

There are no translations available.

Farmacologia clinică

1. Mecanism



Avemarul are diferite mecanisme cu acțiuni simultane.

1.1. Inhibiția căii pentozo-fosforice (pentose phosphate pathway = PPP) în celulele tumorale

Avemarul oprește sinteza PPP-lui numai în celulele tumorale prin inhibarea transcetolazei. Transcetolaza este enzima cheie a etapei neoxidative a căii pentozofosforice, care catalizează transformarea glucozei în ribozo-5-fosfat. Ribozo-5-fosfat este substratul sintezei acizilor nucleice. Prin inhibarea transcetolazei nu are loc sinteza ARNm, și nici replicarea ADN-lui.

Prin acest mecanism Avemarul are o acțiune similară cu citostaticele care inhibă indirect sinteza AND-lui.

În celulele tumorale Avemarul transformă glucoza neutilizată prin calea PPP în acizi grași și aminoacizi. Prin acest proces celulele tumorale vor avea un mecanism asemănător celulelor normale. Acest mecanism explică de ce bolnavii care folosesc Avemar trăiesc mai mult decât cei care nu folosesc.

1.2. Inducția apoptozei prin inhibarea poli-(ADP-riboz)-polimerazei (PARP)

Avemar provoacă apoptoză (moarte celulară programată) în mod specific numai în celulele tumorale, prin activarea sistemului caspase-3 proteazic respectiv ruperea proteolitică a enzimei PARP.

Este cunoscut faptul că, activitatea intensificată în mod patologic a enzimei PARP în celulele tumorale este condiția progresiei bolii maligne, deoarece în primul rând enzimele PARP sunt răspunzătoare de corectarea greșelilor tot mai frecvente la nivel genetic în urma intensificării ratei multiplicărilor celulare, de asemenea ele răspund de rezistența celulelor tumorale

prezentă față de numeroase citostatice. Acest mecanism poate explica parțial faptul că, Avemar poate suspenda în celulele tumorale rezistența față de medicamentele inhibitoare a sintezei acidului nucleic.

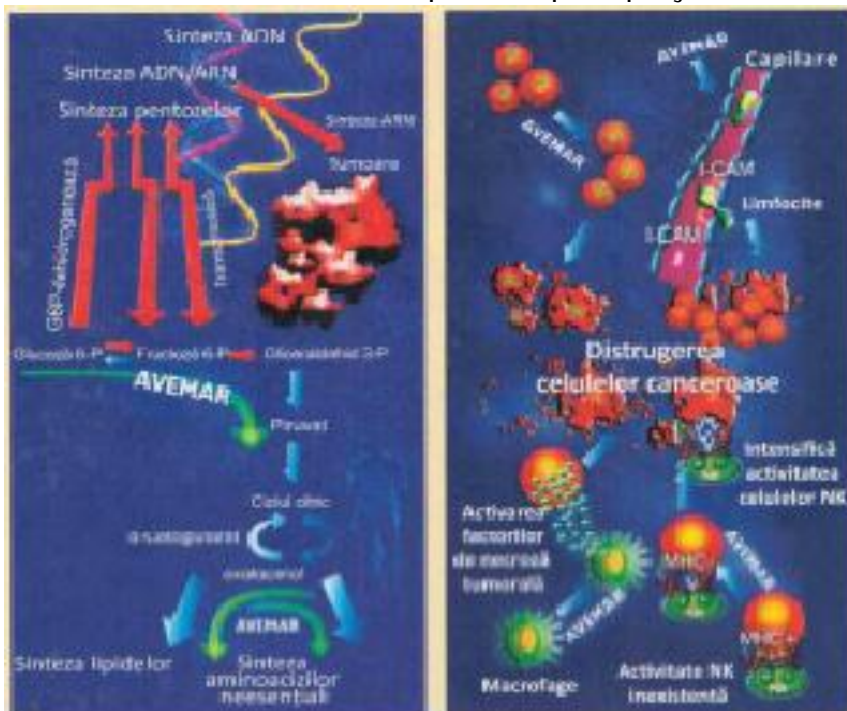
Totodată trebuie menționat faptul că, Avemar influențează activitatea PARP doar în acele boli în care rata apoptozei a scăzut în mod patologic și invers în bolile (de exemplu unele sindroame hemato-oncologice) în care rata apoptozei a crescut în mod patologic Avemar scade măsura apoptozei. Fundalul molecular al acestui efect „integrativ”, „de menținere a homeostaziei” nu a fost încă explorat.

1.3. Stimularea activității celulelor antitumorale natural killer-NK

În urma tratamentului cu Avemar scade chiar cu 90% concentrația moleculelor principalului complex de histocompatibilitate-I (MHC I), astfel celulele tumorale devin ținta celulelor natural killer. Avemar nu influențează nivelul antigenic MHC-I al celulelor sănătoase.

Răspunsul imun natural al organismului se bazează pe imunitatea „celulară”. Răspunsul imun celular antitumoral primar este legat de activitatea celulelor NK. Activitatea acestor celule este stimulată de concentrația scăzută a antigenelor MHC I. Altfel spus, NK nu atacă celula care are pe suprafață concentrație crescută de antigene MHC I., și chiar aceasta este tehnica de scăparea a celulelor tumorale: ei stimulează sinteza de MHC I (upregulation de MHC I a celulelor tumorale), astfel se „deghizează”, se ascund de celulele NK.

Avemar inhibă semnificativ celulele tumorale în sinteza de MHC I, astfel ele pot fi prinse de celulele NK. Acest mecanism poate explica parțial efectul antimetastatic al produsului Avemar.



1.4. Inducția expresiei moleculei de adeziune intracelulară (CD54, ICAM-1)

Avemar în sine stimulează semnificativ sinteza moleculelor ICAM-1 tumorale intraarterial și acest efect este sinergic cu efectul asemănător al factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α). Celălalt „element de bază” în răspunsul imun natural antitumoral este legat de funcționarea macrofagelor. Citokinin sintetizat de macrofage, TNF- α atât în mod direct (prin inducție de apoptoză, sinteză a radicalilor liberi de oxigen), cât și în mod indirect (inhibarea vascularizației tumorale, stimularea altor reacții celulare antitumorale) este capabil de a distruge celulele tumorale. Pentru a desfășura această activitate antitumorală, macrofagele trebuie să ajungă în apropierea celulelor tumorale, cu ajutorul circulației respectiv prin migrarea lor în afara pereților vaselor. ICAM-1 este proteina care ajută trecerea limfocitelor prin pereții vasculari respectiv migrarea în țesutul țintă. O tumoare la mărimea de 1 mm³ începe să-și dezvolte intensiv vascularizația proprie (angiogeneză tumorală). Vasele proprii tumorale nu posedă sau posedă în cantitate minimă ICAM-1. Aceasta este una dintre cele mai specifice tehnici de scăpare (escape) a tumorilor maligne. Astfel, organismul stimulează în zadar elementele celulare a răspunsului imun, acestea nu pot trece pereții vasculari tumorali să ajungă în apropierea celulelor tumorale („în apropiere de țintă”) ca să le distrugă. Avemar stimulează în mod dublu (în sine și prin stimularea producției de TNF- α în macrofage) sinteza ICAM-1 în vasele tumorale și ajută astfel celulele sistemului imunitar de a ajunge la celulele tumorale.

1.5. Inhibiția ciclooxygenazelor (COX)

Avemar inhibă semnificativ expresia genelor care codifică enzimele COX-1 și COX-2. Astfel se explica efectul puternic antiinflamator al produsului Avemar, de asemenea acest mecanism poate explica în parte efectul preventiv în cancer de colon demonstrat prin experimente cu animale.