcsoportot, aminek következtében specifikus módon megváltozik a fehérje konformációja, és így módon az aktivitása, illetve a kölcsönhatások módja. Tehát a foszforilezés a jeltovábbítás egyik legalapvetőbb mechanizmusa a sejtben, mely egyfajta bináris kódként jelenik meg, de hatása ennél sokkal összetettebb, a reguláció finoman modulált konformációváltozások sorozatán keresztül történik.

A jeltovábbítási hatások ugyanis elsősorban a fehérjék konformációváltozásai, illetve az ezekhez kötött biokémiai reakciók révén érvényesülnek, így például a foszforilezés igen-nem bináris kódjára (egy-egy fehérje ugyanakkor több helyen is foszforilezhető) egy, a konformációváltozásokon keresztül érvényesülő érzékenyen modulált, többféle hatást integráló jeltovábbítási rendszer szuperonáldik. (Teague, 2003) A fehérjéknek ezt az úgynevezett biológiailag aktív konformációját számos celluláris kölcsönhatás befolyásolja, és a jeltovábbítás fontos eleme a jel kikapcsolása, vagyis egy másik energetikailag stabil, de biológiailag, illetve jeltovábbítás szempontjából nem aktív fehérjekonformáció visszaállítása, például amikor a foszfátok kikapcsolják a kinázok jeleit.

Ugyanakkor bizonyos erősebb hatásokra, illetve kölcsönhatások nyomán a fehérjék olyan irreverzibilis konformációváltozáson mennek keresztül, hogy nem képesek többé felvenni valamelyik jeltovábbításra alkalmas natív konformációt. Ezekkel a behatásokkal szemben az ún. chaperonok vagy hőszokkfehérjék védik a fehérjéket, ezért ezeknek a hőszokkfehérjéknek fontos szerepük van a jeltovábbításban, és fontos terápiás célpontokat is jelentenek, a jelek fenntartása, illetve például a hamis onkogenikus jelek gátlása szempontjából is. A jeltovábbítási mechanizmusok a sejtek szintjén nemcsak azért összetettek, mert egy-egy fehérje nemcsak bináris kódot közvetít, hanem a fehérjék maguk is egy komplex hálózatot alkotnak, ahol a bejövő jelek bizonyos konstellációja, illetve aránya szükséges a kimenő jel vagy továbbmenő jel létrejöttéhez. (Tucker et al., 2001) ...

A neurális hálózatok mintáihoz hasonló jeltovábbítási hálózatokat találunk a sejtekben, és a patológias állapot megismeréséhez, illetve a jeltovábbítási terápiához alapvetően szükség van ezen jeltovábbítási hálózatok, illetve a sebességmeghatározó folyamatok, azaz a validált célmolekulák beazonosításához. Egy adott sejtet csak például mitogén hatás szempontjából többszáz féle jel érhet el a környezetéből (növekedési faktorok, differenciációt indukáló faktorok, hormonok, citokinek, parakrin regulátorok, extracelluláris mátrix proteinek, membránból szekretált mediátorok

stb.), és ezen jelek a rendszer szempontjából specifikus üzenetté a jeltovábbítási network szelekciós szűrője miatt válnak. A jeltovábbítási terápia keretében egy adott patomechanizmus esetében (például tumor vagy vírussal fertőzött sejt) a normál és a patológiás sejt összehasonlítása során több száz gén eltérő expresszióját találjuk, az eltérő fehérjék száma pedig ennek még többszöröse. A patológiás és az egészséges sejt összehasonlításában az egyes fehérjék, illetve enzimek aktivitása is eltérő lehet, ami az úgynevezett proteomikai vizsgálatokat még komplikáltabbá teszi. Ugyanakkor a jeltovábbítási terápia szempontjából az a cél, hogy kiválasszuk azokat a fehérjéket, illetve enzimeket, amelyek gátlása révén a kóros jeltovábbítási hálózat összeomlik (McCormick, 1999).

Alapvető kérdés, hogy egy adott jeltovábbítási enzim - mely mondjuk overexpresszálódva vagy megváltozott aktivitással van jelen a patológiás sejtben - gátlása megfelelő gyógyszer-hatóanyag molekulával hogyan fogja befolyásolni a normál sejtek jeltovábbítási mechanizmusát, mennyire lesznek egy ilyen anyagnak kóros mellékhatásai. Az elmúlt évek jeltovábbítási anyagokkal végzett klinikai kísérletei alátámasztották azt a korábban megfogalmazott tételt, miszerint a hamisan kommunikáló sejt nagy mértékben függ a saját "alap-hazugságától", azaz jelfüggő, és ezen alapjelek (úgynevezett túlélési faktorok) gátlása a patológiás sejt pusztulásához vezet, például a korábban már említett programozott sejthalál révén. A normál sejtekben egy adott jeltovábbítási enzim gátlása nem vezet pusztuláshoz, mert a rendszer más elemei átveszik a szerepét. Tehát a jeltovábbítási terápia egyik nehézsége: a network-szerű jeltovábbítás a célmolekulakiválasztást nehezíti, de a szelektivitás és a káros mellékhatások szempontjából előnyt jelent.

A sejt-kommunikáció holografikus elmélete

A sejt-kommunikáció holografikus elmélete az információátvitel, illetve a memória holografikus elméletéből ered. Az információ-tárolás molekuláris mechanizmusa a mai napig nem teljesen tisztázott, és a szinaptikus plaszticitás, valamint a holografikus elmélet a legáltalánosabban elfogadott elméletek közé tartozik. A holografikus elmélet szerint az információátvitel során az egyedi sejt (elektromágneses hullámok és sejt-sejt kölcsönhatások révén) érzékeli az egész agy ingerületi mintázatát, és így bizonyos egyedi idegsejtekben egy adott állapotban leképződik az egész agy ingerületi mintázata, és innen elő is hívható - mint a holografikus képben, ahol a hologram egy elemében benne van az egész képe. Újabb feltételezések szerint az egész szervezet sejtjei közötti kommunikációs rendszerben is érvényesül az elektromágneses hullámok révén való kommunikáció és a holografikus elv, ami új perspektívákat nyit a rendszer biológiai szemlélete előtt. Ugyanakkor ez az elmélet - amennyiben igazolható a jeltovábbítási terápia szempontjából is - számos dolgot, illetve stratégiát átértékel, hiszen a patológiás szempontból fontos hamis jelek beazonosítására ebben az esetben nem elegendő a normál és patológiás sejtek genomális szintű összehasonlítása. Ugyanakkor, a feltételezések szerint az elektromágneses hullámok a proteinek szintjén avatkoznának be a jeltovábbítási mechanizmusokba, tehát proteomszinten érdemes követni a normál és a patológiás sejt közötti különbséget.

Molekuláris diagnosztika és személyre szabott terápia

A jeltovábbítási terápia egyik legfontosabb kérdése, hogy megállapítsuk az adott beteg esetében mi a hamis jel, és a jövő perspektívája az, hogy minél több ilyen beazonosított jelre legyen szelektív gátlószerünk. A molekuláris diagnosztika legújabb iránya az egyénre szabott terápia keretében arra törekszik, hogy például a daganatok és érrendszeri betegségek kialakulását és progresszióját kísérő jelátviteli utakat DNS-chip és proteinchip technológiával feltérképezze, és ezáltal elősegítse a daganatok molekuláris diagnózisát, prognózisát és az individuális terápiás terv kialakítását. A vizsgálatsorozat lehetővé teszi, hogy a daganatokat a jelátviteli mintázat alapján alcsoportokba soroljuk, és új terápiás célpontokat azonosítsunk. Lehetőség nyílik a daganatok és érrendszeri betegségek terápiás érzékenységének predikciójára és új terápiás célpontok azonosítására (Huang et al., 2003). Jelenlegi becslések szerint ugyan a kb. 32 ezer génünkhöz transzkripciós, translációs és posttranszlációs modifikációk révén kb. 2-300 ezer protein tartozik, ugyanakkor farmakológiai szempontból jelenlegi becslések szerint kb. 10 ezer a terápiás szempontból célba vehető gyógyszer-célpont. Ezeknek kb. 22 %-a a jeltovábbítás szempontjából meghatározó jelentőségű kináz enzim, azaz közel 2000 kináz lehet terápiás célpont. Ugyanakkor körülbelül 500 kináz génünk van, tehát a génexpressziós vizsgálatokhoz, amennyiben például elsősorban a hamis jelek szempontjából meghatározó jelentőségű kináz enzimekre koncentrálnunk, elegendő néhány száz kináz gén expresszióját vizsgálnunk. Ezekben a vizsgálatokban tehát nem várható új jeltovábbítási gén beazonosítása, hisz ismert génekre vizsgálunk, viszont adott tumortípusokra jellemző jeltovábbítási mintázatok és így bizonyos célmolekula-kombinációk azonosítása várható. Mivel a sejtekben network-szerű jeltovábbítás zajlik, a célmolekula kombinációk beazonosítása gyógyszertervezési szempontból is fontos, ugyanakkor az egyénre szabott terápia szempontjából a megfelelő hatóanyag köztél összeállítását teszi lehetővé. Ehhez persze az kell, hogy minél több ilyen célmolekula ellen legyen hatékony gyógyszerünk.

Molekuláris patomechanizmusok a jeltovábbítási terápiához

Az elmúlt évek során számos fontos betegség molekuláris patomechanizmusáról sikerült fontos ismereteket begyűjtenünk, ami a jeltovábbítási terápia szempontjából fontos célmolekulák beazonosítását tette lehetővé, és új kutatási irányokat nyitott meg. Például a rák molekuláris mechanizmusa alapjaiban ma már elég jól ismert. Mint arról korábban már szó volt, mai ismereteink szerint a rosszindulatú daganatsejtek kialakulása többlépcsős folyamat következménye, mely egyrészt genomális változások sorozatára (többek közt bizonyos onkogének aktivációjára, illetve szupresszor gének inaktivációjára), másrészt az intercelluláris kommunikációs rendszer rendellenes működésére vezethető vissza. (Hunter, 1999) Az onkogének különböző hatásokra bekövetkező aktivációja és a tumor szupresszor gének inaktivációja folyamatos proliferációs jelet generálnak, és kiiktatják, illetve gátolják a sejtciklust kontrolláló fehérjék

működését. Számos vezető onkológus véleménye szerint a rák igen hatékony gyógyítása hamarosan valóra válhatna, ha a világ megfelelő pénzügyi erőforrásokkal támogatná a feltételezett 100-as nagyságrendű legfontosabb jeltovábbítási célmolekula beazonosítását és specifikus hatóanyag kifejlesztését. Ebben a feltételezett ideális scenárióban a beteget egyénre szabott terápiával kezelnék, melynek során a beteg tumorszövetéből, illetve az esetleges biomarker keringési faktorokból beazonosítanák a tumor meghatározó proliferációs jelét (túlélési faktorát), és ezt, illetve esetleg néhány ilyen jelet kombinációban kellene gátolni specifikus jeltovábbítást gátló anyaggal.

A másik legfontosabb népbetegség az atherosclerosis, szövődményei az összes haláloknak mintegy a felét teszik ki. Régebben úgy gondolták, hogy az atherosclerosis a koleszterin és más lipidek lerakódásával kezdődik a verőér falában, többnyire a vér emelkedett lipidszintjének eredményeképpen. Jelenlegi ismereteink szerint úgy tűnik, hogy a lipidinfiltráció csak másodlagos szerepet játszik az atherogenezisben, és az elsődleges irritáló faktor az atheromatosus plakkok képződésében a simaizomsejtek proliferációja az intimában. Az elektronmikroszkópos vizsgálatok alátámasztják ezt az elképzelést, megmutatva, hogy az intima simaizomsejtjeinek proliferációja a legkorábbi atherosclerotikus elváltozás. A keringő vérből makrofágok vándorolnak az intimába, utána lipidek rakódnak le az izomsejtekben és makrofágokban, kialakítva az egyszerű atheromatózus plakkot. Később lipidek, kollagén, rugalmas rostok és proteoglikánok rakódnak le az extracelluláris térben. Vérzés, nekrozis és meszesedés a még későbbi stádiumokban keletkezik. A simaizomsejtek proliferációja egy elsődleges proliferatív folyamat, amelyben egyetlen sejt kontroll nélkül szaporodik (monoklonális hipotézis). Az érfal struktúráját a növekedési faktorok egy csoportja befolyásolja. E faktorok egymással is kölcsönhatásba léphetnek, fiziológiás körülmények között ezek irányítják az érfal normál szerkezetének kialakulását. Ugyanezek a faktorok működnek közre, sőt indukálni is képesek azoknak a drámai mértékű strukturális és funkcionális változásoknak a kialakulását, amelyek egyes patológiás folyamatok, például vénás trombózisok, az atherosclerosis vagy a hipertónia során lépnek fel.

A legutóbbi időkben bizonyos bakteriális, illetve vírusos betegségek is a jeltovábbítási terápia hatókörébe kerültek. A fertőző, illetve a vírusos betegségek esetében például a vírusok átprogramozzák a gazdasejt jeltovábbítási útjait, arra kényszerítve ezzel a sejtet, hogy a vírus életciklusát szolgálja. Ezeknek a jeltovábbítási utaknak az azonosítása teljesen új utat nyit hatékony vírusellenes szerek kifejlesztésére, mivel a hagyományos vírusellenes szerek elől a vírusok mutációkkal ki tudnak térni, de a gazdasejttel való kommunikálás gátlása révén a vírus elveszti életterét, illetve önreprodukciós lehetőségét.

A jeltovábbítási terápia fontos területe a neurodegeneratív rendellenességek, a kapcsolódó kórképek és ezek összetett mechanizmusai, mivel a központi idegrendszeri betegségek során, például az epilepszia és a skizofrénia esetében is, a sejtek közötti kommunikációs rendellenességek vezetnek a betegség kialakulásához, amelyek részben persze örökölt vagy szerzett génhibákra, illetve genomális rendellenességekre vezethetők vissza. Az Alzheimer-kór esetében szintén egyrészt gyulladáshoz vezető reakciók, másrészt sejtek közötti kommunikációs rendellenességek vezetnek az idegsejtekre lerakódó és a sejteket pusztító amiloid plakkok kialakulásához.

A fájdalom mechanizmusának vizsgálata során előtérbe került a neurogén gyulladás mechanizmusa, ami egy önerősítő ciklusban vezet súlyos kórképek kialakulásához. A különböző, például mechanikus okokra visszavezethető fájdalomérzet során az érző idegvégződésekből felszabaduló jeltovábbítási anyagok (neuro-peptidek) gyulladást indukálnak, ami újabb fájdalmat és ez újabb gyulladást indukál. Ennek az önerősítő ciklusnak a megszakítása tehát nemcsak a tüneti kezelés és az életminőség, hanem a terápia szempontjából is nagyon fontos. Az ilyen neurogén gyulladáshoz vezető mechanizmusok fontos szerepet játszanak például az artritisz, illetve az asztma kialakulásában is. Új terápiás célpont a neurogén gyulladás mediációjának hátterében igazolt szignál-transzdukció, melyet a gyulladáshoz vezető fájdalommal együtt járó, az ún. "polimodális nociceptorok" aktiválódásának hatására felszabaduló szenzoros neuropeptidek (neurokininek és CGRP) mediálnak.

A gyulladáshoz vezető komponensét nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID), az általánosan használt ciklooxygenáz (COX)-gátlók nem befolyásolják (Helyes et al., 2001). Az általunk kifejlesztett jeltovábbítást gátló somatostatin származék viszont igen hatékony neurogén gyulladást gátló molekulának bizonyult, és jelenleg klinikai fejlesztés alatt áll (Helyes et al., 2001). A gyulladásgátló kezelés és az antiproliferatív mechanizmus kapcsolatát ma már kísérletes és klinikai adatok is igazolják, miszerint COX-2 gátló vegyületek számos daganatos sejttípusban hatékony apoptózis induktorok, és a vastagbélrák prevenciójában is szerepet kaphatnak.

Az itt vázolt molekuláris patomechanizmusok alapján számos célmolekula vált beazonosíthatóvá, s ellenük remélhetően hamarosan új hatóanyagok kerülnek kifejlesztésre.

Konklúzió

A jeltovábbítási terápia koncepciója szerint betegségeink nagy részének hátterében intra- és intercelluláris (és rendszerszemlélet alapján nyilván intra- és interperszonális), jeltovábbítási zavarok, kommunikációs rendellenességek állnak. Az előzőekben áttekintettem a jeltovábbítási terápia legfontosabb fogalmait, a sejt- és rendszerszintű kommunikációval, a sejttársadalom működésével és a programozott sejthalállal kapcsolatos fogalmakat. Ismertettem a jeltovábbítási terápia racionális hatóanyagtervezési koncepcióját és a molekuláris diagnosztika és az egyénre szabott terápia elvét, valamint a rák, az érlemeszesedés és a neurogén gyulladás molekuláris patomechanizmusát. Összefoglalva hangsúlyozni szeretném, hogy bár a jeltovábbítási terápia ma világszerte az érdeklődés középpontjába

került, nem egy alapvetően új koncepcióról van szó, csupán a molekuláris patomechanizmusok megismerése nyomán új terápiás célpontok (célmolekulák) azonosításáról és egy másfajta rendszerszemlélet alkalmazásáról, aminek a lényege, hogy az ökoszisztémás rendszer megzavart, illetve felbomlott egyensúlyi állapotát a hibás jelek gátlásával, esetleg "pozitív", funkcionális jelek stimulálásával állítsuk helyre. Kicsit fellengzős megfogalmazással a jeltovábbítási terápia az ágyú helyett üzenet koncepcióját érvényesíti, a hamis üzenetek gátlását és a tiszta kommunikáció megvalósítását igyekszik elérni a rendszer egyensúlyának visszaállítása érdekében.
Befejezésül e gondolat jegyében egy taoista versikét szeretnék idézni:

*A betegség az egység hiánya.
A betegség a Lélek magánya.
A szellem, a lélek, a test és az értelem
Egységben aranyvirágot terem.*

Irodalom

- Courtneidge, A. Sara - Plowman, D. Greg (1997): The Discovery and Validation of New Drug Targets in Cancer. *Current Opinon in Biotechnology*. 9, 632-636
- Hanash, Sam (2003): Disease Proteomics. *Nature* 422, 226-232
- Helyes Zsuzsanna et al. (2001): Anti-Inflammatory Effect of Synthetic Somatostatin Analogues in the Rat. *British Journal Of Pharmacology*. 134, 1571-1579.
- Hood, Leroy - Galas, David (2003): The Digital Code of DNA. *Nature*. 421, 444-448
- Huang, Erich et al. (2003): Gene Expression Pheno-typic Models That Predict the Activity of Oncogenic Pathways. *Nature Genetics*. 34, 226-230
- Hunter, Tony (1997): Oncoprotein Networks. *Cell*. 88, 333-346
- Kéri György (1998): Antitumor hatású molekulák. *Magyar Tudomány*. 9, 1082-1090
- Kéri György et. al. (1996): Tumor-Selective Somato-statin Analog (TT-232) with Strong In Vitro and In Vivo Antitumor Activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 93, 12513-12518
- Kéri György - Tóth István (eds.) (2003): *Molecular Pathomechanisms and New Trends in Drug Research*. Taylor&Francis Group, London-New York
- Levitcki, Alexander (1994): Signal Transduction Therapy. A Novel Approach to Disease Management. *European Journal of Biochemistry*. 226, 1-13
- McCormick, Frank (1999): Signalling Networks That Cause Cancer. *Trends in Genetics*. 15, M53-20M56
- Park, Catherine C. et. al. (2000): The Influence of the Microenvironment on the Malignant Phenotype. *Molecular Medicine Today*. 6, 324-329
- Pintér Erika et. al. (2002): Pharmacological Character-isation of the Somatostatin Analogue TT-232. *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology*. 366, 142-150
- Steinberg, Daniel (2002): Atherogenesis in Perspective: Hypercholesterolemia and Inflammation as Partners Crime. *Nature Medicine*. 8, 1211-1217
- Strawn, Laurie M. et. al. (1996): Flk-1 as a Target for Tumor Growth Inhibition. *Cancer Research*. 56, 3540-3545
- Szende Béla - Kéri György (2003): Effect of a Novel Somatostatin Analogue Combined with Cytotoxic Drugs on Human Tumour Xenografts and Metastasis of B16 Melanoma. *British Journal of Cancer*. 13, 132-136
- Teague, Simon J. (2003) Implications of Protein Flexibility for Drug Discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2, 527-541
- Tucker, Chandra L. et al. (2001): Towards the Understanding of Complex Protein Networks. *Trends in Cell Biology*. 11, 3, 102-106
- Vogelstein, Bert et al. (2000): Surfing the P53 Network. *Nature*. 408, 307-310

Megjelent: [Magyar Tudomány, 2004/1](#) 70. o.