

# Akt enzim: új terápiás célpont rákban és cukorbetegségben?

CSEH ÁRON DR.<sup>1</sup> ■ SZEBENI BEÁTA DR.<sup>2</sup> ■ SZALAY BALÁZS DR.<sup>1</sup>  
VÁSÁRHELYI BARNA DR.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest

A megváltozott sejthalál (apoptózis) számos betegség kialakulásában és progressiójában központi szerepet játszik. Az apoptózist reguláló fehérjék lehetséges terápiás célpontok, ezek egyik tagja az Akt enzim. Az Akt enzim a legtöbb sejtben jelen van. Növekedési faktorok és inzulin, valamint környezeti hatások, így oxigéntenzió-változás és magas hőmérséklet hatására aktiválódik. Az Akt a sejtek metabolizmusában és túlélésében játszik szerepet. Egyes betegcsoportokban az Akt megváltozott működése figyelhető meg. Számos rosszindulatú daganatban, így prosztatá-, emlő-, vastagbél- és hasnyálmirigyrákban, valamint rosszindulatú hematológiai betegségekben az Akt túlműködését igazolták. Diabétesben egyrészt a béta-sejt-pusztulásban játszik szerepet, másrészt a sejtek inzulinszenzitivitását is befolyásolja. Több kutatási eredmény azt is bebizonyította, hogy a már forgalmazott gyógyszerek egy részének, így a statinoknak, tiazolidindionoknak és az ACE-gátlóknak egyaránt van Akt-moduláló hatása. Jelenleg kutatások folynak olyan Akt-gátlók kifejlesztésére, amelyek a kemoterápia hatékonyságát segíthetik. A perifozin és a triciribin két olyan, fázis I–II. stádiumban lévő Akt-gátló, amely kombinációban adva növelheti emlőrákban, petefészekrákban, gastrointestinális stromatumorokban, szarkómákban, karcinómákban és hematológiai daganatokban a túlélési idő hosszát.

**Kulcsszavak:** Akt, rák, cukorbetegség

## Akt enzyme: new therapeutic target in cancer and diabetes?

Alteration of apoptotic processes plays a central role in the development and progression of several chronic disorders. Proteins responsible for the regulation of apoptosis are therapeutic targets; these include the Akt enzyme. Akt enzyme is expressed in most cell types. Akt activation is regulated by growth factors, insulin, and also environmental factors as altered oxygen tension and high temperature. Akt is a central regulator of cellular metabolism and survival. Akt function is reportedly altered in some disorders. An increased activity of Akt has been described in prostate, breast, colon, and pancreatic cancer, as well as in hematological malignancies. Akt is also a factor in the pathomechanism of diabetes as it determines beta-cell apoptosis of Langerhans islets and insulin sensitivity of the cells. Several studies revealed that some of the marketed drugs including statins, thiazolidinediones and ACE inhibitors modulate Akt activity. There are efforts to develop specific Akt inhibitors that may improve the efficacy of chemotherapy. Triciribine and perifosine are two Akt inhibitors in developmental phase 1 and 2 that may improve survival in breast cancer, pancreas cancer, gastrointestinal stroma tumor, sarcoma and melanoma, and in hematological malignancy.

**Keywords:** Akt, cancer, diabetes

(Beérkezett: 2008. december 15.; elfogadva: 2009. január 12.)

### Rövidítések

GSK3 = glikogénszintáz-kináz-3; mTOR = mammalian target of rapamycin; PKB = proteinkináz B (Akt)

A kontrollálatlan sejtszaporodás számos kórképben, így daganatokban és autoimmun betegségekben központi szerepet játszik. Ennek egyik oka a sejthalált (apoptózist) gátló folyamatok zavara. Az utóbbi évek kutatásai alapján az apoptózis gyógyszeres befolyásolása fontos táma-

dáspont lehet ezekben a kórképekben. Az egyik potenciális terápiás célpont az Akt (PKB) fehérje, amelyről nemrég bebizonyosodott, hogy humán sejtekben fontos szerepet játszik az apoptózis szabályozásában, a sejtek túlélésében és az inzulin-jelátvitelben [1]. Lehetséges kóroki szerepe elsősorban rosszindulatú daganatokban, valamint 1-es és 2-es típusú diabéteszben ismert. A jelen összefoglaló célja az Akt fehérjék bemutatása, az Akt-aktivitás modulálásának lehetséges patológiai és terápiás vonatkozásainak ismertetése.

## Az Akt molekula

### Szerkezet, izoformák

Az Akt a citoplazmában elhelyezkedő szerin/treonin kináz. Egy konzervatív részt, egy centrális kinázrészt és egy regulátoros domént tartalmaz [2]. A konzervatív domén felelős a sejtmembránhoz való közel kerüléséhez, ami az Akt aktiválódásának a feltétele. Az Akt teljes mértékű aktiválódásához a kinázdomén és a regulátoros rész foszforilációja szükséges. Az aktív foszfo-Akt számos célpontmolekula foszforilációjával azok aktiválására vagy gátlására képes.

Az Akt családnak emberben három izoformája van: Akt1 (PKB $\alpha$ ), Akt2 (PKB $\beta$ ) és Akt3 (PKB $\gamma$ ) molekulák, amelyeket a 14q32, a 19q13 és a 1q44 kromoszómán lévő gének kódolnak. Ezek szövetspecifikus módon expresszálódnak [3]. Az Akt1 hiánya a legtöbb szerv csökkent méretével, az Akt2 hiánya csökkent glükóztoleranciával, az Akt3 hiánya pedig az agy méretének csökkenésével jár.

### Az Akt aktiválódása

Az Akt-aktivációt közvetlenül, illetve jelátviteli útvonalakon keresztül szabályozza a sejt. A közvetlen Akt-reguláló molekulák egy része az Akt aktivitását fokozza (aktin, Erk1/2, Ft1, Grb10, Hsp90, Hsp27, Jip1, Posh,

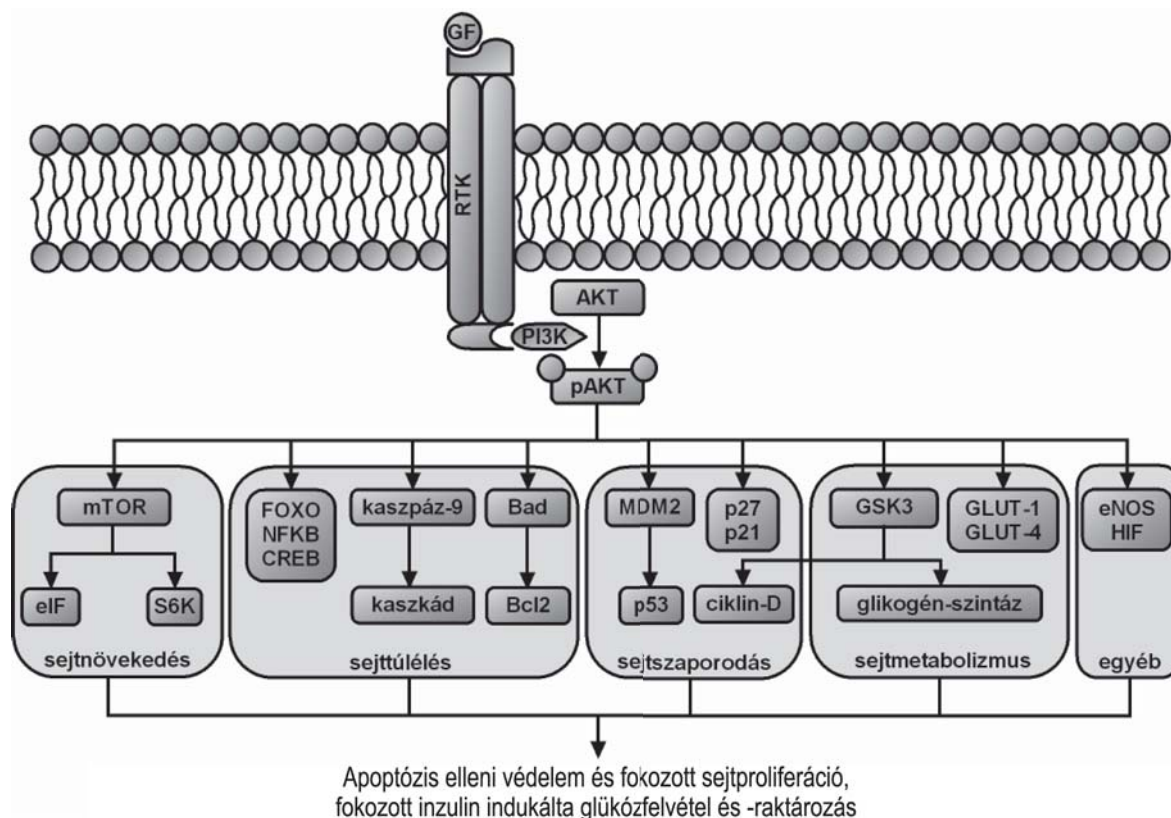
Tcl1), más részük gátolja (karboxil-terminális-modulátor protein, keratin K10, Trb3) [4].

Az Akt aktiválódását számos hatás szabályozhatja legfőképp a foszfatidilinozitol 3-kináz (PI3K) jelátviteli útvonalon (például növekedési faktorok, interleukinek), amely útvonalat a foszfatáz és tenzin homológ tumor-suppresszor (PTEN) képes gátolni. Ezenkívül a proteinkináz A (például cAMP-szint-növelő szerek, így az izoproterenol; foszfatázgátlók, az okadánsav) és a G-protein-kapcsolt receptorok (például opiátok, karbakol) is befolyásolják. Számos egyéb hatás is fokozza az Akt működését (például hypoxia, nitroprusszid-nátrium, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, anti-Fas antitestek, TNF- $\alpha$ , kadmium, fizikai aktivitás, hőhatás, dohányfüst) (1. ábra).

## Az Akt sejtélettani szerepe

### Apoptózis

Az Akt több ponton fejti ki apoptózisellenes hatását. Fokozza a sejtek túlélését, mivel gátolja a proapoptotikus molekulákat és folyamatokat [4], illetve az antiapoptotikus fehérjegátló fehérjék működését (például Bad, Bcl2). Ezenkívül csökkenti az apoptózis mitokondriális útvonalában szereplő kaszpázok enzimátikus hatását (például kaszpáz-9). Az apoptózis sebességét is befolyásolja az azt meghatározó transzkripciós faktorok révén (például NF $\kappa$ B, MDM2, FOXO, CREB).



1. ábra | Példa az Akt növekedési faktorok (GF) általi aktivációjára receptor tirozinkinázon keresztül (RTK). A további magyarázatokat lásd a szövegben

### Sejtnövekedés

Az Akt egyik legfontosabb funkciója a sejtnövekedés fenntartása. Ezt elsősorban az mTOR komplex közvetlen aktiválása, másrészt expressziója fokozása révén hozza létre. Az mTOR komplex központi szerepet játszik a fehérjeátírás megindításában és a riboszómaképződésben. (Az mTOR inhibitorok, így a rapamicin is, az Akt-útvonalon keresztül fejtik ki daganatellenes hatásukat.) Az mTOR komplex mellett egyéb, a sejtnövekedést meghatározó molekulákra is hat az Akt [például S6-kináz (S6K), eukaryotainiciációs faktor (eIF)] [5].

### Sejtszaporodás

A sejt túlélését és szaporodását az Akt a génátírást szabályozó kulcsfontosságú transzkripció faktorok (például p21, p27, MDM2) foszforilációja révén szabályozza. Emellett a GSK3-ra hatva regulálja a sejtciklust (a GSK3 a ciklin-D aktiválásában vesz részt). A sejtciklus szabályozásában részt vevő molekulákat indirekt módon, az mTOR komplex aktiválása révén is befolyásolja. Az Akt a sejtciklus egyéb fázisában is szerepet játszhat, így a G2/M fázisban is. Az Akt-aktiváció a mitózis végigvitelét biztosítja DNS-károsodás esetén is, a DNS-károsodást ellenőrző kinázok foszforilálása révén.

### Sejtmigráció és -invázió

Az Akt sejt motilitásban, metasztázisképzésben betöltött szerepe izoforma-specifikus [6]. Az Akt2 stimulálja az emlőrák sejtek motilitását, fokozva az áttétek kockázatát. Ezzel szemben az Akt1 migrációgátló hatásúnak bizonyult. Ezek a különbségek azért fontosak, mert ezek alapján az Akt-izoformák terápiás célpontot jelenthetnek áttétes daganatoknál.

### Angiogenezis

Az Akt az angiogenezisben is szerepet játszik. Endothelialis sejtekben az Akt mediálta PI3K-útvonal a vascularis endothelialis növekedési faktor hatásait közvetíti, ez az angiogenetikus vegyület az endothelsejtek túlélésében, növekedésében, proliferációjában és az angiogenezisben játszik fontos szerepet. Az endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS) foszforilálása révén az Akt hatásaként fokozott az NO-termelődés, és ez vasodilatációhoz, vascularis remodellinghez és érképződéshez vezet. A hypoxia indukálta transzkripció faktor-1 (HIF1) expresszióját is befolyásolja az Akt, és így szintén a sejttúlélést segíti elő.

### Sejtmetabolizmus

Az Akt markáns hatást fejt ki a sejtanyagcsere intenzitására, az inzulin hatásaként létrejövő cukorfelvétel

és -raktározás egyik legfontosabb közvetítője [7]. A sejt glükózfelvételében szerepet játszó transzmembrán transzporterek [például glükóztranszporter-1 (GLUT-1), glükóztranszporter-4 (GLUT-4)] és a glükogénszintáz aktivitását egyaránt fokozza (a GSK3 gátlása révén). Ilyen irányú hatások elsősorban az Akt2-re jellemzők. Akt2-hiányos egerekben csökkent glükóztolerancia, hyperglykaemia, hyperinsulinaemia és *in vitro* glükóztárolási zavar figyelhető meg. Az inzulinrezisztencia kialakulásában pontos szerepe még nem ismert, de inzulinrezisztenciában és cukorbetegségben leírták a perifériás szövetek csökkent Akt-aktivitását. Ezenkívül leírták az Akt2 mutációját autoszomális domináns örök-lődésű inzulinrezisztenciában és cukorbetegségben szenvedő család tagjaiban. Az Akt a glükóz mellett az egyéb tápanyagok, így az aminosavak felvételét is befolyásolhatja. Az Akt a lipid sejtben belüli metabolizmusát is befolyásolja, a GSK3 gátlása révén ugyanis fokozza a lipid szintézist.

## Az Akt jelentősége a betegségekben

### Daganatos megbetegedések

Az Akt jelátviteli útvonal számos eleme kapcsolatot mutat a tumorgenezissel [8]. Az Akt-aktiváció fokozza a tumor sejt ciklusát, túlélését és invazivitását, fokozza a telomerázaktivitást és befolyásolja az angiogenezist. Újabban vastagbélráksejtekkel végzett vizsgálatok leírták, hogy az Akt-aktiváció kromoszomális instabilitást is okoz.

Roszzindulatú daganatokban az Akt-izoformák aránya és expressziója egyaránt megváltozik, aminek eredményeként az Akt aktivitása is változik. Az Akt lehetséges onkogén szerepét felvető első közlemény az Akt1 gén fokozott expressziójáról számolt be gyomorrákban, de azóta több más daganattípusban is magasabb Akt-szinteket találtak. Az Akt-izoformákat kódoló gének eltérő módon expresszálódnak az egyes daganatokban; petefészek-, hasnyálmirigy-, gyomor- és emlőrák esetén az Akt2, hormonindependens petefészek- és prosztatatarákban az Akt3 gének expressziója fokozott.

A fokozott génexpresszió mellett a fehérjeszintek és az Akt-aktivitás is fokozott az egyes daganatos kórképekben (így prostata-, tüdő-, petefészek-, emlő-, hasnyálmirigy-, endometrium-, pajzsmirigy-, fej-nyaki, veserák; glioblastoma multiforme, myeloma multiplex és akut limfoid leukémia esetén). Az aktivált Akt fehérjék aránya több esetben a betegség súlyosbodását vagy a rosszabb prognózist jelezte. Az izoformák közül az emlő- és petefészekrákos esetek 40%-ában, míg a prosztatatarákos esetek több mint 50%-ában az Akt1 fokozott kinázaktivitását írták le; az ilyen esetek 78%-a súlyosabb stádiumú volt. Magas foszfo-Akt2-expresszió a petefészek- és prosztatatarákok 30-40%-ában figyelhető meg. A foszfo-Akt3-szintek ösztrogénreceptor-deficiens emlőrákokban és androgéninszenzitív prosztatatarák-sejtvo-

nalakban magasabbak. A magas foszfo-Akt-szintek prognosztikus értékűek lehetnek, jelezhetik a sugár- és kemoterápiával szembeni rezisztenciát.

### 1-es és 2-es típusú cukorbetegség

Mind az 1-es, mind a 2-es típusú cukorbetegségben felvetődik az Akt szerepe [9]. A 2-es típusú diabéteszben relatív inzulinhiány áll fenn. Elhízás esetén fokozódik a szervezet inzulinszüksége (döntően azért, mert a sejtek inzulin iránti érzékenysége csökken), és ezt a szervezet kompenzálja. Ha ez sikertelen, csökkent glükóztolerancia, majd 2-es típusú cukorbetegség következik be.

A folyamatban az inzulinrezisztencia, illetve a béta-sejt-pusztulás döntő jelentőségű. Mindkettőben szerepet játszhat az Akt, amely egyrészt az inzulin-jelátvitel szempontjából központi jelentőségű, másrészt a béta-sejt-túlélést is meghatározza.

Az inzulin-jelátvitel tekintetében a fokozott Akt-aktivitás előnyös lehet. Hasonlóképpen az 1-es típusú diabéteszben, valamint a 2-es típusú diabétesz későbbi szakában fellépő béta-sejt-pusztulást is meg lehetne előzni az Akt fokozott aktivitásával. Egyre több adat mutatja azt is, hogy a diabéteszes nephropathiában is központi szerepe lehet a csökkent Akt-aktivitásnak. Az Akt-aktivitás fokozása mint terápiás célpont a lehetséges onkogenetikus mellékhatások miatt egyelőre mégsem vetődött fel. (Ráadásul más diabéteszes szövödmény, így a retinopathia esetén a fokozott Akt-aktivitás hozzájárul az ellenőrizetlen sejtproliferációhoz.)

## Terápiás jelentőség

### Daganatellenes terápia

Az Akt a rákellenes vizsgálatok egyik lehetséges terápiás célpontja [10]. Preklinikai vizsgálatok szerint az Akt direkt gátlásával pusztulnak a rákos sejtek, az indukált apoptózis miatt. Ezenkívül a kemo- és sugárterápiára adott válasz *in vitro* és *in vivo* is fokozódott. Az eddigi adatok alapján az Akt-inhibitorok nem önmagukban, hanem az eddig használt kemoterapeutikumokkal kombinálva és elsősorban foszfo-Akt-pozitivitást mutató tumorokban lehetnek hatásosak [11].

Az inhibitorok között már fázis II. vizsgálati stádiumban lévő szerek is léteznek, bár befejezett és kiértékelt vizsgálatok egyelőre csak önmagukban alkalmazták ezeket, és így kevés az eredmény. Az Akt foszforilációját gátló triciribin önmagában vagy egyéb daganatellenes szerrel kombinálva kemoterápiára rezisztens emlőrák, petefészekrák és szarkóma esetén fokozta az apoptózist. Fázis II. vizsgálatokban *Feun és mtsai* [12] 21 méhnyakrákos betegből 1-ben értek el teljes stabilizációt, másikban részleges, de hypocalcaemiás mellékhatás miatt abbahagyták az adagolást. *Hoffmann és mtsai* [13] 14 metasztatikus emlőrákos páciensből 1-ben értek el teljes

stabilizációt, de a dózis emelésével súlyos mellékhatásokat tapasztaltak.

A konzervatív domént gátló perifozin önmagában vagy más kemoterapeutikummal kombinálva gastrointestinalis stromatumorokban, szarkómákban, karcinómákban és hematológiai daganatokban a tumor regresszióját, illetve a betegség stabilizációját váltotta ki, döntően gastrointestinalis mellékhatások előfordulása mellett. *Ernst és mtsai* [14] 14 metasztatikus melanomás esetből 3-ban a progresszió megállását érték el. *Posadas és mtsai* [15] vizsgálatában 19 hormonfüggetlen prosztatarákos betegben a PSA-szint csökkenése nem volt több, mint 50%. *Knowling és mtsai* [16] lágyszarkómában 15 esetből 4-ben érték el átmeneti stabilizációt. *Argiris és mtsai* [17] 19 metasztatikus fej-nyaki tumoros betegnél 1 esetben értek el stabilizációt. *Bailey és mtsai* [18] 23 betegnél, akinek lágyszarkómája volt, 1 esetben értek el teljes stabilizációt, és 22%-ban 3, míg 9%-ban 6 hónapos progressziómentességet.

Az ATP-kötő régiót gátló szerek közül az A-443654 bizonyult a legszelektívebbnek az Akt-ra, és hatásosan gátolta az Akt-dependens tumorok növekedését *in vivo*. Az mTOR komplexet gátló rapamicinnel kombinálva fokozott hatékonyságot mutatott, de mellékhatásai közül jelentősek a glükózanyagcserét befolyásolók.

Az Akt-inhibitorok mellékhatásai között a legfontosabb ugyanis a glükózhomeosztázist befolyásoló hatásuk lehet, ez az Akt2 gátlásával függhet össze. Az izoforma-specifikus gátlószerek használatakor ezért kedvezőbb a mellékhatásprofil. Már léteznek izoforma-specifikus Akt-gátló szerek (pirazinonok), bár ezek hatékonysága elmarad az aspecifikus inhibitorokétól. A fenti eredmények alapján az újabb fázis I-es és II-es vizsgálatok már az Akt-inhibitorok kombinációjában való alkalmazását kutatják különféle daganattípusokban.

### Az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség kezelése

Az Akt jelentősége az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség terápiájában sokkal kevésbé egyértelmű, mint a daganatos betegségek esetében. Az Akt aktivitásának és expressziójának változásait vizsgálva azt találták, hogy mind 1-es, mind 2-es típusban eltérések mutatkoznak, de nagyban függenek a változások az adott sejt típusától is.

Elméletileg az Akt aktiválása az 1-es típusú diabétesz alapjául szolgáló béta-sejt-pusztulás kivédésében, és így a 2-es típust is jellemző béta-sejt-deficienciában lehet előnyös – erre azonban a karcinogén hatás lehetősége miatt külön nem fejlesztenek gyógyszert. Ugyanakkor már több, diabéteszes betegeknek is széles körben alkalmazott szerről derült ki, hogy befolyásolják az Akt aktivitását.

A hypercholesterinaemia kezelésében alkalmazott 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim A (HMGCoA) redukciós gátló statinokról ismert, hogy lipidszintcsökkentő hatásukon túl egyéb jótékony, úgynevezett pleiotrop ha-



tással is rendelkeznek [19]. A statinok Akt-ra gyakorolt gátló- vagy aktiválóhatásáról ellentmondó cikkek jelentek meg, ennek oka az lehet, hogy alacsonyabb dózisban a statinok Akt-aktiváló hatással rendelkeznek, míg magasabb dózisban inkább gátlóhatásának bizonyultak. Adott dózisban tehát részben NO-dependens, részben attól független úton proangiogenetikus és antitrombotikus hatásúak, és a kezelt betegekben kisebb valószínűséggel alakul ki 2-es típusú diabétesz, mint a nem kezeltben. Ismert a fent említettek alapján, hogy ha az Akt a béta-sejtekben fokozottan expresszálódik, akkor nő a béta-sejtek mérete és össztömege, és ezáltal javul a glükóztolerancia, az inzulintermelés és a diabétesz kialakulásával szembeni ellenálló képesség. Az Akt-aktiváció kártékony mellékhatásaként esetleg létrejövő tumorserkentő hatásról elmondható, hogy az eddigi vizsgálatok nem találtak egyértelmű összefüggést a statinkezelés és a rákos betegségek kialakulása között, sőt több adat éppen ellenkezőleg, a statinok rákellenes hatására utal [20]. Mindemellett a statinokról feltételezhető, hogy a T-sejtes válasz gátlása révén gyulladáscsökkentő immunmoduláns hatásúak, ami szintén jótékony hatású lehet az adott betegségben [21].

A tiazolidindionok (TZD) az antidiabetikus és potenciálisan vazóaktív vegyületek egy másik csoportja, amelyek a peroxiszómaproliferátor-aktiváló receptor- $\gamma$  agonistájaként fokozzák az Akt aktivitását. Ezen gyógyszerek adása elsősorban a kifejezetten túlsúlyos 2-es típusú diabéteszes betegeknek ajánlott a diabétesz kezdeti stádiumában. Endothelsejtekben tartós TZD-kezelés Akt mediálta úton az eNOS foszforilációjához vezet, és így fokozza az NO-produkciót, ugyanakkor gátolja az endothelsejtek leptin indukálta sejt migrációját. Ezek alapján a TZD-k sejt-specifikusan befolyásolják az Akt-ot, ami a 2-es típusú diabéteszben kifejezetten előnyösnek bizonyulhat.

Az angiotenzinkonvertálóenzim- (ACE-) gátló antihipertenzív szereknek számos előnyös cardiovascularis tulajdonsága ismert már. Ezeket az eddigi eredmények alapján részben okozhatja Akt-aktiváló hatásuk, amellyel fokozhatják az NO-termelést, illetve direkt stimulálhatják az inzulin-jelátvitelt [22].

## Következtetés

Az Akt jelentősége számos betegségben felmerült már, így daganatos kórképekben, 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben, egyéb autoimmun kórképekben [23], szki-zofréniában [24], infekciókban [25]. Az Akt szerepe egyelőre a daganatos kórképekben tűnik egyértelműnek. Az Akt gátlásával újabb, az eddigi adatok alapján főleg kiegészítő, illetve a kemoterápiákra rezisztens esetek megoldására alkalmas terápiás célpontot találtak. Az Akt gátlása nemcsak a daganatok méretének csökkenését és a daganatos sejtek szaporodásának gátlását okozhatja, hanem a metasztatizálást is visszaszoríthatja. Az Akt-túlműködést mutató daganattípusok kifejezetten ered-

ményes kezelését jelentheti az Akt gátlása, mivel így kapcsolható a tumoros sejtek apoptózis elleni védelme.

Az Akt szerepe az 1-es és 2-es típusú diabéteszben még kétséges, az eltérő adatok alapján úgy tűnik, mind a cukorbetegség típusától, mind az adott sejt típusától függ, hogy az Akt aktiválódása vagy gátlódása okozza-e a diabéteszre jellemző zavart. Több adat utal arra, hogy ezekben a betegségekben az Akt aktiválása előnyösen befolyásolhatja a vércukorszint csökkentését, illetve megvédheti a béta-sejt-tömeg elvesztésétől a kezelt beteget. Ugyanakkor az Akt aktivitásának előzőekben elmondottakból fakadó onkogenetikus mellékhatásaitól joggal tarthatunk. Erre a megoldást a lokális és izoforma-specifikus alkalmazás jelenthetné.

Számos terápiás céllal fejlesztett, fázis II. vizsgálatban szereplő antitumor-hatású inhibitor létezik már. Az eredmények alapján joggal várható, hogy a közeljövőben az Akt-ot célzó további készítmények kerülnek kifejlesztésre és remélhetőleg minél hamarabb a klinikai kipróbálás stádiumába.

## Köszönetnyilvánítás

A munka elvégzését a Nemzetközi Visegrádi Alap támogatta.

## Irodalom

- [1] Manning, B. D., Cantley, L. C.: AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*, 2007, 129, 1261–1274.
- [2] Song, G., Ouyang, G., Bao, S.: The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *J. Cell. Mol. Med.*, 2005, 9, 59–71.
- [3] Bellacosa, A., Testa, J. R., Moore, R. és *mtsai*: A portrait of AKT kinases: human cancer and animal models depict a family with strong individualities. *Cancer Biol. Ther.*, 2004, 3, 268–275.
- [4] Datta, S. R., Brunet, A., Greenberg, M. E.: Cellular survival: a play in three Acts. *Genes Dev.*, 1999, 13, 2905–2927.
- [5] Dann, S. G., Selvaraj, A., Thomas, G.: mTOR complex1-S6K1 signaling: at the crossroads of obesity, diabetes and cancer. *Trends Mol. Med.*, 2007, 13, 252–259.
- [6] Stambolic, V., Woodgett, J. R.: Functional distinctions of protein kinase B/Akt isoforms defined by their influence on cell migration. *Trends Cell. Biol.*, 2006, 16, 461–466.
- [7] Zdychová, J., Komers, R.: Emerging role of Akt kinase/protein kinase B signaling in pathophysiology of diabetes and its complications. *Physiol. Res.*, 2005, 54, 1–16.
- [8] Nicholson, K. M., Anderson, N. G.: The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy. *Cell. Signal.*, 2002, 14, 381–395.
- [9] Elghazi, L., Balcazar, N., Bernal-Mizrachi, E.: Emerging role of protein kinase B/Akt signaling in pancreatic beta-cell mass and function. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2006, 38, 157–163.
- [10] LoPiccolo, J., Granville, C. A., Gills, J. J. és *mtsai*: Targeting Akt in cancer therapy. *Anticancer Drugs*, 2007, 18, 861–874.
- [11] Crowell, J. A., Steele, V. E., Fay, J. R.: Targeting the AKT protein kinase for cancer chemoprevention. *Mol. Cancer Ther.*, 2007, 6, 2139–2148.
- [12] Feun, L. G., Blessing, J. A., Barrett, R. J. és *mtsai*: A phase II trial of tricyclic nucleoside phosphate in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1993, 16, 506–508.
- [13] Hoffman, K., Holmes, F. A., Fraschini, G. és *mtsai*: Phase I–II study: tricyclic nucleoside phosphate for metastatic

- breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1996, 37, 254–258.
- [14] *Ernst, D. S., Eisenbauer, E., Wainman, N. és mtsai*: Phase II study of perifosine in previously untreated patients with metastatic melanoma. *Invest. New Drugs*, 2005, 23, 569–575.
- [15] *Posadas, E. M., Gulley, J., Arlen, P. M. és mtsai*: A phase II study of perifosine in androgen independent prostate cancer. *Cancer Biol. Ther.*, 2005, 4, 1133–1137.
- [16] *Knowling, M., Blackstein, M., Tozer, R. és mtsai*: A phase II study of perifosine (D-21226) in patients with previously untreated metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial. *Invest. New Drugs*, 2006, 24, 435–439.
- [17] *Argiris, A., Cohen, E., Karrison, T. és mtsai*: A phase II trial of perifosine, an oral alkylphospholipid, in recurrent or metastatic head and neck cancer. *Cancer Biol. Ther.*, 2006, 5, 766–770.
- [18] *Bailey, H. H., Mahoney, M. R., Ettinger, D. S. és mtsai*: Phase II study of daily oral perifosine in patients with advanced soft tissue sarcoma. *Cancer*, 2006, 107, 2462–2467.
- [19] *Skaletz-Rorowski, A., Walsh, K.*: Statin therapy and angiogenesis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2003, 14, 599–603.
- [20] *Solomon, K. R., Freeman, M. R.*: Do the cholesterol-lowering properties of statins affect cancer risk? *Trends Endocrinol. Metab.*, 2008, 19, 113–121.
- [21] *Kwak, B. R., Mulhaupt, F., Mach, F.*: Atherosclerosis: anti-inflammatory and immunomodulatory activities of statins. *Autoimmun. Rev.*, 2003, 2, 332–338.
- [22] *Tabbi-Anneni, I., Buchanan, J., Cooksey, R. C. és mtsai*: Captopril normalizes insulin signaling and insulin-regulated substrate metabolism in obese (ob/ob) mouse hearts. *Endocrinology*, 2008, 149, 4043–4050.
- [23] *Patel, R. K., Mohan, C.*: PI3K/AKT signaling and systemic autoimmunity. *Immunol. Res.*, 2005, 31, 47–55.
- [24] *Kalkman, H. O.*: The role of the phosphatidylinositide 3-kinase-protein kinase B pathway in schizophrenia. *Pharmacol. Ther.*, 2006, 110, 117–134.
- [25] *Cooray, S.*: The pivotal role of phosphatidylinositol 3-kinase-Akt signal transduction in virus survival. *J. Gen. Virol.*, 2004, 85, 1065–1076.

(Cseh Áron dr.,  
Budapest, Bókay u. 54., 1083  
e-mail: cseharon@gmail.com)

**Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Ártámogatási Főosztálya** pályázatot hirdet **orvosszakmai főosztályvezető-helyettes** pozícióra. A pályázat nyertese irányítja az orvosszakmai elemző és szakértő csapatot, felelős a szakmai szempontok érvényesítéséért, a nemzetközi kapcsolattartásért, a finanszírozási javaslatok kidolgozásáért, a beérkező támogatási kérelmek szakmai bírálatáért.

**Pályázati feltételek:** magyar állampolgárság,  
orvosi diploma,  
angol nyelvtudás

**Előnyt jelent:** vezetői készségek,  
egészségügyi technológiaértékeléssel, orvosi evidenciák feldolgozásával  
kapcsolatos tapasztalat

A pályázat részletei a [www.oep.hu/állás](http://www.oep.hu/állás) oldalon érhetőek el.

**L.I.F.E. SYSTEM** biorezonanciás diagnosztikai és kezelő készülék  
beépített MCC-programokkal (két készülék egyben!),  
hordozható kivitelben, asztali számítógéppel és lappal együtt, kompletten,  
számlával, értékének 1/3-áért, 12 000 \$-ért sürgősen eladó.

Telefon: 06-70/592-9669