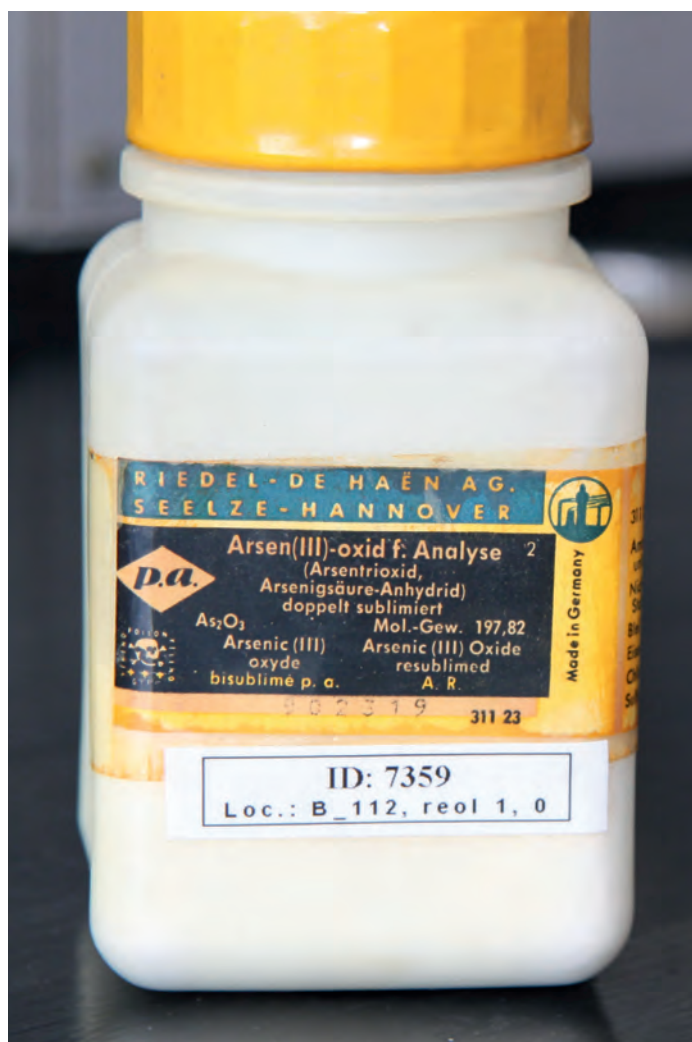


Arsenik dræber og helbreder

En undertype af leukæmi behandles med en blanding af arsenik og retinsyre med godt resultat

Af Carsten Christophersen, carsten@techmedia.dk

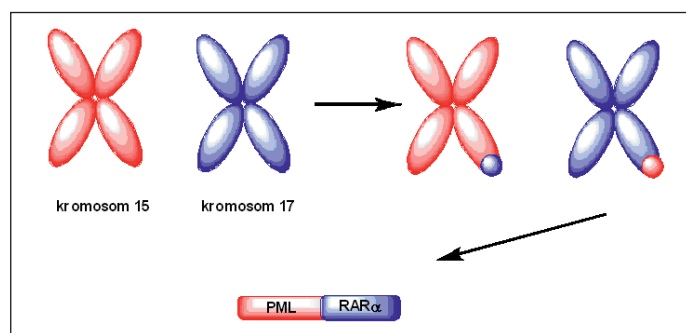


En dåse dobbeltsublimeret arsenik eller rottekrudt som denne indeholder nok til at udrydde et betragteligt antal rotter (LD₅₀ omkring 15 mg/kg), men også nok til at behandle alle tilfælde af akut promyelocytisk leukæmi her i landet. Foto: Carsten Christophersen, 2010.

Halvdelen af de næsten 160 mio. indbyggere i Bangladesh har antagelig været udsat for arsenik i drikkevandet. Mange millioner risikerer en tidlig død som følge af forgiftning. Arsenik er imidlertid ikke kun en dødelig gift. Den optræder også som livsvigtig medicin, når det gælder den sjældne sygdom akut promyelocytisk leukæmi. Her stiger overlevelsen til ~90 % ved behandling med As₂O₃.

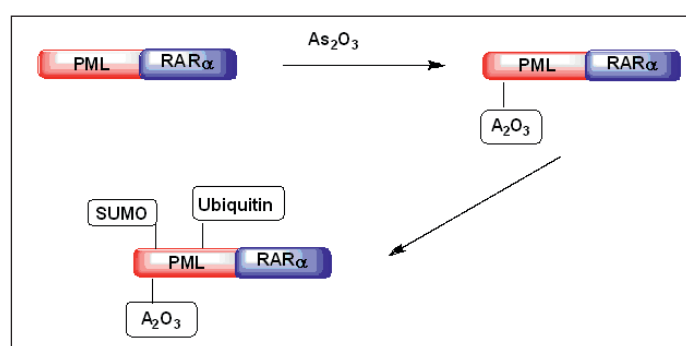
Blandingsproteinet PML-RAR α

To proteiner - promyelocytisk leukæmi protein (PML) og Retinoic Acid Receptor α (RAR α) kodes af gener på kromosomer-



Ved en translokation bytter et stykke DNA fra kromosom 15 plads med et stykke fra kromosom 17. Det protein, der dannes ud fra det nye gen, er en hybrid, der både indeholder en del af det oprindelige protein fra kromosom 15 og en del fra kromosom 17.

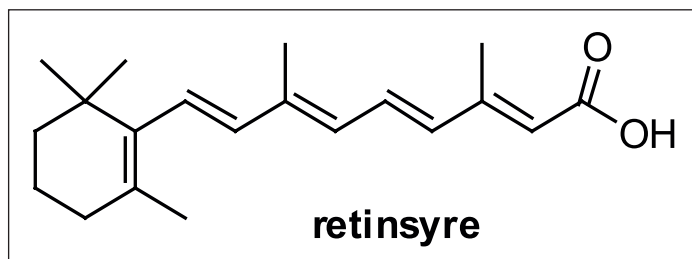
ne 15 og 17. Ved gentranslokation, ombytning af dele af gener, dannes et nyt gen, som koder for et blandingsprotein, PML-RAR α . Det nye kræftprotein indeholder aminosyresekvenser fra både RAR α og PML. Det hindrer cellerne i at modnes, hvorved de undgår de normale reguleringssystemer og bliver sygelige. PML-RAR α , der findes i over 98% af kræftcellerne, er ansvarlig for sygdommens udvikling. Hvis blandingsproteinet fjernes, udvikles kræftlidelser ikke.



Hybridproteinet PML-RAR α mærkes med As₂O₃. Det resulterer i ubiquitiner og SUMOylering, der bevirker at proteinet nedbrydes.

Akut promyelocytisk leukæmi

Akut myelogen leukæmi (AML) er kræft i blod og knoglemarv. Hos voksne optræder undertypen akut promyelocytisk leukæmi (APL) i 5-8% af tilfældene. Sygdommen er karakteriseret ved, at kræftcellerne ikke modnes, men viser sig som promyelitiske celler med mange partikler - granula. Patienterne er gennemsnitlig omkring 40 år i modsætning til andre subtyper af AML, hvor gennemsnitsalderen er omkring 70 år. Ubehandlet APL er dødelig, og konventionel kemoterapi resulterer i mange tilbagefald. Der er en øget frekvens blandt latinamerikanere.



All trans-retinsyre dannes ved oxidation af retinol (vitamin-A).

Arsenik klæber på PML-RAR α

Både PML og PML-RAR α binder arsenik, hvilket resulterer i en oligomerisering. Så klumper proteinerne sig sammen til store komplekser, der fælder ud som partikler i cellerne. Hvordan arsenik mekanistisk inducerer denne sammenhobning er ukendt. PML indeholder en zinkfinger med thiolgrupper fra cysteinrester. Navnet skyldes, at strukturen danner kompleks med zinkioner, og det er her, reaktionen med arsenik sker. Når arsenik erstatter zink, ændrer proteinet struktur. Den ændrede sekundærstruktur fremmer reaktionen med ubiquitin og SUMO (Small Ubiquitin-related MOdifier), men mekanismen er ikke undersøgt nærmere. Ubiquitin er etiketten, der mærker protein-komplekserne som affald. Så går cellens effektive proteasomer i gang. De nedbryder og bortskaffer skraldet. I dette tilfælde kendes funktionen af SUMO ikke.

Retinsyre, der stammer fra oxideret vitamin A, har også virkning mod akut promyelitisk leukæmi og arsenikbehandlingen kombineres med retinsyrebehandling.

Arsenik mod sygdom

Arsenik og arsenikholdig plantemedicin har gennem tiderne været brugt til at behandle utallige lidelser, men har dokumenteret effekt mod infektioner og parasitinfektioner. I 1992 blev den traditionelle kinesiske medicin Ai-ling #1 brugt til behandling af promyelocytisk leukæmi med godt resultat. Den aktive ingrediens i Ai-ling #1 er arsenik.

Kilder

Arsenic Trioxide Controls the Fate of the PML-RAR α Oncoprotein by Directly Binding PML. X.-W. Zhang *et al.* *Science* 2010, Bind 328, Side 240-243.

Artikler om arsen:

Arsen neutraliserer selen, C. Christophersen *Dansk Kemi* 2002, Bind 83(3), side 43.

Bangladesh oplever verdens værste miljøkatastrofe, C. Christophersen *Dansk Kemi* 2002, Bind 83(3), side 42.

Arsen til frokost styrker helbredet, C. Christophersen *Dansk Kemi* 2002, Bind 83(4), side 6.

Arsenik og gamle kniplinger, C. Christophersen *Dansk Kemi* 2002, Bind 83(5), side 6.



Mød FOSS på FoodPharmaTech

Her kan du bl.a. se alle de mange fordele ved vores nye Kjeltec™ 8000 serie.

Blandt de mange nye funktioner begrænses eller elimineres den manuelle håndtering, som for eksempel:

- Automatisk tilsætning af vand
- Automatisk tømning af rør
- Automatisk rengøring af titreringskolben

foodpharmatech10

Mød os på stand M 9860

FOSS

Dedicated Analytical Solutions

Tel.: 70 20 33 80 www.foss.dk